

PAULA DE OLIVEIRA SERAFIN

**CRESCIMENTO DE RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO DE MUITO-BAIXO-
PESO ALIMENTADOS COM ADITIVO HOMÓLOGO INTEGRAL SEM
LACTOSE LIOFILIZADO**

**CAMPO GRANDE
2015**

PAULA DE OLIVEIRA SERAFIN

**CRESCIMENTO DE RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO DE MUITO-BAIXO-
PESO ALIMENTADOS COM ADITIVO HOMÓLOGO INTEGRAL SEM
LACTOSE LIOFILIZADO**

**Tese apresentada ao Programa de
Pós-graduação em Saúde e
Desenvolvimento na Região Centro-
Oeste da Universidade Federal de
Mato Grosso do Sul, para obtenção
do título de Doutor.**

**Orientador: Prof. Dr. Durval Batista
Palhares**

**CAMPO GRANDE
2015**

FOLHA DE APROVAÇÃO

PAULA DE OLIVEIRA SERAFIN

CRESCIMENTO DE RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO DE MUITO-BAIXO-PESO ALIMENTADOS COM ADITIVO HOMÓLOGO INTEGRAL

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Resultado_____

Campo Grande (MS), 08 de outubro de 2015.

BANCA EXAMINADORA DE DEFESA

Prof. Dr. Durval Batista Palhares – Presidente – UFMS

Prof. Dr. Joel Alves Lamounier- UFMG

Prof^a. Dra Carmem Silvia Martimbianco de Figueiredo - UFMS

Prof^a. Dra. Débora Marchetti Chaves Thomaz – UFMS

Prof^a. Dra. Leila Simone Foerster Merey – UFMS

Prof^a. Dra Ana Maria Miglioli Merey – UFMS

Dedicatória

Aos meus filhos, João Pedro e Livia se fui capaz de ver mais longe, é porque me apoiei em ombros de pequenos gigantes.

A Luciana, minha irmã que sempre acreditou em mim e em meus sonhos.

Aos meus pais que puderam ver através das montanhas.

Ao meu esposo Carlos Cesar Ferreira sempre presente.

Agradecimentos

A todo equipe do banco de leite do NHU – UFMS por todos os dias juntas meu agradecimento mais que especial parceiras de peito aberto.. sem vocês nada seria possível, agradeço a cada gota de leite.

Aos recém-nascidos, fontes inspiradoras deste trabalho.

As mães doadoras de leite que anonimamente adotam crianças oferecendo saúde, amor e esperança.

Ao Prof. Dr. Durval Batista Palhares, por me acolher do jeito que sou.

A Daniel Manta meu sempre colega de laboratório.

A Thayana Regina Grance, por toda a ajuda e por estar sempre junto nos momentos mais difíceis desse trabalho.

A Profa. Dra. Debora Marchetti Chaves Tomaz minha sempre inspiração de pessoa, e profissionalismo...minha parceira eterna.

A Karla Toledo agradeço pelo socorro quando já não tinha mais forças.pelos números que me sustentava, pelas palavras que acalmavam e o colo que acolhia... sempre serei grata

A equipe das UTI Neonatal enfermeiras, técnicas, residentes, preceptores meu muito obrigada pela acolhida!

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

IG – Idade Gestacional

AIG – Adequados para idade gestacional

PIG – Pequenos para idade gestacional

LH – Leite humano

PN – Peso de nascimento

RN – Recém-nascido

RNMBP – Recém-nascido de muito baixo peso

RNPT – Recém-nascido pré-termo

RNT – Recém-nascido a termo

RCIU - Retardo crescimento intrauterino

SH- suplemento homólogo

AGPICL- ácido graxo poliinsaturado de cadeia longa

LISTA DE SÍMBOLOS

g – grama

cm – centímetro

% - porcentagem

mg – miligrama

kg – quilograma

ml - mililitro

min - minuto

dl – decilitro

sem – semana

r.p.m - rotações por minuto

°C - graus Celsius

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	08
2 REVISÃO DE LITERATURA	11
3 OBJETIVOS	20
3.1 Objetivo geral.....	20
3.2 Objetivos específicos.....	20
REFERÊNCIAS	22
4 ARTIGOS PARA PUBLICAÇÃO	27
4.1 Artigo 1: Crescimento de recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso alimentados com aditivo homólogo integral sem lactose liofilizado	28
4.2 Artigo 2: Eficácia de um aditivo homólogo integral sem lactose liofilizado no crescimento de recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso	48
ANEXOS	

1INTRODUÇÃO

Recém-nascidos que apresentam situações de risco como prematuridade, pequenos para idade gestacional ou retardo de crescimento intrauterino, necessitam de uma oferta adequada de nutrientes para promover o crescimento.

O recém-nascido pequeno para sua idade gestacional (PIG) tem menor deposição de gordura corporal, enquanto os grandes para a idade gestacional (GIG) têm mais gordura, mesmo quando comparado ao neonato adequado pra idade gestacional (AIG), por sua vez, o recém-nascido prematuro (RNPT) perde o terceiro trimestre gestacional no período de deposição de gordura, e o conceito passa a ter déficit de ganho corporal desde o nascimento (ENZL, 1981; FEE, 1960).

A ingestão nutricional ótima é aquela que permite o crescimento, segundo padrões de referência, sem impor esforços sobre as funções excretoras e metabólicas do RNPT. O gasto energético de repouso e atividade, hipotermia ou febre, infecções, aumento de trabalho respiratório e aqueles que estão na fase de crescimento acelerado (catch-up) têm necessidades energéticas mais elevadas (KUZNER,1987; AAP, 1985; SINCLAIR,1970).

A ciencia e tecnologia em alimentos tem busco aliar a necessidade nutricional dos neonatos e a particularidade de cada um (idade gestacional, adequação de peso, infecção, ventilação mecânica) e de outro, na busca da dieta que possa prover nutrientes adequados.

Diferentes formulações de suplementos ou aditivos de leite humano estão sendo desenvolvidos, em um custo operacional até 50 vezes maior que o aditivo proteico bovino. por meio da lacto engenharia, o leite humano passa a ter um rigoroso das quantidades de lactose, gordura, proteína e adicionado minerais, disponíveis em diferentes concentrações comerciais.

No Brasil, em 1996, Santos e Martinez desenvolveram, através do método de evaporação para concentração nutricional e retirada de lactose pela centrifugação refrigerada, um aditivo homólogo capaz de melhorar os teores nutricionais do leite humano para o RNPT. Em 2007, Braga e Palhares, a partir da evaporação de Santos & Martinez (1996), concentraram 70% do volume

inicial e mantiveram os teores nutricionais em níveis aceitáveis de osmolalidade.

Em 2012, Thomaz desenvolveu um suplemento a partir do leite humano liofilizado comparado com um grupo alimentado com FM85[®] o padrão de crescimento de perímetro cefálico foi superior no grupo alimentado com suplemento proposto por Thomaz (2012). Porém o comprimento e peso foram semelhantes.

Aditivar o leite humano tem sido meta otimizada nas unidades neonatais (O'CONNOR, 2003). Entretanto, o uso frequente dos suplementos de origem bovina traz uma preocupação quanto às interferências da proteína heteróloga adicionadas ao leite humano, no tocante a osmolalidade, a estabilidade das proteínas e polímeros de carboidratos (CAMELO e MARTINEZ, 2008).

A composição nutricional do leite humano sofre variações ao longo do dia, entre mães, idade gestacional, na manipulação do banco de leite. Rochow et al (2015) vem utilizando aferição semanal dos macronutrientes da dieta a fim de suplementar individualmente cada RN, minimizando efeitos deletérios da variabilidade nutricional do leite humano a alimentação do recém-nascido prematuro.

Estimar a oferta nutricional para RNPT, quando em uso de fórmulas, torna-se um método fácil devido ausência de variação e composição bem documentada, no entanto, o uso de aditivos ao leite potencializa a variabilidade nutricional natural, onde o teores protéicos e calóricos são os mais oscilantes (25% a 40%) (ROCHOW et al, 2013; POLBERGER, 2009; ARSLANOGLU et al, 2006). Neste contexto, propor um suplemento com tecnologia de baixo custo, utilizando o próprio leite humano, torna-se um desafio.

Na busca de utilizar a proteína homologa ao leite humano em 2015, Grance apresenta proposta de modificações na cadeia de produção do aditivo de leite humano de Thomaz (2012), equivalendo aos teores nutricionais. Utilizou o método de liofilização e mantendo elevados concentrações minerais protéicas e calóricas e retirou do processo a evaporação e o desnate.

Grance não testou clinicamente o suplemento proposto, então este estudo, buscou conhecer o perfil de crescimento de recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso, alimentados com aditivo do próprio leite humano integral sem lactose liofilizado, utilizando metodologia de produção proposta por (2015). Nesta tese, os resultados serão apresentados na forma de artigos a serem

submetidos à publicação. O primeiro artigo aborda os resultados de crescimento de recém-nascidos pré-termo de muito-baixo-peso (RNMBP) alimentados com aditivo homólogo integral sem lactose liofilizado.

Os valores foram comparados com referências literárias, de modo a verificar a tolerância gastrointestinal e o perfil de crescimento.

O segundo artigo trata da comparação entre perfil de crescimento dos recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso, alimentados com aditivo homólogo integral, proposto por Grance (2015); o aditivo do leite humano (homólogo) liofilizado desnatado proposto por Thomaz (2012) e FM85[®]. O intuito comparativo está em perceber diferenças no padrão de crescimento, ganho de peso e perímetro cefálico, nos três grupos. desta forma, contribuir nas análises e reflexões no processo de fabricação, que possam implicar em adequações futuras e proporcionem cada vez mais finos ajustes, favorecendo a sobrevida e programação nutricional do recém-nascido pré-termo de muito baixo peso.

2 REVISÃO DA LITERATURA

o estudo do crescimento alicerçado no aumento da sobrevivência dos prematuros, passa a ocupar lugar de destaque na neonatologia e na pediatria. entretanto o déficit de crescimento pós-natal permanece como uma grande problema, ocorrendo em 97% dos recém-nascidos de muito baixo peso (<1000g) (XAVIER,2004).

As conseqüências imediatas da deficiência nutricional nos pré-termos estão bem relatadas e evidenciam que a inadequação nutricional precoce pode ter impacto negativo no desenvolvimento futuro, totalizando até 58% dos RNMBP e podem apresentar restrição do crescimento pós-natal (HENRIKSEN et al, 2009).

A desnutrição durante o período em que o cérebro se desenvolve resulta em menor número de células cerebrais, dificuldades de comportamento, aprendizado e memória. (ZIEGLER, 2013; ARSLANOGLU, 2006; MARTINEZ & CAMELO, 2001; MORO,1998).

Apesar da atenção dispensada à nutrição logo após o nascimento dos RNMBP, especialmente aos mais prematuros e de extremo baixo peso, observa-se que a falha de crescimento nas primeiras semanas de vida ainda é muito freqüente.

O estudo do National Institute of Health and Child Development Research Network (LEMONS, 2001), avaliando uma coorte de RNMBP de 1995-1998, mostrou que 22% dos RN, ao nascimento, foram classificados como PIG, e com 36 semanas de idade gestacional corrigida para a prematuridade, 97% da coorte estava abaixo do percentil 10 para o peso.

Mesmo que a tecnologia de cuidado tenha avançado com uso de cateter percutâneo, surfactante, métodos ventilatórios, alimentar o recém-nascido pré-termo de muito baixo peso ao nascer não é um método fisiológico (LUCAS, 1999). o crescimento de recém-nascido pré-termo principalmente os adequados para idade gestacional (AIG) apresentam após o nascimento uma ampla variação, cuja intensidade e duração dependem da idade gestacional, do crescimento intra uterino, das condições clínicas e do suporte nutricional.

Até 1970 não haviam curvas de crescimento específicas para avaliar a criança prematura. Atualmente apesar de inúmeras referências de crescimento ainda discute-se o uso de curvas com padrões intra-uterinos ou de crescimento

longitudinais, pelo fato de que os recém-nascidos prematuros podem não alcançar a taxa de crescimento intra-uterino, devido ao estresse do ambiente extra-uterino. encontrar a curva ideal não é tarefa simples pois uma curva ilustra o crescimento referente aos padrões clínicos de assistência, isto é, o ideal seria que utilizar curvas com dados da população a que pertence o indivíduo (XAVIER,2004).

Em 2009 o The International Fetal and Newborn Growth Standards for the 21st Century denominado INTERGROWTH-21st tem como objetivo desenvolver ferramentas clínicas cientificamente robustas para avaliar o crescimento fetal e estado nutricional de recém-nascidos, para tornarrem-se adjuvantes para os gráficos que recentemente produzidos para crianças de 0 a 5 anos .

Estes serão inseridas nos programas nacionais e internacionais materna e neonatal, a serem usados para monitorar e avaliar o bem-estar materno, saúde infantil e nutrição em nível populacional. Para atingir estes objectivos, dados primários serão coletados em uma amostra de base populacional de mulheres grávidas saudáveis. As ferramentas irá descrever como os fetos e recém-nascidos devem crescer em todos os países, em vez de o objectivo mais limitado de referências de crescimento passadas que descrevem como eles têm crescido em horários e locais específicos. Eles vão permitir uma avaliação baseada em evidências do estado nutricional ao nascimento e medição do impacto das intervenções de prevenção e tratamento na comunidade.

Tradicionalmente, as unidades neonatais avaliam os RNPT a partir da categorias de peso ao nascerem relação a sua idade cronologica, onde os pequenos também apresenta perda de peso e crescimento diferentes dos adequados e grandes para idade gestacional.

O parâmetro utilizado para determinar o crescimento pós-natal baseado na velocidade de crescimento intrauterino. Entre 23 a 27 semanas de gestação, a velocidade de ganho de peso médio é de 21 g/kg/dia (33 g/dia) desacelerando para 12 g/kg/dia (15 g/dia), entre 35 a 37 semanas. A média da velocidade de crescimento de 23 a 37 semanas é de 16 g/kg/d (25 g/d) (SADEK, 2012).

Entretanto, o crescimento pós-natal dificilmente mantém-se essa velocidade, pois logo após o nascimento ocorre perda de peso, mais acentuada quanto menor o peso de nascimento (PN) e a idade gestacional (IG), podendo chegar a 15% do peso de nascimento, e a recuperação não ocorre antes de 10 a 21 dias de vida. Portanto, mesmo que apresente uma aceleração da velocidade de crescimento (*catch up*) após esse período, a grande maioria dos RNMBP apresentam atraso do crescimento ao atingirem 40 semanas de idade gestacional, comparados com recém-nascidos a termo (UHING, 2009).

O Rn sofre uma variação do crescimento e sua duração e intensidade são influenciadas pela idade gestacional, as condições clínicas e o suporte nutricional recebido. Quatro fases são descritas por Brandt (1985):

1. Período de perda de peso: ocorre com maior ênfase na primeira semana de vida, se relaciona às modificações na distribuição de água e eletrólitos corpóreos, essa perda de peso é inversamente proporcional ao peso de nascimento. Estima-se uma perda próxima a 10% do peso de nascimento;
2. Período de mínimo crescimento: fase transitória, em que se espera que as alterações clínicas já tenham sido controladas e que uma oferta calórica mais adequada seja atingida, quanto menor o recém-nascido maior a duração. Este período inicia-se por volta da segunda semana de vida e os ganhos de peso atingem valores próximos de 10g/dia;
3. Período de maior crescimento: fase de crescimento acelerado, desde que seja mantido um adequado suporte nutricional, e é inversamente proporcional ao peso de nascimento. Espera-se valores de acréscimo de peso de até 30- 40g/dia.
4. Período de normalização do crescimento: fase de crescimento normal, quando o recém-nascido cresce de acordo com o seu canal de crescimento, dentro de suas potencialidades genéticas. O ganho de peso decai e se mantém por volta de 10 a 30g/dia.

Este padrão de crescimento também é observado no Rn termo logo após o nascimento e seu pico de aceleração de crescimento ocorre nos dois primeiros meses de vida. (TANNER, 1986)

Os grupos de maior risco de evoluírem com falha são os RN com PN < 850 gramas, os de idade gestacional menor de 28 semanas, portadores de displasia broncopulmonar e os PIG (RUGOLO et al 2007).

Lönnerdal, em 1985, e Robson & Fall, em 2012, expõem as propriedades e os benefícios das proteínas encontradas no leite humano, dentre as quais destacam-se fatores de defesa, enzimas digestivas, proteínas ligadoras específicas, fatores de crescimento, e observa que o significado de muitas das funções destas proteínas ainda não é totalmente conhecido. Uma dieta baseada exclusivamente em leite humano está associada à taxas significativamente mais baixas de enterocolite necrosante, quando comparada com fórmula pré-termo e com dieta à base de leite materno suplementado com produtos à base de leite bovino (ABRAMS et al, 2014; CRISTOFALO et al, 2013; SULLIVAN et al, 2010).

É também reconhecido que o leite humano sozinho, isto é, sem aditivo, não é suficiente para alcançar as necessidades nutricionais de recém-nascidos com peso menor que 1500g. Os RNPT alimentados exclusivamente com leite humano apresentam taxas de crescimento mais baixas do que aquelas observadas na vida intrauterina e, depois da alta hospitalar, possuem menor taxa de crescimento e menor densidade óssea que aqueles alimentados por fórmulas artificiais (BRAGA, PALHARES, 2007; LAWRENCE, 2005).

