



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Eduardo de Macedo Soares

**Nutrição hiperproteica em recém-nascidos com muito baixo peso e evolução
de índices antropométricos até a alta hospitalar: ensaio clínico
randomizado**

Rio de Janeiro

2015

Eduardo de Macedo Soares

Nutrição hiperproteica em recém-nascidos com muito baixo peso e evolução de índices antropométricos até a alta hospitalar: ensaio clínico randomizado

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. José Luiz Muniz Bandeira Duarte

Rio de Janeiro

2015

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

S676 Soares, Eduardo de Macedo.

Nutrição hiperproteica em recém-nascidos com muito baixo peso e evolução de índices antropométricos até a alta hospitalar: ensaio clínico randomizado / Eduardo de Macedo Soares. - 2015.

71 f.

Orientador: José Luiz Muniz Bandeira Duarte.

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Prematuros - Nutrição - Teses. 2. Recém-nascidos – Peso baixo - Teses. 3. Nutrição enteral - Teses. I. Duarte, José Luiz Muniz Bandeira. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 613.221-053.32

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

Assinatura

Data

Eduardo de Macedo Soares

Nutrição hiperproteica em recém-nascidos com muito baixo peso e evolução de índices antropométricos até a alta hospitalar: ensaio clínico randomizado

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 28 de setembro de 2015.

Orientador: Prof. Dr. José Luiz Muniz Bandeira Duarte
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Banca examinadora:

Prof^ª. Dra. Isabel Rey Madeira

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. Marcos Junqueira do Lago

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof^ª. Dra. Maria Elisabeth Lopes Moreira

Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro

2015

DEDICATÓRIA

Dedicado a todos aqueles que pesquisam e não se contentam com explicações superficiais, sabendo que a Ciência está em eterna evolução e paradigmas existem para serem quebrados.

AGRADECIMENTOS

À minha amada filha Clarice, para quem sempre devo ser exemplo.

Aos meus pais, Jorge e Schirla, por crerem que o estudo é sempre o maior bem que se pode deixar de herança aos filhos.

Ao meu irmão Pedro, pela amizade e ensinamentos estatísticos.

À Patrícia, por toda a revisão desse trabalho (desde a padronização ABNT até erros gramaticais), pelo apoio intelectual e por fazer me sentir o melhor homem do mundo. Você é o motivo de toda essa dissertação se concretizar. Obrigado por trazer de volta a luz onde somente reinavam as trevas. Te amo.

Aos amigos de profissão, em especial à Glória Bacelar, por sempre me forçar a continuar, mesmo quando as forças se esvaíam.

Ao meu orientador, Professor Bandeira, por toda a paciência nessa caminhada longa e árdua.

À Maria Helena e à Maura por todos os incentivos e ideias ao longo desses anos.

Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.

Charles Chaplin

RESUMO

SOARES, Eduardo de Macedo. *Nutrição hiperproteica em recém-nascidos com muito baixo peso e evolução de índices antropométricos até a alta hospitalar: ensaio clínico randomizado*. 2015. 71 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

Apesar de diversos estudos sobre nutrição de prematuros terem sido realizados, ainda não existe consenso sobre a melhor estratégia nutricional a ser adotada. Atualmente a taxa de crescimento dessa população não é semelhante àquela encontrada no ambiente intrauterino. O presente estudo tem por objetivo avaliar se o maior aporte proteico enteral durante a internação hospitalar promove melhora dos índices antropométricos na alta hospitalar. Realizou-se um ensaio clínico randomizado com 117 prematuros nascidos entre janeiro de 2009 e julho de 2013 com peso ≤ 1500 gramas e idade gestacional ≤ 32 semanas em uma unidade terciária de saúde, excluídos os nascidos com malformações graves, aferindo-se os índices antropométricos ao nascimento e na alta hospitalar. Randomizou-se os prematuros por meio de sorteio em dois grupos. O grupo 1 (n=53), foi submetido a um aporte proteico enteral diário de 4,5 gramas/kg/dia, enquanto o grupo 2 (n=64), recebeu 3,5 gramas/kg/dia. Avaliou-se se a nutrição enteral com aporte proteico maior que o comumente utilizado em unidades de terapia intensiva neonatais e também descrito na literatura, promove diferenças antropométricas na alta hospitalar. Na análise dos resultados, verificou-se diferença estatisticamente significativa para retorno ao peso de nascimento (p=0,02), crescimento de escore-Z em relação ao peso de nascimento (p=0,03) e crescimento escore-Z em relação ao comprimento de nascimento (p=0,02) quando comparados o grupo 1 ao 2. Não houve diferenças estatisticamente significativas nas incidências de enterocolite necrotizante (p=0,70, RR 0,88), déficit ponderal na alta (p=0,27, RR 0,70), restrição de crescimento na alta (p= 0,39, RR 0,82) e déficit de perímetro cefálico na alta (p=0,45, RR 0,67). Concluiu-se, apesar das limitações metodológicas do estudo, que os participantes do grupo 1 apresentaram menor decréscimo de escores-Z em relação ao peso de nascimento e ao comprimento de nascimento quando comparados ao grupo 2, além de necessidade de menor tempo para recuperação do peso de nascimento. Não houve diferença entre os grupos para tempo de internação hospitalar, assim como para intercorrências de interesse (enterocolite necrotizante, déficit ponderal na alta, restrição de crescimento na alta e déficit de perímetro cefálico na alta).

Palavras-chave: Prematuridade. Peso de nascimento muito baixo. Nutrição hiperproteica.

Nutrição agressiva. Crescimento extra-uterino restrito. Baixa estatura.

ABSTRACT

SOARES, Eduardo de Macedo. *Hyperproteic nutrition in very low birth weight newborn and evolution of anthropometric indices until hospital discharge: a randomized clinical trial.* 2015. 71 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

Although several studies on preterm nutrition have been conducted, there is no consensus about the best nutritional strategy to adopt. Currently the growth rate of this population is not similar on that found in the intrauterine environment. This study aims to assess whether the higher enteral protein intake during hospitalization promotes improvement of anthropometric indices in hospital discharge. We conducted a randomized clinical trial of 117 preterm infants born between January 2009 and July 2013 with weight ≤ 1500 grams and gestational age ≤ 32 weeks in a tertiary health care unit, excluding those born with serious defects, gauging their anthropometric measures at birth and at discharge. We randomized the preterms drawing into two groups. group 1 (n = 53) was subjected to a daily enteral protein intake of 4.5 grams of protein/ kg /day, while group 2 (n = 64) received 3.5 grams of protein / kg / day. We evaluated if the enteral nutrition with higher protein content than commonly used in neonatal intensive care units and also described in the literature, promotes anthropometric differences in hospital discharge. In the results analysis, we verified that there was a statistically significant difference for return to birth weight (p = 0.02), Z-score variation in relation to birth weight (p = 0.03) and Z-score variation over the length of birth (p = 0.02) when comparing groups 1 and 2. There were no statistically significant differences in the incidence of necrotizing enterocolitis (p = 0.70, RR 0.88), weight deficit at discharge (p = 0.27, RR 0.70), growth restriction at discharge (p = 0.39, RR 0.82) and deficit of head circumference at discharge (p = 0.45, RR 0.67). It was concluded, despite the methodological limitations of the study, that patients in group 1 had a lower decrease of Z-scores in relation to birth weight and length of birth when compared to group 2, and need less time to recover birth weight. There was no difference between groups for hospitalization time, as well as complications of interest (necrotizing enterocolitis, underweight high, growth restriction in discharge and deficit of cephalic circumference at discharge).

Keywords: Prematurity. Very low birth weight. Hyperproteic nutrition. Aggressive Nutrition.

Extrauterine restricted growth. Stunting.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1 –	Principais patologias dos recém-nascidos com muito baixo peso.....	18
Tabela 2 –	Protocolo de nutrição dos grupos 1, com aporte proteico enteral diário de 4,5 gramas/kg/dia, e 2, com aporte proteico enteral diário de 3,5 gramas/kg/dia.....	26
Figura 1 –	Fluxograma de alocação dos participantes no estudo	30
Tabela 3 –	Características demográficas e antropométricas expressas em média e desvio padrão ao início do estudo	31
Tabela 4 –	Comparação de resultados diretamente relacionados à nutrição durante internação hospitalar em média e desvio padrão	31
Tabela 5 –	Comparação entre os dois tipos de dieta oferecido aos grupos, expressa em número absoluto e percentual.....	31
Tabela 6 –	Características demográficas e antropométricas expressas em média e desvio padrão na alta hospitalar	32
Tabela 7 –	Comparação de participantes em que houve manutenção (ou ganho) dos escores-Z das variáveis antropométricas no período de internação hospitalar, em número absoluto e percentual.....	32
Gráfico 1 –	Dispersão entre escore-Z de peso de nascimento <i>versus</i> variação do escore-Z de peso de alta em comparação ao de nascimento	34
Gráfico 2 –	Dispersão entre escore-Z de comprimento de nascimento <i>versus</i> variação do escore-Z de comprimento de alta em comparação ao de nascimento ...	35
Gráfico 3 –	Dispersão entre escore-Z de perímetro cefálico de nascimento <i>versus</i> variação do escore-Z de perímetro cefálico de alta em comparação ao de nascimento	36
Tabela 8 –	Comparação entre desfechos de interesse, apresentados numérica e percentualmente, com respectivos riscos relativos	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIG	Adequado para idade gestacional
ANOVA	<i>Analysis of variance</i>
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEUR	Crescimento extrauterino restrito
DATASUS	Banco de Dados do Sistema Único de Saúde
DUM	Data da última menstruação
E/I	Adequação da estatura para idade
CA	Comprimento de alta
CN	Comprimento de nascimento
EA	Comprimento de alta
EN	Comprimento de nascimento
Escore-Z	Escore de desvio padrão
G	Gramas
GIG	Grande para idade gestacional
HUPE/UERJ	Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro
IG	Idade gestacional
IGC	Idade gestacional corrigida
IMC/I	Adequação do índice de massa corpórea para idade
Kg	kilogramas
LH	Leite humano
mg	miligramas
ml	mililitros
NEC	Enterocolite necrotizante
NPT	Nutrição parenteral total
OMS	Organização Mundial da Saúde
P/E	Adequação do peso para estatura
P/I	Adequação do peso para idade
PA	Peso de alta
PC/I	Adequação do perímetro cefálico para idade

PCA	Perímetro cefálico de alta
PCN	Perímetro cefálico de nascimento
PIG	Pequeno para idade gestacional
PN	Peso de nascimento
RNPB	Recém-nascido de peso baixo
RNPEB	Recém-nascido de peso extremamente baixo
RNPMB	Recém-nascido de muito baixo peso
RR	Risco relativo
SBP	Sociedade Brasileira de Pediatria
SUS	Sistema Único de Saúde
TIG	Taxa de infusão de glicose
UNICEF	Fundo das Nações Unidas para a Infância
UTI	Unidade de terapia intensiva
USG	Ultrassonografia

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	13
1	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
1.1	A Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais	14
1.2	O Hospital Universitário Pedro Ernesto	14
1.3	As mães dos participantes do estudo	15
1.4	O prematuro com peso de nascimento muito baixo	16
1.5	Comparação de medidas antropométricas em população de prematuros	17
1.6	Doenças específicas do recém nascido de muito baixo peso	17
1.6.1	<u>Enterocolite necrotizante</u>	18
1.7	Nutrição enteral e parenteral e crescimento extra-uterino restrito	20
1.8	<i>Programming</i>	21
1.9	Nutrição hiperproteica	22
1.10	Hipótese	23
2	OBJETIVOS	24
2.1	Objetivo geral	24
2.2	Objetivos específicos	24
3	METODOLOGIA	25
3.1	Delineamento do estudo	25
3.2	População estudada e critérios de elegibilidade	25
3.3	Etapas da realização do estudo	25
3.3.1	<u>Alocação e intervenção</u>	25
3.3.2	<u>Medidas antropométricas</u>	27
3.3.3	<u>Coleta de dados</u>	27
3.4	Definições	27
3.5	Análises estatísticas	28
3.6	Aspectos éticos	29
4	RESULTADOS	30
5	DISCUSSÃO	38
6	CONCLUSÕES	43
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
	REFERÊNCIAS	45

ANEXO A - Comprovação de submissão do artigo científico	49
ANEXO B – Curva de crescimento de Fenton e Kim para o sexo masculino	51
ANEXO C – Curva de crescimento de Fenton e Kim para o sexo feminino.....	52
ANEXO D – Bula do composto alimentar FM-85, Nestlé Holanda	53
ANEXO E – Bula do composto alimentar Pré-NAN, Nestlé Brasil	54
APÊNDICE A - Artigo científico na íntegra: Nutrição hiperproteica e melhora de índices antropométricos na alta hospitalar: ensaio clínico randomizado com 118 prematuros.....	56 58
APÊNDICE B: Termo de consentimento livre e esclarecido.....	73

INTRODUÇÃO

A mortalidade infantil sofreu significativo decréscimo nas últimas décadas no Brasil seja por melhora das condições socioeconômicas seja por aprimoramentos no atendimento básico de saúde. Contudo, uma parcela de interesse dessa mortalidade – a neonatal - ainda conta com grande impacto nessas taxas (HACK, 1999). Estatisticamente a maior parte da morbimortalidade neonatal é gerada por recém-nascidos prematuros com muito baixo peso (SILVEIRA, 2008) porém, a sobrevivência desses recém-nascidos aumentou dramaticamente nas últimas décadas, em especial após a instituição da administração de esteróide pré-natal às gestantes de alto risco para parto prematuro e da terapia de reposição de surfactante pulmonar aos prematuros de risco para doença de membrana hialina (HACK, 1999).

Em meta-análise realizada no início do século XXI Anderson (2003) concluiu que, apesar dos avanços técnico-científicos na área de Neonatologia, a morbidade neurológica de crianças em idade escolar nascidas com peso extremamente baixo na década de 1990 foi semelhante à encontrada em crianças nascidas em décadas anteriores do século XX, ou seja, a redução de mortalidade não foi seguida de redução de morbidade.

É crescente a preocupação dos especialistas em promover melhorias nutricionais do prematuro principalmente durante o período de internação hospitalar. Cogita-se que a desnutrição intra-hospitalar pode apresentar consequências deletérias a essa população (HACK, 1991; FRANZ, 2009). Apesar dos diversos estudos realizados nas últimas décadas, ainda não é consenso o modo padrão de alimentação desses pacientes no ambiente intra-hospitalar (HAY, 2006; MC LEODA, 2007) e, com as atuais estratégias de suporte nutricional, o crescimento do recém-nascido prematuro fica muito aquém do preconizado (THURENN, 1999). É inegável que, mesmo com todos os avanços tecnológicos os recém nascidos com muito baixo peso (RNPMB) ainda apresentam deficiência de peso, estatura e perímetro cefálico no momento da alta hospitalar. Tal déficit pode implicar, futuramente, em possíveis consequências deletérias neurocomportamentais (HACK et al, 1991; FRANZ, 2009) e endocrinometabólicas (ROTTVEEL, 2008).

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1 A Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais

Em 1999 foi implementada a Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, inspirada em núcleos de pesquisas do exterior e, através da análise conjunta de dados das instituições participantes, tem por objetivo: desenvolver base de dados unificada para estudar as práticas, resultados e custos dos diferentes serviços, avaliar as variações nas práticas, resultados e custos das mesmas; a incorporação de novas tecnologias e sua efetividade; implementar protocolos colaborativos; e produzir normas e rotinas operacionais e clínicas (FIOCRUZ, 2015). O principal foco de análise dos dados da rede são àqueles adquiridos em RNPMB.

Anualmente a rede realiza análise estatística interna para avaliação dos principais dados de interesse e um dos dados analisados mais importantes é o das medidas antropométricas (peso, estatura e perímetro cefálico) na alta hospitalar.

O Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) passou a integrar a rede em 2009, e a partir de então compartilha dados acerca de seus pacientes e trabalhos científicos com a mesma. O tratamento nutricional dispensado aos prematuros no HUPE é diferenciado. Em 2008, após estudos sobre suporte nutricional de prematuros, o hospital desenvolveu protocolos internos de nutrição enteral e parenteral em RNPMB e iniciou o embrião da pesquisa atual para determinar se o protocolo gerava melhora de índices antropométricos na alta hospitalar. Assim, decidiu-se pelo prosseguimento da pesquisa e análise em período mais prolongado dos resultados. É a partir desses achados que a presente dissertação se originou.

1.2 O Hospital Universitário Pedro Ernesto

O HUPE, hospital escola da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), é unidade terciária de saúde no Sistema Único de Saúde (SUS), responsável por atendimento ambulatorial e hospitalar de alta complexidade e alto custo, incluído nesta o atendimento às gestações de alto risco, sendo referência no Estado do Rio de Janeiro para tal.

Foi uma das unidades pioneiras no atendimento ao recém-nascido prematuro de alto-risco, iniciando suas atividades ainda na década de 1970.

Em 1998, o HUPE foi o primeiro hospital geral e universitário do Estado a obter o título de Hospital Amigo da Criança, conferido pelo Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS) pelo incentivo ao aleitamento materno. Um dos fatores que contribuíram para esta conquista foi o sistema de alojamento conjunto que mantém mãe e bebê juntos desde o nascimento, estimulando a amamentação. (FIOCRUZ, 2015)

Em 2006, a Unidade foi transferida para o recém-inaugurado Núcleo Perinatal do Hospital Universitário Pedro Ernesto, visando a ampliação do número de leitos e assumindo papel importante na dinâmica de atendimentos à população fluminense.

Atualmente dispõe de 20 leitos de UTI neonatal, 10 leitos de berçário intermediário e 20 leitos de alojamento conjunto e realiza em média 1030 partos de nascidos vivos por ano, sendo que 5% desses são de RNPMB. Atende pacientes encaminhados de todo o Estado, sendo mais prevalentes os encaminhamentos do município do Rio de Janeiro (82%), município de Duque de Caxias (5%) e município de Nova Iguaçu (2%).

