



## Dilemas nutricionais no pré-termo extremo e repercussões na infância, adolescência e vida adulta

*Nutritional dilemmas in extremely low birth weight infants and their effects on childhood, adolescence and adulthood*

José Simon Camelo Jr.<sup>1</sup>, Francisco Eulógio Martinez<sup>2</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Rever a literatura atual sobre a alimentação do recém-nascido pré-termo extremo, enfocando os principais dilemas nutricionais e repercussões na infância, adolescência e vida adulta.

**Fontes dos dados:** Foi realizada revisão bibliográfica utilizando os bancos de dados MEDLINE, *Cochrane Database of Systematic Reviews* e *Best Evidence*.

**Síntese dos dados:** Cada vez mais fica evidente que as práticas alimentares estabelecidas com os pré-termo podem afetar não só o desenvolvimento imediato, mas também sua evolução a longo prazo. A nutrição neste período pode determinar se o adulto será mais ou menos saudável. Existe um longo caminho de aprendizado sobre a segurança e eficácia dos nutrientes administrados para os pré-termo; sobre as técnicas para avaliar as diferentes estratégias alimentares; e sobre os efeitos a longo prazo destes regimes no desenvolvimento, crescimento e aparecimento de doenças.

**Conclusão:** Apesar dos grandes avanços na área, ainda são necessários estudos básicos e clínicos para aprofundar a compreensão das necessidades nutricionais do recém-nascido pré-termo e a forma mais adequada de supri-las, evitando-se conseqüências indesejáveis a longo prazo.

*J Pediatr (Rio J). 2005;81(1 Supl):S33-S42:* Nutrição, leite humano, alimentação parenteral, alimentação enteral, prematuridade, programação nutricional.

### Abstract

**Objective:** To review the recent medical literature on nutrition of extremely low birth weight infants, focusing on nutritional dilemmas and their effects on childhood, adolescence and adulthood.

**Sources of data:** An extensive review of the related literature was performed using MEDLINE, the Cochrane Database of Systematic Reviews and the Best Evidence database.

**Summary of the findings:** There is a growing body of evidence that early nutritional practices may affect short-term growth and development outcome. In addition, these practices may play a role in determining adult health and disease. There is still much to be learned about safe and efficacious nutrient administration in preterm infants; about techniques to assess the effect of different nutritional strategies; and about the long-term effects of these regimens on development outcome, growth and disease.

**Conclusion:** Despite recent progress in neonatal nutrition, there is a lack of basic and clinical research to better define the nutritional requirements of preterm infants and the best way to meet these requirements, avoiding long-term undesirable consequences.

*J Pediatr (Rio J). 2005;81(1 Supl):S33-S42:* Nutrition, human milk, prematurity, parenteral nutrition, enteral nutrition, nutritional programming.

### Introdução

Ao final do século 19 e início do século 20, obstetras da Maternidade de Paris, liderados por E. S. Tarnier, e posteriormente por Pierre Budin, foram capazes de melhorar em muito a sobrevivência das crianças nascidas prematuramente. Esses pioneiros, hoje considerados os pais da

moderna neonatologia, preocuparam-se com o controle de temperatura e a prevenção de infecções, e tiveram um grande empenho em garantir a adequada nutrição dos pequenos recém-nascidos<sup>1</sup>.

Passado mais de um século, o conhecimento das peculiaridades nutricionais dos pré-termo evoluiu muito. No entanto, ainda são muitas as controvérsias no conhecimento e nas práticas que deveriam levar à melhoria da nutrição e ao crescimento e desenvolvimento dessas crianças<sup>2</sup>.

Idealmente, a dieta do pré-termo deveria satisfazer suas necessidades nutricionais específicas, garantindo um crescimento que mimetizasse o que ocorreria intra-útero, no mesmo período de tempo<sup>3-5</sup>.

1. Doutor. Professor de Nutrição e Metabolismo em Pediatria, Departamento de Puericultura e Pediatria, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP.

2. Professor titular e Chefe de Departamento, Departamento de Puericultura e Pediatria, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP.