Ao examinar a quantidade de nutrientes ofertados e o ganho de peso individual ZIEGLER, (1994), ressalta que o aporte proteico menor que o recomendado é o principal fator da falha de crescimento pós-natal. Adverte que a ingestão diária desse nutriente devem ser ajustadas individualmente e se for baseado nos níveis sanguíneos de nitrogênio ureico permite um maior ganho de peso e perímetro cefálico, quando comparado com crianças que receberam uma fórmula padronizada (ARSLONOGU, 2006; MORO, 1998; ZIEGLER, 1994). Com receio da suplementação inadequada, com uso de suplemento dose fixa, Rochow, et al (2013) suplementou volumes de dietas individuais, após aferição de macronutrientes, a fim de diminuir a variabilidade nutricional da alimentação do RNPT, evitando a ingestão diária de quantidades potencialmente perigosas de nutrientes (ROCHOW et al, 2013), no que se refere a concentrações altas de proteína levando a sobrecarga renal, a hiperosmolalidade com consequências no trânsito intestinal e o metabolismo de proteína heteróloga indicando na ocorrência de enterocolite necrosante.

A concentração de macronutrientes alvo para a dieta do RNPT, segundo diretrizes da European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology e Nutrição (ESPGHAN), foi definida como a 3g/dL para a proteína, 8,5 g/dL para

hidrato de carbono e 4,3 g/dL para gordura. Esta definição baseia-se na finalidade de alcançar um consumo de 4,5g/kg/dia de proteína, 12,8g/kg/dia de hidratos de carbono e 6,5g/kg/dia de gordura em um volume de 150 mL entérica/ kg/dia (AGOSTONI, et al, 2010).

Os volumes de fluidos entre 96 e 200 ml/kg/dia são tolerados, porém estes valores podem servir como limites inferior e superior, mas valores de 135mL/ kg/dia como o volume mínimo de fluido e 200ml/kg/dia como um limite superior são considerados razoáveis. Para a alimentação de rotina, as taxas de 150 a 180mL/Kg /dia de leite materno fortificado provavelmente conseguirão atender às exigências nutricionais. As recomendações referem-se a intervalos de ingestão enteral para prematuros estáveis em crescimento até um peso de aproximadamente 1.800g, pois a maioria dos dados estão disponíveis para estas crianças. Não há recomendações específicas fornecidas para crianças com peso inferior a 1.000g, pois faltam dados para esse grupo infantil sobre a maioria dos nutrientes, com exceção das necessidades de proteínas (ROCHOW et al, 2013; AGOSTONI et al, 2010; REIS et al, 2000).

As recomendações para a ingestão de energia são baseadas no pressuposto de que o crescimento e a retenção de nutrientes semelhantes às referências intrauterinos são apropriados. Usar o crescimento intrauterino como padrão envolve não apenas atingir o ganho de peso semelhante, mas também a composição corporal, assim uma maior deposição de gordura no ambiente extrauterino pode ser necessário para fornecer proteção térmica e mecânica. Exigências de energia para prematuros saudáveis dependem da idade pós-concepcional (mais alto por quilograma de peso corporal às 24 semanas do que às 36 semanas de idade pós-concepcional), os déficits de nutrientes acumulados (tanto de restrição de crescimento pré e pós-natal), alterações na composição corporal e diferenças no gasto energético de repouso. A síntese de novos tecidos é fortemente afetada pela ingestão de proteína e outros nutrientes; assim, alcançar energia adequada à proporção de proteína é tão importante quanto a ingestão total de energia (KASHYAP et al, 2006).

Acréscimo de proteína foi estimada em aproximadamente 1,7g/kg/dia para os fetos ao longo da segunda metade da gestação, mas é menor no final da gestação (WIDDOWSON, 1972).

A prática clínica, no entanto, mostra regularmente déficits na oferta de proteínas em relação às necessidades estimadas nas primeiras semanas de vida, particularmente em recém-nascidos prematuros mais imaturos, dependendo da política de alimentação e a tolerância a doença (EMBLETON,2001).

A qualidade da proteína fornecida pode interferir com a ingestão recomendada, porque a criança não requer proteínas, mas requer aminoácidos específicos. Pouco se sabe acerca do consumo ideal de aminoácidos específicos, considerando também que uma composição diferente das proteínas administradas pode alterar a quantidade de proteínas necessárias (AGOSTONI et al, 2010; PALHARES, et al,1990).

Ganho de peso intrauterino pode ser alcançado se ingestão de proteica de 3 a 3,5 g/kg/dia acompanhada por uma alta ingestão de energia, mas o percentual de gordura corporal, pode ser muito maior do que o observado no feto (ZIEGLER, 2007; TSANG, et al, 2005; ZELLO et al, 2003; KASHYAP et al, 2001)

O fornecimento de proteína é necessário para compensar o déficit de proteínas acumuladas, observada em quase todos os pequenos prematuros, e pode ser aumentada até um máximo de 4,5 g/kg/dia, dependendo da magnitude do déficit de proteínas acumuladas (AGOSTONI et al, 2010).

Em 2010, Agostoni, et al, recomenda ingestão de 4,0 a 4,5 g/kg/dia de proteína para crianças até 1000 g, e de 3,5 a 4,0 g para crianças a partir de 1000 a 1800 g, que vão ao encontro das necessidades da maioria dos recém-nascidos prematuros

Suplementos derivados do LH e, portanto, com proteína homóloga, têm sido estudados há três décadas. Em trabalho realizado por Lucas *et al*, em 1980, foi produzido um suplemento do leite humano utilizando creme obtido por centrifugação do leite humano, acrescido de proteína obtida por técnica de diálise e liofilização, permitindo assim a utilização de frações de leite homólogo como suplemento. A partir deste estudo, outros autores passaram a utilizar destas técnicas para separação dos componentes do leite e a utilizá-los liofilizados ou na forma líquida como suplemento do LH (BRAGA e PALHARES 2007; SANTOS e MARTINEZ 1996; BOEHM,1993,1987,1985).

Em estudo realizado por Serafin et al (2010) foi desenvolvido um aditivo derivado de LH evaporado, sendo este suplemento produzido através de desnate evaporação e retirada da lactose. O leite humano adicionado deste suplemento propiciou àqueles RN uma dieta láctea com composição de micronutrientes equivalentes ao leite humano pré-termo, mostrando-se compatível para alimentação de RNPT. No entanto, a análise do perfil bioquímico do grupo alimentado com suplemento desnatado apontou haver necessidade de ajuste do cálcio e fósforo.

Em trabalho realizado por Thomaz et al (2012) foi desenvolvido suplemento derivado de LH liofilizado. Na cadeia de produção este era desnatado e evaporado e retirado parcialmente a lactose. Um grupo de RNMBP foi alimentado com LH suplementado com o aditivo desenvolvido, enquanto outro grupo recebeu LH adicionado de um suplemento comercial (FM85®). Os dois grupos tiveram aumento de peso e comprimento semelhantes, mas o grupo alimentado com suplemento homólogo desnatado apresentou maior crescimento do perímetro cefálico. Este aditivo produzido também apresentou níveis de minerais menores que dos suplementos comerciais.

Avançando no processo de produção dos suplementos homólogos desenvolvidos por Serafin et al (2010) e Thomaz et al (2012), Grance et al em 2015 simplificou as técnicas de produção do aditivo homólogo proposto por Thomaz (2012), minimizando os processos de manipulação do leite, retirando o desnate e a evaporação.

A metodologia de produção proposta por Grance inicia com 45 ml leite humano de banco com acidez menor de 2^o Dornic acondicionados em tubos cônicos esterilizados, refrigerados a -22°C por 24 horas. Após esse período, as amostras foram submetidas a centrifugação a 3500 r.p.m., durante 20 minutos, na temperatura de 4 °C. Após centrifugação e formação do precipitado de lactose, as amostras foram aquecidas em banho-maria a 37°C por tempo mínimo necessário ao descongelamento, para facilitar a retirada do sobrenadante, padronizado até a graduação de 5ml, que foi transferido para um recipiente de vidro, utilizando pipeta graduada. O depósito formado até a marca de 5ml foi desprezado (técnica de retirada de lactose descrita por Santos e Martinez ,1996, e Thomaz *et al*, 2012). O conteúdo restante do processo de retirada da lactose foi transferido para recipientes de vidro e foi

congelado novamente a -22°C e posteriormente colocado na câmara de vácuo do liofilizador de bancada por mínimo de 48 horas. O produto liofilizado foi reconstituído em 50ml de leite humano de banco.

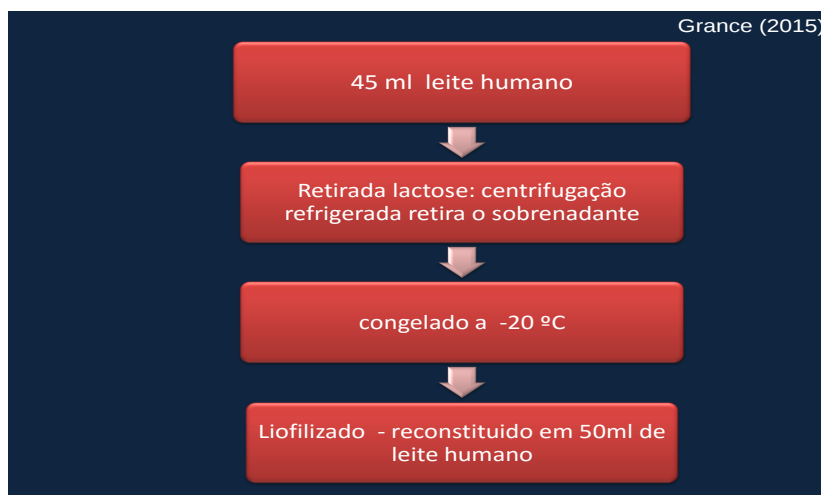


Figura1 : cadeia de produção suplemento integral conforme Grance 2015

O processo proposto por Thomaz *et al*, (2012) , (Figura 2) adiciona o desnate e a evaporação do conteúdo, estas fases acontecem antes da técnica de retirada da lactose, conforme descrito abaixo:

A gordura de cada amostra foi retirada utilizando desnatadeira de baixo porte, modelo 18 GR da marca Casa das Desnatadeiras®, que por força centrífuga separa a gordura do restante; este processo, porém, retém no rotor cerca de 120 ml da amostra do leite. Após a retirada da gordura, amostras de 70 ml foram submetidas ao evaporador rotativo Marconi MA 120®, reduzindo o volume para 20 ml com concentração dos nutrientes. Esse concentrado foi acondicionado em tubos cônicos a 20°C negativos por 24 horas.

Em seguida, as amostras foram centrifugadas a 4.000 rpm por 20 minutos a 4°C , em centrífuga refrigerada modelo Sigma 3K30®, formando o precipitado de lactose nas amostras, que foram então aquecidas em banho-maria a 37°C para a retirada do sobrenadante, desprezando o precipitado e dando origem ao aditivo na forma líquida. O conteúdo, após evaporação e retirada da lactose, foi congelado a 20°C negativos e liofilizado em equipamento marca Edwards®, dando origem ao aditivo na forma em pó.

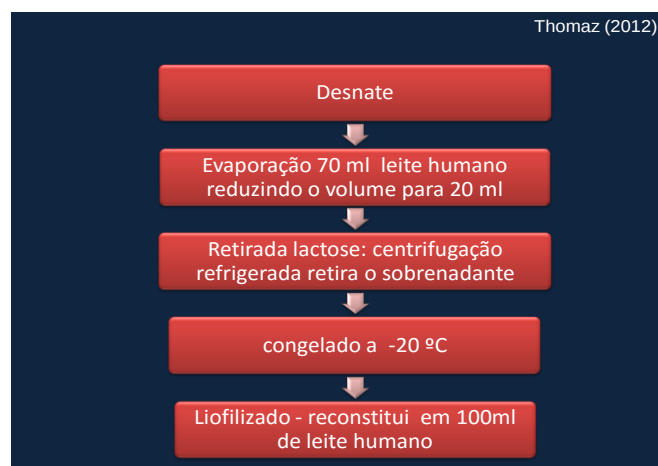


Figura 2 : cadeia de produção suplemento desnatado conforme Thomaz 2012.

Considerando o exposto, os métodos são semelhantes, contudo a cadeia de produção do aditivo integral de preserva características físicoquímicas do leite por diminuir etapas de mudanças de temperatura pressão (Figura 3).

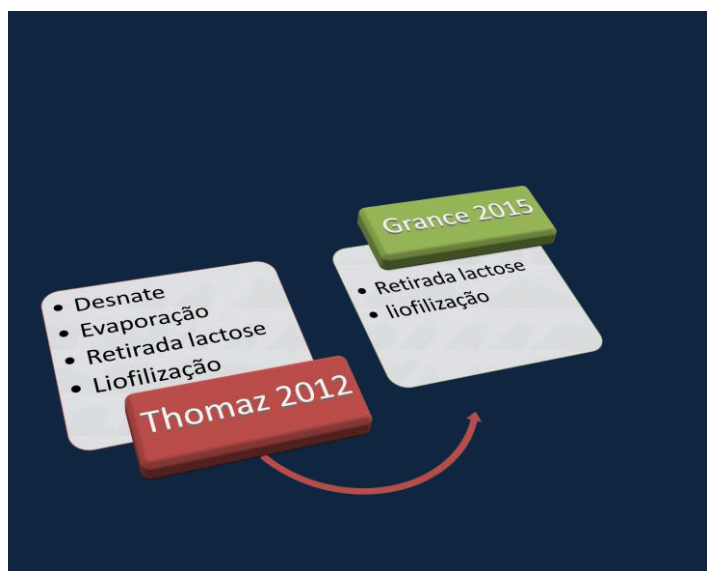


Figura 3: comparação entre metodologia de produção entre aditivos homólogos dos leite humano.

Em resumo, este trabalho tem como objetivo conhecer perfil de crescimento de recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso, alimentados com aditivo homólogo integral sem lactose liofilizado, proposto por Grance (2015) e em seguida, compará-lo aos dados de Thomaz (2012).

3 OBJETIVOS

Objetivo Geral

Conhecer perfil de crescimento de recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso, alimentados com aditivo homólogo do leite humano integral sem lactose liofilizado conforme método de Grance et al (2015).

Objetivos Específicos

- Comparar ganho de peso dos recém-nascidos de muito baixo peso alimentados com suplemento homólogo, proposto por Grance et al (2015), com referenciais teóricos e com suplemento sem lactose, desnatado liofilizado proposto por Thomaz et al (2012) e um segundo grupo de recém-nascidos alimentados com FM 85 (2012).
- Comparar ganho comprimento dos recém-nascidos de muito baixo peso alimentados com suplemento homólogo, proposto por Grance (2015), com referenciais teóricos e com suplemento sem lactose, desnatado liofilizado proposto por Thomaz et al (2012) e um segundo grupo de recém-nascidos alimentados com FM 85 (2012).
- Comparar ganho de perímetro cefálico dos recém-nascidos de muito baixo peso alimentados com aditivo homólogo, proposto por Grance (2015), com referenciais teóricos e com suplemento sem lactose, desnatado liofilizado proposto por Thomaz et al (2012) e um segundo grupo de recém-nascidos alimentados com FM 85 (2012).
- Determinar correlação entre peso de nascimento e ganhos de peso, perímetro cefálico e comprimento após uso do suplemento proposto por Grance et al (2015).
- Avaliar a adequação do aditivo homólogo, proposta por Grance et al (2015), às necessidades nutricionais do recém-nascido pré-termo.
- comparar o perfil de crescimento de recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso, alimentados com aditivo homólogo integral sem lactose liofilizado, proposto por Grance et al (2015) e em seguida, compará-lo aos dados de Thomaz et al (2012) e FM 85 (2012).

Referencias bibliograficas

Abrams, S.A.; Schanler, R.J.; Lee, M.L.; Rechtman, D.J.; the H2MF Study Group. Greater mortality and morbidity in extremely preterm infants fed a diet containing cow milk protein products. *Breastfeeding Med.* 2014, 9, 281–285.

Agostoni, C.; Buonocore, G.; Carnielli, V.P.; de Curtis, M.; Darmaun, D.; Decsi, T.; Domellof, M.; Embleton, N.D.; Fusch, C.; Genzel-Boroviczeny, O.; et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: Commentary from the european society of paediatric. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Jan;50(1):85-91.

American Academy of Pediatrics. Committee on nutrition. Nutritional needs of low birth weight infants. *Pediatrics.* 1985; 75: 976-86.

Arslanoglu, S.; Moro, G.E.; Ziegler, E.E. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: Does it make a difference? *J. Perinatol.: Off. J. Calif. Perinat. Assoc.* 2006, 26, 614–621

Boehm G, Melichar V, Muller DM, Mikova M, Senger H, Beyreiss K. The application of redissolved human milk liophilysate for nutrition of very low birth weight infants. *Acta Paediatr Hung.* 1987; 28 (34): 267-272.

Boehm G, Melichar V, Lorenz I, Müller D, Beyreiß K. Nutrition of newborns small for gestational age with human milk lyophilisate enriched human milk during the first week of life. *Acta Paediatr Hung.* 1985; 26(3):261-269.