1.3 As mães dos participantes do estudo

As gestantes encaminhadas ao HUPE são primeiramente triadas, após encaminhamento, para averiguação da real necessidade de acompanhamento dessas na unidade, já que, por se tratar de unidade terciária, acompanha somente gestações de alto risco. Quando não classificadas como tal, são encaminhadas às unidades de atenção primária para completar o acompanhamento. Aquelas classificadas como gestações de alto risco são estratificadas conforme a doença de base. O Ambulatório de Pré-Natal do HUPE atende gestantes com doenças crônicas, principalmente hipertensão grave, diabetes mellitus (independente do tipo), nefropatas com doença renal terminal e pacientes portadoras de colagenoses.

Em média, a idade materna de chegada ao ambulatório é de 37 anos, o que por si só já é fator para gestação de risco.

1.4 O prematuro com peso de nascimento muito baixo

A OMS define idade gestacional como o tempo decorrido em semanas desde o início da última menstruação até o nascimento do concepto. A partir dessa definição é considerado recém-nascido prematuro toda criança nascida com idade gestacional menor do que 37 semanas (WHO, 2015). Outro ponto importante é a classificação do recém-nascido de acordo com o peso de nascimento.

Três pontos de corte de peso de nascimento são definidos (PUFFER, 1987): menor que 2500gramas (g), classificados como peso baixo de nascimento (RNPB); menor que 1500g, como RNPMB; e menor que 1000g, como peso extremamente baixo de nascimento (RNPEB). Alguns autores ainda classificam aqueles nascidos com peso inferior a 500g como microprematuros. Tais diferenciações são importantes já que prematuros apresentam doenças específicas conforme são mais prematuros, assim como estratos em classificações de peso de nascimento guardam por si risco de morbimortalidade. (WHO, 2015)

Outra classificação é aquela utilizada para estratificar o recém-nascido de acordo com a adequação do peso e estatura de nascimento para a idade gestacional. Essa é feita utilizando-se gráfico de percentis e, a partir da distribuição encontrada, os recém nascidos são classificados. Diversos gráficos são disponíveis para a avaliação dessa adequação, destacando-se os de Battaglia e Lubchenco (1967), Babson e Benda (1976), Kramer (2001), Fenton e Kim (2013).

Aquele difusamente utilizado em publicações de neonatologia é o gráfico de Fenton e Kim da Universidade de Calgary, Canadá, pois agrega medidas antropométricas obtidas em diversos estudos internacionais para prematuros com dados da OMS, gerando dados teoricamente aplicáveis em qualquer população no mundo. Além disso, apresenta a vantagem de separação entre gêneros (masculino e feminino) e possibilidade de cálculo de escores-Z para peso, estatura e perímetro cefálico, sendo possível a comparação das medidas antropométricas com a população de referência (FENTON, 2013). Ambos os gráficos de Fenton e Kim para os sexos masculino e feminino estão nos anexos 2 e 3.

1.5 Comparação de medidas antropométricas em população de prematuros

Para pesquisas e vigilância nutricional, o escore-Z é amplamente reconhecido como o melhor sistema para análise e apresentação de dados antropométricos por suas vantagens em relação a outros métodos (WHO, 2015).

O sistema escore-Z expressa o valor antropométrico como um número de desvios-padrão ou escores-Z abaixo ou acima do valor de referência média ou mediana, sendo calculado através da fórmula:

$$\text{Escore-Z} = \frac{\text{Valor da amostra} - \text{Valor da média da referência}}{\text{Desvio-padrão da referência}}$$

A escala escore-Z é linear e, portanto, um intervalo fixo de escore-Z tem uma diferença fixa para todas as crianças da mesma idade. Com isso é possível a comparação individual de cada criança em relação à população padrão em diferentes idades gestacionais, sendo possível assim gerar-se conjunto de dados antropométricos específicos de cada idade para posterior análise estatística. (WHO, 2015)

1.6 Doenças específicas do recém-nascido de muito baixo peso

São apresentadas de modo resumido na Tabela 1 as principais doenças encontradas nos RNPMB. É de particular interesse a enterocolite necrotizante (NEC), condição intimamente ligada à grande morbimortalidade nesses pequenos pacientes (PAPAGEORGIU, 2005).

Tabela 1 – Principais doenças dos recém-nascidos com muito baixo peso

Respiratório	Síndrome de desconforto respiratório
	Insuficiência respiratória
	Apnéia
	Pneumotórax
	Doença pulmonar crônica
	Cardiovascular
	Persistência do canal arterial
Sistema nervoso central	Hemorragia intraventricular
	Leucomalácia periventricular
	Convulsões
Renal	Distúrbios hidroeletrólíticos
	Distúrbios ácido-base
	Insuficiência renal
Oftalmológico	Retinopatia da prematuridade
	Estrabismo
	Miopia
Gastrointestinal/nutricional	Intolerância alimentar
	Enterocolite necrotizante
	Hérnias inguinais
	Icterícia colestática
Déficit de crescimento pós-natal	Imunológico
	Imunodeficiência secundária à prematuridade

Fonte: Avery's Neonatology – Pathophysiology & management of the newborn, 6th edition, 2005, In PAPAGEORGIOU A, PELAUSA E, KOVACS L. *The extremely low-birth-weight infant*. Avery's Neonatology – Pathophysiology & management of the newborn. 6th edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 460

1.6.1 Enterocolite necrotizante

A NEC é a doença gastrointestinal mais comum e letal que atinge o prematuro, em especial aqueles RNPMB, afetando cerca de 7% dessa população (LIM, 2015). É caracterizada por grave doença inflamatória do intestino delgado que cursa com intolerância alimentar, distensão abdominal, fezes sanguinolentas e pneumatose intestinal. Em estágios avançados pode estar associada à trombocitopenia, sepse e pneumoperitônio.

Classicamente a NEC é diagnosticada e classificada de acordo com a escala de Bell, sendo esta dividida em três estágios (BELL, 1978). O estágio I, chamado de suspeita, é caracterizado por manifestações sistêmicas e gastrointestinais inespecíficas, tais como instabilidade de temperatura, letargia, apnéia e bradicardia, além de baixa ingesta, resíduo gástrico aumentado, vômitos, distensão abdominal e sangue oculto nas fezes. Neste estágio a radiografia de abdome é caracterizada por distensão de íleo. O estágio II, ou NEC definida, é marcado pelo sangramento gastrointestinal macroscópico com distensão abdominal importante e radiografia com distensão gasosa importante, íleo paralítico, separação de intestino (isto é, edema da parede intestinal ou líquido peritoneal), alça sentinela, pneumatose intestinal e gás em veia porta, sendo esses últimos dois sinais radiográficos patognomônicos de NEC. O estágio III, NEC avançada, apresenta-se por choque séptico ou hemorragia gastrointestinal marcante e radiografia com pneumoperitônio.

Atualmente, não existem testes diagnósticos eficazes a ponto de prever ou diagnosticar a doença, assim como estratégias efetivas para sua prevenção e tratamento.

O manejo inicial da NEC consiste em descanso intestinal, ou seja, suspensão da dieta enteral, ressuscitação volêmica e antibioticoterapia de amplo espectro (LIM, 2015).

Fatores de risco para desenvolvimento da NEC, tais como imaturidade gastrointestinal (secundária à prematuridade), nutrição enteral com fórmula láctea e colonização bacteriana intestinal foram aventadas, porém a etiogenia da doença permanece obscura (LIM, 2015).

Noventa por cento dos casos de NEC ocorre após introdução da dieta, sendo que, nos RNPMB seu aparecimento pode ser evidenciado semanas após o início da via enteral ser estabelecida (CAPLAN, 2015). Postula-se que a sobredistensão estomacal com volumes agressivos ou seja, acima do normal, podem comprometer a circulação esplâncnica, levando à isquemia intestinal (CAPLAN, 2015). Devido a tal fato é importante a pontuação da ocorrência de NEC naqueles pacientes submetidos à dieta hiperproteica enteral, já que o volume administrado supera aquele normalmente encontrado na prática corrente.

Em recente estudo (COTTEN, 2009) encontrou grande correlação entre uso de antibióticos por mais de cinco dias e NEC como desfecho.

Apesar dos avanços no manejo clínico da NEC, 40% dos pacientes afetados necessitarão de intervenção cirúrgica. Nesses, a mortalidade pós-cirúrgica é estimada em 50%. Estima-se que 25% dos sobreviventes evoluem com comorbidades importantes, sendo as de maior destaque a síndrome de intestino curto e o déficit neuropsicomotor (LIM, 2015).

A NEC deve ser diagnosticada e tratada o quanto antes possível para evitar suas consequências devastadoras.

1.7 Nutrição enteral e parenteral e crescimento extra-uterino restrito

Em 1998 o Comitê em Nutrição da Academia Americana de Pediatria definiu que a nutrição de prematuros tem por objetivo oferecer nutrientes para manter uma taxa de crescimento pômbero-estatural compatível com um feto normal de mesma idade gestacional. Com as atuais estratégias de suporte nutricional de prematuros, o crescimento fica muito aquém do preconizado (HAY, 2006), gerando o que classicamente é chamado de crescimento extra-uterino restrito (CEUR).

Carlson e Ziegler (1998) propuseram que o CEUR é consequência do baixo aporte protéico oferecido a esses prematuros, tanto através de nutrição enteral quanto parenteral, pois no ambiente intra-útero o aporte básico estimado situa-se entre 4,0 a 4,5 gramas de proteína por quilograma de peso por dia (g/kg/dia) (ZIEGLER, 1976).

Embleton (2001) demonstrou que com as atuais estratégias de nutrição o recém-nascido prematuro com idade gestacional menor que 30 semanas apresenta, ao fim de cinco semanas de internação hospitalar, uma deficiência total aproximada de 23g de peso de proteína.

Alguns estudos mostraram que a deficiência nutricional intra hospitalar não pode ser revertida mesmo com adoção de fórmulas enriquecidas após alta (HACK, 1991; FRANZ, 2009), acarretando como consequência o peso, a estatura, o perímetro cefálico e a mineralização óssea abaixo do esperado para a idade gestacional corrigida.

Hack (1991) ao avaliar 249 prematuros nascidos entre 1977 e 1979 com peso de nascimento inferior a 1500g, aos 8 e 9 anos de idade, observou deficiência pômbero-estatural associada a um retardo no crescimento do perímetro cefálico, manifestado como um atraso cognitivo. Franz (2009) ao estudar 219 prematuros nascidos com peso inferior à 1500g e idade gestacional inferior à 30 semanas alimentados da forma tradicional, concluiu que aqueles com deficiência pômbero-estatural e diminuição da velocidade de crescimento do perímetro cefálico no momento da alta hospitalar apresentaram no seguimento pós-alta atraso cognitivo com a idade entre 5 e 6 anos. Thureen (1999) propõe o termo nutrição agressiva como aporte maior de nutrientes desde o primeiro dia de vida com o objetivo de prevenir o estado catabólico e manter um ritmo constante de crescimento, tentando-se reduzir a

deficiência pômdero-estatural tanto na alta hospitalar quanto no desenvolvimento futuro do paciente.

Não é consenso na literatura o modo padrão de nutrição dos RNPMB. Lapillonne (2013) e colaboradores, ao analisarem 172 unidades neonatais francesas observaram que não há uniformidade na conduta nutricional parenteral dos RNPMB, apesar de protocolos específicos já terem sido definidos.

Geralmente os recém-nascidos com peso inferior a 1500g apresentam, ao nascimento, grande instabilidade clínica, não sendo possível, na maioria das vezes o início precoce da dieta enteral (TSANG, 2005). Além disso, estima-se que o tempo decorrido desde o nascimento e o alcance da chamada “dieta plena” (volume de dieta enteral necessário para prover ao recém-nascido as necessidades mínimas protéico-calóricas) é entre uma e duas semanas (MC LEODA, 2007; TSANG, 2005).

Durante esse período da internação hospitalar, o aporte nutricional do paciente é realizado através de nutrição parenteral, que consiste na administração intravenosa de aminoácidos, lipídios, glicose, eletrólitos e oligoelementos (TSANG, 2005).

Após estabilização clínica e evolução para dieta enteral exclusiva, verifica-se que a nutrição baseada exclusivamente no leite materno *in natura* é insuficiente para suprir as necessidades nutricionais do prematuro nascido com peso inferior a 1500g e até a idade gestacional corrigida de 40 semanas. Para serem atingidas as necessidades proteicas básicas o volume a ser administrado seria muito elevado, podendo ocasionar intercorrências como, por exemplo, enterocolite necrotizante (MC LEODA, 2007). Para aumentar o teor protéico calórico no ambiente hospitalar adiciona-se um complemento ao leite humano com proteína, carboidratos e sais minerais. Quando o leite humano não é disponível, opta-se pela fórmula láctea específica para prematuros, que já contém uma concentração nutricional maior que o leite maternizado para recém-nascidos a termo.

1.8 *Programming*

Barker e colaboradores (1989), ao analisarem pacientes hipertensos de coorte inglesa, verificaram que havia correlação inversamente proporcional entre pressão sistólica máxima e peso de nascimento, ou seja, aqueles pacientes com maiores pressões arteriais sistólicas foram os que nasceram com menor peso.

O mesmo autor em trabalho posterior (BARKER, 1995) formula a hipótese das origens fetais da doença cardiovascular, a qual deu o nome de *programming*, que é definido por crescimento fetal desproporcional em determinados períodos críticos de rápida divisão celular durante a embriogênese que desencadearia respostas do próprio organismo a essa agressão sofrida no ambiente intra-uterino como forma de adaptação. Em decorrência desta resposta ocorreriam conseqüências como hipertensão, aumento de resistência insulínica e problemas no metabolismo do colesterol na adultícia.

Singhal e Lucas (2004) em ensaio clínico clássico demonstraram que recém-nascidos prematuros ao apresentarem velocidade de crescimento acelerada, desencadeada por alimentação com fórmula enriquecida nas primeiras quatro semanas de vida, apresentavam na adolescência alterações no perfil lipídico, de resistência insulínica e de pressão arterial. Esse estudo em particular evidencia a hipótese de que o *programming* não seria evento estritamente relacionado à vida fetal, mas sim que os períodos críticos de desenvolvimento perdurariam até à primeira infância.

Ong (2000) demonstra que crianças com velocidade de crescimento acelerada, definido por aumento maior que 0,67 desvios-padrão entre zero e dois anos de idade, apresentavam-se maiores e com elevados índices de gordura corporal aos cinco anos de idade, indicando maior risco cardiovascular futuro.

1.9 Nutrição hiperproteica

A nutrição pós natal é importante para o recém-nascido uma vez que vai determinar o seu crescimento e desenvolvimento futuros (VLAARDINGERBROEK, 2009). Em condições gestacionais normais, o organismo materno se encarrega de nutrir adequadamente o feto até que este chegue ao termo e passe a se alimentar da mãe por meio da amamentação. Este fornecimento de proteínas feito pela gestante no período intra-útero assegura o desenvolvimento de estruturas cerebrais e funções cognitivas que ocorrem ao final da gestação (HAY, 2010). Condições que levem à prematuridade (maternas ou fetais) fazem com que tal desenvolvimento seja abruptamente interrompido (VLAARDINGERBROEK, 2009).

O crescimento intra-uterino fornece mais de 4,0g/kg/dia de proteínas para o feto quando este chega a 24 a 30 semanas de gestação, e 2,0-3,0g/kg/dia quando chega ao termo

(ZIEGLER, 1998; HAY, 2010). Quando ocorre a prematuridade é necessário prover ao recém-nascido de forma parenteral a quantidade protéica ideal para suprir suas necessidades metabólicas e se assemelhando ao que era fornecido intra-útero.

Simmer (2007) propõe que o aporte proteico inicial do prematuro deve ser de 2,0g/kg/dia por via parenteral, visando promover crescimento semelhante ao intra uterino, além de prevenir o catabolismo. Hay e Thureen (2010) por outro lado, propõem que tal aporte deva ser mais agressivo, com 2,5 a 3,5g/kg/dia de aporte proteico parenteral inicial àqueles com IG entre 30 e 36 semanas.

Quando os bebês prematuros estão estáveis clinicamente, ocorre a transição da dieta parenteral para enteral. Poucos estudos são disponíveis em relação à nutrição enteral do paciente prematuro estável. É consenso que a melhor dieta para tais pacientes é o leite humano (LH), haja vista suas propriedades de proteção imunológica, de estímulo ao neurodesenvolvimento futuro e como fator protetor contra sepse neonatal tardia e NEC (SIMMER, 2007; WHO, 2015). Hay (2010) salienta que, apesar de todos seus benefícios, o LH, quando oferecido ao prematuro, deva ser suplementado com proteínas e outros nutrientes, já que se estima que o déficit proteico gerado fica em torno de 0,6-0,8g/kg/dia.

Apesar de demonstrada a necessidade de maior aporte proteico aos prematuros, ainda existe grande temor em relação à oferta hiperproteica enteral a esses pacientes, especialmente devido ao estudo de Goldman (1974), que demonstrou que prematuros alimentados com maior aporte proteico por via exclusiva enteral com fórmulas apresentavam acidose metabólica, concentrações plasmáticas excessivas de amônia, uremia, hiperaminoacidemia, restrição do crescimento e piora no desenvolvimento.

Outra grande barreira ao estabelecimento do emprego rotineiro da nutrição hiperproteica é o temor de, ao aumentar o aporte proteico-calórico do prematuro, acelerar-se o ganho de peso desse bebê e predispondo-o à síndrome metabólica futura (SINGHAL, 2004; ONG 2000).

É cada vez mais claro que a quantidade de nutrientes, assim como o período no qual são introduzidos, pode afetar o desenvolvimento e crescimento assim como o status metabólico futuro do indivíduo (THUREEN, 2007).

1.10 Hipótese

O maior aporte proteico enteral durante o período de internação hospitalar de RNPMB promove melhora dos índices antropométricos.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

O presente estudo tem por objetivo avaliar se o maior aporte proteico enteral oferecido a RNPMB durante a internação hospitalar em UTI neonatal promove melhora dos índices antropométricos até a alta hospitalar dos prematuros.