**Como citar este artigo:** 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(1 Supl):S33-S42.

Entretanto, esse objetivo raramente é atingido. Existem fatores próprios das crianças, assim como fatores decorrentes de preocupações dos neonatologistas, nem sempre muito bem fundamentadas, que conspiram contra o bom desempenho nutricional dos pré-termo. Insuficiência de crescimento, inclusive do perímetro craniano<sup>6-8</sup>, atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor<sup>9</sup>, com repercussões tardias na capacidade cognitiva, de abstração e possivelmente permanecendo até a idade adulta<sup>10</sup>, são algumas das conseqüências do parto prematuro que vêm chamando a atenção dos pesquisadores há tempos. Quanto menor o recém-nascido, maior tem sido a problemática apontada.

O nascimento pré-termo extremo resulta em eventos como a hipotensão, hipoxia, acidose, infecção, cirurgias e uso de drogas como os corticosteróides, que limitam seu crescimento. Acrescentam-se a esses as limitações fisiológicas inerentes à imaturidade do pré-termo. Por parte dos neonatologistas, existe a preocupação freqüente de que a alimentação possa produzir doenças. Dentre essas, se destacam a enterocolite necrosante e o potencial de toxicidade para o sistema nervoso central e outros órgãos, decorrente da possibilidade de estabelecimento de elevadas concentrações plasmáticas de aminoácidos, glicose, ácidos graxos e/ou seus metabólitos. No entanto, a quantidade e qualidade do aporte nutricional permanecem como as principais possibilidades dessa restrição de crescimento<sup>6,11</sup>.

O ritmo de crescimento, restrito ou acelerado, tanto intra como extra-útero, parece ter importantes repercussões na vida futura da criança. O maior desafio atual é encontrar o ritmo adequado de crescimento para cada criança.

### **Conseqüências da oferta restrita de nutrientes**

As conseqüências da carência nutricional estão relativamente bem demonstradas. Há muito se sabe que a restrição nutricional durante períodos precoces do desenvolvimento leva a alterações permanentes em vários aspectos do desenvolvimento do sistema nervoso central, como a cognição e o comportamento, além do crescimento somático<sup>12,13</sup>. Tendo em mente que o crescimento e o desenvolvimento humanos representam um contínuo com início na concepção, não é de se surpreender que a nutrição neonatal tenha impacto em parâmetros fisiológicos em fases posteriores da vida.

Apesar de nenhum modelo animal, por si só, mimetizar exatamente o que ocorre com um pré-termo, a análise global das informações é convincente e sugere que o sistema nervoso central do pré-termo é vulnerável a insultos nutricionais. A incerteza permanece a respeito do grau e do tempo de desnutrição necessários para colocar o pré-termo em risco. Pelos estudos com animais, existe uma relação direta entre tempo, grau de desnutrição e comprometimento do desenvolvimento. Assim, crianças submetidas à restrição nutricional, mas que ainda apresentem crescimento, devem estar em menor risco que aquelas que não estão apresentando crescimento somático<sup>14</sup>.

Autores têm avaliado a possível associação entre subnutrição fetal e hipertensão. Têm também abordado especialmente interações havidas entre nutrientes e hormônios, como, por exemplo, a restrição protéica e a redução na expressão gênica do IGF-I (fator de crescimento semelhante à insulina I). Outra possibilidade analisada seria a passagem excessiva de glicocorticóides da circulação materna para a fetal. A placenta seria incapaz de metabolizar adequadamente esses corticosteróides, por ação insuficiente de sua 11-β-hidroxi-esteróide desidrogenase (11βHSD). Assim, pacientes com restrição nutricional na vida fetal seriam mais propensos à hipertensão arterial<sup>15</sup>.

Esses conceitos foram reforçados por estudos que indicam que a dieta materna durante a gestação, bem como a nutrição perinatal inadequada, podem afetar a organogênese e, conseqüentemente, a função orgânica na maturidade. Essas alterações levariam o adulto a apresentar problemas como hipertensão arterial, doenças cardiovasculares e problemas renais<sup>16</sup>.

No entanto, esses dados não se confirmaram numa análise crítica de 55 estudos que descreveram associação do baixo peso ao nascer com o aumento da pressão arterial sistólica. A revisão demonstrou problemas metodológicos sérios nos diversos estudos. Concluiu-se que o peso de nascimento pode ser de pouca relevância no desenvolvimento da hipertensão arterial na vida adulta<sup>17</sup>.