Boehm G, Müller DM, Senger H, Borte M, Moro G. Nitrogen and fat balances in very low birth weight infants fed human milk fortified with human milk or bovine milk protein. *Eur J Pediatr.* 1993; 152: 236-239.

Braga LPM, Palhares DB. Effect of evaporation and pasteurization in the biochemical and immunological composition of human milk. *J Pediatr.* 2007; 83(1): 59-63.

Brandt I, Altigani M, Murphy JF, Newcomb RG, Gray OP. Catch up growth in preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1989; 357 (suppl): 3 – 19.

Brandt I. Growth dynamics of low-birth-weight infants. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1985;319:38-47.

Camelo JS Jr, Martinez FE. Lactoengenharia do Leite Humano. In: Pereira GR, Leone CR, Navantino AF, Trindade OF. *Nutrição do recém-nascido Pré-termo.* Rio de Janeiro. Medbook; 2008.11-29.

Cristofalo, E.A.; Schanler, R.J.; Blanco, C.L.; Sullivan, S.; Trawoeger, R.; Kiechl-Kohlendorfer, U.; Dudell, G.; Rechtman, D.J.; Lee, M.L.; Lucas, A.; et al. Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants. *J. Pediatr.* 2013, 163, 1592–1595.

Dancis J, O'Connell JR, Holt LE. A grid for recording the weight of premature infants. *J Pediatr* 1948; 33:570-2.

Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1999;104(2 Pt1):280-9.

Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics* 2001; 107:270–273.

Enzi G et al. Intrauterine growth and adipose tissue development. *Am J Clin Nutr* 1981; 34:1.785.

Grance TRS, et al. Aditivo homólogo para a alimentação do recém-nascido pré-termo de muito baixo peso. *Rev Paul Pediatr*. 2015 33 (1)28-33.

Henriksen, C.; Westerberg, A.C.; Ronnestad, A.; Nakstad, B.; Veierod, M.B.; Drevon, C.A.; Iversen, P.O. Growth and nutrient intake among very-low-birth-weight infants fed fortified human milk during hospitalisation. *Br. J. Nutr.* 2009, 102, 1179–1186

Kashyap S, Schulze KF. Energy requirements and protein-energy metabolism and balance in preterm and term infants. In: Thureen PJ, Hay WW, Jr., eds., *Neonatal Nutrition, Metabolism*. New York: Cambridge University Press, 2006.

Kashyap S, Towers HM, Sahni R, et al. Effects of quality of energy on substrate oxidation in enterally fed, low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:374–380.

Kurzner SI et al. Elevated metabolic rates correlate with growth failure in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Clin Res* 1987;35:235.

Lawrence RA. Breastfeeding the premature infant. *J. Arab Neonatal Forum*. 2005; 2: 43-49.

Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2001;107(1):E1–8

Lönnerdal B. Biochemistry and physiological function of human milk proteins. *Am J Clin Nutr* December 1985 ;vol. 42 no. 6 ,1299-1317.

Lucas PJ, Chavin SI, Lyster RLJ, Baum JD. A Human Milk Formula. *Early Human Development*. 1980; 4(1): 15 -21.

Lucas A. Early nutrition and later outcome. in: Ziegler EE, Lucas A, Moro GE, ed *Nutrition very low birthweight infant*. Nestle Nutrition Workshop series, (43). New York, Raven Press 1999.

Martinez FE, Camelo Junior JS. Alimentação do recém-nascido pré-termo. *J Pediatr*. 2001; 77 Supl 1: 32-40.

Moro GE, Minoli I. Enriquecimento do Leite Humano. In: *Nutrição do Recém-Nascido de Muito Baixo Peso*. Nestle Nutrition Workshop Series. Programa Pediátrico. 1998; 43:18-19.

O'Connor DL, Jacobs J, Hall R, Asamkin D et al. Growth and development of premature infants fed predominantly human milk predominantly premature infant formula or combination of human milk and premature formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37:437-446.

Palhares DB, et al. Aminoácidos plasmáticos de recém nascidos pré-termo alimentados com leite humano de banco de leite ou fórmula do leite de vaca. *Jornal de Pediatria*, n. 66, p. 188-92, 1990.

Polberger, S. New approaches to optimizing early diets. *Nestle Nutr. Workshop Ser Pediatr. Program* 2009, 63, 195–204

Reis, B.B.; Hall, R.T.; Schanler, R.J.; Berseth, C.L.; Chan, G.; Ernst, J.A.; Lemons, J.; Adamkin, D.; Baggs, G.; O'Connor, D. Enhanced growth of preterm infants fed a new powdered human milk fortifier: A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2000, 106, 581–588.

Robinson, S.; Fall, C. Infant nutrition and later health: A review of current evidence. *Nutrients* 2012, 4, 859–874.

Rochow, N.; Fusch, G.; Choi, A.; Chessell, L.; Elliott, L.; McDonald, K.; Kuiper, E.; Purcha, M.; Turner, S.; Chan, E.; et al. Target fortification of breast milk with fat, protein, and carbohydrates for preterm infants. *J. Pediatr*. 2013, 163, 1001–1007.

Rugolo LMSS, Bentlin MR, Rugolo Jr A, Dalben I, Trindade CEP. Crescimento de prematuros de extremo baixo peso nos primeiros dois anos de vida. *Rev Paul Pediatr*. 2007;25(2):142-9.

Sadeck LSR. Crescimento de recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso nos primeiros anos de vida. In: Silveira RC. *Seguimento do prematuro de risco*. SBP. Sao Paulo. 2012; (3)22-25.

Santos MM, Martinez FE. Human Milk concentrate for preterm infants. *Nutr Res* 1996;16(5):769-772

Serafin PO. Suplemento homólogo do leite humano acrescido ao leite humano de banco para alimentação do recém-nascido de muito baixo peso

[Dissertação]. Campo Grande. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul; 2010.

Sinclair JC et al. Supportive management of the sick neonate. *Pediatr clin North Am* 1970;17:863.

Sullivan, S.; Schanler, R.J.; Kim, J.H.; Patel, A.L.; Trawöger, R.; Kiechl-Kohlendorfer, U.; Chan, G.M.; Blanco, C.L.; Cotton, C.M.; et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J. Pediatr.* 2010, 156, 562–567.

Tanner Jm. Frow as a target-seeking funtion: catch-up and cath-dowth in man. Falkner F, Tanner JM , eds. *Human growth. in:a comprehensive treatise*. 2nd. Ed. New York: plenum press 1986:167-79.

Thomaz DM, Serafim PO, Palhares DB, Melnikov P, Venhofen L, Vargas MO. Comparison between homologous human milk supplements and a commercial supplement for very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2012; 88(2):119-124.

Tsang R, Uauy R, Koletzko B, Zlotkin S, eds. *Nutrition of the Preterm Infant. Scientific Basis and Practical Guidelines*. Cincinnati, OH: Digital Educational Publishing; 2005.

Uhing MR, Das UG. Optimizing growthin the preterm infant. *Clin Perinatol.* 2009;36:165–76.

Widdowson E. The fetus and the Newborn. In: Assail B, editor. *Biology of Gestation*, Vol. II. New York: Academic Press; 1972. pp. 1–44.

Widdowson EM. Growth and composition of the fetus and newborn. In Assali NS (ed.) *Biology of gestation: Volume II, the fetus and newborn*. New York: Academic Press, 1972:1-44.

Xavier CC, Anchieta LM, Ornelas SL. Crescimento do recém-nascido pré-termo. São Paulo; Nestlé; 2004. 24 p. (Temas de Pediatria, 77).

Zello GA, Menendez CE, Rafii M, et al. Minimum protein intake for the preterm neonate determined by protein and amino acid kinetics. *Pediatr Res* 2003; 53:338–344

Ziegler EE et al.Nutritional requiriments of the premature infant. In Susskind RM (ed.) *Symposium on pediatric nutrition*. New York: Raven Press, 1980.

Ziegler EE. Meeting the Nutritional Needs of the Low-Birth-Weight Infant. *Ann Nutr Metab.* 2013; 58 (suppl 1): 8-18.

Ziegler EE. Nutrient requirements of premature infants. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2007;161–76.

Ziegler EE. Protein in premature feeding. *Nutrition*. 1994; 10: 69-72.

4 ARTIGOS PARA PUBLICAÇÃO

Artigo 1

Crescimento de recém-nascidos pré-termo de muito-baixo-peso alimentados com aditivo homólogo do leite humano integral sem lactose liofilizado

Paula de Oliveira Serafin¹; Durval Batista Palhares²

¹ Doutoranda pelo Programa de Mestrado em Saúde para o Desenvolvimento da Região Centro-Oeste - UFMS.

² Dr. Prof. Titular Departamento de Pediatria - UFMS, Campo Grande - MS.

O manejo nutricional de prematuros tem como objectivo manter padrões de crescimento intra-uterino, onde déficit calórico e proteico que se acumulam durante a internação, incidem em menor velocidade de crescimento. Este estudo busca conhecer o crescimento de 11 recém-nascidos pré-termo com idade gestacional média ao nascimento de $29,82 \pm 0,72$ semanas com peso de nascimento ≤ 1500 gr, em nutrição enteral total (100 ml/kg/dia) acrescido de suplemento de leite humano liofilizado integral conforme método de produção de Grance et al (2015) por período de 12 a 17 dias, comparados peso, perímetro cefálico e comprimento, com referenciais teóricos. O ganho médio de peso obtido em uso suplemento integral foi $9,71 \pm 0,80$ g/kg/dia. O ganho médio de comprimento foi $0,87 \pm 0,19$ cm/sem. O ganho de perímetro cefálico foi $0,97 \pm 0,17$ cm/sem. O suplemento proposto atende as necessidades nutricionais dos recém-nascidos alimentados uma vez que o aumento do perímetro cefálico, peso e comprimento foram estatisticamente significativos quando comparados as expectativas da literatura. O relevante volume final ofertado durante a alimentação e a ausência de complicações gastrointestinais, mesmo nos RNs com peso inferior a 1000 gramas, contribuem para a utilização em maior escala deste suplemento de baixo custo, sem rigidez de seleção, e que proporciona acréscimos nutricionais.

Descritores : suplemento dietético, recém-nascido prematuro, leite humano

Introdução

As definições de ingestão ideal de nutrientes individuais em crianças prematuras e suas concentrações relativas em dietas são áreas de intensa busca e compreensão. O manejo nutricional de prematuros de baixo peso ao nascer deve ter como objetivo resultar em padrões de crescimento que se aproximam dos padrões de crescimento intrauterino (EHRENKRANZ, 1999).

Utilizando este paradigma, a restrição de crescimento extrauterino ainda é prevalente, ocorrendo em uma parte relevante dos prematuros. Restrição de crescimento extrauterino tem sido associada a déficit calórico e proteico que se acumula durante a internação, mas também com a velocidade de crescimento mais lento, onde as principais morbidades neonatais, incluindo displasia broncopulmonar e retinopatia da prematuridade podendo ainda ter prejudicado o desenvolvimento neurológico (LOYS, et al 2013).

Com base em dados perinatais, RN com peso menor que 1.500 g, com histórico de hipertensão materna, com restrição de crescimento ao nascimento e síndrome do desconforto respiratório vêm sendo significativamente associados com o diminuição de ganho de peso no momento da alta hospitalar (LIMA, et al 2014; EHRENKRANZ, 2014).

Para salientar ainda mais a interação entre doença e deficiência nutricional, foi estudada uma coorte de recém-nascidos prematuros entre 23-27 semanas, com peso até 1.180g, nos primeiros 28 dias de vida e se identificou a doença respiratória como preditor da velocidade de crescimento reduzida em um modelo de múltiplas variáveis (BARTHOLOMEW, et al 2013).

Enquanto as causas da restrição de crescimento pós-natal em recém-nascidos prematuros são multifatoriais, estima-se que cerca de 50% da variância do crescimento pós-natal precoce pode ser atribuída à nutrição (CORPELEIJN et al, 2013).

O cuidado prestado ao RN está embasado na sua categoria de peso e sua relação com a idade gestacional, seguido da idade cronológica. O rápido ganho de peso pós-natal ("catchup") seguinte à restrição nutricional está associado com ambos os efeitos positivos sobre o resultado do neurodesenvolvimento, bem como com o desenvolvimento de resistência à

insulina e síndrome metabólica mais tarde na vida desta criança (LOYS,et al 2013; DUTTA, et al 2015).

Avaliar o crescimento físico de RNPT através de perímetro cefálico, peso e comprimento é ressonante ao desenvolvimento do prematuro. A recuperação do crescimento ocorre de modo variado, sendo que para o peso e o comprimento esta recuperação se dá nos primeiros meses de vida. Para o perímetro cefálico esta recuperação é mais precoce, por isso, alguns autores utilizam este critério para avaliar o período de aceleração de crescimento após um período privacional (XAVIER et al, 2004).

Há diferentes gráficos de crescimento para acompanhar o crescimento do RNPT, alguns baseados nos padrões intrauterinos, apoiados no conceito de que o crescimento do RNPT deva mimetizar o do feto na mesma idade gestacional e gráficos relacionados às taxas de crescimento pós-natal se baseiam no conceito de que os padrões de crescimento intrauterino não são atingíveis sob as condições de cuidados intensivos, e não incluem as perdas de peso fisiológicas (EHRENKRANZ ,1999).

Em 2009, o Consorcio Internacional de Crescimento Fetal e de recém (International Fetal and Newborn Growth Consortium, 2009) publicou os padrões Internacionais de crescimento fetal e de recém-nascido para o século 21, denominado INTERGROWTH-21st. Neste documento consta o desenvolvimento de ferramentas clínicas para avaliar o crescimento fetal e estado nutricional de recém-nascidos, para tornarrem-se adjuvantes para os gráficos que recentemente produzidos para crianças de 0 a 5 anos a serem usados para monitorar e avaliar o bem-estar materno, saúde infantil e nutrição em nível populacional.

Os dados primários serão coletados em uma amostra de base populacional de mulheres grávidas saudáveis, a fim de descrever como os fetos e recém-nascidos devem crescer em todos os países, monitorizando perfil de crescimento de diferentes regiões (International Fetal and Newborn Growth Consortium, 2009).

Para Xavier et al, (2004), durante a fase de ganho acelerado de peso, o RNPT pode ganhar até 300g/semana, mas se considera adequado o ganho de 20 a 30g/dia ou 10 a 20g/kg/dia nas primeiras 20 semanas de vida. Anchieta (1998) desenvolveu um estudo com população brasileira, observando 160

RNPT AIG até a 12^a semana de vida, divididos em sete categorias de peso de 750 a 2.500g, com intervalos de 250g. A perda de peso era maior, quanto menor o peso ao nascer, e que a recuperação foi inversamente proporcional. Também afirma que a velocidade de crescimento é maior, quanto maior o peso do recém-nascido.

O leite humano é recomendado para a alimentação enteral do pré-termo, ajuda a atingir a dieta plena precocemente em comparação com bebês alimentados com fórmula. Isso pode ser atribuído a uma melhor tolerância alimentar, fatores imunoprotetores e de crescimento, além da maturação das defesas do organismo imaturo (EIDELMAN, 2012; PARK, et al 2015; ARSLANOGLU, et al, 2006).

Diferentes formulações de suplementos ou aditivos para o leite humano têm sido desenvolvidas, seja de forma evaporada, ultrafiltrada e/ou liofilizada (GRANCE, 2015; THOMAZ, 2012; SERAFIN, 2010; BRAGA e PALHARES 2007; SANTOS e MARTINEZ 1996; BOEHM, 1993, 1987, 1985).

O uso frequente dos suplementos de origem bovina trouxe uma preocupação quanto às interferências da proteína heteróloga adicionadas ao leite humano, no tocante a osmolalidade, a estabilidade das proteínas e dos polímeros de carboidratos (CAMELO e MARTINEZ, 2008).

Seguindo a recomendação de alimentar o RNPT com leite humano de banco de leite (AAP, 1985, 1997) Grance (2015) simplificou as técnicas de produção do aditivo homólogo liofilizado proposto por Thomaz (2012), minimizando os processos de manipulação, excluindo a evaporação e o desnate do leite, buscando aumentar o valor calórico e manter os demais teores nutricionais.

Metodologia

Foi avaliado o crescimento de 11 recém-nascidos pré-termo com peso de nascimento $\leq 1500\text{gr}$ e idade gestacional entre 26 a 34 semanas, estando em nutrição enteral total ($\geq 100\text{ ml/kg/dia}$), suplementados com aditivo homólogo integral sem lactose liofilizado, conforme metodologia estabelecida por Grance (2015), por período de 12 a 17 dias e comparados peso, perímetro cefálico e comprimento, antes e após a intervenção.

Esta pesquisa teve aprovação CEP/UFMS (CAAE 06776512.5.0000.0021) (ANEXO1 .) Os responsáveis pelos participantes da pesquisa assinaram TCLE (ANEXO 2).

Os dados referentes aos 11 RN que por fim concluíram este estudo foram analisados e apresentados por estatística descritiva, apresentando-os em frequência relativa e média $\pm$ erro padrão. As comparações entre os valores iniciais e finais das variáveis peso, comprimento e perímetro cefálico foram realizadas pelo teste t student pareado. As correlações entre as variáveis avaliadas foram realizadas pelo teste de Correlação Linear de Pearson. Adotou-se o nível de significância de 5%. Para as análises foi utilizado o software estatístico GraphPadInstat versão 3,06.