2.2 Objetivos específicos

a) Descrever características demográficas e antropométricas dos participantes do estudo ao nascimento e no momento da alta hospitalar;

b) Comparar variáveis antropométricas entre os grupos 1, que recebeu aporte proteico enteral diário de 4,5 gramas/kg/dia, e 2, que recebeu aporte proteico enteral de 3,5 gramas/kg/dia, no momento do nascimento e na alta hospitalar;

c) Comparar intercorrências entre os grupos de estudo durante o período de internação hospitalar, principalmente enterocolite necrotizante.

3 METODOLOGIA

3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de ensaio clínico randomizado em dois grupos paralelos, realizado no HUPE de janeiro de 2009 a julho de 2013.

3.2 População estudada e critérios de elegibilidade

Foram estudadas crianças nascidas no HUPE classificadas como RNPMB e com idade gestacional ≤ 32 semanas, excluindo-se aquelas com malformações congênitas ou sequelas graves (cardíacas, gastrointestinais, pulmonares, genéticas e de tubo neural).

3.3 Etapas da realização do estudo

3.3.1 Alocação e intervenção

Todos os participantes elegíveis recebiam, no primeiro dia de vida, nutrição parenteral (NPT) com aporte proteico de 3,0 gramas por quilograma de peso por dia (g/kg/dia), complementação calórica com glicose em uma taxa de infusão de glicose (TIG) de 6,0 a 12,0 miligramas por quilograma de peso por minuto (mg/kg/min), vitaminas e oligoelementos. No segundo dia de vida introduzia-se a infusão de lipídeos com aporte de 1,0g/kg/dia, sendo este aumentado para 2,0g/kg/dia no terceiro dia, mantendo-se o aporte proteico e de glicose do primeiro dia.

Todos recebiam, quando possível, dieta enteral no volume de 20ml/kg/dia a partir do primeiro dia de vida, com progressões diárias sucessivas de mesmo volume conforme

estabilidade clínica. Preferencialmente era utilizado LH pasteurizado. O LH era aditivado com fórmula de suplementos nutricionais somente após a taxa hídrica enteral ultrapassar 100ml/kg/dia, utilizando preferencialmente a FM-85 Nestlé-Holanda (cuja bula se encontra no Anexo 3) para se obter uma maior concentração proteica final na dieta; se não disponível o leite humano, utilizava-se fórmula láctea específica para prematuros como o Pré-NAN Nestlé-Brasil (cuja bula se encontra no Anexo 4).

Contra-indicavam início de dieta enteral ou levavam a sua suspensão: instabilidade hemodinâmica; enterocolite necrotizante grau II ou III, ou resíduo gástrico esverdeado volumoso na ausência de eliminação de fezes.

Do quarto ao sexto dia de vida a via parenteral era gradativamente substituída pela enteral até que essa última atingisse 100ml/kg/dia, quando então a NPT era suspensa. Ao atingirem tal patamar os participantes de estudos foram randomicamente alocados, através de sorteio, em dois grupos: grupo 1 e grupo 2.

O grupo 1 corresponde àquele no qual os indivíduos tiveram seu aporte proteico enteral progredido até 4,5 g/kg/dia, enquanto o grupo 2 àqueles indivíduos no qual a progressão foi até 3,5g/kg/dia, nível classicamente definido como necessidade diária de prematuros. (DEJHALLA, 2015). Tal aporte proteico era mantido até 40 semanas de idade gestacional corrigida ou até a alta hospitalar em ambos os grupos.

A Tabela 2 resume o protocolo de nutrição dos participantes de estudo.

Tabela 2 - Protocolo de nutrição dos grupos 1, com aporte proteico enteral diário de 4,5 gramas/kg/dia, e 2, com aporte proteico enteral diário de 3,5 gramas/kg/dia

Dia 1: início de nutrição parenteral total com 3,0g/kg/dia de aminoácidos e, se possível, dieta enteral em bolus com 20ml/kg/dia. Complementação calórica com glicose (TIG 6,0-12,0mg/kg/min) em paralelo à nutrição parenteral total.

Dia 2: introdução de lipídeos (1,0g/kg/dia), mantendo-se a dose de aminoácidos e a taxa de infusão de glicose na nutrição parenteral total. Progressão da dieta enteral em 20ml/kg/dia.

Dia 3: aumento de lipídeos na nutrição parenteral total até a dose máxima (3,0g/kg/dia), mantendo-se taxa de infusão de glicose e proteína, continuando progressão de dieta.

Dia 4 ~ dia 6: progressão da dieta e redução da infusão da nutrição parenteral total. Suspensão total da nutrição parenteral total quando a taxa hídrica enteral estabilizava em 100ml/kg/dia.

RANDOMIZAÇÃO	
Grupo 1	Grupo 2
Dia 7 em diante: progressão da dieta até aporte proteico enteral de 4,5g/kg/dia	Dia 7 em diante: progressão da dieta até aporte proteico enteral de 3,5g/kg/dia

TIG = taxa de infusão de glicose

3.3.2 Medidas antropométricas

A pesagem foi realizada com participantes desnudos, tentando-se mantê-los o mais imóvel possível, em balança modelo BP Baby (Filizola, São Paulo, SP, Brasil) com resolução de peso de 5g.

O comprimento foi aferido em decúbito dorsal, posicionando infantômetro com haste de alumínio anodizada graduada de 0 a 120 cm à direita do paciente (FANEM, São Paulo, SP, Brasil). Fixava-se a extremidade superior do infantômetro no ápice do crânio, mantendo o paciente o mais reto e imóvel possível, esticando-se sua perna direita através de pequena pressão para baixo no joelho ipsilateral. Procedia-se após fixação da parte inferior do infantômetro na planta do pé direito do paciente, fazendo com que a totalidade da superfície da planta permanecesse no infantômetro.

O perímetro cefálico foi aferido fixando-se ponta de fita inelástica (Macrolife, Pato Branco, PR, Brasil) com trava graduada de 0 a 100 cm, com aproximação de 0,1cm, na glabella do paciente. Contornava-se a circunferência completa do crânio, passando pelo osso temporal esquerdo (logo acima da orelha), pela protuberância externa do osso occipital, pelo osso temporal contralateral e unindo a extremidade da fita com a ponta (GIBSON, 1990).

3.3.3 Coleta de dados

Os dados de interesse do estudo foram peso, comprimento e perímetro cefálico, ao nascimento e no momento da alta hospitalar, sendo esses aferidos por profissionais cegos em relação ao grupo ao qual os participantes pertenciam.

3.4 Definições

Para classificar os recém nascidos do estudo quanto à idade gestacional, utilizou-se a data da última menstruação (DUM). Quando essa estava indisponível, utilizou-se a avaliação ultrassonográfica do primeiro trimestre de gestação. Somente quando todas as outras avaliações estavam indisponíveis, utilizou-se a avaliação subjetiva do pediatra através do New Ballard Score (BALLARD, 1991).

A referências empregadas para avaliação de adequação de peso (P/I), do comprimento (E/I) e do perímetro cefálico (PC/I) para idade gestacional foram os de crescimento de Fenton e Kim (anexos 2 e 3).

A classificação dos recém-nascidos quanto à adequação de peso para idade gestacional foi de pequeno para idade gestacional (PIG) quando o escore-Z foi $\leq -2,0$, e grande para a idade gestacional (GIG) quando o escore-Z foi $\geq 2,0$. Adequados para a idade gestacional (AIG) foram os indivíduos que se encontravam entre os valores de PIG e GIG.

A variação de escore-Z da alta em relação ao nascimento para peso (crescimento de escore-Z PN), comprimento (crescimento de escore-Z CN) e perímetro cefálico (crescimento de escore-Z PCN) foram calculados através da subtração dos escores-Z de alta de peso, comprimento e perímetro cefálico com seus respectivos escores-Z de nascimento.

NEC foi considerada quando o paciente apresentasse simultaneamente distensão abdominal e telerradiografia de abdome alterada, além de sangramento gastrointestinal em qualquer momento, correspondendo aos graus II e III de Bell (1978).

Déficit ponderal na alta hospitalar (déficit ponderal alta), restrição de crescimento na alta hospitalar (restrição crescimento alta) e déficit de perímetro cefálico na alta (déficit PC alta) foram considerados quando o paciente não alcançava no momento da alta hospitalar escores-Z $< -2,0$ para P/I, E/I e PC/I respectivamente.

3.5 Análises estatísticas

As variáveis contínuas foram: peso, comprimento, perímetro cefálico, os respectivos escores-Z de P/I, E/I e PC/I, idade gestacional, início de dieta enteral, volume enteral máximo, retorno PN, IG alta, crescimento de escore-Z e tempo de internação.

Variáveis categóricas foram sexo, adequação de P/I ao nascimento, NEC, déficit ponderal na alta, restrição do crescimento na alta e déficit de PC na alta.

Os dados foram, então, armazenados em planilha montada no *software* de estatística EPI-INFO versão 3.5.3 (CDC, Atlanta, GA, USA), com o qual se realizaram as análises estatísticas de interesse.

O cálculo do tamanho amostral assumindo risco de 5%, poder de 80% e prevalência de escore-Z de peso $\leq -2,0$ em 25% resultaram em 117 crianças, segundo o método de Fleiss (1981) com correção de continuidade. Os cálculos estatísticos realizados foram o teste exato de Fisher e/ou risco relativo (RR) para variáveis categóricas, e ANOVA ou Teste de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas. Foi considerado o valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

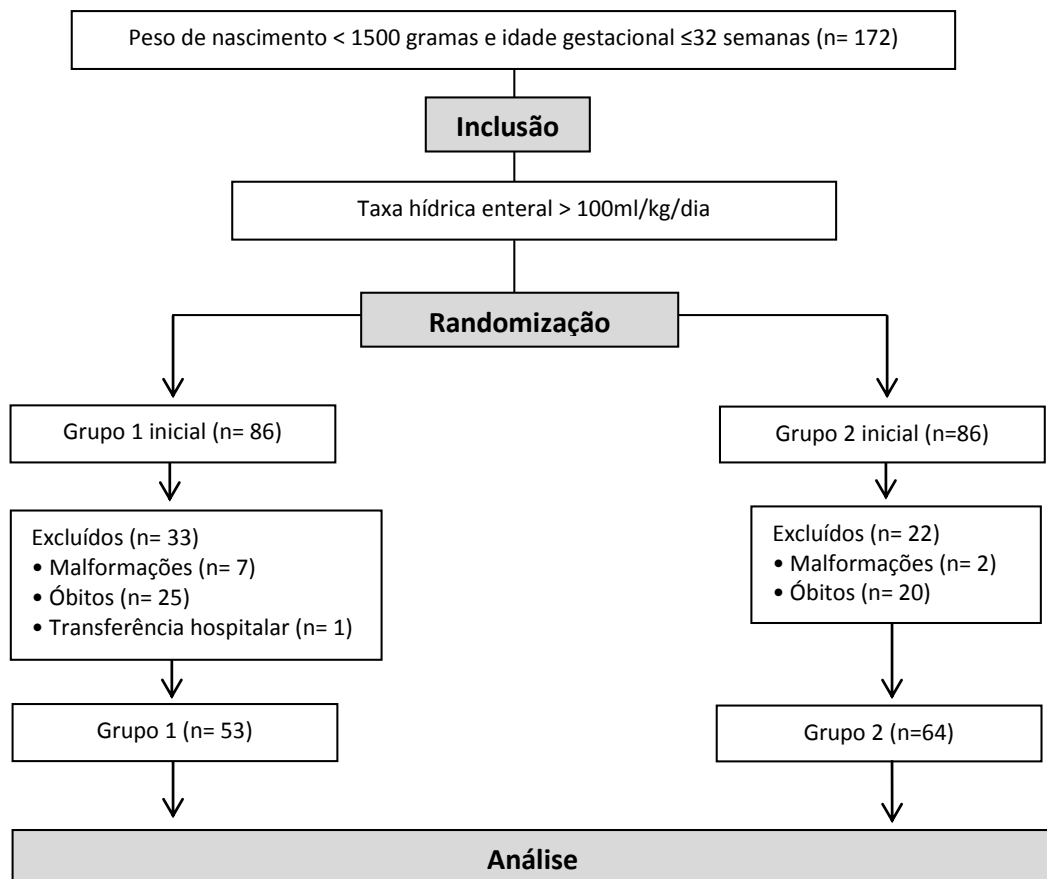
3.6 Aspectos éticos

Todos os procedimentos e condutas aqui descritos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE/UERJ como adendo ao projeto original registrado pelo CAAE 0052.0.228.00-09, além de indexado em www.clinicaltrials.gov como NCT01217164.

4 RESULTADOS

Cento e setenta e dois participantes (172) apresentaram muito baixo peso de nascimento e idade gestacional menor ou igual a 32 semanas, sendo selecionados inicialmente para integrar o estudo. Foram então randomizados em grupos 1 e 2, cada um contendo oitenta e seis (86) participantes. Houve trinta e três (33) perdas no grupo 1 e vinte e duas (22) no grupo 2, sendo tais perdas explicitadas na figura 3.

Figura 1 – Fluxograma de randomização dos participantes dos estudo



O grupo 1 foi formado por 35 participantes masculinos (64,8%) e 19 femininos (35,2%), sendo 48 AIG (88,8%) e 6 PIG (11,2%), e o grupo 2 foi formado por 25 participantes masculinos (39,0%) e 39 femininos (61,0%), sendo 59 AIG (92,2%), 1 PIG

(1,0%) e 4 GIG (6,8%). As variáveis de interesse são demonstradas e comparadas entre os grupos na tabela 3.

Tabela 3 – Características demográficas e antropométricas expressas em média e desvio padrão ao início do estudo

	Grupo 1 (n= 53)	Grupo 2 (n= 64)	P-valor
IG nascimento	29,7 ± 1,8 semanas	28,6 ± 2,0 semanas	0,003
PN	1100,5 ± 251,1g	1034,5 ± 250,1g	0,15
CN	36,6 ± 3,3cm	36,0 ± 3,0cm	0,29
PCN	26,6 ± 1,9cm	25,6 ± 1,9cm	0,006
Escore-Z PN	-0,76 ± 0,90	-0,42 ± 1,14	0,09
Escore-Z CN	-0,77 ± 1,27	-0,32 ± 1,24	0,05
Escore-Z PCN	-0,26 ± 1,18	-0,16 ± 1,26	0,68

IG – idade gestacional; PN – peso de nascimento; CN – comprimento de nascimento; PCN – perímetro cefálico de nascimento.

Observou-se diferença estatisticamente significativa de IG (p=0,003), PCN (p=0,006), retorno PN (p=0,02), variação escore-Z PN (p=0,03) e variação escore-Z EN (p=0,02) quando comparados o grupo 1 ao 2. As demais variáveis não apresentaram diferença significativa, considerando o erro tipo I em 5%, como demonstrados nas tabelas 4, 5, 6 e 7.

Tabela 4 – Comparação de resultados diretamente relacionados à nutrição durante internação hospitalar em média e desvio padrão

	Grupo 1 (n= 53)	Grupo 2 (n= 64)	P-valor
Início de dieta enteral	12,3 ± 7,1 dias	13,2 ± 9,2 dias	0,58
Taxa hídrica enteral máxima	196,5 ± 18,3ml/kg/dia	189,4 ± 23,4ml/kg/dia	0,07

Tabela 5 - Comparação entre os dois tipos de dieta oferecido aos grupos, expressa em número absoluto e percentual

	Grupo 1 (n= 53)	Grupo 2 (n= 64)
Leite humano fortificado (LH+FM85)	16 (30,2%)	21 (32,8%)
Fórmula de prematuro (Pré-NAN)	37 (69,8%)	43 (67,2%)

Tabela 6 – Características demográficas e antropométricas expressas em média e desvio padrão na alta hospitalar

	Grupo 1 (n= 53)	Grupo 2 (n= 64)	P-valor
IG corrigida na alta	38,4 ± 2,4 semanas	38,5 ± 2,7 semanas	0,85
PA	2677,5 ± 716,5 g	2583,6 ± 518,7 g	0,41
CA	45,7 ± 4,2cm	45,1 ± 2,9cm	0,41
PCA	33,4 ± 1,7cm	33,1 ± 1,6cm	0,31
Escore-Z PA	-1,27 ± 1,65	-1,44 ± 1,48	0,64
Escore-Z CA	-1,57 ± 1,84	-1,77 ± 1,45	0,55
Escore-Z PCA	-0,37 ± 1,38	-0,57 ± 1,41	0,46
Variação escore-Z PN	-0,52 ± 1,23	-1,02 ± 1,10	0,03
Variação escore-Z CN	-0,79 ± 1,55	-1,45 ± 1,44	0,02
Variação escore-Z PCN	-0,10 ± 1,51	-0,40 ± 1,49	0,30
Tempo de internação	60,6 ± 23,2 dias	68,7 ± 25,4 dias	0,08

IG – idade gestacional; PA – peso de alta; CA – comprimento de alta; PCA – perímetro cefálico de alta; PN – peso de nascimento; CN – comprimento de nascimento; PCN – perímetro cefálico de nascimento.