Um capítulo à parte são as crianças pré-termo que sofreram restrição de crescimento intra-útero. Essas crianças sofrem uma bem-sucedida adaptação fetal à insuficiência de nutrientes intra-útero, o que representa um importante fator limitante ao crescimento<sup>2</sup>. Para que esse quadro seja revertido, possivelmente essas crianças necessitarão readaptar o seu metabolismo, e somente então poderão tolerar aportes nutricionais mais elevados. A partir dessa adaptação, apresentarão um ritmo de crescimento mais próximo do normal, conforme sugerem alguns estudos em animais<sup>17,18, 19</sup>.

### **Conseqüências da oferta excessiva de nutrientes**

Se a restrição de crescimento pode trazer efeitos danosos, o ritmo de crescimento acima do programado também parece trazer perigos. Se os indivíduos em fase crucial de desenvolvimento experimentam um período de déficit nutricional, eles podem subseqüentemente acelerar seu ritmo de crescimento tão logo melhorem suas condições. Essa estratégia da natureza visa, aparentemente, compensar os problemas iniciais.

A questão que se levanta é o quanto esse crescimento compensatório poderia ser benéfico à criança. Estudos em animais sugerem que, se por um lado o crescimento compensatório poderia trazer benefícios, por outro, estaria associado a custos que só seriam evidentes na vida adulta. Esse balanço entre efeitos benéficos e maléficos da aceleração do crescimento permanece pouco compreendido e muito negligenciado por ecologistas e biólogos estudiosos da evolução<sup>20</sup>.

Existe consenso na literatura quanto aos benefícios imediatos do crescimento rápido e compensatório dos pré-termo. Essa recuperação poderia minimizar, se não evitar, as complicações agudas ligadas à imaturidade e à desnutrição intra-útero<sup>21-23</sup>. No entanto, estudos em animais sugeriram que essa aceleração do crescimento também poderia induzir à programação nutricional, que será comentada a seguir. A teoria dos efeitos maléficos do excesso de crescimento sem dúvida é menos consistente que a dos causados por déficit de crescimento.

Especula-se que o recém-nascido desnutrido intra-útero, ao realizar um esforço acentuado para recuperar o seu tamanho em um curto espaço de tempo após o nascimento, promoveria a ativação em excesso do sistema IGF. Esse sistema, habitualmente, é mantido quiescente durante a vida intra-uterina nas crianças com restrição nutricional. Supõe-se que essa baixa atividade seja uma bem-sucedida adaptação à adversidade, com o objetivo de desviar o suprimento restrito de nutrientes que seriam utilizados no crescimento, para a sobrevivência de órgãos vitais. A superativação do IGF acaba por induzir a uma adaptação metabólica com efeitos a longo prazo. Daí resultaria a resistência à insulina aumentada secundariamente, o que, se for associado à predisposição genética e/ou obesidade, poderia eventualmente levar ao diabetes não-insulino dependente<sup>24,25</sup>.

Sugere-se que tanto o ambiente uterino materno quanto o genoma fetal podem influenciar o número e/ou a função de células  $\beta$  pancreáticas na vida precoce. Essas alterações poderiam ter implicações alongo prazo no desenvolvimento do diabetes pós-natal<sup>26</sup>.

Evidências sugerem que as células  $\beta$  derivam de processos neogênicos dentro do epitélio ductal pancreático. Estudos em roedores demonstram que muitos dos fenótipos fetais de células  $\beta$  são destruídos durante o período neonatal. Trata-se de processo de apoptose ligada ao desenvolvimento normal. Essas células são repostas numa segunda onda de neogênese, o que resulta em ilhotas com liberação de insulina característica da vida pós-natal. O tempo e amplitude desses eventos ontológicos são alterados pela suficiência nutricional. Isto pode ser mediado por modificações na expressão de fatores de crescimento pancreáticos, particularmente do eixo IGF. Por conta da limitada plasticidade da célula  $\beta$  após o período perinatal, uma programação disfuncional da ontogenia da célula  $\beta$  poderia criar um fator de risco de longo termo para a intolerância à glicose e diabetes do tipo 2. Essa janela crítica do desenvolvimento pancreático provavelmente ocorre no terceiro trimestre do desenvolvimento humano, sendo que o baixo peso ao nascer, a prematuridade e seus problemas nutricionais associados poderiam alterar esse desenvolvimento<sup>26</sup>.