Resultados

Resultam neste estudo 11 RNPT, sendo eles 6 meninos (54,5%) e 5 meninas (45,5%), com idade gestacional ao nascimento entre 26 a 34 semanas, com média de $29,82 \pm 0,72$ semanas gestacionais.

Os recém-nascidos participantes encontravam-se internados na unidade de terapia intensiva neonatal, com antibióticoterapia em curso, sem nutrição parenteral, em uso de cafeína. Dois dos participantes eram gemelares.

No decorrer do estudo, 07 (63,6%) dos neonatos se mantiveram em ventilação mecânica, 04 (36,4%) apresentaram piora clínica e respiratória com repercussão no hemograma (infecção), porém com ausência de sinais

gastrintestinais e 03 (27,3%) neonatos receberam concentrados de hemácias no período avaliado.

O peso médio ao nascimento foi de $1.125,45 \pm 62,77$ gramas, variando entre 740 e 1450 gramas ao nascer.

O tempo médio de suplementação foi de $13,91 \pm 0,43$ dias e o início do suplemento integral sem lactose liofilizado ocorreu em média aos $16,18 \pm 1,83$ dias de vida, com idade de início da suplementação variando entre 9 e 21 dias de vida. O volume total de dieta iniciou com 100/ml/kg/dia evoluindo até 160ml/kg/dia.

A média da idade gestacional corrigida ao início do suplemento integral foi de $32,31 \pm 0,68$ semanas, variando entre 28 e 36 semanas gestacionais.

O ganho médio de peso diário dos RNPT foi de $14,41 \pm 1,53$ gramas. observando que a média individual de ganho de peso diário variou entre 5,38 e o 21,67 g/dia . Foi extremamente significativa a diferença entre os valores de pesos aferidos ao início e ao final deste estudo ($p < 0,0001$). Os valores médios de cada um dos momentos estão ilustrados na figura 1.

Ao final do estudo, o ganho médio semanal de comprimento foi de $0,87 \pm 0,19$ cm/sem, sendo extremamente significativa a diferença entre o comprimento dos RNPT mensurados no início e ao final da suplementação ($p = 0,001$).

O ganho médio semanal de perímetro cefálico dos RNPT foi de $0,98 \pm 0,17$ cm/sem, sendo extremamente significativa a diferença entre os momentos inicial e final do estudo ($p < 0,0001$).

Os valores médios de cada um dos momentos relativos ao crescimento e ao perímetro cefálico estão ilustrados na figura 2.

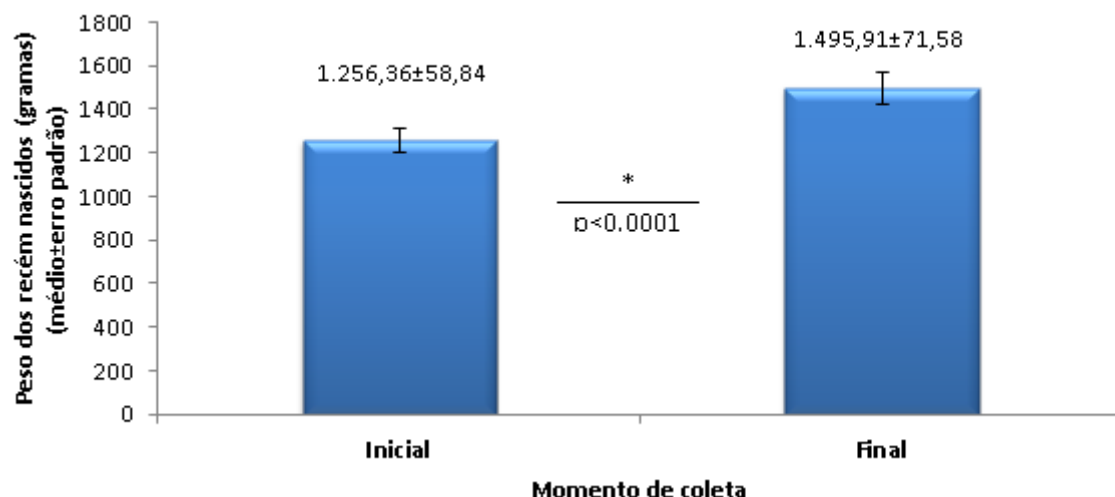


Figura 1 – Representação gráfica da média de peso inicial e final de 11 RNPT suplementados com aditivo homólogo integral conforme método de Grance et al (2015). *Diferença significativa, teste t student pareado.

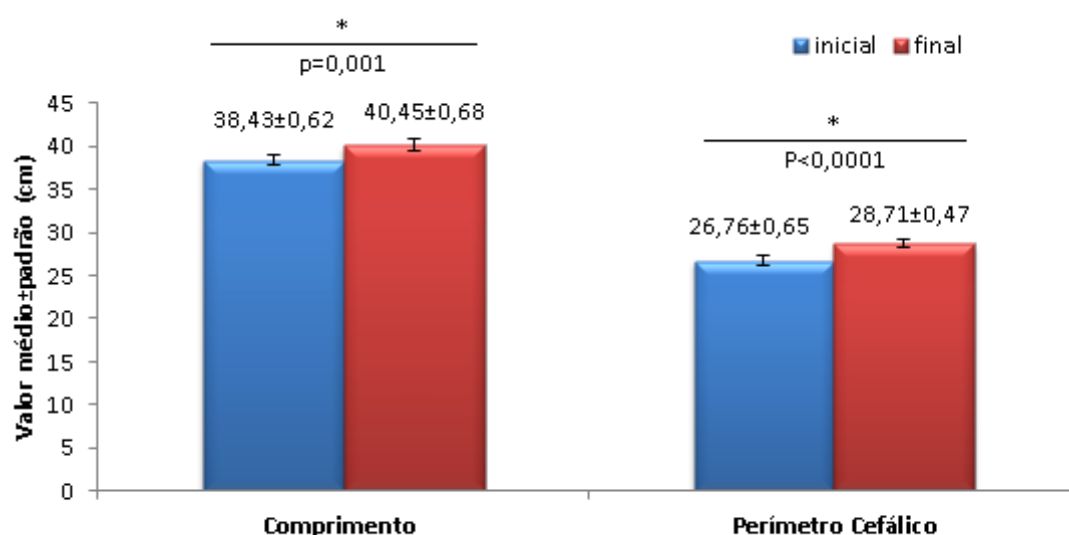


Figura 2 - Representação gráfica da média de comprimento e perímetro cefálico inicial e final dos 11 RNPT suplementados com aditivo homólogo conforme método de Grance et al (2015).. *Diferença significativa, teste t student pareado.

Houve correlação positiva entre o peso inicial dos recém - nascidos e o ganho de peso g/dia ($r=0,61$; $p=0,04$), porém, não houve correlação entre a idade gestacional e o ganho de peso g/dia ($r=0,34$; $p=0,29$), demonstrando que apenas o peso inicial dos recém-nascidos influenciou o padrão de crescimento neste estudo, sendo maior o ganho de peso quanto maior o seu peso inicial (Figura 3).

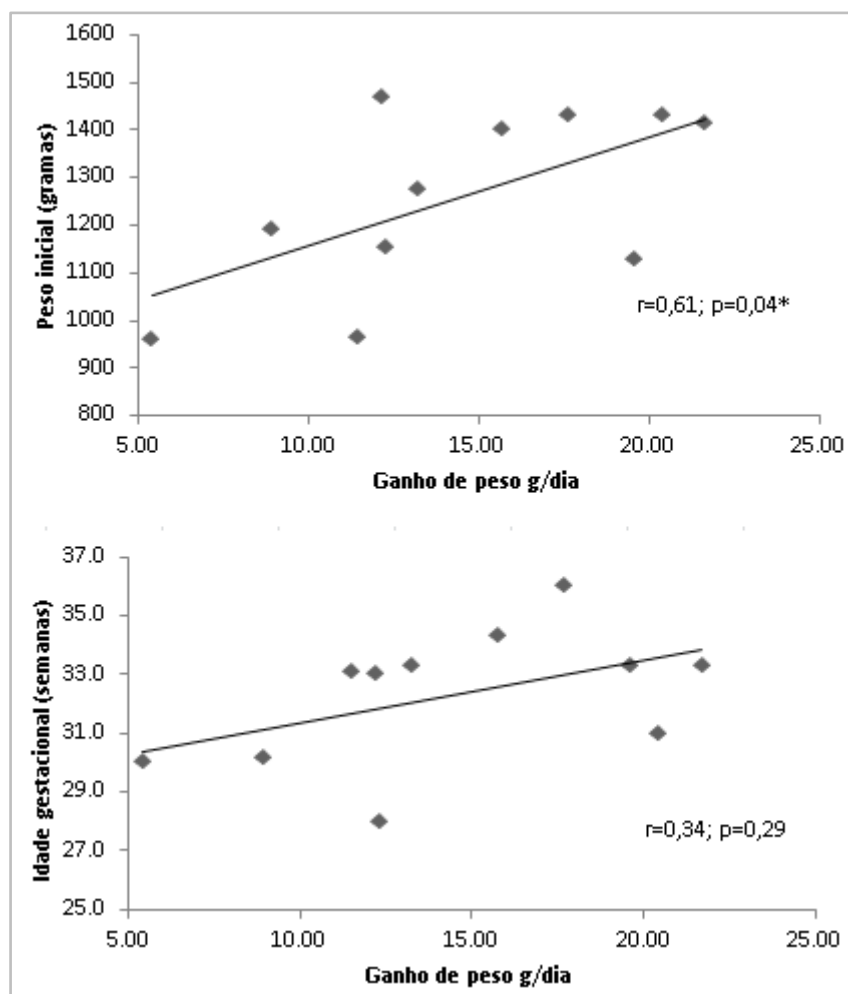


Figura 3 – Representação gráfica da correlação positiva porém não significativa entre a idade gestacional ao nascimento e o ganho de peso(g/dia). ($p=0,29$; $R=0,34$) e o peso inicial e o ganho de peso (g/dia) dos 10 RNPT ($p=0,04$; $R=0,61$, teste de correlação linear de Pearson).

Neste trabalho dentre os 11 RNs, 04 (36,4%) eram PIG e 07 (63,6%) AIG. Não houve significativa correlação entre a classificação quanto à adequação de peso ao nascimento (PIG ou AIG) e o ganho de peso do RN suplementado ($p=0,20$; $r=-0,42$, teste de correlação linear de Spearman).

O ganho de perímetro cefálico dos PIG foi de $1,14 \pm 0,21$ cm/sem e dos AIG $0,87 \pm 0,24$ cm/sem. ($p=0,47$; teste t independente).

O ganho médio de peso dos 11 RN foi de $14,41 \pm 1,53$ g/dia, sendo que estes apresentaram ganho médio de peso de $9,71 \pm 0,80$ g/kg/dia, com uma variação entre 5,23 a 14,35 g/kg/dia. Não houve diferença significativa entre os três RN com peso ao nascimento entre 740 e 1.000 gramas ($12,14 \pm 4,11$ g/dia)

e os 8 RN com peso ao nascimento maior que 1.000 gramas ($15,26 \pm 1,56$ g/dia) ($p=0,39$; teste t student independente)(Figura 4).

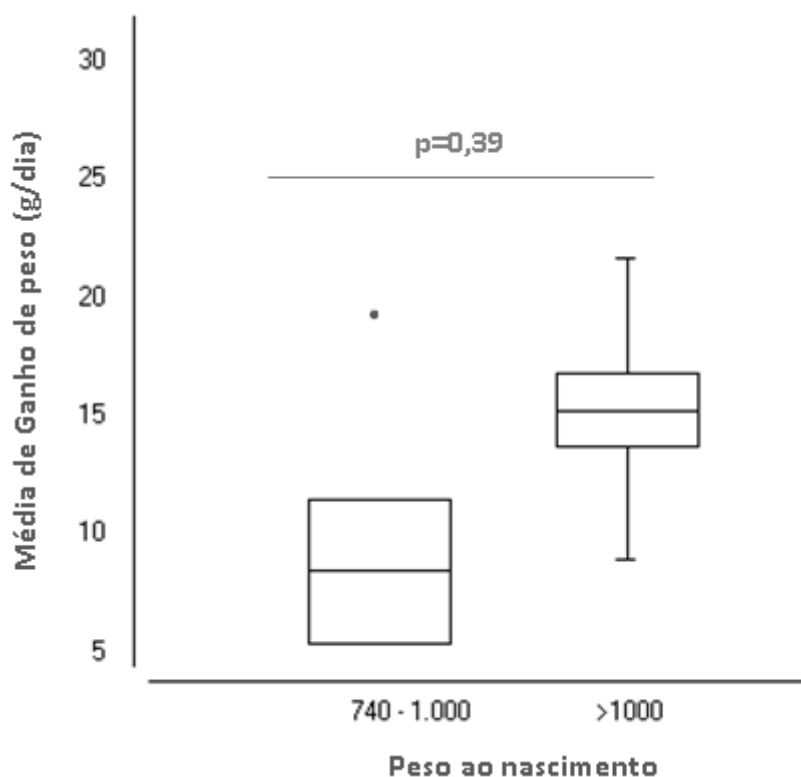


Figura 4 – Representação gráfica dos valores mínimos, máximo média de ganho de peso (g/dia) de 3RN com peso ao nascimento entre 740 e 1.000 gramas e 8 RN com peso ao nascimento maior que 1.000 gramas. Nota: Diferença não significativa, teste t student independente.

Discussão

Ao nascimento, a composição corporal dos neonatos sofrem influências da duração da gestação e de complicações intrauterinas. Em 1980, Ziegler et al e Widdowson (1972) já descreviam as diferenças entre composições corporais dos fetos conforme a idade gestacional.

Neonatos com quadros de infecções, aumento de trabalho respiratório, em fase de crescimento acelerado (catch-up), com PN menor que 850 gramas, os de idade gestacional inferior a 28 semanas, portadores de displasia

broncopulmonar e os PIG exigem dietas com valores energéticos mais elevadas (KUZNER,1987; AAP, 1985; SINCLAIR,1970, RUGOLO et al 2007).

O início da dieta com suplemento integral sem lactose liofilizado proposto neste estudo aconteceu em média aos $16,18 \pm 1,83$ dia de vida, onde a menor idade de início da suplementação foi 9 e a maior 21 dias de vida. Este período coincide com o descrito por Brandt (1986), como sendo logo após a primeira fase de perda de peso.

Percebeu-se a correlação entre o peso inicial dos recém-nascidos e o ganho de peso g/dia ($r=0,61$; $p=0,04$), apontando que o peso inicial dos recém-nascidos influenciou o padrão de crescimento neste estudo, uma vez que quanto maior o peso inicial do RN, maior ganho ponderal. Reafirmando que a velocidade de crescimento é maior, quanto maior o peso do recém-nascido, pode-se gerar uma falsa ideia de pouco ganho de peso pelos recém-nascidos menores, quando comparados com os maiores, comprometendo a eficácia do suplemento avaliado. Neste trabalho, o fato dos RN terem crescido com a mesma velocidade deixa perceber uma boa condição energética.

O tempo médio de suplementação foi de $13,91 \pm 0,43$ dias, ressalta a potencialidade do suplemento homólogo nesta fase de crescimento, pois proporcionou ganho de peso superior aos RN de maior peso inicial no estudo. Neste período, cessa a perda de peso e inicia-se uma aceleração da velocidade de crescimento com recuperação inicial do perímetro cefálico, seguida do comprimento, e, finalmente, o peso (ANCHIETA, 1998, HACK, 1997; BRANDT, 1986).

Neste trabalho dentre os 11 RN, quatro (36,4%) eram PIG, 07 (63,6%) eram AIG. Não houve significativa correlação entre a classificação quanto à adequação de peso ao nascimento (PIG ou AIG) e o ganho de peso do RN suplementado ($r=0,34$; $p=0,29$) (Figura 3), demonstrando uma boa adaptação nutricional ofertada, pois os RN de menor idade gestacional atingiram o mesmo ganho de peso dos RN de maior idade gestacional. essa boa adaptacao da oferta nutricional pode ainda mais aguçadamente percebido pelos PIGs apresentaram maior aceleração de crescimento e considerando que o período observado tem sua maior duração, quanto menor for o recém-nascido (Anchieta, 1998, HACK, 1997; BRANDT, 1986), pois poderiam ter crescido com menor intensidade.

Para salientar ainda mais a interação entre a doença e deficiência nutricional, em uma coorte de recém-nascidos prematuros, entre 23-27 semanas, peso até 1180g, nos primeiros 28 dias de vida, a doença respiratória foi o preditor da velocidade de crescimento reduzida em um modelo de múltiplas variáveis (BARTHOLOMEW, et al 2013).

O significativo ganho de peso observado neste estudo sustenta o uso do suplemento homólogo utilizado como sendo capaz de melhorar o suporte nutricional ofertado a estes neonatos, o ganho médio de peso diário dos RNPT foi de $14,41 \pm 1,53$ gramas, observando que a média individual de ganho de peso diário variou entre 5,38 e o 21,67 g/dia (Figura 1).