Tabela 7 – Comparação de participantes em que houve manutenção (ou ganho) dos escores-Z das variáveis antropométricas no período de internação hospitalar, em número absoluto e percentual

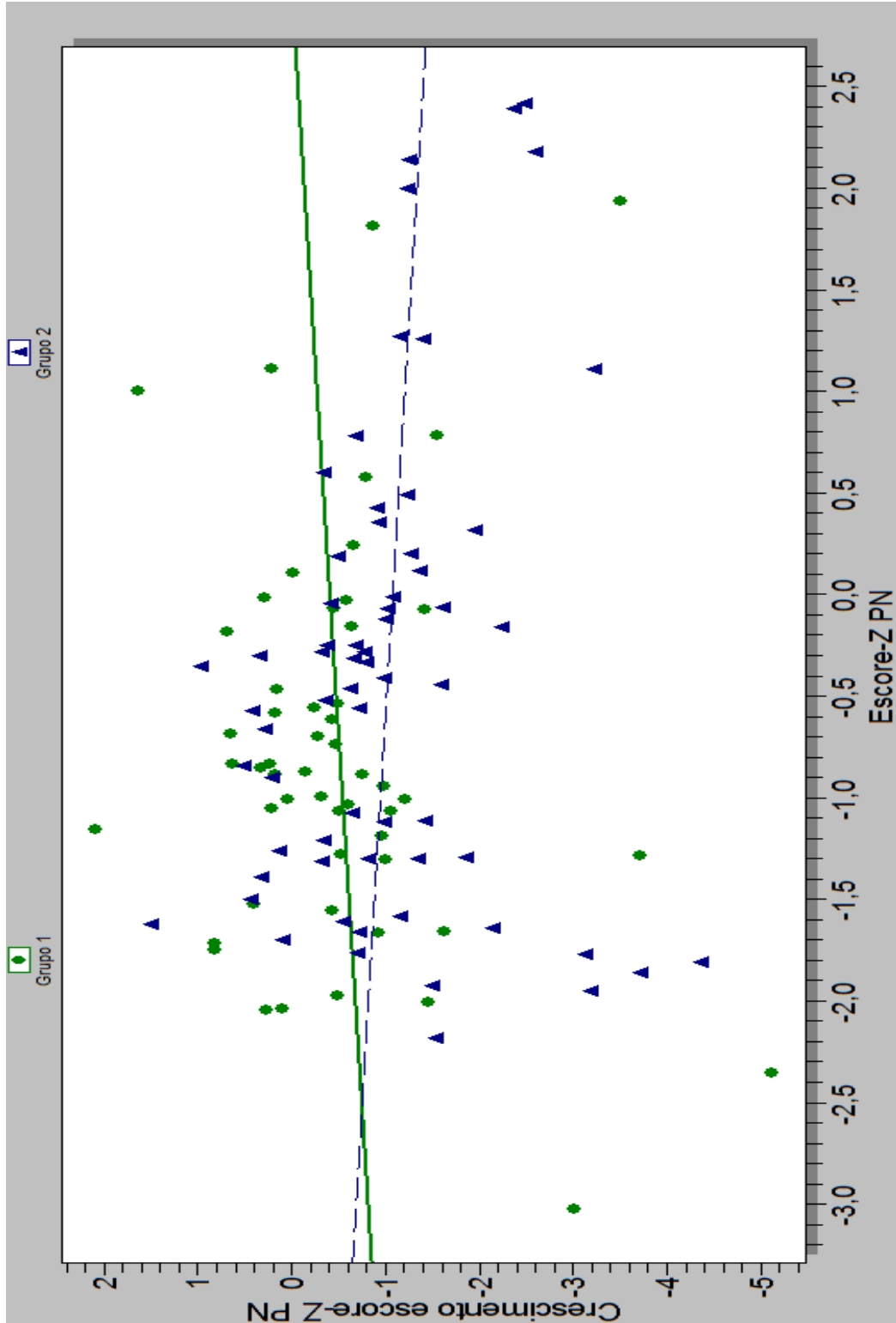
	Grupo 1 (n= 53)	Grupo 2 (n= 64)	P-valor
Peso	19 (35,84%)	11 (17,19%)	0,81
Comprimento	12 (22,64%)	12 (18,75%)	0,12
Perímetro cefálico	25 (47,17%)	25 (39,06%)	0,13

Observa-se que em todos os casos o grupo 1 apresentam menor decréscimo de escore-Z em todas as medidas antropométricas em relação ao escore-Z de nascimento.

Quando comparadas as dispersões das variações de escores-Z nota-se no grupo 1 tendência linear de aumento em tal variação quando comparada ao escore-Z PN, resultado não encontrado no grupo 2. A mesma tendência não pôde ser observada quando analisadas as variações em relação a escore-Z de CN e PCN. Apesar de negativa, a tendência de redução da variação de escore-Z CN foi menos pronunciada no grupo 1 quando comparada ao grupo 2, o mesmo não ocorrendo para a variação de escore-Z PCN que basicamente teve o mesma tendência de queda em ambos os grupos.

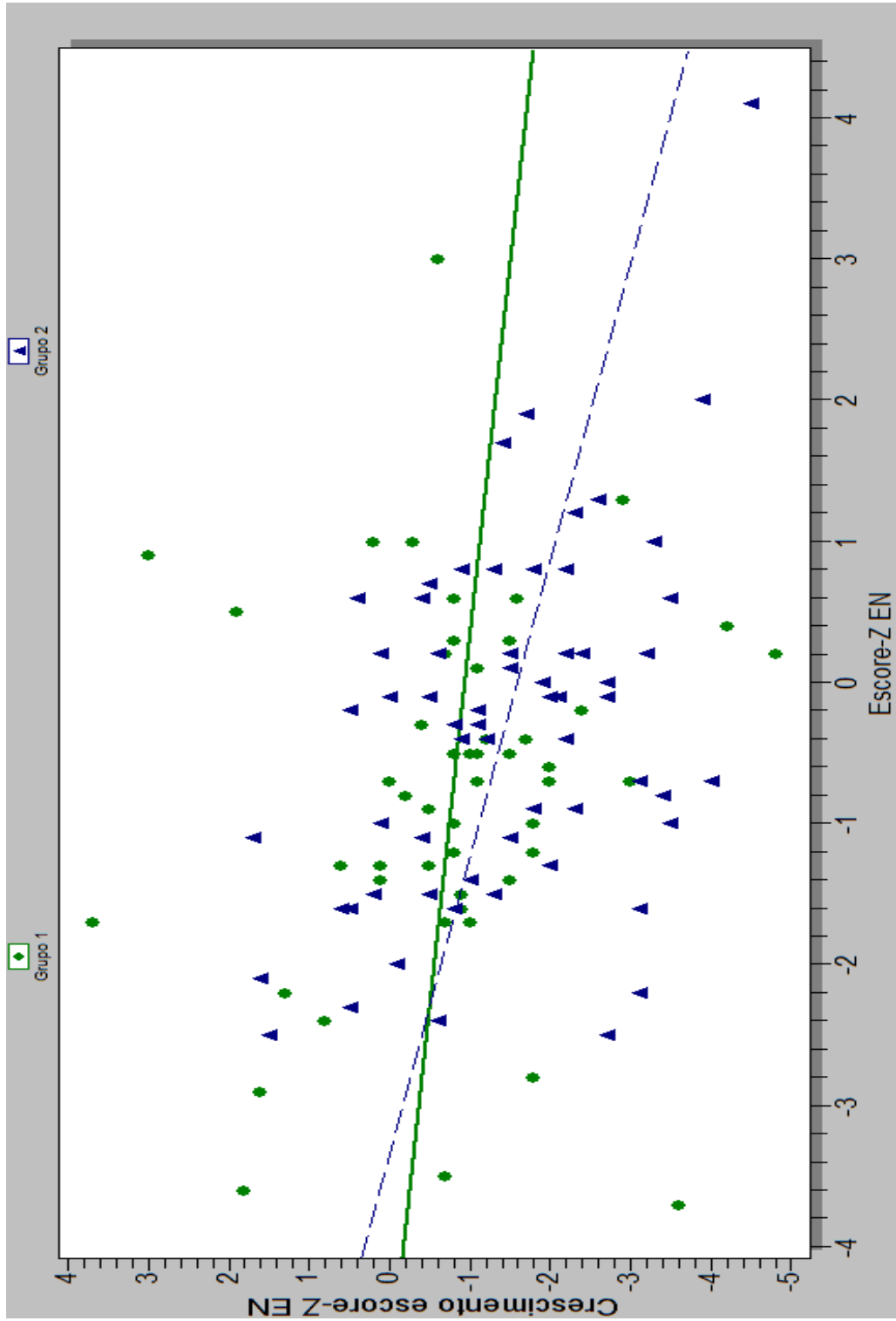
São apresentadas nos gráficos de 1 a 3 a dispersão dos escores-Z de nascimentos (PN, CN e PCN) em relação às respectivas variações de escores-Z.

Gráfico1 – Dispersão entre escore-Z de peso de nascimento *versus* variação do escore-Z de peso de alta em comparação ao de nascimento



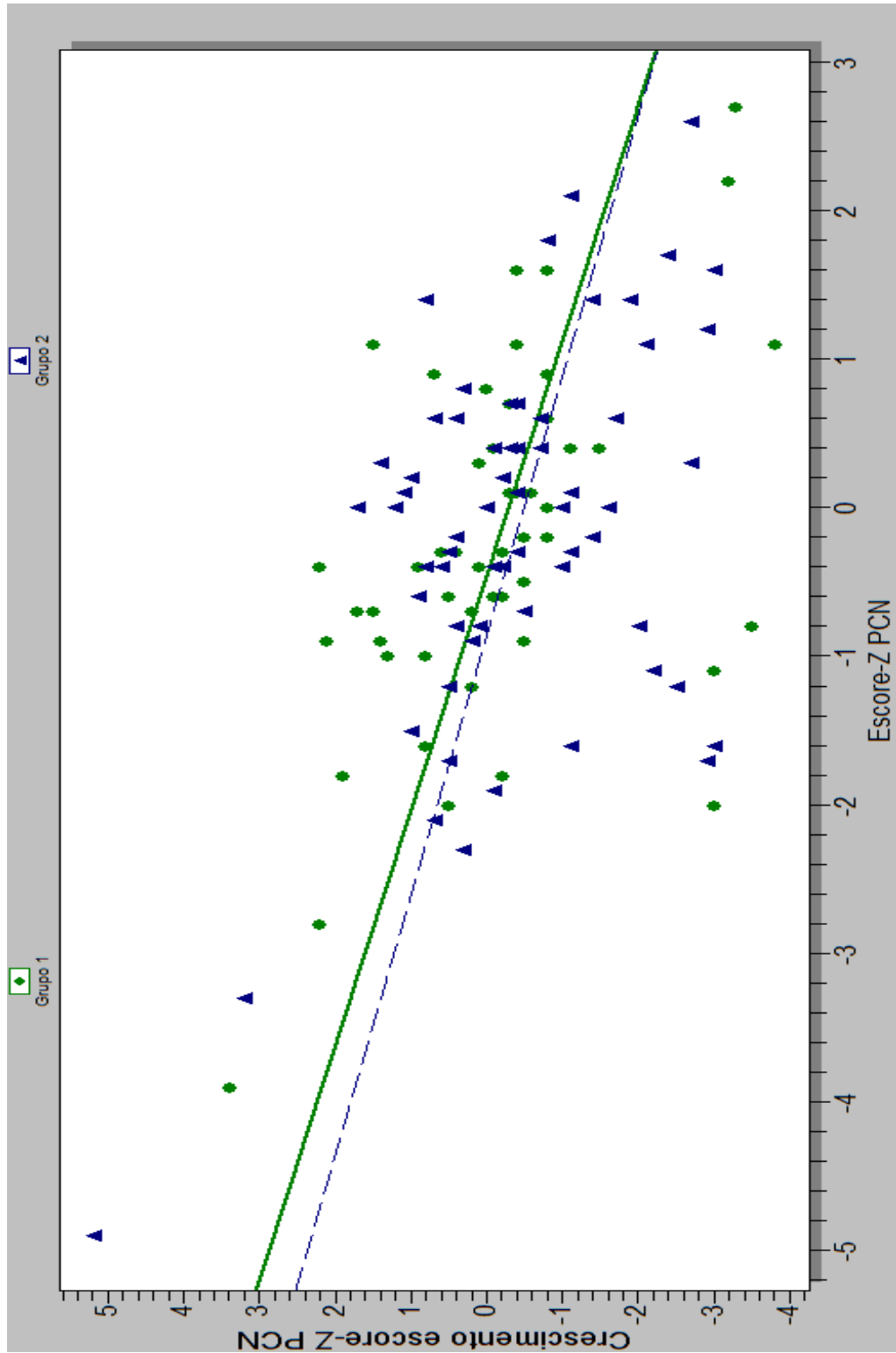
PN – peso de nascimento

Gráfico 2 – Dispersão entre escore-Z de comprimento de nascimento *versus* variação do escore-Z de comprimento de alta em comparação ao de nascimento



EN – comprimento de nascimento

Gráfico 3 – Dispersão entre escore-Z de perímetro cefálico de nascimento *versus* variação do escore-Z de perímetro cefálico de alta em comparação ao de nascimento



PCN – perímetro cefálico de nascimento

Quando analisados os riscos relativos do grupo 1 em relação ao 2 foi observado que, apesar da exposição do primeiro grupo ser fator protetor para todos os indicadores analisados, não houve diferenças estatisticamente significativas nas incidências de NEC (p=0,70, RR 0,88), déficit ponderal na alta (p=0,27, RR 0,70), restrição de crescimento na alta (p= 0,39, RR 0,82) e déficit de PC na alta (p=0,45, RR 0,67), como exposto na tabela 6.

Tabela 8 – Comparação entre desfechos de interesse, apresentados numérica e percentualmente, com respectivos riscos relativos

	Grupo 1 (n= 54)	Grupo 2 (n= 64)	P-valor	RR
NEC	14 (26,4%)	19 (29,7%)	0,70	0,88 (0,49 – 1,60, IC 95%)
Déficit ponderal de alta	11 (20,8%)	19 (29,7%)	0,27	0,70 (0,37 – 1,33, IC 95%)
Restrição de crescimento na alta	19 (35,8%)	28 (43,8%)	0,39	0,82 (0,52 – 1,29, IC 95%)
Déficit PC na alta	5 (9,4%)	9 (14,1%)	0,45	0,67 (0,24 – 1,88, IC 95%)

NEC – enterocolite necrotizante; PC – perímetro cefálico; RR – risco relativo.

5 DISCUSSÃO

O presente ensaio clínico foi elaborado para avaliar medidas antropométricas após a administração de nutrição hiperproteica em um grupo de RNPMB com IG \leq 32 semanas no período intra-hospitalar. Não se pode concluir que as alterações metabólicas e antropométricas ocorridas no período de internação hospitalar permanecerão e nem mesmo que trarão benefícios a longo prazo. Contudo, reconhecer que houve diferença de crescimento entre os dois grupos, notadamente em peso e comprimento, traz a necessidade de acompanhamento em longo prazo desses participantes principalmente no que concerne ao desenvolvimento neurocognitivo e transtornos metabólicos de interesse, isto é, hipertensão arterial, dislipidemia e resistência insulínica (SINGHAL, 2004)

A intenção inicial do trabalho era o acompanhamento desses grupos ao longo de seu primeiro ano de vida, avaliando primariamente a evolução de índices antropométricos e, secundariamente, os perfis metabólicos dos mesmos.

Contudo, devido ao grande número de perdas durante o acompanhamento ambulatorial, o tamanho da amostra mostrou-se insuficiente para realização do estudo pós alta. Optou-se então pela avaliação somente durante a internação hospitalar, o que geraria menor número de perdas e maior controle sobre os grupos.

Os grupos formados demonstraram-se heterogêneos entre si, tanto em relação ao tamanho da amostra como em divisão pelo sexo, PCN, classificação de peso em relação à adequação para IG e idade gestacional de nascimento (IGN). Apesar disso, a proporcionalidade de participantes AIG (88,8% versus 92,2%, respectivamente para os grupos 1 e 2) foi a mesma entre os grupos, logo a influência de um crescimento intra-uterino restrito na curva de crescimento dos grupos fica menos provável, assim como as diferenças biológicas entre participantes.

As IGN diferiram entre si em 1,1 semana (29,7 versus 28,6 semanas, respectivamente para grupo 1 e grupo 2). A avaliação da IG foi feita, preferencialmente, através da DUM; quando tal era indisponível utilizava-se a USG do primeiro trimestre e, como última escolha, a avaliação pelo New Ballard Score. Apesar de ter sido o principal método utilizado, o quantitativo de participantes no qual foi utilizado DUM para determinação de IG representa cerca de 70% de ambos os grupos (67,9% versus 65,6%, respectivamente para grupo 1 e grupo 2). É descrito na literatura que USG, quando realizado no primeiro trimestre, tem

desvio padrão de IG em mais ou menos uma semana (WILKINS-HAUG, 2015) e o New Ballard Score apresenta problemas na avaliação IG, principalmente quando aplicado à recém-nascidos enfermos (SMITH, 2015). Devido a tais fatos, é provável que a diferença encontrada entre os grupos tenha sido gerada por vieses inerentes à avaliação pelo USG e New Ballard Score.

Quando analisados os PN e CN (e seus respectivos escores-Z) não foram encontradas diferenças significativas, o que demonstra a presença de homogeneidade dentre os diversos estratos analisados. É digno de nota que, em relação às médias de PN, não houve desvio em relação à classificação da OMS de RNPMB.

Durante o período de internação hospitalar não foi observada diferença de tempo na introdução de dieta enteral ($p=0,58$). Tal observação corrobora o já descrito na literatura (MCLEODA, 2007; TSANG, 2005), haja vista o longo período de tempo demandado para início da dieta pela via enteral, na grande maioria das vezes derivada da instabilidade clínica do paciente.

Não houve diferença percentual entre grupos da utilização de LH e fórmula para prematuros, sendo que em ambos os grupos predominou o uso do leite artificial. Na época o HUPE não contava com estoque suficiente de LH em seu Banco de Leite para suprir a demanda, sendo a fórmula a única alternativa possível, apesar da superioridade comprovada do LH (UNDERWOOD, 2013).

A TH enteral máxima administrada aos participantes não diferiu ($p=0,07$), assim como sua principal intercorrência esperada, NEC ($p=0,70$). Dejhalla (2015) apresenta resultados semelhantes de incidência de NEC (10%) nos participantes submetidos à dieta hiperproteica. Há divergência com a literatura (LIM, 2015; CAPLAN, 2015) em relação ao dado, já que o excesso de TH administrada, em especial pela via enteral, predispõe à NEC. Devido à etiologia multifatorial e até momento obscura de tal doença, outros fatores adversos ao presente estudo provavelmente influenciaram em tal desfecho, como, por exemplo, a retirada precoce de antibióticos, sendo necessários mais estudos para elucidar tal correlação.

Ao se avaliar os índices antropométricos no momento da alta hospitalar, não foram encontradas diferenças significativas tanto para valores absolutos quanto para escores-Z. Apesar de sem significância estatística, nota-se que a frequência de participantes que apresenta escore-Z de alta (para qualquer parâmetro analisado) maior ou igual ao de nascimento predomina no grupo 1 em relação ao grupo 2 (35,84% vs 17,19% para peso, 22,64% vs 18,75% para comprimento e 47,17% vs 39,06% para PC), em acordo, pelo menos

parcialmente, com estudo de Dejhalla (2015), que evidenciou ganho de peso e perímetro cefálico na alta hospitalar em RNPEB submetidos à maior aporte proteico durante a internação.