A oferta de fórmula láctea rica em carboidratos a ratos recém-nascidos resultou em imediata hiperinsulinemia nos animais. Esse efeito persistiu durante todo o período de intervenção dietética. Os animais apresentaram aumento da capacidade de secreção de insulina, aumento da expressão gênica da pré-proinsulina e alteração no número e

tamanho das ilhotas. Essas alterações são programadas e expressas na idade adulta, o que sustenta a condição hiperinsulinêmica no período pós-desmame e forma a base da obesidade do adulto. Em outro estudo, mostrou-se que fêmeas alimentadas no período neonatal com dietas ricas em carboidratos transmitem espontaneamente esse fenótipo à sua progênie. O fornecimento de dieta com baixa quantidade de proteína (8%) para ratas grávidas e lactantes, comparado com o de dietas normais (20% de proteína), causou a alteração da massa de ilhotas pancreáticas e de liberação de insulina do recém-nascido, levando à intolerância à glicose na idade adulta<sup>27</sup>. Generalizando, modificações na dieta no período neonatal podem levar a alterações como hiperinsulinemia crônica e obesidade com início na vida adulta<sup>28</sup>.

Na mesma linha de raciocínio, especula-se que o crescimento neonatal rápido, ocorrido por estímulo de alimentação parenteral e enteral agressiva, poderia afetar o sistema cardiovascular tardiamente, na vida adulta. Especula-se se as duas possibilidades não poderiam ser unificadas em uma única teoria, ou seja, a origem fetal das doenças degenerativas do adulto e a aceleração da velocidade de crescimento precoce condicionando as mesmas doenças. A restrição do crescimento fetal relativa ao potencial genético de crescimento resultaria em uma aceleração de crescimento pós-natal deletéria ao indivíduo. Mesmo que isso ocorra por poucas semanas, condicionaria a ocorrência de doenças cardiovasculares no adulto, e não apenas doenças metabólicas<sup>29</sup>. O mesmo grupo de pesquisadores tentou comprovar essa tendência avaliando a reatividade vascular em adolescentes. Foram estudados três grupos de jovens segundo suas condições neonatais: 1) os que nasceram pequenos para a idade gestacional e cresceram muito rapidamente; 2) os que nasceram pequenos para a idade gestacional e cresceram mais lentamente; 3) os de controle normal. Os resultados desse estudo demonstram que a reatividade vascular no grupo de crescimento rápido é 4% mais baixa do que no de crescimento lento. Os autores ponderam que 4%, apesar de aparentemente pouco, é o mesmo grau de alteração causado pelo fumo e, assim, poderia ter impacto importante em termos de saúde pública. Por outro lado, o grupo de crescimento rápido teve reatividade vascular semelhante ao de controle normal, o que diminui o impacto da sugestão<sup>30</sup>.

A teoria dos efeitos danosos da velocidade de crescimento tem sido muito criticada. Autores reafirmam a importância do crescimento rápido de crianças com restrição nutricional intra-útero, por se reduzir as conseqüências danosas a curto prazo, e reforçam as críticas demonstrando, ao contrário, que o crescimento rápido reduziu a incidência de doença cardíaca coronariana em pacientes masculinos finlandeses. Parece que o padrão de crescimento mais desfavorável é o do pequeno ao nascer, que inicialmente tem crescimento lento, seguido de aceleração tardia, possivelmente evoluindo com obesidade e suas conseqüências<sup>22,31,32</sup>.

A escolha da quantidade e da qualidade da dieta passa a ter importância crucial na determinação de repercussões a curto e longo prazo.

### **Origem fetal das doenças degenerativas do adulto – programação nutricional**

A publicação de Barker et al., em 1989<sup>33</sup>, muito colaborou para embasar a até então suposição de que a alimentação numa fase precoce da vida poderia ter reflexos na idade adulta. Nesse estudo, os autores lançaram as bases da teoria da origem fetal das doenças degenerativas do adulto. Estudando uma coorte de adultos caucasianos aos 64 anos de idade, Barker et al. concluíram que o baixo peso ao nascer está associado a maior risco de desenvolvimento tardio de doença cardiovascular ou diabetes do tipo 2. A hipótese gerada propunha que alterações na nutrição e no estado endócrino do feto resultariam em adaptações de desenvolvimento que modificariam permanentemente sua estrutura, fisiologia e metabolismo. Assim, esses indivíduos estariam predispostos a doenças cardiovasculares, metabólicas e endócrinas na vida adulta<sup>33</sup>. Essas observações foram confirmadas por outros estudos nos 10 anos subsequentes<sup>25</sup>.