O ganho médio de peso dos 11 RN foi de $14,41 \pm 1,53$ g/dia e não houve diferença significativa entre os três RN com peso ao nascimento entre 740 e 1.000 gramas ($12,14 \pm 4,11$ g/dia) e os 8 RN com peso ao nascimento maior que 1.000 gramas ($15,26 \pm 1,56$ g/dia) ($p=0,39$; teste t student independente) onde os neonatos menores com peso entre 740 e 975g ($n=3$) ganharam $12,15 \pm 4,11$ g/dia, os neonatos maiores com peso entre 1015 a 1450g ($n=7$) ganharam $15,25 \pm 1,56$ g/dia (Figura 4).

A coerência desta boa prática nutricional quando em uso do suplemento aqui proposto por Grance et al (2015) está pautada no padrão de crescimento pós-natal, uma vez que o RNPT dificilmente irá manter a velocidade de crescimento intrauterino, pois logo após o nascimento ocorre perda de peso, mais acentuada quanto menor o peso de nascimento (PN) e a idade gestacional (IG), podendo chegar a 15% do peso de nascimento, e a recuperação não ocorre antes de 10 a 21 dias de vida (UHING e DAS, 2009).

Na fase de ganho acelerado de peso o RNPT pode ganhar até 300g/semana, sendo considerado adequado o ganho de 20 a 30g/dia ou 10 a 20g/kg/dia, nas primeiras 20 semanas de vida (XAVIER et al, 2004).

A taxa de crescimento observada com uso do suplemento integral se enquadra aos valores propostos por Xavier et al (2004), que compararam dados de padrões de crescimento de publicações nacionais com de outros países, recomendando valores de taxa de crescimento para RNPT de 10 a 30g/dia.

Bertino et al. (2006) avaliaram 262 recém-nascidos de muito baixo peso criando uma curva de crescimento e evidenciaram um pico de crescimento entre a 2 e 3 semana de vida, onde a taxa de incorporação de peso chegava a 17,8g/Kg/dia, contudo, mantinha-se nutrição parenteral e em seu estudo a nutrição enteral total aconteceu por volta de 6 semanas e atingia 14 g/Kg/dia.

A partir de uma amostra de 1.160 RNPT, com pesos ao nascer entre 500 e 1500g, Ehrenkranz (1999) evidenciou que uma vez que o peso ao nascer foi recuperado, o ganho ponderal, obtido nas primeiras 17 semanas de vida, ocorre entre 14,4 a 16,1 g/kg/d, aproximando as taxas de crescimento intra-uterinos. No entanto, no momento da alta hospitalar, a maioria dos bebês nascidos entre 24 e 29 semanas de gestação não tinham alcançado o peso de nascimento médio do feto de referência com a mesma idade pós-menstrual.

Há uma pequena variação nos valores descritos na literatura para este ganho ponderal de RNPT. De acordo com Pereira (2008) a taxa esperada de ganho de peso fetal durante o último trimestre da gestação é de 10 a 15g/Kg/dia.

Em um estudo nacional, com 100 recém-nascidos PIGs, Ornelas et al.(2002) e Ornelas et al. (1999) descreveram a recuperação do crescimento destes RN até a 40 semana de idade gestacional relatando que, em relação aos PIGs, os valores estavam abaixo da literatura internacional, onde o perímetro cefálico não se recuperou na mesma velocidade que o peso.

Na perspectiva de ganho de peso em g/kg/dia os RN pertencentes a este estudo atingiram ganho médio de peso de $9.71 \pm 0,80$ g/kg/dia, variando entre 5,23 a 14,35g/kg/dia, valores próximos aos autores supra citados.

O ganho médio de comprimento semanal foi de $0,87 \pm 0,18$ cm/sem, sendo estes valores superiores as taxas esperadas por Pereira e Nierman (2008) e também por Anchieta et al (2004). O comprimento não sofre alteração com a taxa de hidratação e a medida esperada de crescimento fetal do último trimestre é de 0,75cm/sem (PEREIRA e NIERMAN, 2008).

Xavier (2004) descreve uma taxa acelerada de comprimento de 4,0 cm/mês e em crescimento normal 2 a 3,0 cm/sem, os valores aqui encontrados com o uso do suplemento integral estão de encontro com as recomendações consideradas de normalidade para esse autor.

Ao observarem a velocidade absoluta de comprimento Anchieta et al. (2003) perceberam não haver diferença deste ganho nas primeiras 5 semanas após o nascimento, com uma desaceleração deste ganho, que variou entre 0,92 a 1 cm, sendo maior nas crianças com peso entre 1250 e 1500 gramas.

Com o suplemento utilizado neste trabalho, observamos não haver diferença de crescimento entre os PIG e os AIG. Além disso, o padrão de crescimento de perímetro cefálico e peso segue os padrões internacionais, entre os três RN com peso ao nascimento entre 740 e 1.000 gramas ($2,97 \pm 0,54 \text{ cm/sem}$) e os 8 RN com peso ao nascimento maior que 1.000 gramas ($1,56 \pm 0,39 \text{ cm/sem}$). O ótimo desempenho de crescimento craniano demonstra boa oferta calórica e de perfil de gorduras e aminoácidos.

Seguindo esta mesma direção, o significativo aumento do perímetro cefálico (ganho médio de $0,98 \pm 0,17 \text{ cm/sem}$) e do comprimento (ganho médio de $0,87 \pm 0,18 \text{ cm/sem}$) com o uso do suplemento proposto demonstra que a perda prematura dos nutrientes intrauterinos pode ser minimizada, quando os teores nutricionais são ajustados. Além disso, em um RNPT em regime de progressão da oferta calórica, o crescimento da cabeça antecede o início do crescimento em comprimento ou o ganho de peso (PEREIRA, 2008).

A taxa esperada de crescimento craniano no último trimestre de gestação é de $0,75 \text{ cm/sem}$, o valor de crescimento observado em uso do suplemento proposto foi superior, conforme (PEREIRA, NIERMAN, 2008) o perímetro cefálico é uma ferramenta de acompanhamento longitudinal. A recuperação de crescimento pode ocorrer mais tardiamente para o peso e comprimento, e mais precocemente na recuperação de perímetro cefálico, por isso este parâmetro é utilizado por Fujimura e Seryu (1977) como parâmetro para acompanhamento do início do catchup.

Anchieta et al. (2004) afirmam que a taxa de crescimento de perímetro cefálico acelera nas primeiras 4 semanas, sendo maior para os recém-nascido pré-termo com peso entre 750 e 1.000g e atinge $0,8 \text{ cm/sem}$, quando comparados o crescimento de $0,75 \text{ cm/sem}$ dos recém-nascidos pré-termo com peso entre 1.000 e 1.500g, se mantendo em uma velocidade constante de $0,85 \text{ cm/sem}$ para os menores e $0,8 \text{ cm/sem}$ para os maiores.

O ganho médio semanal de perímetro cefálico dos RNPT foi de $1,94 \pm 0,36$ cm/sem, sendo extremamente significativa a diferença entre estes momentos inicial e final do estudo ($p < 0,0001$). Foi observado que os neonatos menores com peso entre 740 a 1.000g ($n=3$) ganharam $2,97 \pm 0,54$ cm/sem, enquanto os neonatos maiores com peso entre 1.015 a 1.200g ($n=4$) ganharam $1,56 \pm 0,39$ cm/sem.

Em 2004, Brandt e cols. observaram a ingestão energética de recém-nascidos a fim de acompanhar o crescimento do perímetro cefálico e o desenvolvimento de 46 neonatos PIG, 62 neonatos AIG, sendo que destes, 73 não eram prematuros. Os autores relataram que 27 (59%) dos recém-nascidos prematuros PIG apresentaram crescimento completo, catchup do perímetro cefálico com a idade de 12 meses, Notaram que estas crianças tiveram maior ingestão energética de 2 a 10 dias que os demais 19 RN que não tiveram catchup de circunferência cefálica.

Observaram ainda que quando adultos, o grupo do PC de catchup 27 (59%) dos recém-nascidos prematuros PIG não foi diferente dos recém-nascidos pré-termo AIG, e nem dos nascidos a termo. Já o grupo sem catchup do PC, teve circunferência craniana menor quando adultos. Sugerindo que a ingestão pós-natal precoce de nutrientes de alta energia para prematuros é necessária para promover catchup cefálico e evitar conseqüências negativas da desnutrição (BRANDT, et al, 2004).

No presente estudo, o crescimento do perímetro cefálico dos PIG foi de $1,14 \pm 0,21$ cm/sem e dos AIG $0,87 \pm 0,24$ cm/sem, não sendo significativa a diferença entre o crescimento de perímetro cefálico dos PIG e AIG revelando bom padrão nutricional e desenvolvimento cerebral.

Percebeu-se aderência da gordura nos frascos de alimentação com isso possa ocorrer concomitantemente arraste protéico, ainda assim, este suplemento conjectura bom desenvolvimento cerebral, mostrando que o aporte nutricional é atingido, a coerência desta percepção é o fato do crescimento do perímetro cefálico, ganho de peso dos PIG e AIG não apresentarem diferença, assim como o ganho de peso do RN de maior peso ao nascimento seguir com ganho superior aos de menor peso ao nascimento, corroborando com a literatura, permitindo perceber a adequação de perfil nutricional e ajuste calórico.

Essencialidade, estabilidade, a história de uso, segurança e toxicidade estão envolvidas na determinação dos níveis seguros e adequados de nutrientes para a escolha de aditivos e neste estudo proposto, a menor idade de início da suplementação foi 9 e a maior 21 dias de vida, com média de $16,18 \pm 1,83$ dias.

Todos RN estavam em dieta plena 100ml/kg/dia e evoluíram para 160ml/kg/dia e mesmo se tratando de uma população restrita (n=11), a evolução positiva do uso deste suplemento, com ausência de distensão abdominal, sem diarreia ou estase gástrica, por se tratarem de RN de peso de nascimento entre 740 a 1.450 gramas traz entusiasmo no uso e continuação de pesquisas envolvendo suplementos a base do próprio leite humano, com baixo custo de produção e tecnologia capaz de ser aplicada em quaisquer banco de leite, por utilizar leite humano de banco com poucos critérios de seleção (sem selecionar valor calórico inicial) uma vez que proporcionou padrão de crescimento compatível com referenciais descritos por exemplo por Klein, (2002).

Conclusões

O suplemento integral e liofilizado proposto atende as necessidades nutricionais dos recém-nascidos alimentados uma vez que o aumento do perfil de crescimento de perímetro cefálico, peso e comprimento foram adequados quando comparados às expectativas da literatura.

O padrão de crescimento foi atingido justificando o início da dieta enteral total na segunda semana de vida, quando na fase transicional do período de perda de peso e início de ganho de crescimento, corroborando a uma favorável programação nutricional do RNPT

O relevante volume final ofertado, a ausência de complicações gastrointestinais, mesmo nos RN com peso inferior a 1.000 gramas, contribuem para acreditação de produção em larga escala deste suplemento de baixo custo, sem rigidez de seleção, e que proporciona acréscimos nutricionais.

Neste sentido, a abrangente ofertada deste suplemento nas unidades neonatais, por superior período de intervenção, deixa a perceber no futuro próximo uma maior adequação da nutrição oferecida e os padrões de crescimento de neonatos com exigências nutricionais diferentes pois conforme descrito no Apêndice 1, os participantes do estudo apresentavam características distintas de peso de nascimento, idade gestacional e cada qual com suas particularidades apresentaram em uso do suplemento proposto por Grance et al (2015) ganho de peso estatura e perímetro cefálico adequados segundo os referencias teóricos.

A maleabilidade apresentada pelo suplemento, pautada tanto na metodologia de produção quanto na flexibilidade de uso quando atende prematuros com estados clínicos diversos, de idade gestacional e peso, impulsiona a continuação à pesquisa de acréscimos de gordura de cadeia longa e adequação mineral.

Considerações finais

O numero limitados de pacientes incluídos no estudo (n=11) deveu-se devido a carência de volume de leite humano no banco de leite. Em período de escassez intensa onde obrigou-se a força tarefa da mídia para arrecadar doações pois não havia volume suficiente para atender a demanda interna da unidade intensiva neonatal disponível. Este volume escasso de leite humano disponível no banco de leite para ser liofilizado, também não possibilitou que o período de observação fosse superior então assim que iniciaram a dieta de transição ao seio materno fora retirados do estudo , mas o intuito posterior e manter a dieta suplementada ate o período de aleitamento materno pleno.

Durante o acompanhamento dos Rn não houveram desistências durante a alimentação pois nenhum dos participantes apresentaram distensão abdominal. houveram perdas no sentido de não iniciar a dieta suplementada como dito anteriormente por não haver volume de suplemento suficiente que pudesse alimentar por pelo menos 15 dias.

Referencias bibliograficas

American Academy of Pediatrics. Committee on nutrition. Nutritional needs of low birth weight infants. *Pediatrics*. 1985; 75: 976-86.

American Academy of Pediatrics. Work Group on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 1997;103:1150.

Anchieta LM, Xavier CC, Colosimo EA. Crescimento de recém-nascidos pré-termo nas primeiras 12 semanas de vida. *J pediatr (Rio J)*. 2004; 80 (4):267-76.

Anchieta LM. Evolução ponderal de recém-nascido pré-termo adequada para a idade gestacional nas primeiras doze semanas de vida. [Dissertação de Mestrado, Pediatria] Faculdade de Medicina Universidade Federal de Minas Gerais 1998.

Arslanoglu, S.; Moro, G.E.; Ziegler, E.E. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: Does it make a difference? *J. Perinatol*. 2006, 26, 614–621.

Bartholomew, J.; Martin, C.R.; Allred, E.; Chen, M.L.; Ehrenkranz, R.A.; Dammann, O.; Leviton, A. Risk factors and correlates of neonatal growth velocity in extremely low gestational age newborns: The elgan study. *Neonatology* 2013, 104, 298–304.

Bertino, A Coscia, M Mombro, L Boni, G Rossetti, C Fabris, E Spada, Milani S. Post-natal Weight increase and growth velocity of very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2006;91:349-356.

Boehm G, Melichar V, Muller DM, Mikova M, Senger H, Beyreiss K. The application of redissolved human milk liophilysate for nutrition of very low birth weight infants. *Acta Paediatr Hung*. 1987; 28 (34): 267-272.

Boehm G, Melichar V, Lorenz I, Müller D, Beyreiß K. Nutrition of newborns small for gestational age with human milk lyophilisate enriched human milk during the first week of life. *Acta Paediatr Hung*. 1985; 26(3):261-269.

Boehm G, Müller DM, Senger H, Borte M, Moro G. Nitrogen and fat balances in very low birth weight infants fed human milk fortified with human milk or bovine milk protein. *Eur J Pediatr*. 1993; 152: 236-239.

Braga LPM, Palhares DB. Effect of evaporation and pasteurization in the biochemical and immunological composition of human milk. *J Pediatr*. 2007; 83(1): 59-63.

Brandt I, Sticker EJ, Lentze MJ. Catch-up growth of head circumference of very low birth weight, small for gestational age preterm infants and mental development to adulthood. *J Pediatr*. 2004 Mar;144(3):412. *J Pediatr*. 2004 Mar;144(3):412.

Brandt I. Growth dynamics of low-birth-weight infants emphasis on the perinatal period. In: Falkner F, Tanner JM, eds, *Human growth: a comprehensive treatise*, 2nd ed. New York: plenum press 1986;1:415-75.

Camelo JS Jr, Martinez FE. Lactoengenharia do Leite Humano. In: Pereira GR, Leone CR, Navantino AF, Trindade OF. *Nutrição do recém-nascido Pré-termo*. Rio de Janeiro. Medbook; 2008.11-29.

Corpeleijn, W.E.; Kouwenhoven, S.M.; van Goudoever, J.B. Optimal growth of preterm infants. *World Rev. Nutr. Diet*. 2013, 106, 149–155.

Dutta, S.; Singh, B.; Chessell, L.; Wilson, J.; Janes, M.; McDonald, K.; Shahid, S.; Gardner, V.A.; Hjartarson, A.; Purcha, M.; et al. Guidelines for feeding very low birth weight infants. *Nutrients* 2015, 7, 423–442.

Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1999;104(2 Pt1):280-9.

Ehrenkranz, R.A. Extrauterine growth restriction: Is it preventable? *J. Pediatr*. 2014, 90, 1–3.

Eidelman, A.I. Breastfeeding and the use of human milk: An analysis of the american academy of pediatrics 2012 breastfeeding policy statement. *Breastfeeding Med*. 2012, 7, 323–324.

Fujimura M, Seryu J. Velocity of head growth during the perinatal period. *Archives of Disease in childhood* 1977;52:105-112.

Grance TRS, et al. Aditivo homólogo para a alimentação do recém-nascido pré-termo de muito baixo peso. *Rev Paul Pediatr*. 2015 33 (1)28-33.

Hack M. Follow-up for high-risk neonates. In: Fanaroff AA, Martin RJ, editors. *Neonatal-Perinatal Medicine*. 6th ed. St. Louis: Mosby;1997. p. 952-7.

International Fetal and Newborn Growth Consortium. The International Fetal and Newborn Growth Standards for the 21st Century (INTERGROWTH-21st) Study Protocol, 2009, Disponível em: www.intergrowth21.org.uk. Acesso em 06/01/2015

Klein CJ. Exigências nutricionais de fórmulas para lactentes pré-termo. *J Nutr* 2002;132:1395-1577.