Contudo quando analisados as variações de escore-Z, foi vista diferença significativamente importante nas variações de escore-Z PN ($p=0,03$) e CN ($p=0,02$). Em nenhum dos dados analisados houve ganho na média analisada, mas sim decréscimo. Durante o tempo de internação hospitalar não houve aceleração de velocidade de crescimento, mas sim desaceleração, confirmando os estudos de Embleton (2001), Thureen (1999), Hack (1999) e Franz (2009), os quais apontam que o CEUR é uma regra aos RNPMB, assim como suas consequências futuras.

Os dados ficam mais evidentes quando avaliados nos gráficos de dispersão de peso e de estatura (gráficos 1 e 2). Comparando-se as variações de escores-Z com seus respectivos escores-Z de nascimento, o esperado seria estabilidade em tal crescimento, isto é, a curva estável em 0 grau. Se a tendência fosse de ganho, a curva teria inclinação positiva. No gráfico 1, avaliando-se a dispersão do crescimento do escore-Z PN, observa-se tendência de ganho no grupo 1 e perda do grupo 2. Tal tendência não persiste nos gráficos 2 e 3 (dispersão entre escore-Z e variação de escores-Z CN e PCN, respectivamente) contudo, em ambos o ritmo de decréscimo é menos pronunciado no grupo 1, corroborando o descrito na literatura (OLSEN, 2014). Van der Schoor (2004) encontrou que o balanço do aminoácido lisina era significativamente aumentado nos prematuros em dieta enteral plena e Dejhalla (2015) conclui que a taxa de crescimento em seu estudo foi mais acentuada durante o período de dieta enteral exclusiva. Tal desaceleração menos acentuada encontrada pode ser indicativa de possível prevenção de CEUR nos participantes expostos ao maior aporte proteico enteral durante internação hospitalar, apesar da pequena diferença de infusão proteica entre os grupos (1,0g/kg/dia). Contudo as implicações futuras de tal conduta devem ser analisadas a longo prazo, principalmente aquelas metabólicas já citadas – dislipidemia, hipertensão arterial e resistência insulínica, devido às limitações metodológicas explicitadas (ONG, 2000; SINGHAL, 2004).

Não foram analisados ao longo do trabalho indicadores nutricionais, tais como uréia, nitrogênio ureico, retinol ou albumina, como também a relação proteico-calórica administrada ou a relação de crescimento com ingesta calórica. Hay (2010) refuta a necessidade de acompanhamento de tais indicadores, principalmente àqueles relacionados ao metabolismo proteico.

O principal motivo de alarde em relação à aporte hiperproteico enteral deriva do estudo de Goldman (1974), que encontrou mais malefícios do que benefícios com a conduta. Thureen (2003) afirma que tais preocupações são infundadas, visto que a dieta oferecida por Goldman era de baixa qualidade quando comparada às atualmente disponíveis. Além disso, a produção de uréia é muito alta quando há altos índices de oxidação de aminoácidos: o excesso de aminoácidos não incorporado ao balanço basal proteico do prematuro é oxidado para produção energética (HAY, 2010; VLAARDINGERBROEK, 2009). De fato, os aminoácidos são o segundo substrato mais utilizado por essa população, somente abaixo da glicose (HAY, 2010). Logo, é de se esperar que bebês prematuros mantenham tal padrão metabólico, esperando-se encontrar rotineiramente níveis mais elevados de uréia nesta população, não existindo evidência crível de que tais níveis sejam deletérios (HAY, 2010).

Vlaardingerbroek (2009), Hay (2010) e Dejhalla (2015) questionam a necessidade do acompanhamento da relação proteico-calórica e a incorporação proteica basal do prematuro. Thureen (2000) afirma que quando se recebe aporte calórico de gordura e carboidratos abaixo de 60kcal/kg/dia o organismo utiliza-se do catabolismo proteico para suprir a demanda energética mínima do organismo. Dessa forma quando oferecidos mais que 60kcal/kg/dia, todo o substrato proteico oferecido é utilizado para demandas nobres do organismo, tal como formação de massa magra e crescimento cerebral (HAY, 2010). Mesmo assim de nada adiantaria oferecer dieta hipercalórica além desses valores com o intuito de otimizar esse crescimento, pois a partir de 60kcal/kg/dia tudo o que é oferecido além acaba se resumindo à lipogênese (HAY, 2010).

Como o tempo de acompanhamento dos participantes submetidos à maior aporte proteico restringiu-se às primeiras semanas de vida, não é possível afirmar que não ocorrerá a aceleração de crescimento descrita por Ong (2000) e suas consequências metabólicas, sugeridas por Singhal e Lucas (2004). Para tal, sugere-se o acompanhamento a longo prazo da coorte formada para avaliação de desfechos futuros, tais como desenvolvimento cognitivo e presença de síndrome metabólica versus dieta hiperproteica.

Independente do resultado encontrado a longo prazo, cria-se então o grande dilema do neonatologista: promover o crescimento normal do prematuro, mimetizando aquele encontrado no ambiente intra uterino (AAP, 1998), teoricamente associado com melhor desfecho neuromotor futuro e claramente associado com síndrome metabólica (SINGHAL, 2004; ONG 2000) ou manter a subnutrição benéfica corrente (THUREEN, 2007), com

desfechos neuromotores deficitários (HACK, 1991; FRANZ, 2009) e ausência de transtornos metabólicos futuros? Singhal (2015), propõe uma abordagem simples do assunto:

“Baseado nos riscos e benefícios, o padrão ideal de crescimento pós-natal difere de acordo com a população. Em bebês nascidos prematuros, o crescimento pós-natal acelerado predispõe a fatores de risco cardiovasculares, mas melhora a função cognitiva a longo prazo. Então, de forma equilibrada, a conduta corrente é promover aceleração de crescimento com aumento de aporte nutricional [...] A presente revisão considera os efeitos do *programming* de crescimento pós-natal acelerado em tais bebês, focando na fisiopatologia basal e impacto clínico.” (p.17, tradução nossa)¹

¹ O texto em língua estrangeira é: “Based on the risks and benefits, the optimal pattern of postnatal growth is likely to differ in different populations. In infants born prematurely, faster postnatal growth predisposes to cardiovascular risk factors, but improves long-term cognitive function. So, on balance, the current policy is to promote faster growth by increasing nutrient intake [...] The present review considers the programming effects of faster postnatal growth in such infants focusing on the underlying biology and clinical impact (SINGHAL, 2015, p17).

6 CONCLUSÕES

Os participantes do grupo 1 apresentaram menor decréscimo de escores-Z em relação ao PN e à CN quando comparados ao grupo 2, além de necessidade de menor tempo para recuperação PN.

Não houve diferença entre os grupos para tempo de internação hospitalar, assim como para intercorrências de interesse (NEC, déficit ponderal na alta, restrição de crescimento na alta e déficit de PC na alta).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho permitiu o estudo de população de RNPMB referente à análise de dados antropométricos ao nascimento e no momento de alta hospitalar quando submetida à dieta hiperproteica. A redução do CEUR observado ressalta a relação entre esse maior aporte e sua prevenção. Contudo as consequências a longo prazo de tais intervenções devem ser acompanhadas, haja vista a correlação já estabelecida entre aceleração da velocidade de crescimento e futuro risco cardiovascular aumentado.

Dentre as principais dificuldades do estudo destacam-se a necessidade de longo tempo para inclusão de novos casos, vulnerabilidade do paciente em estudo e suas limitações éticas.

O presente estudo é a partida para estudo de maior de seguimento da coorte formada e análise do status neuro-cognitivo aos 6 anos, demonstrando que participantes com maior aporte proteico no período neonatal apresentam melhor índice de Quociente de Inteligência na idade escolar, assim como seus estados metabólicos.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, COMMITTEE ON NUTRITION. Nutritional needs of preterm infants. IN: KLEINMAN R. *Pediatric nutrition handbook*. Elk Grove, American Academy of Pediatrics. p. 55–79, 1998.
- ANDERSON P, DOYLE LW. Victorian Infant Collaborative Study Group. Neurobehavioral outcomes of school-age children born extremely low birth weight or very preterm in the 1990s. *JAMA*. Jun 25, v. 24, p.3264-72, 2003.
- BABSON SG, BENDA GI. Growth graphs for the clinical assessment of infants of varying gestational age. *J Pediatr*, v.5, p.814-20, 1976.
- BALLARD JL, KHOURY SC, WEDIG K. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J. Pediatrics* , v. 19, p.417-23, 1991
- BARKER DJP, OSMOND C, GOLDING J, KUH D, WADSWORTH MEJ. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BrMedJ* 1989; v.298: p. 564-7. 1989.
- BARKER DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* , v. 31, p. 171-4, 1995.
- BATTAGLIA, FC, LUBCHENCO LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* , v. 2, p.159-63, 1967.
- BELL MJ, TERNBERG JL, FEIGIN RD, KEATING JP, MARSHALL R, BARTON L, BROTHERTON T. Neonatal Necrotizing Enterocolitis Therapeutic Decisions Based upon Clinical Staging. *Ann Surg*, v. 1, p. 1-7, 1978.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Painel de Monitoramento da Mortalidade Infantil e Fetal*. Acesso em: 1 ago 2014. Disponível em: <http://svs.aids.gov.br/dashboard/mortalidade/infantil.show.mtw>
- CAPLAN M. *Neonatal necrotizing enterocolitis*. In: Fanaroff & Martin's Neonatal-Perinatal Medicine – Diseases of the Fetus and Infant. 10th edition. Philadelphia. Elsevier Saunders; p. 1423-32, 2015.
- CARLSON SJ, ZIEGLER EE. Nutrient intakes and growth of very low birth weight infants. *J Perinatol*, v. 8:, p.252–58, 1998.
- COTTEN CM, TAYLOR S, STOLL B, GOLDBERG RN, HANSEN NI, SÁNCHEZ PJ, AMBALAVANAN N, BENJAMIN JR DK AND FOR THE NICHD NEONATAL RESEARCH NETWORK. Prolonged Duration of Initial Empirical Antibiotic Treatment Is Associated With Increased Rates of Necrotizing Enterocolitis and Death for Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* ,v.123, p. 58-66, 2009.
- De CURTIS M, RIGO J. Extrauterine growth restriction in very-low-birthweight infants. *ActaPaediatr* v. 93, p. 1563–68, 2004.

DEJHALLA M, LAHAGE N, PARVEZ B, BRUMBERG HL, LA GAMMA EF. Early Postnatal Growth in a Subset of Convalescing Extremely-Low-Birth-Weight Neonates: Approximating the "Index Fetus" Ex Utero. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, v. 61, p. 361-6, 2015.

EMBLETON N, PANG N, COOKE R J. Postnatal Malnutrition and Growth Retardation: An Inevitable Consequence of Current Recommendations in Preterm Infants? *Pediatrics*, v. 107, p. 270-73, 2001.

FENTON R TANIS, KIM H JAE. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics*, v.13, p. 59, 2013.

FIOCRUZ. *Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais*. Acesso em: 1 ago 2015. Disponível em: http://www.redeneonatal.fiocruz.br/index.php?option=com_content&view=article&id=2&Itemid=2

FLEISS SL. *Statistical methods for rates and proportion*. 2ed. New York: Wile, 1981.

FRANZ A R, POHLANDT F, BODE H, MIHATSCH W A, SANDER S, KRON M, STEINMACHER J. Intrauterine, Early Neonatal, and Postdischarge Growth and Neurodevelopmental Outcome at 5.4 Years in Extremely Preterm Infants After Intensive Neonatal Nutritional Support. *Pediatrics* v. 123, p. 101-09, 2009.

GIBSON RS. *Principles of nutritional assessment*. New York: Oxford University, 1990.

GOLDMAN HI, GOLDMAN J, KAUFMAN I, LIEBMAN OB. Late effects of early dietary protein intake on low birth-weight infants. *J Pediatr* 1974; 85: 764-9.

HACK M, BRESLAU N, WEISMANN B, ARAM D, KLEIN N, BORAWSKI E. Effect of Very Low Birth Weight and Subnormal Head Size On Cognitive Ability at School Age. *N Engl J Med* , v. 325, p. 231-7, 1991.

HACK M, FANAROFF A. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990's. *Early Hum Dev*, v. 53, p.193-218, 1999.

HAY W. Early postnatal nutritional requirements of the very preterm infant based on a presentation at the NICHD-AAP workshop on research in neonatology. *Journal of Perinatology* , v. 26, S13-18, 2006.

HAY W, THUREEN, P. *Protein for preterm infants: how much is needed? How much is enough? How much is too much?* Department of Pediatrics, University of Colorado School of Medicine, Aurora, USA. *Pediatrics & Neonatology* 08/2010; 51: 198-207.

KRAMER MS, PLATT RW, WEN SW, JOSEPH KS, ALLEN A, ABRAHAMOWICZ M, BLONDEL B, BRÉART G. A New and Improved Population-Based Canadian Reference for Birth Weight for Gestational Age. *Pediatrics* v. 108, p. 35, 2001.

- KURL S, HEINONEN K, LÄSIMIES E. Pre- and post-discharge feeding of very preterm infants: impact on growth and bone mineralization. *ClinPhysiolFunct Imaging* v. 23, p. 182–89, 2003.
- LAPILLONNE A, CARNIELLI VP, EMBLETON ND, MIHATSCH W. Quality of newborn care: adherence to guidelines for parenteral nutrition in preterm infants in four European countries. *BMJ Open* p. 3478, 2003
- LIM JC, GOLDEN JM, FORD HR. Pathogenesis of neonatal necrotizing enterocolitis. *PediatrSurgInt* , v.31, p. 509–18, 2015.
- MCLEODA G, SHERRIFF J. Preventing postnatal growth failure—The significance of feeding when the preterm infant is clinically stable. *Early Human Development* v.83, p. 659–6, 2007.
- OLSEN IE, HARRIS CL, LAWSON ML, BERSETH CL. Higher protein intake improves length, not weight, z scores in preterm infants. *J PediatrGastroenterolNutr*. V.4, p. 09-16, 2014.
- ONG KKL, AHMED ML, EMMETT PM, PREECE MA, DUNGER DB, AND THE AVON LONGITUDINAL STUDY OF PREGNANCY AND CHILDHOOD STUDY TEAM. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ* , v.320, p. 967–71, 2000.
- PAPAGEORGIU A, PELAUSA E, KOVACS L. *The extremely low-birth-weight infant*. Avery's Neonatology – Pathophysiology & management of the newborn.6th edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 459-89.
- PUFFER RR, SERRANO C. *Patterns of birth weight*. Washington (DC): PAHO 1987, 504.
- ROTTVEEL J, VAN WEISSENBRUCH MM, TWISK JW. Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults. *Pediatrics* v.122, p. 313-21, 2008.
- SILVEIRA MF, SANTOS IS, BARROS AJD. Aumento da prematuridade no Brasil: revisão de estudos de base populacional. *Rev Saúde Pública*. v. 42, p. 957-64, 2008.
- SIMMER, KAREN. Aggressive nutrition for preterm infants - benefits and risks. *Early Hum Dev*. v.83, p. 631-4, 2007.
- SINGHAL A, LUCAS A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet* , v. 363, p. 1642-45, 2004
- SINGHAL A. *Should We Promote Catch-Up Growth or Growth Acceleration in Low-Birthweight Infants?* 2015. Acesso em 2 ago 2015. Disponível em <http://www.nestlenutrition-institute.org/resources/library/Free/workshop/NNIW81/Documents/Should%20We%20Promote%20Catch-Up%20Growth%20or%20Growth%20Acceleration%20in%20Low-Birthweight%20Infants.pdf> .

SMITH VC. *Recém-nascido de alto risco: antecipação, avaliação, tratamento e desfechos.* In: CLOHERTY JP, EICHENWALD EC, STARK AR. *Manual de Neonatologia.* 7ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. p 59-71

THUREEN PJ, HAY JR WW. Intravenous nutrition and postnatal growth of the micropremie. *Clin Perinatol*, v. 27, p. 197-219, 2000.

THUREEN PJ. Early Aggressive Nutrition. *Pediatr. Rev.* 1999; 20: e45-55.

THUREEN PJ. The Neonatologist's Dilemma: Catch-up Growth or Beneficial Undernutrition in Very Low Birth Weight Infants—What Are Optimal Growth Rates? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* v. 45, S152–154, 2007

TSANG RC, UAUY R, KOLETZKO B, ZLOTKIN SH. *Nutrition of the preterm infant. Scientific basis and practical guidelines.* Cincinnati, Ohio: Digital Educational Publishing Inc.: 2005.

UNDERWOOD, MA. Human milk for the premature infant. *Pediatr Clin North Am.* v.60, p. 189–207, 2013.

VAN DER SCHOOR SR, REEDS PJ, STELLAARD F et al. Lysine kinetics in preterm infants: the importance of enteral feeding. *Gut.* v. 53, p. 38-43, 2004.

VAN WEISSENBRUNCH MM, TWISK JW. Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity and blood pressure in prematurely born young adults. *Pediatrics*, v.122, p. 313-21, 2008.

VLAARDINGERBROEK H, VAN GOUDOEVER JB, VAN DEN AKKER CH. Initial nutritional management of the preterm infant. *Early Hum Dev.* v. 85:p. 691-5, 2009.

WILKINS-HAUG LE, HEFFNER LJ. *Avaliação fetal e diagnóstico pré-natal* In: CLOHERTY JP, EICHENWALD EC, STARK AR. *Manual de Neonatologia.* 7ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p 1-8, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Global Database on Child Growth and Malnutrition.* Acesso em: 1 ago 2015. Disponível em: <http://www.who.int/nutgrowthdb/about/introduction/en/index4.html>

_____. International Classification of Diseases (ICD) 10. Acesso em: 1 ago 2015. Disponível em <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en/>

ZIEGLER E, O'DONNELL A, NELSON S, FOMON S. Body composition of the reference fetus. *Growth* v.40, p.329–41, 1976.

ANEXO A - Comprovação de submissão do artigo científico

28/09/2015

Gmail - A manuscript number has been assigned: JPED-D-13-00211



Eduardo de Macedo Soares <edumacsoares@gmail.com>

A manuscript number has been assigned: JPED-D-13-00211

1 mensagem

Jornal de Pediatria <jped@jped.com.br>
Para: edumacsoares@gmail.com

16 de setembro de 2013 09:45

Ms. Ref. No.: JPED-D-13-00211

Title: NUTRIÇÃO HIPERPROTEICA E MELHORA DE ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS NA ALTA HOSPITALAR: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO COM 118 PREMATUROS
Jornal de Pediatria

Dear Eduardo,

Your submission "NUTRIÇÃO HIPERPROTEICA E MELHORA DE ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS NA ALTA HOSPITALAR: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO COM 118 PREMATUROS" has been assigned manuscript number JPED-D-13-00211.

To track the status of your paper, please do the following:

1. Go to this URL: <http://ees.elsevier.com/jped/>
2. Enter your login details
3. Click [Author Login]
This takes you to the Author Main Menu.
4. Click [Submissions Being Processed]

Thank you for submitting your work to Jornal de Pediatria.

Kind regards,

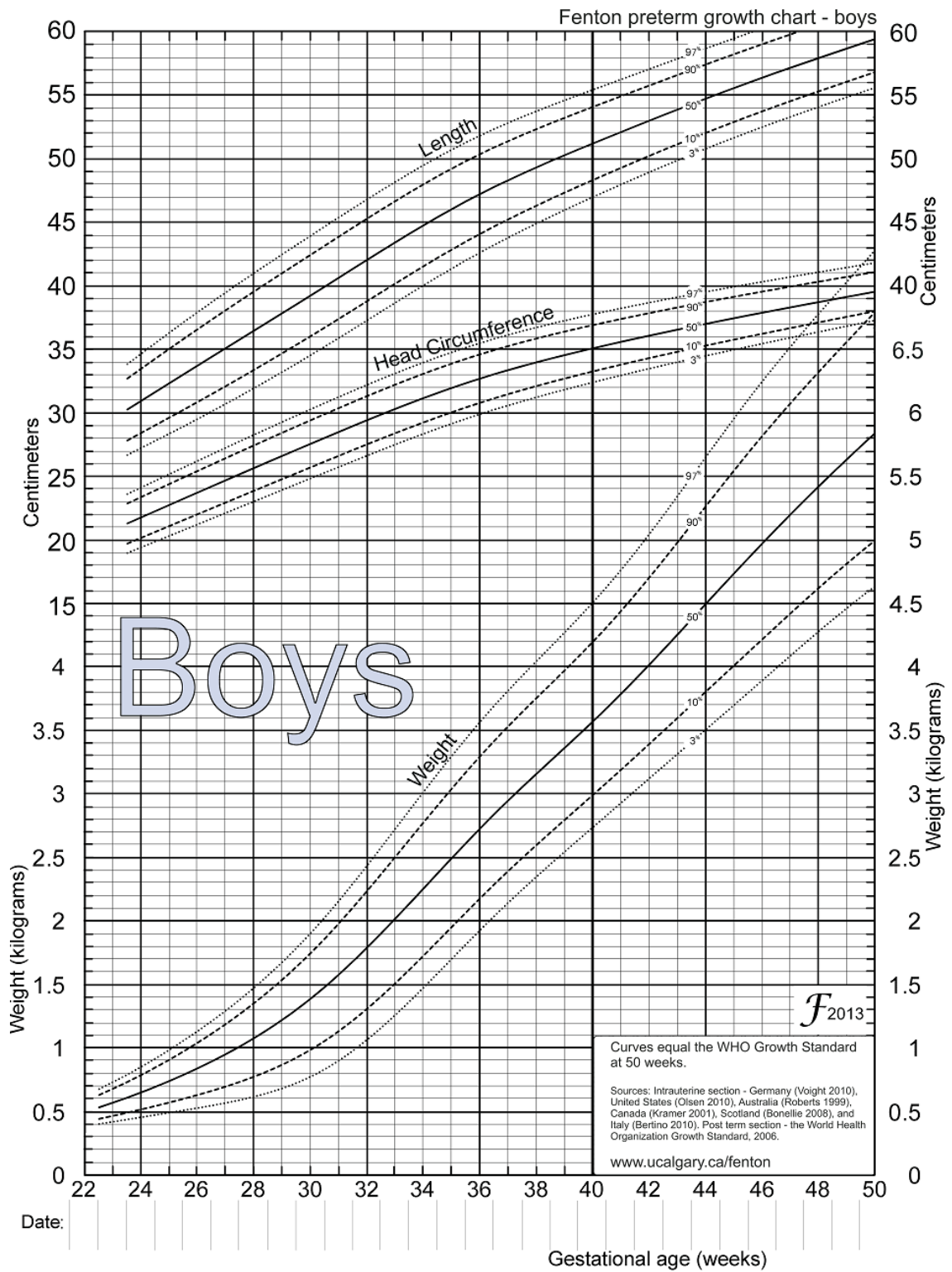
Cristine Henderson Severo
Receiving Ed/Office
Jornal de Pediatria

.....
Please note that the editorial process varies considerably from journal to journal. To view a sample editorial process, please click here:

http://ees.elsevier.com/eeshelp/sample_editorial_process.pdf

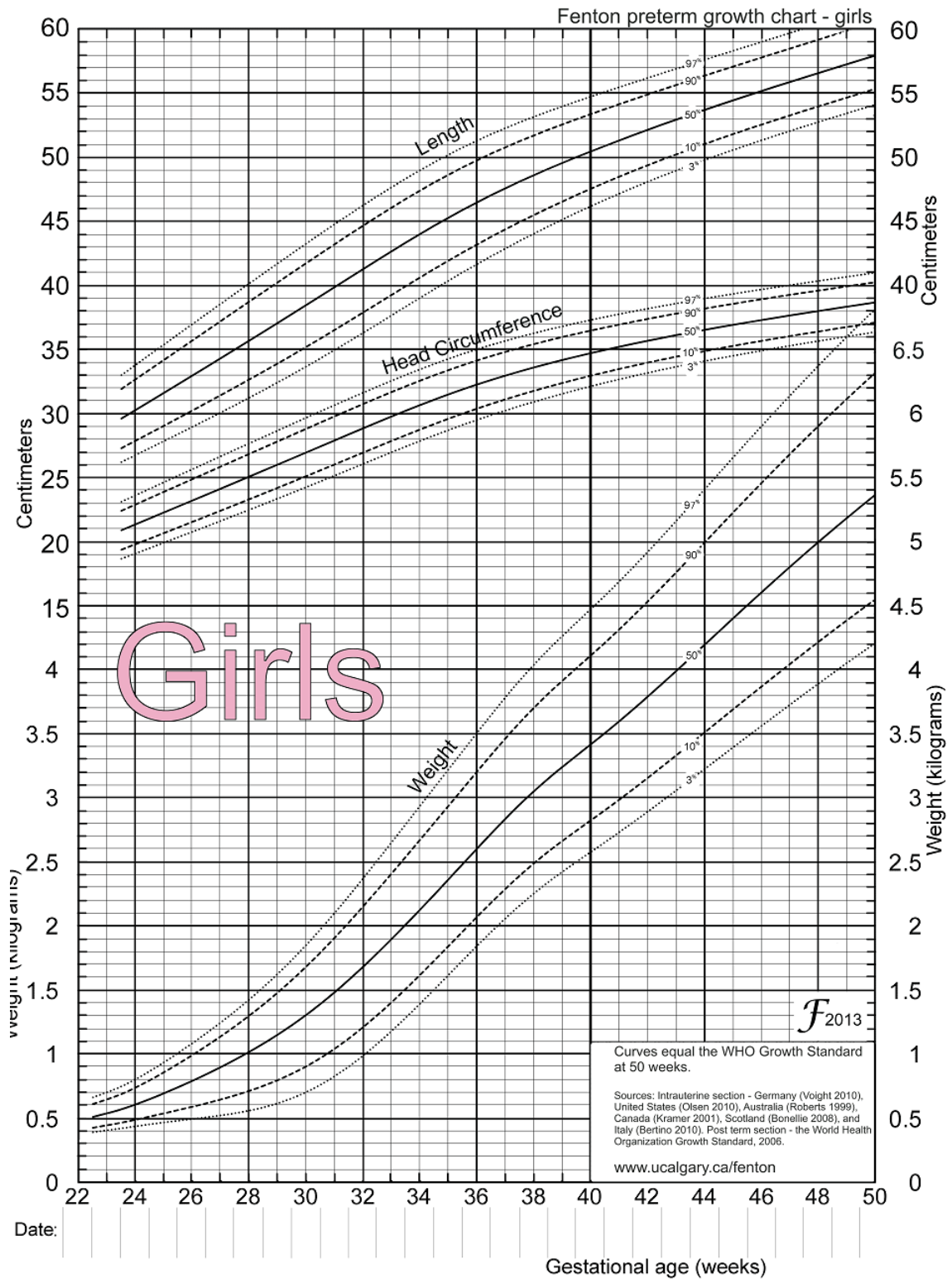
For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EES via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.

ANEXO B – Curva de crescimento de Fenton e Kim para prematuros do sexo masculino



Fonte: FENTON R TANIS, KIM H JAE. *A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants*. BMC Pediatrics 2013, 13:8.

ANEXO C – Curva de crescimento de Fenton e Kim para prematuros do sexo feminino



Fonte: FENTON R TANIS, KIM H JAE. *A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants.* BMC Pediatrics 2013, 13:7.

ANEXO D – Bula do composto nutricional FM-85, Nestlé Holanda

Características: Energia: a adição de 5g de FM 85 em 100ml de Leite Humano aumenta a energia final em 18 kcal, atingindo 85 kcal/ 100ml.

Proteínas: proteínas do soro de leite extensivamente hidrolisadas e ultrafiltradas, tornando-as hipoalergênicas e de alta digestibilidade, resultando em, aproximadamente, 80% peptídeos e 20% aminoácidos.

Carboidratos: Maltodextrina.

Fácil digestão e baixa osmolalidade.

Minerais: FM 85 é acrescido de cálcio, fósforo, sódio, potássio, cloreto, magnésio, manganês e selênio para suprir as necessidades aumentadas destes elementos no recém-nascido de baixo peso.

Oligoelementos: FM 85 fornece ótimos níveis de iodo cobre, zinco e ferro.

Vitaminas: FM 85 fornece vitaminas lipossolúveis (A, E, D e K) e hidrossolúveis (C, B1, B2, B6, niacina, ácido fólico, ácido pantotênico, vitamina B12 e biotina).

Osmolalidade 100ml de leite humano pré-termo com a adição de 5g de FM 85 apresentam Osmolaridade = 363 mOsm/l

Osmolalidade = 417 mOsm/Kg de água

Ingredientes: Maltodextrina, proteína hidrolisada de soro de leite (fonte protéica), sais minerais (glicerofosfato de cálcio, fosfato de cálcio, fosfato de potássio, fosfato de sódio, citrato de potássio, cloreto de sódio, cloreto de magnésio, cloreto de cálcio, sulfato ferroso, sulfato de zinco, sulfato de cobre, iodeto de potássio, sulfato de manganês, selenato de sódio), vitaminas (vitamina C, vitamina E, niacina, pantotenato de cálcio, vitamina A, vitamina B2, vitamina B1, vitamina B6, ácido fólico, vitamina K, biotina, vitamina D, vitamina B12) e lecitina de soja. **NÃO CONTÉM GLÚTEN.**

Preparo: Adicionar 1g de FM 85 para cada 20ml de Leite Humano, à temperatura média de 37°C e agitar.

A preparação deve ser feita poucos minutos antes de ser oferecida ao lactente.

Precaução

FM 85 é um alimento destinado a complementar o Leite Humano. FM 85 não é um alimento completo, não podendo ser oferecido ao lactente isoladamente. Deve ser utilizado somente sob supervisão do médico ou nutricionista, em hospitais. Dosagem e orientações para uso:

Complementação individual: quando for possível pelo serviço, a análise do leite humano deve ser realizada para definir a estratégia de fortificação mais adequada.

Complementação padronizada: na impossibilidade da análise da composição do leite humano, a fortificação padrão recomendada é de 5g de FM 85 para 100ml de leite materno.

Recomenda-se que a fortificação seja gradual: iniciando com 1g e atingindo 5g em um período de 5-7 dias

Conservação: Conservar em ambiente seco e ventilado

ANEXO E – Bula do composto nutricional Pré-NAN, Nestlé Brasil

Características: Proteínas: relação protéica de 70% proteínas solúveis e 30% caseína, de alta digestibilidade e aporte adequado de cistina e taurina.

Gorduras: 37% gordura láctea

38% triglicérides de cadeia média (TCM)

21% gordura de origem vegetal (óleo de milho e óleo de soja)

Fácil absorção e aporte adequado dos ácidos linoléico e α -linolênico e fosfolípidos.

Carboidratos: 76 % lactose

24 % maltodextrina

Boa tolerabilidade e baixa osmolaridade.

Vitaminas, Oligoelementos e Minerais: nos teores recomendados para atender às necessidades especiais dos prematuros e/ou recém-nascidos de baixo peso e favorecer a mineralização óssea.

Osmolaridade da fórmula: 238 mosmol / litro na reconstituição a 14,2%

307 mosmol / litro na reconstituição a 16,3%

Osmolalidade Urinária Potencial (clima temperado)*: 263 mOsm / kg de água na reconstituição a 14,2%; 348 mOsm / kg de água na reconstituição a 16,3%.

Osmolalidade Urinária Potencial (clima tropical)*: 425 mOsm / kg de água na reconstituição a 14,2%; 695 mOsm / kg de água na reconstituição a 16,3%.

* calculado de acordo com o método proposta por Ziegler e Fomon.

Ingredientes: Soro de leite desmineralizado*, leite desnatado*, maltodextrina, triglicerídeos de cadeia média, gordura láctea, proteínas do soro de leite*, óleo de milho, óleo de soja, lecitina de soja, sais minerais (citrato de cálcio, ácido fosfórico, citrato de potássio, sulfato ferroso, sulfato de cobre, sulfato de zinco, iodeto de potássio, cloreto de sódio, hidróxido de potássio, óxido de magnésio), vitaminas (vitamina A, vitamina D, vitamina C, vitamina B1, niacina, vitamina B6, ácido fólico, ácido pantotênico, vitamina K, biotina, vitamina E, taurina). NÃO CONTÉM GLÚTEN. *Fonte proteica.

Preparo:

· 14,2 %: 14,2g de pó em 90ml de água previamente fervida (70kcal/100ml).

· 16,3% 16,3 g de pó em 90 ml de água previamente fervida (80kcal/100ml).

PRE NAN não necessita adições.

O volume de água e a quantidade de PRE NAN devem ser medidos precisamente.

Recomenda-se o máximo de higiene durante o preparo, e que cada mamadeira seja preparada poucos minutos antes de ser oferecida ao bebê.

Uso institucional: Deve-se calcular a ingestão diária total desejada de água e energia para cada lactente com base em seu peso e requisitos energéticos.

Uso em casa: Deve ser utilizado exclusivamente sob supervisão do médico ou nutricionista.

Conservação: O prazo de validade está marcado no fundo da lata, abaixo da data de fabricação.

Após o uso, feche bem a lata e guarde-a em lugar fresco e seco.

Não se deve utilizar o conteúdo desta lata, um mês depois de aberta.

APÊNDICE A: Artigo científico na íntegra

NUTRIÇÃO HIPERPROTEICA E MELHORA DE ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS
NA ALTA HOSPITALAR: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO COM 118
PREMATUROS

NUTRIÇÃO HIPERPROTEICA: ENSAIO CLÍNICO EM RNPMB

Eduardo M. Soares (autor principal)

Mestrando em Ciências Médicas pela Faculdade de Ciências Médicas/UERJ

e-mail: edumacsoares@gmail.com

Currículo na plataforma Lattes (CNPq): <http://lattes.cnpq.br/5797555437574722>

José L. M. B. Duarte (coautor)

Doutor em Saúde Coletiva pelo Instituto de Medicina Social/UERJ

e-mail: jlduarte@centroin.com.br

Currículo na plataforma Lattes (CNPq): <http://lattes.cnpq.br/6553758511709385>

Declaração de conflito de interesses: nada a declarar

Trabalho realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto / Universidade do Estado do
Rio de Janeiro – Rio de Janeiro/RJ sem nenhum tipo de fomento, sob CAAE
0052.0.228.00-09 e indexado em www.clinicaltrials.gov como NCT01217164

Autor responsável: Eduardo de Macedo Soares

Rua Orestes Rosólia, 134 apto 203, Jardim Guanabara, Rio de Janeiro-RJ

CEP 21931-210

e-mail: edumacsoares@gmail.com

Tel: (21) 3393-2213 / (21) 9968-8060

Contagem total de palavras do texto: 1780

Contagem total de palavras do resumo:

Número de figuras: 01

Número de tabelas: 03

Lista de verificação

- 1) Todos os autores concordam plenamente com a Nota de Copyright
- 2) O arquivo de submissão foi salvo como um documento do Microsoft Word
- 3) A página de rosto contém todas as informações requeridas, conforme especificado nas diretrizes aos autores
- 4) O resumo e as palavras-chave estão na língua de submissão, seguindo a página de rosto
- 5) O texto é todo apresentado em espaço duplo, utiliza fonte tamanho 12 e itálico em vez de sublinhado para indicar ênfase (exceto em endereços da internet).
Todas as tabelas, figuras e legendas estão numeradas na ordem em que aparecem no texto e foram colocadas cada uma em página separada, seguindo as referências, no fim do arquivo
- 6) O texto segue as exigências de estilo e bibliografia descritas nas normas de publicação
- 7) As referências estão apresentadas no chamado estilo Vancouver e numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto
- 8) Informações acerca da aprovação do estudo por um conselho de ética em pesquisa são claramente apresentadas no texto, na seção de métodos
- 9) Todos os endereços da internet apresentados no texto estão ativos e prontos para serem clicados

Assinam: Eduardo de Macedo Soares

José Luiz Muniz Bandeira Duarte

RESUMO:

Objetivo: Apesar de diversos estudos sobre nutrição de prematuros terem sido realizados, ainda não existe consenso sobre a melhor estratégia nutricional a ser adotada. Atualmente a taxa de crescimento dessa população não é semelhante àquela encontrada no ambiente intrauterino. O presente estudo tem por objetivo avaliar se o maior aporte proteico (enteral e parenteral) durante a internação hospitalar promove melhora dos índices antropométricos na alta hospitalar.