Kurzner SI et al. Elevated metabolic rates correlate with growth failure in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Clin Res* 1987;35:235.

Lima, P.A.; Carvalho, M.; Costa, A.C.; Moreira, M.E. Variables associated with extra uterine growth restriction in very low birth weight infants. *J. Pediatr.* 2014, 90, 22–27.

Loys, C.M.; Maucourt-Boulch, D.; Guy, B.; Putet, G.; Picaud, J.C.; Hays, S. Extremely low birthweight infants: How neonatal intensive care unit teams can reduce postnatal malnutrition and prevent growth retardation. *Acta Paediatr.* 2013, 102, 242–248.

Ornelas SL, Xavier CC, Colossimo EA. Crescimento de recém-nascidos pré-termo pequenos para a idade gestacional. *J Pediatr (Rio J)* 2002;78:230-6.

Ornelas SL. Crescimento de recém-nascido pré-termo para idade gestacional, do nascimento ate 3 meses de idade corrigida.[Dissertação de Mestrado, Pediatria]Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas gerais 1999.

Park, J.; Knafl, G.; Thoyre, S.; Brandon, D. Factors associated with feeding progression in extremely preterm infants. *Nurs. Res.* 2015, 64, 159–167.

Pereira GR, Nierman L. Métodos de Nutrição por via enteral em recém-nascido pré-termo. IN Pereira GR, Leone CR, Navantino AF, Trindade OF. Nutrição do recém-nascido Pré-termo. Rio de Janeiro. Medbook; 2008.31-43.

Pereira GR,. Avaliação nutricional do recém-nascido pré-termo. IN Pereira GR, Leone CR, Navantino AF, Trindade OF. Nutrição do recém-nascido Pré-termo. Rio de Janeiro. Medbook; 2008.241-261.

Rugolo LMSS, Bentlin MR, Rugolo Jr A, Dalben I, Trindade CEP. Crescimento de prematuros de extremo baixo peso nos primeiros dois anos de vida. *Rev Paul Pediatría.* 2007;25(2):142-9.

Santos MM, Martinez FE. Human Milk concentrate for preterm infants. *Nutr Res* 1996;16(5):769-772

Serafin PO. Suplemento homólogo do leite humano acrescido ao leite humano de banco para alimentação do recém-nascido de muito baixo peso [Dissertação]. Campo Grande. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul; 2010.

Sinclair JC et al. Supportive management of the sick neonate. *Pediatr clin North Am* 1970;17:863.

Thomaz, D. M.; Serafin, P. O.; Palhares, D. B.; Melnikov, P.; Venhofen, L.; Vargas, M. O. Comparison between homologous human milk supplements and a commercial supplement for very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2012; 88(2):119-24.

Uhing MR, Das UG. Optimizing growth in the preterm infant. *Clin Perinatol.* 2009;36:165–76.

Widdowson EM. Growth and composition of the fetus and newborn. In Assali NS (ed.) *Biology of gestation: Volume II, the fetus and newborn*. New York: Academic Press, 1972:1-44

Xavier CC, Anchieta LM, Ornelas SL. Crescimento do recém-nascido pré-termo. Temas Pediatria São Paulo; Nestlé; 2004,77:24.

Zielgler EE et al. Nutritional requirements of the premature infant. In Susskind RM (ed.) Symposium on pediatric nutrition. New York: Raven Press, 1980.

Artigo 2

Comparação entre aditivos de leite humano no crescimento de recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso

Paula de Oliveira Serafin¹Durval Batista Palhares²

1 Doutoranda pelo Programa de Mestrado em Saúde para o Desenvolvimento da Região Centro-Oeste - UFMS.

2 Dr. Prof. Titular Departamento de Pediatria UFMS , Campo Grande MS

O déficit de crescimento pós-natal em prematuros permanece um desafio e consequências da alimentação inadequada, resultam em consequências no crescimento a curto e longo prazo. Diferentes formas de enriquecer o leite humano e proporcionar melhor padrão de crescimento vêm sendo testadas. Este estudo avaliou o crescimento de recém-nascidos receberam 3 diferentes suplementos de leite humano. Um grupo de 11 RNPT receberam suplemento de leite humano liofilizado integral, conforme método de Grande (2015). Foram comparados peso, perímetro cefálico e comprimento, com grupo 09 RNPT que receberam o aditivo homólogo desnatado liofilizado proposto por Thomaz e um terceiro grupo de 10 RNPT, que recebeu leite humano adicionado FM85[®] ambos ano de 2012. Os três grupos apresentavam as seguintes características: idade gestacional ao nascimento entre 26 s a 34 semanas, peso de nascimento ≤ 1500 gr, em nutrição enteral ≥ 100 ml/kg/dia, período de observação de 12 a 17 dias. Obteve-se os seguintes resultados: O ganho médio de peso com o uso do suplemento integral foi de $9,71 \pm 0,80$ g/kg/dia; o desnatado $14,87 \pm 7,35$ g/kg/dia e o FM85[®] $12,87 \pm 7,23$ g/kg/dia. O ganho médio semanal de comprimento do grupo integral foi $0,87 \pm 0,19$ cm/sem; o desnatado $0,91 \pm 0,14$ cm/sem e FM85[®] $0,89 \pm 0,14$ cm/sem. O ganho de perímetro cefálico semanal no suplemento integral foi $0,97 \pm 0,17$ cm/sem; o desnatado $0,81 \pm 0,09$ cm/sem e FM85[®] $0,58 \pm 0,07$ cm/sem. Portanto, Não houve diferenças entre o ganho de peso ($p=0,17$), de comprimento ($p=0,99$) e perímetro cefálico ($p=0,09$) entre os grupos. conclui-se que o suplemento desnatado favorece o crescimento do RNPT conforme padrões literários além de sua cadeia de produção ser factível se ser reproduzida em quaisquer unidade de banco de leite podendo usufruir de leite humano de baixo valor calórico.

Descritores: suplemento alimentar, leite humano, prematuro.

INTRODUÇÃO

O recém-nascido prematuro, em especial o de muito baixo peso ao nascer requer ajustes no seu aporte nutricional de modo a satisfazer as necessidades nutricionais. Neste grupo, a dinâmica do crescimento tem, no período pós-natal, um dos momentos mais críticos, com possíveis implicações a curto e longo prazo. A prematuridade impõe dificuldades clínicas que prejudicam o manejo nutricional destes recém-nascidos, que têm necessidades nutricionais específicas. A restrição do crescimento pós-natal, devido a uma oferta inadequada de nutrientes, está associada a distúrbios neurológicos e desenvolvimento cognitivo (COOKE, 2010).

O déficit de crescimento pós-natal permanece um grande desafio, ocorrendo em 97% dos recém-nascidos de muito baixo peso. Aumentar a sobrevivência implica em proporcionar a evolução do crescimento e desenvolvimento seguindo as potencialidades genéticas. Por outro lado, o excesso de nutrientes pode ser prejudicial e ainda assim uma relevante proporção de recém-nascidos prematuros ainda evoluem no momento de sua alta hospitalar, com restrição de crescimento (VEVEY, 2011).

O poder antioxidante do leite humano é, em qualquer condição de armazenamento, superior ao das fórmulas de origem bovina, levando a uma maior preocupação da estabilidade dos fatores de defesa, polímeros de carboidratos e proteínas, osmolalidade, contagem bacteriana do leite humano, quando se adiciona o suplemento de origem bovina (BEGANY e WABER, 2008; CAMELO e MARTINEZ, 2008).

Diferentes formas de enriquecer o leite humano têm sido estudadas desde a década de 80 (GRANCE, 2015; THOMAZ, 2012; SERAFIN, 2010; BRAGA e PALHARES 2007; SANTOS e MARTINEZ 1996; BOEHM, 1993, 1987, 1985) processos de evaporação, ultrafiltração e liofilização do leite humano são utilizados, apontando uma preocupação clínica em relação à adequação nutricional do alimento oferecido aos recém-nascidos de baixo peso.

O processo proposto por Thomaz et al, (2012) produz um suplemento derivado de leite humano através do desnate, evaporação e liofilização. A gordura de cada amostra foi retirada utilizando uma desnatadeira de baixo porte. Porções de 70 ml de leite humano foram submetidas à evaporação, reduzindo o volume para 20 ml com concentração dos nutrientes. Esse concentrado foi acondicionado em tubos cônicos a 20 °C negativos, por 24 horas. As amostras foram centrifugadas a 4.000 r.p.m por 20 minutos, a 4°C em centrífuga refrigerada, formando o precipitado de lactose, posteriormente, aquecidas em banho-maria a 37 °C para a retirada do sobrenadante, desprezando o precipitado e dando origem ao aditivo na forma líquida. O conteúdo final foi congelado a 20 °C negativos e liofilizado, dando origem ao aditivo na forma em pó.

Este suplemento proposto por Thomaz et al, (2012) foi ofertado a um grupo de 09 RNPT, enquanto outro grupo de 10 RNPT recebeu leite humano adicionado de um suplemento comercial (FM85[®]). Os dois grupos tiveram aumento de peso e comprimento semelhantes, mas o grupo alimentado com suplemento homólogo desnatado apresentou maior crescimento do perímetro cefálico. Este aditivo produzido também apresentou níveis de minerais menores que dos suplementos comerciais.

Avançando no processo de produção dos suplementos homólogos, Grance (2015) simplificou as técnicas de produção do aditivo homólogo proposto por Thomaz (2012), minimizando os processos de manipulação do leite, retirando o desnate e a evaporação. A metodologia de produção inicia com 45 ml de leite humano de banco com acidez menor de 2^o Dornic, acondicionados em tubos cônicos esterilizados, refrigerados a -22°C por 24 horas. Após esse período, as amostras são submetidas à centrifugação a 3500 r.p.m, durante 20 minutos na temperatura de 4 °C, com formação de um precipitado de lactose. Seguem para o banho-maria a 37°C por tempo mínimo necessário ao descongelamento para facilitar a retirada do sobrenadante, seguindo a técnica de retirada de lactose descrita por Santos e Martinez, 1996, e Thomaz et al, 2012. Uma graduação de 5ml deste conteúdo sobrenadante é transferido para um recipiente de vidro, congelado novamente a - 22°C, posteriormente colocado no liofilizador por mínimo de 48 horas. O produto liofilizado foi reconstituído em 50ml de leite humano de banco.

Apesar de Grance (2015) desenvolver este suplemento com menor manipulação e manutenção de características nutricionais desejadas, não houve comprovação da eficácia deste produto na suplementação de recém-nascidos de baixo peso e, conseqüentemente, sem uma comprovação científica de sua aplicabilidade clínica.

Este trabalho teve como objetivo conhecer o perfil de crescimento dos recém-nascidos de muito baixo peso, alimentados com suplemento homólogo integral do leite humano sem lactose liofilizado p produzidos conforme Grance no ano de 2015. Esses dados foram comparados com os de Thomaz que alimentou 09 RNPT com suplemento de leite humano liofilizado desnatado com um terceiro grupo de 10 RNPT que receberam aditivo comercial FM85[®], ambos no ano de 2012.

METODOLOGIA

Foi avaliado o crescimento de 11 recém-nascidos pré-termo, com peso de nascimento $\leq 1500\text{gr}$ e idade gestacional ≤ 34 semanas, estando em nutrição enteral total (100 ml/kg/dia) suplementados com aditivo homólogo integral sem lactose liofilizado proposto por Grance (2015), por período de 12 a 17 dias, e comparados peso, perímetro cefálico e comprimento antes e após a intervenção os dados obtidos. Este grupo foi denominado SH Integral.

Os dados destes RN foram comparados a dois outros grupos: um grupo de 09 RNPT que recebeu o suplemento homólogo desnatado liofilizado proposto por Thomaz (2012), denominado SH desnatado e o outro grupo de 10RNPT que recebeu leite humano adicionado de um suplemento comercial (FM85[®]), denominado FM85[®] demonstrados na tabela 1.

Os valores nutricionais do SH homólogo integral, referem-se à média do pool de leite do volume recolhido de dietas dos RN acompanhados.

Este estudo foi aprovado pelo CEP/UFMS (CAAE 06776512.5.0000.0021). Os responsáveis pelos participantes da pesquisa assinaram TCLE.

Os dados foram apresentados em frequência relativa e média $\pm$ erro padrão de forma descritiva ou, representados em gráficos. As comparações entre os ganho de peso, comprimento e perímetro cefálico, entre grupos de RN

suplementados com diferentes fórmulas, foram realizadas pelo teste Anova de 1 via seguido pelo pós teste de Tukey. Adotou-se o nível de significância de 5%. Para as análises, foi utilizado o software estatístico Graph Pad InStat, versão 3,06.

Tabela 1 - Descrição de estudos de suplementos do leite humano.

Características	Estudos		
	Grance	Thomaz	Fm85 [®]
Ano do estudo	2015	2012	2012
Descrição do método	Suplemento homólogo integral liofilizado do leite humano	Suplemento homólogo desnatado liofilizado do leite humano	Suplemento comercial FM 85 de leite bovino
Sigla	SH Integral	SH Desnatado	FM 85
Numero de participantes	11 Rn	9 RN	10 RN
Período de avaliação	12 a 17 dias	12 a 17 dias	12 a 17 dias
IG ao nascimento	29,82±0,72	29,44±0,29	30,20±0,36

RESULTADOS

Participaram deste estudo 11 RNPT, sendo eles 6 meninos (54,5%) e 5 meninas (45,5%), com idade gestacional média de 29,82±0,72semanas. O peso médio ao nascimento foi de 1.125,45±62,77gramas. O tempo médio de suplementação foi de 13,91±0,43 dias.

A média da idade gestacional ao nascimento foi de 29,82±0,72 semanas, variando entre 26 e 34 semanas gestacionais. A idade gestacional no grupo desnatado 29,44±0,29 e o grupo FM 85[®] 30,20±0,36, mostrando equidade entre os grupos (p=0,62).

Os recém-nascidos participantes do grupo SH integral encontravam-se internados na unidade de terapia intensiva neonatal com antibiótico terapia em

curso sem nutrição parenteral, em uso de cafeína. Dois dos participantes eram gemelares.

Mantiveram-se em ventilação mecânica no decorrer do estudo 07 (63,6%) dos neonatos, 04 (36,4%) apresentaram piora clínica e respiratória com repercussão no hemograma e decorrer do estudo, ausência de distensão gastrointestinal, estase gástrica ou vômito, 03 (27,3%) neonatos receberam concentrados de hemácias no período avaliado.

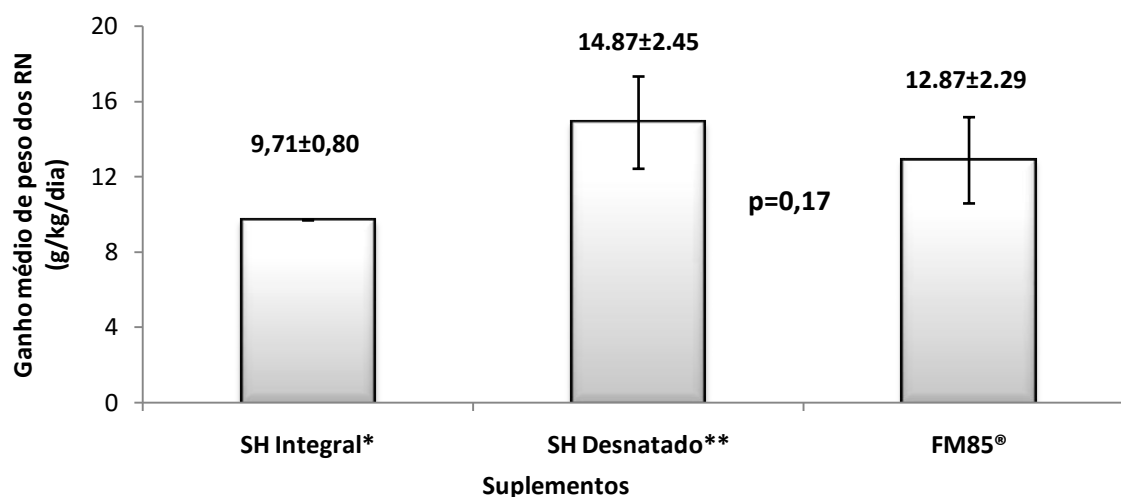
Componentes nutricionais	Estudos		
	Grance (2015)	Thomaz (2012)	FM85 [®] (2012)
Valor calórico (kcal/dl)	79,77±0,07	72,27±2,56	81,65±0,87
Lipídeos (g/dl)	2,91±0,57	3,75±0,10	3,73±0,07
Proteínas (g/dl)	2.20±0,36	2,38±0,03	1,96±0,01

Figura 1 – Quadro representando os teores nutricionais do leite humano suplementados nos diferentes estudos, expressos em média±erro padrão.

Os teores nutricionais obtidos referem-se ao pool de leite dos volumes a serem ofertados aos recém-nascidos, nos respectivos períodos de estudo. O valor calórico é maior no aditivo FM85[®] mesmo sem adicionar gordura, seguido pelo SH integral (2015) e por último o SH desnatado. O valor lipídico numericamente é maior no aditivo desnatado ,seguido pelo FM85[®] e por último o integral, mesmo sendo este um aditivo integral, mantém valor lipídico menor. O maior teor protéico fica a cargo do aditivo desnatado, seguido pelo integral e por último FM85[®](Figura 1).