Métodos: Ensaio clínico randomizado duplo cego com 118 prematuros nascidos entre janeiro de 2009 e julho de 2013 com peso ≤ 1500 gramas e idade gestacional ≤ 32 semanas em uma Unidade Terciária de Saúde, excluídos os nascidos com malformações graves, avaliando, através de índices antropométricos normatizados através do escore-Z tanto ao nascimento quanto na alta hospitalar, se a nutrição com 4,0 gramas de proteína/kg/dia é superior ao aporte clássico descrito na Literatura.

Resultados: Houve diferença estatisticamente significativa de crescimento nos escores-Z de peso (-0,54 versus -1,02, $p= 0,03$) e comprimento (-0,82 versus -1,45, $p= 0,02$) entre os grupos, além da nutrição hiperproteica mostrar-se protetora para déficit de peso (OR 0,68 [0,26 – 1,68], IC 95%), restrição de crescimento (OR 0,76 [0,34 – 1,69], IC 95%) e déficit de perímetro cefálico (OR 0,63 [0,15 – 2,24], IC 95%) na alta hospitalar, também sendo fator protetor para enterocolite necrotizante (OR 0,83 [0,34 – 2,00], IC 95%).

Conclusões: A nutrição hiperproteica demonstrou ser superior à clássica, promovendo melhores índices de crescimento sem aumento de risco de intercorrências, alcançando o objetivo de assemelhar-se mais à taxa de crescimento intrauterino.

Palavras-chave: prematuridade, peso de nascimento muito baixo, RNPMB, nutrição hiperproteica, nutrição agressiva, desnutrição, baixa estatura

ABSTRACT:

Objective: Although several studies have been conducted on preterm nutrition, there is still no consensus on the best nutritional strategy to be adopted. Currently the growth rate of this population is not similar to that found in the intrauterine environment. The present study assess whether the higher protein intake (enteral and parenteral) during hospitalization promotes improved anthropometric indices at discharge.

Methods: A double blind randomized clinical trial with 118 premature infants born between January 2009 and July 2013 weighing ≤ 1500 g and gestational age ≤ 32 weeks in a Tertiary Health Unit, excluding those born with severe malformations, evaluating, using standardized anthropometric indices by Z-score both at birth and at discharge, if the nutrition with 4.0 grams of protein / kg / day is superior than the standard protein requirements described in classical literature.

Results: There was a statistically significant increase in weight Z-scores (-0.54 versus -1.02, $p= 0.03$) and length (-0.82 versus -1.45, $p= 0.02$) between the groups, and higher protein intake showed to be protective for weight deficit (OR 0.68 [0.26 to 1.68], 95%), growth restriction (OR 0.76 [0.34 to 1.69], 95%) and head circumference deficit (OR 0.63 [0.15 to 2.24], 95%) at discharge, as well as isolated protective factor for necrotizing enterocolitis (OR 0.83 [0.34 - 2.00], 95%).

Conclusions: Higher protein intake showed to be superior to the classical intake, promoting better growth rates without increased risk of complications, achieving the goal of resemble the rate of intrauterine growth.

Keywords: prematurity, very low birth weight, VLBW, high protein intake, aggressive nutrition, malnutrition, stunting

I. INTRODUÇÃO

A sobrevida de recém-nascidos com peso muito baixo (RNPMB, ou seja, peso de nascimento inferior a 1500 gramas) aumentou dramaticamente nas últimas décadas com a administração de esteróide pré-natal às gestantes de alto risco e da terapia de reposição de surfactante pulmonar aos prematuros de risco para doença de membrana hialina¹. Segundo dados do DATASUS², a mortalidade desses prematuros entre os anos de 1996 e 2008 foi reduzida em aproximadamente cinco por cento no Brasil. Apesar dos diversos estudos realizados nas últimas décadas, ainda não é consenso o modo padrão de alimentação desses pacientes no ambiente intra-hospitalar³⁻⁸.

Em 1998, o Comitê em Nutrição da Academia Americana de Pediatria⁵ definiu que a nutrição de prematuros tem por objetivo “oferecer nutrientes para manter uma taxa de crescimento pômbero-estatural compatível com um feto normal de mesma idade gestacional”. Com as atuais estratégias de suporte nutricional de prematuros o crescimento fica muito aquém do preconizado.

Carlson e Ziegler⁶ propuseram que essa deficiência pômbero-estatural é iatrogênica, ou seja, consequente ao baixo aporte proteico oferecido a esses prematuros: no ambiente intrauterino o aporte básico estimado situa-se entre 4,0 a 4,5 gramas de proteína por quilograma de peso por dia. Embleton⁷ demonstrou que, com as atuais estratégias de nutrição, o recém-nascido prematuro com idade gestacional menor que 30 semanas apresenta ao fim de cinco semanas de internação hospitalar uma deficiência total aproximada de 23 gramas de proteína.

Franz et al.⁸, ao estudarem 219 RNPMB com idade gestacional inferior a 30 semanas alimentados da forma tradicional, concluíram que aqueles com deficiência pômbero-estatural e

diminuição da velocidade de crescimento do perímetro cefálico no momento da alta hospitalar apresentaram no seguimento pós-alta atraso cognitivo com a idade entre 5 e 6 anos.

Não é consenso como se deve proceder à nutrição desses prematuros de alto risco, nem mesmo a quantidade exata de nutrientes a ser oferecida, e até qual idade corrigida^{9,10}. De Curtis e Rigo¹¹ propuseram o termo “nutrição agressiva” como aporte maior de nutrientes, principalmente proteico, fonte primária de anabolismo no prematuro¹², desde o primeiro dia de vida com o objetivo de prevenir o estado catabólico vigente nessa população, objetivando manter-se um ritmo constante de crescimento, reduzindo assim a deficiência pômdero-estatural na alta hospitalar.

Singhal e Lucas¹³, em um estudo emblemático, sugerem que, aumentando-se o aporte proteico-calórico dos recém-nascidos prematuros, logo também a velocidade de crescimento destes, o risco em idade futura da chamada síndrome metabólica também aumentaria: é o conceito do programming, isto é, durante certos períodos críticos da vida dos indivíduos o corpo responderia a diferentes estímulos ambientais que “programariam” o indivíduo para futuras respostas a esse estímulo. Pacientes egressos de UTI Neonatal submetidos a esse “excesso” apresentariam obesidade, dislipidemia e aumento de resistência insulínica, não sendo justificável, assim, nutri-los desta forma, pois o risco de alterações cardiovasculares no futuro estaria aumentado.

Neu et al.¹⁴ criticam a relação entre maior aporte proteico-calórico e maior risco cardiovascular na vida adulta, observando que os estudos que relacionam tal causa-efeito não avaliaram a composição da dieta (enteral e parenteral) nem mesmo o período em que os prematuros foram expostos a esta; afirmaram também ser muito improvável que as mudanças de peso são derivadas de excesso de aporte de nutrientes, já que nas primeiras semanas de vida o peso do recém-nascido prematuro altera-se de acordo com a mudanças de líquido entre os meios intra e extracelular e não por ganho real de massa corporal.

Apesar das divergências de como nutrir os prematuros no ambiente intra-hospitalar, é inegável que, mesmo com todos os avanços tecnológicos, os RNPMB apresentam deficiência pômdero-cefálico-estatural no momento da alta hospitalar. Tal déficit pode-se manifestar, futuramente, com possíveis consequências neurocomportamentais^{15,16}.

O presente estudo avalia a adoção da nutrição hiperproteica durante o período de internação hospitalar em RNPMB, e a relação dessa intervenção com crescimento pômdero-cefálico-estatural no momento da alta, demonstrando que tal intervenção gera diferença de crescimento antropométrico.

II. METODOLOGIA

Ensaio clínico randomizado em dois grupos paralelos, duplo-cego, realizado em uma Unidade de Saúde terciária de janeiro de 2009 a julho de 2013. Foram incluídas todas as crianças nascidas nesta Unidade com peso menor ou igual a 1500 gramas e com idade gestacional menor ou igual a 32 semanas e excluídas aquelas com malformações congênitas graves (cardíacas, gastrointestinais, pulmonares, genéticas e de tubo neural). Os sujeitos de estudos foram randomicamente alocados, através de sorteio, em dois grupos (Figura 1): grupo 1 (que receberam maior aporte proteico no período de internação hospitalar) e grupo 2 (que receberam o aporte proteico classicamente estabelecido). Ambos receberam, conforme necessidade clínica, nutrição parenteral total (NPT) e posteriormente dieta enteral. A nutrição enteral preferencialmente utilizada foi o de leite humano pasteurizado (LH); quando indisponível, era utilizada fórmula específica para prematuros (Pré-NAN, Nestlé-Brasil). O LH era aditivado (FM-85, Nestlé-Holanda) somente após a taxa hídrica enteral ultrapassar 100ml/kg/dia. Os protocolos adotados em cada grupo, assim como critérios para interrupção da intervenção, são delineados na Tabela 1. Todos os procedimentos e condutas foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição.

Os dados de interesse do estudo foram peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascimento e no momento da alta hospitalar, sendo esses aferidos por profissionais cegos em relação ao grupo às quais os pacientes pertenciam (Tabela 2). Posteriormente os dados antropométricos são convertidos em escores-Z específicos para idade gestacional, usando como referência as curvas de crescimento de Fenton e Kim^{17,18}, avaliando-se a adequação em relação à idade do peso (P/I), do comprimento (E/I) e do perímetro cefálico (PC/I) nos dois momentos descritos. Os dados foram, então, armazenados em planilha montada no software de estatística EPI-INFO versão 3.5.3 (CDC, Atlanta, GA, USA), a partir do qual se realizaram as análises estatísticas de interesse.

O desfecho primário foi a manutenção dos escores-Z, principalmente os de peso, durante o período de internação hospitalar. O cálculo do tamanho amostral assumindo risco de 5%, poder de 80% e prevalência de 25% resultaram em 118 crianças, segundo o método de Fleiss com correção de continuidade. Na análise estatística as principais variáveis de desfecho foram os escores-Z de P/I, de E/I e o de PC/I, tanto do nascimento quanto da alta hospitalar, além de tempo de internação hospitalar. Os cálculos estatísticos realizados foram o teste exato de Fisher e/ou odds ratio (OR), para variáveis categóricas, e ANOVA ou Teste de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas. Foi considerado o valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

III. RESULTADOS

Os resultados do estudo são mostrados na Tabela 3. Cento e dezoito prematuros foram estudados, sendo 54 analisados no grupo 1 e 64 no grupo 2 (taxa de alocação 1:1,18). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para peso e comprimento ao nascimento e na alta hospitalar. Embora com significância estatística, a idade gestacional (IG) de nascimento diferiu entre os grupos em apenas uma semana. O mesmo resultado ocorreu para os escores-Z de P/I, E/I e PC/I, tanto ao nascimento quanto na alta hospitalar. Houve igualdade entre os grupos no tempo de início de dieta enteral, assim como no volume total administrado por essa via. Por fim, não houve diferença no tempo de internação hospitalar entre os grupos.

Contudo ao avaliar-se o crescimento de escore-Z entre os grupos (isto é, diferença entre o escore-Z de alta e o de nascimento), houve diferença com significância estatística tanto para peso quanto para estatura (-0,52 versus -1,02 e -0,82 versus -1,45, respectivamente), como também os sujeitos do grupo 1 retornaram ao peso de nascimento mais precocemente (9 dias versus 12 dias). Além disso, verificou-se que o protocolo seguido no grupo 1 foi fator protetor tanto para déficit ponderal (OR 0,68 [0,26 – 1,68], IC 95%) quanto para restrição de crescimento (OR 0,76 [0,34 – 1,69], IC 95%) na alta hospitalar, com mesmo resultado para sujeitos AIG (OR 0,53 [0,18 – 1,42], IC 95% e OR 0,76 [0,31 – 1,81], IC 95%, respectivamente para déficit ponderal e restrição de crescimento). Também se verificou que o protocolo seguido pelo grupo 1 foi fator protetor para enterocolite necrotizante (NEC) (OR 0,83 [0,34 – 2,00], IC 95%). Quando utilizado o LH aditivado como predominante na dieta enteral (pelo menos 80% do volume total) em AIG, verificou-se que a conduta aumenta a possibilidade tanto de déficit ponderal quanto de restrição de crescimento na alta hospitalar (OR 3,09 [0,55 – 18,8], IC 95% e OR 1,52 [0,34 – 6,45], respectivamente).

IV. DISCUSSÃO

O presente ensaio clínico foi elaborado para avaliar a nutrição hiperproteica nos RNPMB com IG menor ou igual a 32 semanas no período intra-hospitalar. Em 2004 Curtis e Rigo¹¹ cunharam o termo “crescimento extrauterino restrito” (CEUR) para definir o déficit de crescimento observado nos prematuros após o nascimento, restrição essa associada a atrasos de neurodesenvolvimento e de transtornos de aprendizagem no futuro. Com base nos dados analisados a nutrição hiperproteica melhorou os índices antropométricos, notadamente o crescimento do escore-Z de peso e de comprimento no momento da alta hospitalar, sem concomitantes riscos ao paciente, prevenindo-se, assim, o CEUR. Apesar dos pacientes do grupo 1 retornarem ao peso de nascimento mais precocemente que o grupo 2, em ambos as médias dos escore-Z de alta hospitalar foram inferiores as do nascimento. Apesar de sugerido por Singhal e Lucas¹³, não ocorreu aumento de velocidade de crescimento, pelo menos até o momento da alta, naqueles submetidos à nutrição hiperproteica. Também foi demonstrado que tal intervenção é fator protetor para CEUR (déficit ponderal e restrição de crescimento na alta hospitalar), em especial para aqueles indivíduos AIG, não ocorrendo aumento de probabilidade de NEC nos pacientes de uma forma geral. Apesar dos benefícios descritos anteriormente, não houve diferenças nos tempos de internação hospitalar e de oxigenioterapia entre os grupos.

O LH humano aditivado não apresentou benefícios nos índices antropométricos na alta hospitalar. Sabe-se que o conteúdo proteico-calórico do LH varia individualmente entre mães e ao longo do dia²⁰: o aporte proteico-calórico oferecido aos pacientes em que predominou tal tipo de dieta pode ter sido superestimado²¹. Um estudo²² sugere que a fortificação do LH seja individualizada (a la carte), reduzindo-se assim possíveis discrepâncias entre dietas. Devido a essa limitação, mais estudos são necessários para que conclusões sejam feitas.

Por fim, não foi avaliada a composição corporal dos pacientes de ambos os grupos em nenhum momento, sendo impossível afirmar se o ganho ponderal destes foi em massa magra (ganho proteico), massa gorda (gordura) ou em água corporal (edema). Apesar de limitada e de não gerar dados diferentes da avaliação antropométrica isolada, a análise da composição corporal por impedância bioelétrica²³ é um instrumento cada vez mais utilizado em estudos para a quantificação e qualificação desses ganhos²⁴.

O acompanhamento em longo prazo desses pacientes se faz indispensável: a dúvida da probabilidade aumentada da “síndrome metabólica” persiste. Neu et al¹⁴ afirmam que não está claro se tal síndrome é derivada exclusivamente do aumento da velocidade de crescimento, do CEUR ou pura e simplesmente pela condição de prematuridade. Sendo assim é necessário estudo de coorte, preferencialmente multicêntrico e prolongado, com esses pacientes submetidos à nutrição hiperproteica para avaliação de desfechos futuros.

Apesar de todos os questionamentos, ficou comprovado o benefício do maior aporte proteico a RNPMB com IG menor ou igual a 32 semanas, principalmente nos índices antropométricos

na alta hospitalar, evitando-se assim o CEUR sem concomitante malefícios a curto prazo, alcançando-se o objetivo preconizado de manter taxas de crescimento semelhantes às aquelas intrauterinas.

V. AGRADECIMENTOS

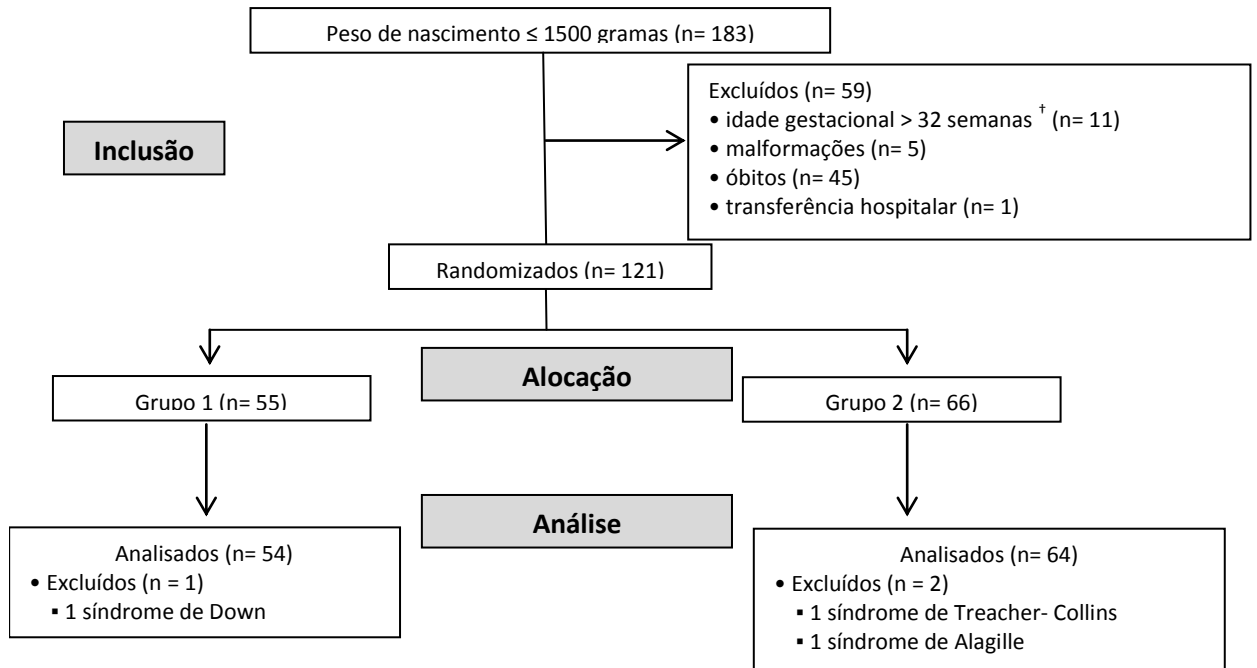
Os autores gostariam de agradecer ao órgão fomentador pela confiança dispensada; aos médicos Márcia Pereira Alves Souza, Soraya da Silva Rocha Esteves, Paulo José Campista Garabini e Lucia Helena Wagner pelo suporte na coleta de dados; à médica Maria Helena Martins Garcia e à Suellen Martins Soares pelas revisões e pertinentes sugestões.

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Hack M, Fanaroff A. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990's. *Early Hum Dev.* 1999;53:193-218.
- 2- Ministério da Saúde [Internet]. DATASUS. Brasil; 2012 [acessado em 27 de maio de 2012]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/>
- 3- Hay Jr W. Early postnatal nutritional requirements of the very preterm infant based on a presentation at the NICHD-AAP workshop on research in neonatology. *Journal of Perinatology* (2006) 26, S13–S18.
- 4- Kurl S, Heinonen K, Läsimies E. Pre- and post-discharge feeding of very preterm infants: impact on growth and bone mineralization. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2003;23:182–89.
- 5- American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Nutritional needs of preterm infants. In: Kleinman R, ed. *Pediatric Nutrition Handbook*. Elk Grove, IL: American Academy of Pediatrics; 1998. p.55–79.
- 6- Carlson SJ, Ziegler EE. Nutrient intakes and growth of very low birth weight infants. *J Perinatol.* 1998; 18:252–58.
- 7- Embleton N, Pang N, Cooke R J. Postnatal Malnutrition and Growth Retardation: An Inevitable Consequence of Current Recommendations in Preterm Infants? *Pediatrics* 2001;107;270-73.
- 8- Franz AR, Pohlandt F, Bode H, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, et al. Intrauterine, Early Neonatal, and Postdischarge Growth and Neurodevelopmental Outcome at 5.4 Years in Extremely Preterm Infants After Intensive Neonatal Nutritional Support. *Pediatrics* 2009;123;e101-e109.
- 9- Thureen PJ. Early Aggressive Nutrition. *Pediatr Rev* 1999; 20;e45-e55.
- 10- Tsang RC, Uauy R, Koletzko B, Zlotkin SH. *Nutrition of the preterm infant. Scientific basis and practical guidelines*. Ohio: Digital Educational Publishing; 2005.
- 11- De Curtis M, Rigo J. Extrauterine growth restriction in very-low-birthweight infants. *Acta Pædiatr* 2004; 93: 1563–68.
- 12- Ziegler E, O'Donnell A, Nelson S, Fomon S. Body composition of the reference fetus. *Growth* 1976;40:329–41.
- 13- Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet* 2004; 363: 1642–45.

- 14- Neu J, Hauser N, Douglas-Escobar M. Postnatal nutrition and adult health programming. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2007;12:78-86.
- 15- Hack M, Breslau N, Weismann B, Aram D, Klein N, Borawski E. Effect of Very Low Birth Weight and Subnormal Head Size On Cognitive Ability at School Age. *N Engl J Med* 1991;325:231-7.
- 16- Anderson P, Doyle LW; Victorian Infant Collaborative Study Group. Neurobehavioral outcomes of school-age children born extremely low birth weight or very preterm in the 1990s. *JAMA*. 2003;289(24):3264-72.
- 17- Fenton RT, Kim HJ. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics*.2013, 13:59.
- 18- University of Calgary [Internet]. 2013 Growth Chart. Canadá: University of Calgary; 2013. [acessado em 15 de setembro de 2013] Disponível em: <http://ucalgary.ca/fenton/files/fenton/fenton-2013-actual-age-growth-calculations-july-2.xls>
- 19- Gibson RS. Principles of nutritional assessment. New York: Oxford University; 1990. p.187-93.
- 20- Bortolozo EAFQ, Tiboni EB, Cândido LMB. Leite humano processado em bancos de leite para o recém-nascido de baixo peso: análise nutricional e proposta de um novo complemento. *Rev Panam Salud Publica*. 2004;16(3):199–205.
- 21- Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Preterm infants fed fortified human milk receive less protein than they need. *J Perinatol*. 2009;29:489-92.
- 22- Reali A, Greco F, Fanaro S, Atzei A, Puddu M, Moi M, et al. Fortification of maternal milk for very low birth weight (VLBW) pre-term neonates. *Early Hum Dev*. 2010;86:33-36.
- 23- Dung NQ, Fusch G, Armbrust S, Jochum F, Fusch C. Body composition of preterm infants measured during the first months of life: bioelectrical impedance provides insignificant additional information compared to anthropometry alone. *Eur J Pediatr*. 2007;166:215-22.
- 24- Raghavan CV, Super DM, Chatburn RL, Savin SM, Fanaroff AA, Kalhan SC. Estimation of total body water in very-low-birth-weight infants by using anthropometry with and without bioelectrical impedance and H₂[(18)O]. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:668-74.

Figura 1. Fluxograma de alocação dos pacientes no estudo



† A idade gestacional é calculada, de preferência, a partir da data da última menstruação (DUM); quando essa é indisponível, utiliza-se a avaliação ultrassonográfica do primeiro trimestre de gestação; somente quando todas as outras avaliações são indisponíveis, utiliza-se a avaliação subjetiva do Pediatra através do New Ballard Score.

Tabela 1. Protocolo de nutrição dos grupos 1 e 2

Grupo 1	Grupo 2
<p>Dia 1: início de NPT com 4,0g/kg/dia de aminoácidos e, se possível, dieta enteral^{††} em bolus com 20ml/kg/dia (2,3g de proteína/100ml). Complementação calórica com glicose 10% em Y com NPT</p> <p>Dia 2: introdução de lipídeos (1,0g/kg/dia) e glicose 50%, mantendo-se dose de aminoácidos na NPT. Progressão da dieta enteral em 20ml/kg/dia</p> <p>Dia 3: aumento de lipídeos na NPT até a dose máxima (2,0g/kg/dia), mantendo-se glicose 50% e proteína, continuando progressão de dieta</p> <p>Dia 4 ~ dia 6: progressão da dieta e redução da infusão da NPT. Suspensão total da NPT quando taxa hídrica enteral em 120ml/kg/dia, sempre mantendo aporte proteico em 4,0 kg/kg/dia.</p> <p>Dia 7 em diante: progressão da dieta[§] objetivando ganho ponderal estável, com aporte proteico acima descrito, limitando o aporte calórico em até 160kcal/kg/dia.</p>	<p>Dia 1: início de NPT com 3,5g/kg/dia de aminoácidos e, se possível, dieta enteral^{†‡} em bolus com 20ml/kg/dia (2,3g de proteína/100ml). Complementação calórica com glicose 10% em Y com NPT</p> <p>Dia 2: introdução de lipídeos (1,0g/kg/dia) e glicose 50%, mantendo-se dose de aminoácidos na NPT. Progressão da dieta enteral em 20ml/kg/dia</p> <p>Dia 3: aumento de lipídeos na NPT até a dose máxima (2,0g/kg/dia), mantendo-se glicose 50% e proteína, continuando progressão de dieta</p> <p>Dia 4 ~ dia 6: progressão da dieta e redução da infusão da NPT. Suspensão total da NPT quando taxa hídrica enteral em 120ml/kg/dia, sempre mantendo aporte proteico em 3,5g/kg/dia.</p> <p>Dia 7 em diante: progressão da dieta[§] objetivando ganho ponderal estável, com aporte proteico acima descrito, limitando o aporte calórico em até 140kcal/kg/dia.</p>

O grupo 1 representa aquele qual recebeu maior aporte proteico durante a internação hospitalar, enquanto o grupo 2 aquele que recebeu o aporte classicamente descrito na Literatura.

† A dieta adotada no primeiro dia de vida é, basicamente, em fórmula específica para prematuros (*Pré-NAN, Nestlé-Brasil*)

‡ Contraindicam início de dieta ou levam à sua suspensão: instabilidade hemodinâmica, enterocolite necrotizante (qualquer grau) ou suspeita de obstrução intestinal (ie, resíduo gástrico esverdeado volumoso E ausência de eliminação de fezes)

§ Quando alimentados com leite humano este era aditivado (*FM-85, Nestlé-Holanda*) após atingir-se taxa hídrica enteral de 100ml/kg/dia, conforme orientação do fabricante; se não disponível o leite humano, utilizava-se fórmula láctea específica para prematuros, independente da taxa hídrica enteral

NPT: nutrição parenteral total

Tabela 2. Protocolo de aferição antropométrica¹⁹

<i>Peso</i>
Pesar paciente desnudo, mantendo-o mais imóvel possível.
<i>Comprimento</i>
Em decúbito dorsal, posicionar o infantômetro à direita do paciente. Fixar a extremidade superior do infantômetro no ápice do crânio; manter o paciente o mais reto e imóvel possível, esticando sua perna direita através de pequena pressão para baixo no joelho ipsilateral. Fixar a parte inferior do infantômetro na planta do pé direito do paciente, fazendo com que a totalidade da superfície da planta permaneça no infantômetro. Aferir, pelo menos, duas vezes o comprimento.
<i>Perímetro cefálico</i>
Fixar a ponta da fita na glabella do paciente. Contornar a circunferência completa do crânio, passando pelo osso temporal esquerdo (logo acima da orelha), pela protuberância externa do osso occipital, pelo osso temporal contralateral e unindo a extremidade da fita com a ponta. Aferir, pelo menos, duas vezes o perímetro cefálico.

Para a aferição do peso foi utilizada balança modelo BP Baby (Filizola, São Paulo, SP, Brasil), para comprimento infantômetro com haste de alumínio anodizada graduada de 0 a 120cm e para perímetro cefálico fita métrica inelástica com trava graduada de 0 a 100cm, com aproximação de 0,1cm.

Tabela 3. Principais resultados do estudo

	Grupo 1 (n= 54)	Grupo 2 (n= 64)	P-valor
Sexo	35 ♂ / 19 ♀	25 ♂ / 39 ♀	-
Adequação P/I nascimento [†]	48 AIG / 6 PIG	59 AIG / 1 PIG / 4 GIG	-
Adequação E/I nascimento [‡]	46 AIG / 7 PIG / 1GIG	55 AIG / 7 PIG / 2 GIG	-
IG nascimento	29,7 semanas	28,6 semanas	0,003
PN	1100,5 gramas	1034,5 gramas	0,15
EN	36,6 cm	36,0 cm	0,29
PCN	26,6 cm	25,6 cm	0,006
Escore-Z PN	-0,76	-0,42	0,09
Escore-Z EN	-0,77	-0,32	0,05
Escore-Z PCN	-0,26	-0,16	0,68
Início de dieta enteral	12 dias	13 dias	0,58
Volume enteral máximo	196,5 ml/kg/dia	189,4 ml/kg/dia	0,07
Retorno PN	9 dias	12 dias	0,02
IG alta	38,4 semanas	38,5 semanas	0,85
PA	2677,5 gramas	2583,6 gramas	0,41
EA	45,6 cm	45,1 cm	0,41
PCA	33,4 cm	33,1 cm	0,31
Escore-Z PA	-1,30	-1,44	0,64
Escore-Z EA	-1,59	-1,77	0,55
Escore-Z PCA	-0,37	-0,57	0,46
Crescimento escore-Z [±] PN	-0,54	-1,02	0,03
Crescimento escore-Z [±] EN	-0,82	-1,45	0,02
Crescimento escore-Z [±] PCN	-0,12	-0,40	0,30
Tempo de internação	60,7 dias	68,7 dias	0,08
Complicação alimentação [⊘]		OR 0,91 (0,41 – 1,99, IC 95%)	
NEC [¥]		OR 0,83 (0,34 – 2,00, IC 95%)	
Déficit ponderal alta [£]		OR 0,68 (0,26 – 1,68, IC 95%)	
Restrição crescimento alta [¢]		OR 0,76 (0,34 – 1,69, IC 95%)	
Déficit PC alta [€]		OR 0,63 (0,15 – 2,24, IC 95%)	
	Grupo 1 (n= 46)	Grupo 2 (n= 58)	P-valor
Tempo de oxigenioterapia ^κ	30,6 dias	29,3 dias	0,89
Avaliação exclusiva de pacientes AIG			
	Grupo 1 (n= 48)	Grupo 2 (n= 59)	
Déficit ponderal alta		OR 0,53 (0,18 – 1,42, IC 95%)	
	Grupo 1 (n= 46)	Grupo 2 (n= 55)	
Restrição crescimento alta		OR 0,76 (0,31 – 1,81, IC 95%)	
Utilização de LH aditivado (pelo menos 80% do volume total) em AIG do grupo 1 (n= 48)			
Déficit ponderal alta		OR 3,09 (0,55 – 18,8, IC 95%)	
Restrição crescimento alta		OR 1,52 (0,34 – 6,45, IC 95%)	

As análises apresentadas no fim foram realizadas exclusivamente em pacientes AIG já que o déficit tanto ponderal quanto de crescimento na alta hospitalar não poderiam ser creditados à sua condição de terem nascidos pequenos.

IG: idade gestacional, PN: peso de nascimento, EN: comprimento de nascimento, PCN: perímetro cefálico de nascimento, PA: peso na alta hospitalar, EA: comprimento na alta hospitalar, PCA: perímetro cefálico na alta hospitalar, NEC: enterocolite necrotizante, IC: intervalo de confiança, LH: leite humano

† Pacientes com o indicador escore-Z de P/I $\leq -2,0$ ao nascimento são classificados como “pequenos para a idade gestacional” (PIG), enquanto aqueles com P/I $\geq 2,0$ como GIG

‡ Pacientes com o indicador escore-Z de E/I $\leq -2,0$ ao nascimento são classificados como “pequenos para a idade gestacional” (PIG), enquanto aqueles com E/I $\geq 2,0$ como GIG

± O crescimento do escore-Z é calculado pela diferença entre o dado antropométrico de alta e o de nascimento

⊘ Foram considerados como complicação: resíduo gástrico, distensão abdominal, sangramento gastrointestinal, vômitos e NEC

¥ Foram classificados como portadores de NEC os pacientes que apresentaram simultaneamente resíduo gástrico, distensão abdominal e telerradiografia de abdome alterada, ou sangramento gastrointestinal (mesmo isolado) em qualquer momento

£ Pacientes com o indicador escore-Z de P/I $\leq -2,0$ no momento da alta hospitalar

¢ Pacientes com o indicador escore-Z de E/I $\leq -2,0$ no momento da alta hospitalar

€ Pacientes com o indicador escore-Z de PC/I $\leq -2,0$ no momento da alta hospitalar

κ Somatório dos tempos de permanência em ventilação mecânica, CPAP (ciclado e convencional), Oxyhood e cateter nasal

APÊNDICE B: Termo de consentimento livre e esclarecido

**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO
UNIDADE NEONATAL
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Título do Projeto: “Avaliar se o ganho ponderal em RNPMB com nutrição enteral de 160cal/kg/dia é superior ao ganho ponderal com a nutrição enteral preconizada atualmente de 120-140 cal/kg/dia”.

Pesquisador Responsável: Dr. José Luiz Muniz Bandeira Duarte.
Telefone de contato: 2587-6422 (Unidade Neonatal/Núcleo Perinatal da UERJ)

Você está sendo convidado (a) a autorizar a participação do seu filho (a) em um projeto que tem por finalidade avaliar qual a melhor quantidade de dieta para alimentar os recém-nascidos de muito baixo peso, que são os nascidos com peso igual ou menor que 1.500 gramas.

Neste estudo os pacientes serão incluídos somente após não mais necessitarem de hidratação ou nutrição por via venosa. Os recém-nascidos serão divididos em dois grupos: o primeiro grupo receberá a quantidade de alimentação tradicionalmente utilizada e o segundo grupo receberá uma quantidade maior de alimentação, será avaliado qual grupo apresentou ganho de peso mais rápido, necessitando menor tempo de internação. As quantidades de alimento serão rigorosamente calculadas e oferecidas conforme a aceitação das crianças, para que não ocorram efeitos indesejados. Nenhuma criança receberá quantidade insuficiente de dieta. Os alimentos utilizados serão o leite da própria mãe e se necessário as fórmulas lácteas industrializadas já utilizadas na Unidade Neonatal, conforme a produção materna de leite e a aceitação da criança.

Pretende-se com esse projeto buscar a alimentação ideal para os prematuros com peso de nascimento menor que 1.500 gramas, não somente visando o período neonatal, mas também o crescimento e desenvolvimento destes pacientes ao longo prazo. Sendo assim tanto o seu filho (a), quanto outras crianças que venham a nascer com peso menor que 1.500 gramas, poderão ser beneficiados.

Você pode não aceitar a participação do seu filho no projeto, bem como retirá-lo do projeto a qualquer momento, sem que isso cause prejuízo ao acompanhamento e tratamento do seu filho no Hospital Universitário Pedro Ernesto, e a qualquer momento você poderá fazer novas perguntas sobre o projeto, tanto durante as consultas, como através do telefone acima.

As identidades dos pacientes e dos responsáveis pelos menores são confidenciais, os dados obtidos neste projeto serão utilizados para fins científicos, a serem publicados em revistas científicas, ou apresentados em congressos médicos, sem que o seu filho (a) ou você sejam identificados.

Declaro que li e entendi todas as informações referentes a esse projeto, e autorizo voluntariamente a inclusão do (a) menor pelo (a) qual sou responsável:

Nome do paciente: _____
Responsável: _____ .Data ____/____/____.
Pesquisador: _____ .Data ____/____/____.