O peso médio ao nascimento do grupo que recebeu o SH integral foi de 1.125,45±62,77 gramas, variando entre 740 e 1450 gramas. O grupo que recebeu o suplemento desnatado de Thomaz, o peso médio de nascimento foi de 989.44±217,72 gramas e o grupo FM85[®], peso médio ao nascer de 1104.50±145.11gramas.O ganho médio de peso dos RNPT alimentados com SH integral,entre o início e o final da alimentação,foi de 199,54±21,06 gramas, sendo significativa a diferença entre estes momentos ($p<0,0001$), configurando

acréscimo médio de $9,71 \pm 0,80$ g/kg/dia com mínimo de 5,23 g/kg/dia e máximo de 14,35 g/kg/dia. No grupo desnatado o ganho médio de peso foi de $14,87 \pm 7,35$ g/kg/dia, mínimo de 4,46 g/kg/dia, máximo de 28,2 g/kg/dia; e no grupo FM85[®], $12,87 \pm 7,23$ g/kg/dia, mínimo de 5,13 g/kg/dia e máximo de 26,6 g/kg/dia. Não foi significativa a diferença de ganho de peso entre os três grupos de RN suplementados ($p=0,17$). Os valores médios de cada um dos momentos estão ilustrados na figura 2.

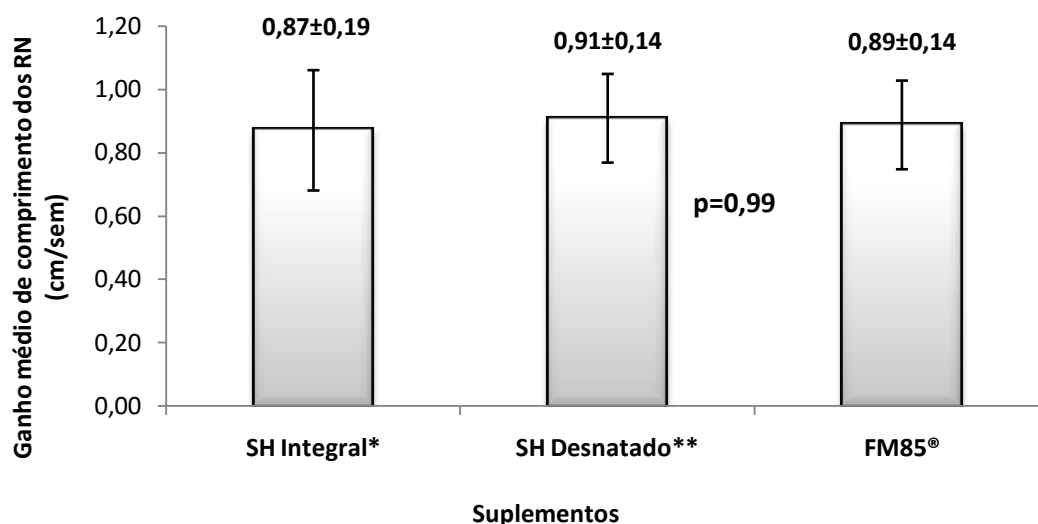


* Suplemento homólogo integral sem lactose liofilizado segundo Grance et al (2015); ** Crianças alimentadas com Suplemento homólogo desnatado proposto por Thomaz et al (2012);

Figura 2 – Representação gráfica da comparação entre o ganho de peso médio de RNs suplementados com diferentes fórmulas. Nota: diferença não significativa pelo teste Anova de 1 via.

O ganho médio semanal de comprimento do grupo SH integral foi de $0,87 \pm 0,19$ cm/sem, o desnatado foi de $0,91 \pm 0,14$ cm/sem e FM85[®] $0,89 \pm 0,14$ cm/sem.

Não foram identificadas diferenças entre o ganho de comprimento de RNs suplementados com SH integral, proposto neste estudo, quando comparado à RN suplementados com SH desnatado e com o suplemento comercial FM85[®] ($p=0,99$) (Figura 3).

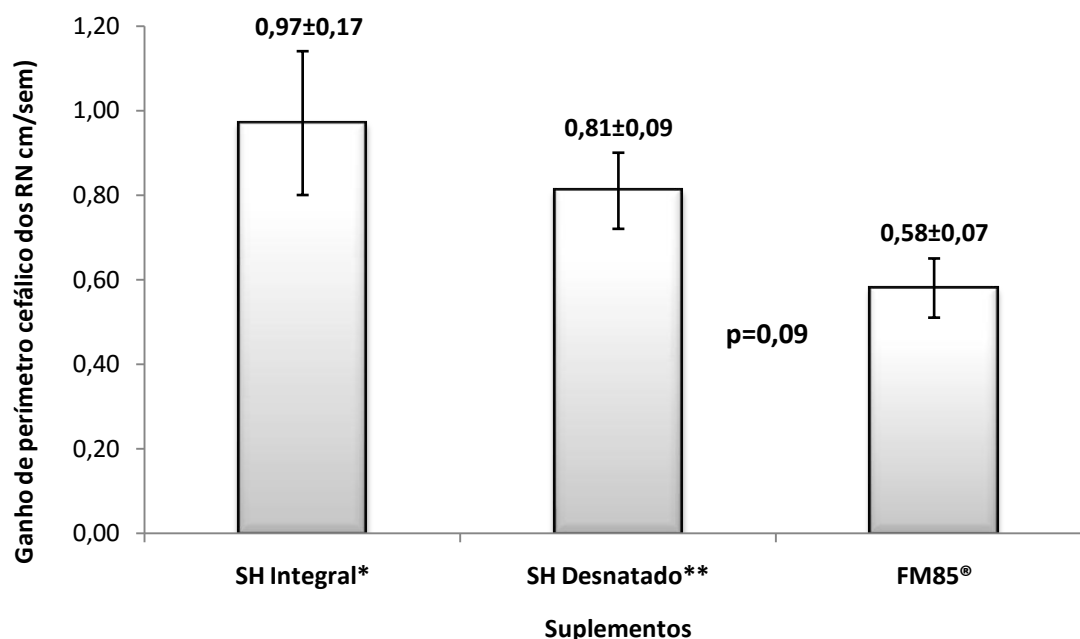


* Suplemento homólogo sem lactose integral proposto neste estudo; ** Crianças alimentadas com Suplemento homólogo desnatado proposto por Thomaz (2012); e o suplemento comercial FM 85®

Figura 3 – Representação gráfica da comparação entre o ganho medio de comprimento de RN suplementados com diferentes fórmulas.

O ganho médio de perímetro cefálico dos RNPT alimentados com SH integral, entre o início e o final da suplementação, foi de $1,94 \pm 0,36$ cm, sendo significativa a diferença entre estes momentos ($p < 0,0001$).

A comparação dos ganhos de perímetro cefálico semanal entre os grupos estudados mostra que os RN alimentados com SH integral obtiveram ganho de $0,97 \pm 0,17$ cm/sem, os de suplemento desnatado ganharam $0,81 \pm 0,09$ cm/sem e os que receberam FM85® alcançaram $0,58 \pm 0,07$ cm/sem, não sendo significativa a diferença entre o crescimento do perímetro cefálico com diferentes aditivos utilizados ($p = 0,09$). (Figura 4).



* Suplemento homólogo integral sem lactose liofilizado proposto neste estudo; ** Crianças alimentadas com Suplemento homólogo desnatado proposto por Thomaz (2012);

Figura 4 – Representação gráfica da comparação entre o ganho medio de perímetro cefálico de RNs suplementados com diferentes fórmulas. Letras diferentes apontam significativa diferença entre os grupos

DISCUSSÃO

A importância da nutrição em etapas precoces da vida e suas repercussões na saúde da criança e do adulto têm sido enfatizadas, com especial atenção, à nutrição do prematuro durante a internação e após alta hospitalar (CAMELO JR e MARTINEZ, 2005; ANCHIETA; XAVIER; COLOSIMO, 2003; FEWTRELL, 2003; HEIRD, 2001).

Bertino et al. (2006) e Anchieta, Xavier e Colosimo (2003), enfatizam a necessidade de maior oferta nutricional entre a 2ª e a 3ª semanas de vida a fim de proporcionar o crescimento acelerado, onde os participantes dos grupos SH integral, desnatado e FM 85 mostraram um crescimento mais acelerado, pois recuperaram o peso de nascimento antes da terceira semana de vida.

Xavier et al (2004) compararam referenciais de crescimento de publicações nacionais com outros países e recomendam valores de taxa de crescimento para RNPT de 10 a 30g/dia ou 10 a 20 g/kg/dia e somente em período de aceleração de crescimento (catch-up) de 40 a 45g/dia. O

suplemento integral teve média de ganho de peso de $9,71 \pm 0,80 \text{g/kg/dia}$, o desnatado $14,87 \pm 2,4 \text{g/kg/dia}$ e o aditivo comercial FM85[®] $12,87 \pm 2,29 \text{g/kg/dia}$, demonstrando que, os grupos avaliados encontram-se nos intervalos de ganho de peso consonantes com o período descrito por Xavier et al (2004).

Após um período de desaceleração de crescimento ou privação nutricional, os RN crescem mais rapidamente apresentando ganho de 300g por semana ou 10 a 20g/kg/dia nas 20 primeiras semanas de vida (BRANDT, 1986). Neste sentido, os três grupos estudados encontravam-se nas condições propostas por Brandt, pois, iniciaram a aceleração de crescimento na segunda semana de vida, o crescimento manteve-se nos índices esperados e não superiores, mesmo quando ofertado o aditivo comercial FM85[®].

Dois grupos de RNPT comparados por Ketut et al. (2003), alimentados com leite humano e leite humano suplementado, durante 30 dias ou até a alta hospitalar, apresentaram ganho em peso de 335g, comprimento 1,9cm/mês, perímetro cefálico 1,9cm/mês. Neste estudo, a média encontrada nos grupos suplemento integral, desnatado e FM85[®] apontaram índices de crescimento superiores aos encontrados por Ketut et al (2003).

Nas recomendações de Xavier et al (2004), o comprimento pode ter uma variação de 0,5 a 0,75 cm/sem (2,0 a 3,0 cm/mês), onde os suplementos integral, desnatado e FM85[®] atingem valores acima dos índices recomendados (Figura 2).

No que se refere à comparação dos ganhos de perímetro cefálico semanal entre os grupos integral, desnatado e FM85[®], percebeu-se que, os RN alimentados com suplemento integral obtiveram ganho de $0,98 \pm 0,17 \text{cm/sem}$, os do suplemento desnatado ganharam $0,81 \pm 0,09 \text{cm/sem}$ e os que receberam FM85[®] alcançaram $0,58 \pm 0,07 \text{cm/sem}$, não sendo significativa a diferença entre o crescimento do perímetro cefálico com diferentes aditivos utilizados.

Esse resultado é muito relevante, pois o inadequado crescimento do perímetro cefálico nos primeiros anos está associado ao pior prognóstico de desenvolvimento infantil (WEISGLAS-KUPERUS et al 2009; FRANZ et al 2009; EHRENKRANZ et al, 2006; BRANDT 2003; LATAL-HAJNAL et al, 2003; HACK et al, 1991; GEORGIEFF et al, 1985; FUJIMURA 1977).

Ao cessar a perda de peso inicia-se uma aceleração da velocidade de crescimento com recuperação inicial do perímetro cefálico, seguida do comprimento, e, finalmente, o peso (HACK, 1997; BRANDT, 1986).

O leite humano tem impacto modulatório no crescimento cerebral e desenvolvimento, mesmo quando não promove ganho de peso esperado, reforçando o conceito de programação nutricional. Um ótimo crescimento pós-natal de prematuros de muito baixo peso ainda não é totalmente conhecido. Brandt (1986) produziu um trabalho com prematuros e descreveu como caráter modulatório o crescimento do perímetro cefálico para avaliar o catch-up.

A causa do atraso do crescimento em crianças de baixo peso ao nascer é multifatorial, mas cerca de 50% da variação do crescimento pós-natal precoce pode ser atribuída à nutrição. Portanto, é necessário conhecer todos os fatores importantes para otimizar o consumo de nutrientes durante as primeiras semanas de vida, dentre eles, a infraestrutura adequada, início precoce da nutrição e o monitoramento de tolerabilidade nutricional (CORPELEIJN et al, 2011).

No intuito de compreender a necessidade nutricional para o desenvolvimento de recuperação do ganho de crescimento do RNPT, O'Connor et al (2008) acompanharam 39 lactentes a partir do momento da alta hospitalar, divididos em dois grupos, com pesos ao nascer de 750 a 1.800 gramas. Os bebês do grupo controle receberam alta hospitalar com leite humano não fortificado, enquanto o grupo de intervenção recebeu leite humano com fortificante em pó, durante 12 semanas. Os autores relataram que os bebês no grupo de intervenção cresceram mais que os nascidos com peso ≤ 1.250 g, também tiveram maior crescimento do perímetro cefálico do que crianças do grupo controle.

Loui et al. (2008), compararam o crescimento de RNMBP em ventilação mecânica (n=22) com os que não necessitaram de ventilação mecânica (n=23), por 5 semanas após o nascimento, sendo o parâmetro ventilação mecânica utilizado como marcador de gravidade do quadro clínico. Todos os RNPT receberam, no período de análise, leite humano enriquecido com FM85[®] ou fórmula para pré-termo e ganharam em média 8,2 a 9,7 g/kg/dia em peso, 0,8 a 1cm/sem em comprimento e 0,45 a 0,6cm/sem em perímetro cefálico. Os resultados encontrados no presente estudo apontam que o ganho de peso, nos três grupos, foram superior aos encontrados por Loui et al (2008), durante o uso do SH integral n=7 (63,6%) dos participantes também mantiveram-se em ventilação mecânica, e obtiveram ganho de peso de $9.71 \pm 0,80$ g/kg/dia, o desnatado 14.87 ± 2.45 g/kg/dia e o FM85[®] 12.87 ± 2.29 g/kg/dia.

Os lipídeos são fonte de energia e elemento estrutural da membrana celular, os ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa (AGPCL) são precursores das prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos e leucotrienos reguladores de funções teciduais, onde o equilíbrio entre os AGPCL pode modular estas funções (MENA 2008; WHELAN 1996). Durante a vida fetal ocorre uma bioamplificação da concentração do AGPCL da mãe para o feto, aumentando o depósito nos tecidos cerebrais significativamente a partir da 24ª semana de gestação, e decrescendo nos 9 meses após o nascimento, portanto, o parto prematuro interrompe este depósito (MENA, 2008).

O SH integral mantém o teor de gordura do suplemento quando reconstituído, pois na foi desnatado segue reconstituído ao leite humano de banco. A vantagem manter a gordura no SH integral incide em fornecer um valor calórico total maior, com menor osmolalidade, quando somente adiciona-se compostos modulares proteicos e carboidratos (WABER & BEGANY, 2008). No que se refere a permanência da gordura total do SH integral, foi observada uma boa tolerância gastrointestinal pelos recém-nascidos, contudo, foi possível identificar visualmente que parte deste conteúdo manteve-se aderido nos frascos e equipos durante a alimentação.

Os ácidos graxos são compostos por uma extremidade polar, solúvel em água, e uma não polar hidrofílica, ou seja, insolúvel, havendo diferença no padrão de comportamento de aderência entre as gorduras saturadas e insaturadas onde as gorduras poliinsaturadas possuem uma única ligação dupla de carbono em toda a sua molécula, sendo, portanto, mais flexíveis que as gorduras saturadas (GROPPER, 2011). As gorduras saturadas assim chamadas por não possuírem duplas ligações entre seus átomos de carbono conferem uma estrutura menos flexível, ficando sólidas mais rapidamente quando em temperatura ambiente.

Essas características poderiam explicar o efeito esponja de aderência da gordura observada durante a alimentação dos recém-nascidos com o SH integral, levando a preocupação de ocorrer um arraste tanto de fatores lipídicos como também de demais componentes proteicos (GROPPER, 2011; MEHTA et al, 1988).

A utilização de sondas e sistema de infusão na alimentação do RNPT no ambiente de cuidados intensivos neonatais, somados à prática de armazenamento e pasteurização resultam em uma redução significativa de

lipídios (até 40%) do conteúdo total a chegar ao lúmen intestinal (DUTTA et al, 2015), onde parte fica aderidas nos sistemas de infusão e frascos.

O conteúdo energético médio de leite prematuro de mães de bebês de AIGs, de 26-36 semanas, varia de 51-58kcal/100 ml no primeiro dia pós-parto (ANDERSON et al, 1981;GROSS et al, 1980) para cerca de 66 -75 kcal/100ml na segunda a quarta semana de vida (LEMONS et al, 1982; ANDERSON et al, 1981; GROSS et al, 1980). O teor energético do leite de mães de bebês nascidos a termo no primeiro mês pós-parto é de 48-73 kcal /100ml, (LEMONS et al, 1982; ANDERSON et al, 1981; GROSS et al, 1980).

Os três suplementos aqui comparados apresentaram valor calórico superior às médias máximas descritas acima (79,77±0,07 integral, 72±2,56 desnatado e 81.65±0,87 FM85[®]).

O conteúdo total médio de gordura do leite prematuro na primeira semana pós-parto de mães de bebês AIGs, entre 26 a 37 semanas, é de 2,6-3,1 g/100ml. De 8 a 30 dias após o parto, o teor de gordura no leite prematuro varia de 2,5 a 4,3 g/100 ml. O teor de gordura do leite de mães de bebês nascidos a termo no primeiro mês pós-parto é de 2,2-3,1g/100 ml, similar ou menor do que no leite prematuro (DARWISH et al, 1989; BUTTE et al, 1984;BITMAN et al, 1983; LEMONS et al, 1982; SANN et al, 1981; ANDERSON et al, 1981).

O teor de gordura recolhido nos suplementos integral (2.91±0.57g/100ml), desnatado (3.75±0.10g/100ml) e FM85[®] (3.73±0.07 g/100 ml), se assemelha aos valores do leite prematuro. Lipídeos fornecem a maioria das necessidades energéticas, consequentemente, lipídios dietéticos são a chave para recém-nascidos prematuros, e isto não se limita a alcançar as suas necessidades energéticas (9 kcal/g de gordura), mas também cobrindo suprimentos essenciais fundamental para o crescimento, desenvolvimento e saúde. Além de aspectos quantitativos, os qualitativos também são importantes (VLAARDINGERBROEK, et al 2015; DELPLANQUE, et al 2015; LAPILLONNE,2014).

O conteúdo médio proteína total do leite prematuro tem sido relatada com intervalos de 2.1 a 3,2 g/100ml, durante a primeira semana após o parto, já a concentração de proteína de leite prematuro varia de 1,4 para 2,4g/100ml de 8 a 30 dias após o parto (ANDERSON et al, 1981; CHANDRA, 1982; GROSS et al, 1980). O teor protéico ofertado no SH integral (2.20±0,36g/100ml) e

desnatado ($2,38 \pm 0,03 \text{g}/100\text{ml}$) mantém-se na mesma variação descrita para o leite prematuro na primeira semana pós-parto, com valor inferior no FM85[®] ($1,96 \pm 0,01 \text{g}/100\text{ml}$) que se assemelha ao teor protéico de 8 a 30 dias pós-parto (KLEIN,2002).

CONCLUSÕES

Os prematuros que receberam o suplemento integral proposto apresentaram crescimento adequado durante período de 14 dias em internação hospitalar, uma vez que atingiram os valores referenciados de ganho de peso, perímetro cefálico e comprimento.

Adicionar ao leite humano gordura de forma controlada parece ser um método a ser ainda estudado a fim de manter adequada oferta calórica, além de que os ácidos graxos de cadeia longa parecem diminuir a aderência da gordura nos frascos de dieta e mantém a fração liofilizada protéica estável, assim pesquisas posteriores podem validar métodos de acréscimo lipídico e favorecer o crescimento cerebral favorável ao prematuro.

O suplemento integral favorece a aceleração do crescimento uma vez que proporcionou a recuperação inicial do perímetro cefálico seguida do comprimento, e, finalmente, o peso.

Referencias bibliograficas

Anchieta LM, Xavier CC, Colosimo EA, Souza MF. Ponderal development of preterm newborns during the first twelve weeks of life. *Braz. J. Med. Biol res* 2003;36:761-70.

Anderson, G. H., Atkinson, S. A. & Bryan, M. H. (1981) Energy and macronutrient content of human milk during early lactation from mothers giving birth prematurely and at term. *Am. J. Clin. Nutr.* 34: 258–265.

Begany M, Waber B. Uso de formula para o pré-termo hospitalizado. In: Pereira GR, Leone CR, Navantino AF, Trindade OF. *Nutrição do recém-nascido Pré-termo*. Rio de Janeiro. Medbook; 2008.45-68.

Bertino, A Coscia, M Mombro, L Boni, G Rossetti, C Fabris, E Spada, Milani S. Pos-natal Weight increase and growth velocity of very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2006/91:349-356.

Bitman, J., Wood, L., Hamosh, M., Hamosh, P. & Mehta, N. R. (1983) Comparison of the lipid composition of breast milk from mothers of term and preterm infants. *Am. J. Clin. Nutr.* 38: 300–312.

Boehm G, Melichar V, Muller DM, Mikova M, Senger H, Beyreiss K. The application of redissolved human milk liophilysate for nutrition of very low birth weight infants. *Acta Paediatr Hung*. 1987; 28 (34): 267-272.

Boehm G, Melichas V, Lorenz I, Müller D, Beyreiß K. Nutrition of newborns small for gestational age with human milk lyophilisate enriched human milk souring the first week of life. *Acta Paeditr Hung*.1985; 26(3):261-269.

Boehm G, Müller DM, Senger H, Borte M, Moro G. Nitrogen and fat balances in very low birth weight infants fed human milk fortified with human milk or bovine milk protein. *Eur J Pediatr*. 1993; 152: 236-239.

Braga LPM, Palhares DB. Effect of evaporation and pasteurization in the biochemical and immunological composition of human milk. *J Pediatr*. 2007; 83(1): 59-63.

Brandt I, Sticker EJ, Lentze MJ. Catch-up growth of head circumference of very low birth weight, small for gestational age preterm infants and mental development to adulthood. *J Pediatr* 2003;142:463-8

Brandt I. Growth dynamics of low-birth-weight infants emphasis on the perinatal period. In: Falkner F, Tanner JM, eds, *Human growth: a comprehensive treatise*, 2nd ed. New York: plenum press 1986;1:415-75.

Butte, N. F., Garza, C., Johnson, C. A., Smith, E. O. & Nichols, B. L. (1984) Longitudinal changes in milk composition of mothers delivering preterm and term infants. *Early Hum. Dev.* 9: 153–162.

Camelo Jr JS, Martinez FE. Dilemas nutricionais no pré-termo extremo e repercussões na infância, adolescência e vida adulta. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81:S33-42.

Camelo JS Jr, Martinez FE. Lactoengenharia do Leite Humano. In: Pereira GR, Leone CR, Navantino AF, Trindade OF. *Nutrição do recém-nascido Pré-termo*. Rio de Janeiro. Medbook; 2008.11-29.

Chandra, R. K. (1982) Immunoglobulin and protein levels in breast milk produced by mothers of preterm infants. *Nutr. Res.* 2: 27–30.

Cooke Richard j.. Adiposity Is Not Altered in Preterm Infants Fed With a Nutrient-Enriched Formula After Hospital Discharge. *Pediatric research*, Vol. 67, No. 6, 2010

Corpeleijn W, Vermeulen MJ, van den Akker CH, vanGoudoever JB: Feeding very lowbirth-weight infants: our aspirations versus the reality in practice. *Ann Nutr Metab* 2011;58(suppl 1):20–30.

Darwish, A. M. H., Dakroury, A. M., El-Feel, M. S. & Nour, N. M. (1989) Comparative study on breast milk of mothers delivering preterm and term infants—protein, fat and lactose. *Nahrung* 33: 249–251.

Delplanque, B.; Gibson, R.; Koletzko, B.; Lapillonne, A.; Strandvik, B. Lipid quality in infant nutrition: Current knowledge and future opportunities. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015, 61, 8–17.

Dutta, S.; Singh, B.; Chessell, L.; Wilson, J.; Janes, M.; McDonald, K.; Shahid, S.; Gardner, V.A.; Hjartarson, A.; Purcha, M.; et al. Guidelines for feeding very low birth weight infants. *Nutrients* 2015, 7, 423–442.

Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK: Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006; 117: 1253–1261.

Fewtrell MS. Growth and nutrition after discharge. *Semin Neonatol* 2003;8:169-76.

Franz AR, Pohlandt F, Bode H, Mihatsch WA, 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* 2009; 123:101–109.

Fujimura M, Seryu J. Velocity of head growth during the perinatal period. *Archives of Disease in Childhood* 1977;52:105-112

Georgieff MK, Hoffman JS, Pereira GR, Bernbaum J, Hoffman-Williamson M: Effect of neonatal caloric deprivation on head growth and 1-year developmental status in preterm infants. *J Pediatr* 1985; 107: 581–587.

Grance TRS, et al. Aditivo homólogo para a alimentação do recém-nascido pré-termo de muito baixo peso. *Rev Paul Pediatr*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpped.2014.07.001>

Gropper SS .Oxidação e conversão de lipídeos em outros metabolitos. In *Nutrição avançada e metabolismo*. São Paulo. 2011.

Gross, S. J., David, R. J., Bauman, L. & Tomarelli, R. M. (1980) Nutritional composition of milk produced by mothers delivering preterm. *J. Pediatr*. 96: 641–644.

Hack M, Breslau N, Weissman B, Aram D, Klein N, Borawski E: Effect of very low birth weight and subnormal head size on cognitive abilities at school age. *N Engl J Med* 1991; 325:231–237.

Hack M. Follow-up for high-risk neonates. In: Fanaroff AA, Martin RJ, editors. *Neonatal-Perinatal Medicine*. 6th ed. St. Louis: Mosby;1997. p. 952-7.

Heird WC. Determination of nutritional requirements in preterm infants, with special reference to “catch-up” growth. *Semin Neonatol* 2001;6:365-75.

Ketut DKW, Soetjining SIG, Suandi IKG; Hamid HA. The efficacy of fortified human milk compared to human milk alone for the growth of low birth weight infants. *Paediatr Indones*. 2003; 43:9-10.

Klein CJ. Exigencias nutricionais de formulas para lactaentes pré-termo. *J Nutr* 2002; 132: 1395S-1577S

Lapillonne, A. Enteral and parenteral lipid requirements of preterm infants. *World Rev. Nutr. Diet*. 2014, 110, 82–98.

Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo RH: Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2003; 143: 163–170.

Lemons, J. A., Moye, L., Hall, D. & Simmons, M. (1982) Differences in the composition of preterm and term human milk during early lactation. *Pediatr. Res*. 16: 113–117

Loui, A. Tsalikaki E, Maier K, Walch E, Kamarianakis Y, Obladen M. Growth in high risk infants < 1500g birthweight during the first 5 weeks. *Early Hum Dev*. 2008; 84(10):645-50.

Mehta, N.R.; Hamosh, M.; Bitman, J.; Wood, D.L. Adherence of medium-chain fatty acids to feeding tubes during gavage feeding of human milk fortified with medium-chain triglycerides. *J. Pediatr.* 1988, 112, 474–476.

Mena PN. Ácidos Graxos Poliinsaturados de cadeia longa (AGPICL):seus efeitos no recém-nascido pré-termo. In: Pereira GR, Leone CR, Navantino AF, Trindade OF. *Nutrição do recém-nascido Pré-termo*. Rio de Janeiro. Medbook; 2008.69-79.

O'Connor DL, Khan S, Weishuhn K, Vaughan J, Jefferies A, Campbell DM, Asztalos E, Feldman M, Rovet J, Westall C, Whyte H. Growth and nutrient intakes of human milk-fed preterm infants provided with extra energy and nutrients after hospital discharge, *Pediatrics*.2008Apr;121(4):766-76.

Sann, L., Bienvenu, F., Lahet, C., Bienvenu, J. & Bethenod, M. (1981) Comparison of the composition of breast milk from mothers of term and preterm infants. *Acta Pædiatr. Scand.* 70: 115–116.

Santos MM, Martinez FE. Human Milk concentrate for preterm infants. *Nutr Res* 1996;16(5):769-772

Serafin PO. Suplemento homólogo do leite humano acrescido ao leite humano de banco para alimentação do recém-nascido de muito baixo peso [Dissertação]. Campo Grande. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul; 2010.

Thomaz, D. M.; Serafin, P. O.; Palhares, D. B.; Melnikov, P.; Venhofen, L.; Vargas, M. O. Comparison between homologous human milk supplements and a commercial supplement for very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2012; 88(2):119-24.

Vevey , F H.La nutrición en el lactante con bajo peso al nacer. *NestléAnn Nutr Metab* 2011;58.

Vlaardingerbroek, H.; Van Goudoever, J.B. Intravenous lipids in preterm infants: Impact on laboratory and clinical outcomes and long-term consequences. *World Rev. Nutr. Diet.* 2015, 112, 71–80.

Waber B, Begany M. uso de formulas para o recém-nascido pré-termo hospitalizado. In: Pereira GR, Leone CR, Navantino AF, Trindade OF. *Nutrição do recém-nascido Pré-termo*. Rio de Janeiro. Medbook; 2008.45-60.

Weisglas-Kuperus N, Hille ET, Duivenvoorden HJ, Finken MJ, Wit JM, van Buuren S, van Goudoever JB, Verloove-Vanhoorick SP, Dutch POPS-19 Collaborative Study Group: Intelligence of very preterm or very low birthweight infants in young adulthood. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94:196–200.

Whelan J Antagonistic effects of dietary aradonic acid and w-3polyunsaturated fatty acids. *J nutr* 1996;126:1086-1091.

Xavier CC, Anchietá LM, Ornelas SL. Crescimento do recém-nascido pré-termo. *Temas Pediatria*. São Paulo; Nestlé; 2004,77:24.

ANEXOS

Aprovação comitê ética

Saúde
Ministério da Saúde

Plataforma
Brasil

principal sair

Público Pesquisador Alterar Meus Dados

Paula de Oliveira Serafin - IV3.0
Sua sessão expira em: 39min 50

Você está em: Público > Confirmar Aprovação pelo CAAE ou Parecer

CONFIRMAR APROVAÇÃO PELO CAAE OU PARECER

Informe o número do CAAE ou do Parecer:

Número do CAAE: 06776512.5.0000.0021 Número do Parecer:

Esta consulta retorna somente pareceres aprovados. Caso não apresente nenhum resultado, o número do parecer informado não é válido ou não corresponde a um parecer aprovado.

DETALHAMENTO

Título do Projeto de Pesquisa:
Tolerabilidade gastrointestinal de recém-nascidos prematuros alimentados com leite

Número do CAAE: 06776512.5.0000.0021 Número do Parecer: 574776

Quem Assinou o Parecer: Odair Pimentel Martins Pesquisador Responsável: Paula de Oliveira Serafin

Data Início do Cronograma: 02/07/2014 Data Fim do Cronograma: 28/11/2014 Contato Público: Paula de Oliveira Serafin

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Todos os recém-nascidos precisam de leite humano para crescer e se desenvolver. Os recém-nascidos prematuros precisam de leite humano em especial o leite produzido pela sua própria mãe. Devido o volume de leite produzido pela mãe do prematuro ser insuficiente para suprir sua demanda utilizamos o leite humano de banco. O leite humano de banco para favorecer um crescimento adequado ao recém-nascido prematuro precisa receber aditivos.

O intuito deste trabalho é oferecer ao recém-nascido prematuro um aditivo feito a partir do próprio leite humano e será adicionado ao leite humano de banco de leite em todas as suas dietas no próximo 15 ± 2 dias .

Caso ocorra sinais de intolerância gastrointestinal (vômito, diarreia, distensão abdominal e estase gástrica) o acréscimo do aditivo será prontamente interrompido.

Serão utilizados os dados de peso, estatura, perímetro cefálico e valores dos exames de sangue realizados sem que aumente a necessidade de coleta de exames, seguindo a mesma rotina de coleta da UTI e demais dados contidos no prontuário. Será mantido sigilo em relação ao nome dos pais e do recém-nascido.

O responsável pode retirar o seu consentimento a qualquer momento, se assim desejar, sem alterações no tratamento que vem a receber pela equipe da unidade de terapia intensiva.

Dúvidas ou esclarecimento a respeito da pesquisa estão a disposição os responsáveis pelo estudo

DR Durval Batista Palhares 3345 3113 - 3345 3221

Paula de Oliveira Serafin 9241 0432

Termo

Eu _____

Responsável pelo paciente _____

RG do HU de numero _____ dou meu consentimento para a sua participação no estudo **Tolerabilidade gastrointestinal de recém-nascidos prematuros alimentados com leite humano aditivado com proteína homologa**. Conheço os objetivos e estou ciente de sua duração.

Campo Grande MS, _____ de _____ 2013.

Assinatura do responsável _____

ANEXO

Dados brutos referente 4 aos 11 RN incluídos neste estudo. Seratin, 2015.

RN n.	PN	Comp.	PC	Adequação	SEXO	IG (sem)	Tempo dieta (dias)	Idade cronológica dieta	Idade corrigida dieta	Peso inicial	Peso final	Comp. inicial	Comp. final	PC Inicial	PC final
1	1015	38	26	AIG	M	26	13	15	28.0	1155	1315	39	39	26.5	27
2	975	34	28	PIG	M	32	12	10	33.3	1130	1365	38	39.5	27.3	29.5
3	1200	36.5	28	PIG	F	34	15	14	36.0	1430	1695	38.1	40	30	31.5
4	1190	42.5	24	AIG	F	29	14	9	30.2	1190	1315	42.5	43	24	27.8
5	1145	39.5	27.3	AIG	F	29	14	31	33.3	1275	1460	39.5	40	27.3	28
6	740	33	23	AIG	F	27	13	21	30.0	960	1030	34.6	36	24.3	27
7	930	30	24	PIG	F	31	17	13	33.1	965	1160	36	37.5	24	28
8	1185	38	28	PIG	M	28	15	20	33.3	1415	1740	39	43.6	28.0	30.0
9	1450	40.7	28	AIG	M	31	14	14	33	1470	1640	37.5	40.4	27.5	29.5
10	1430	37	27	AIG	M	29	12	15	31	1430	1675	40	41.5	25.5	27.0
11	1120	38	28	AIG	M	32	14	16	34.3	1400	1620	38.6	41.5	30	30.5