É baseado nessas observações que Alan Lucas apresenta o conceito da programação nutricional<sup>34</sup>. Basicamente, a idéia seria que, quando ocorresse um estímulo ou agressão precoce num período crítico ou sensível do desenvolvimento, isto resultaria em uma modificação estrutural ou funcional a longo prazo ou permanente. Esses eventos, ocorridos durante fase precoce do desenvolvimento fetal, poderiam influenciar ou “programar” a evolução de três diferentes maneiras: 1) por dano direto (por exemplo, a perda de um membro por um acidente vascular); 2) por indução, deleção ou desenvolvimento alterado de uma estrutura somática; 3) por um “ajuste” fisiológico, devido a estímulo ou agressão em um período crítico, com conseqüências funcionais a longo prazo. O termo “programação” tem sido aplicado aos dois últimos processos<sup>34</sup>.

Apesar da programação estar bem demonstrada em animais, em seres humanos ela pode ser predita, mas existe grande dificuldade de se comprovar a teoria. Existem algumas evidências de comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor ligado a processos de subnutrição precoce. Constituem outros exemplos de possibilidade de programação em humanos a ingestão precoce e excessiva de sal, associada à ocorrência de hipertensão arterial no adulto, e a associação de baixos índices antropométricos ao nascimento e com 1 ano de idade com a ocorrência de doença cardiovascular e seus fatores de risco na vida adulta<sup>33,34</sup>. Considerando-se os possíveis mecanismos envolvidos na ocorrência da programação nutricional, alguns eventos de programação poderiam ter efeitos imediatos no desenvolvimento estrutural, e outros mais tardiamente. Como exemplo de efeito imediato, pode-se citar as situações de insuficiência de combustível e matéria-prima para o processo de crescimento. A carência nutricional durante o desenvolvimento cerebral, que pode levar à alteração da arborização dendrítica ou do crescimento de células gliais no cérebro, com redução do número total de células cerebrais, seria um bom exemplo<sup>34</sup>.

No entanto, a programação nutricional pode não refletir simplesmente carência. Os nutrientes podem agir como sinais críticos diretamente ou por ação em receptores de

tecidos sensíveis, ocasionando alterações de função mais tardiamente. A grande questão que surge é explicar como a “memória” de um evento pode ser conservada através da vida, a despeito da replicação e reposição celular contínuas. Um mecanismo proposto seria que os feitos adaptativos ocorreriam na expressão gênica e, dessa forma, seriam transmitidos para as células-filhas. Outra proposta seria que o meio nutricional precoce poderia estimular uma seleção clonal adaptativa. Dessa maneira, toda ou parte de uma população celular em um tecido estaria permanentemente alterada<sup>34</sup>.

Sejam quais forem os mecanismos envolvidos, estudos epidemiológicos retrospectivos e prospectivos têm trazido indicações de que a nutrição materna, o ambiente intra-útero e a restrição de crescimento fetal estariam associados à doença degenerativa tardia.

Apesar de todas as dúvidas levantadas, persiste a proposta de que a nutrição materna, quantitativa e qualitativamente, pode repercutir na vida adulta do conceito<sup>35</sup>. Baixas ingestões protéicas e elevadas de carboidratos durante a gestação e lactação têm sido associadas a desenvolvimento tardio de obesidade, resistência aumentada à insulina, hipercolesterolemia, hiperlipidemia e diabetes na criança<sup>34</sup>.

Observações no Reino Unido, Suécia, Jamaica, Austrália, Índia e China trazem indicações favoráveis à hipótese de que a restrição desproporcionada do crescimento fetal resulta em pressão arterial elevada e aumento do risco de mortalidade por causa cardiovascular<sup>15</sup>. Associou-se ainda a restrição de crescimento fetal a diabetes, hiperlipidemia, acúmulo de gordura abdominal, alterações em fatores de coagulação, combinação de diabetes não-insulino-dependente, hipertensão e hiperlipidemia (síndrome X), mortalidade por doença cardiovascular e doença pulmonar obstrutiva crônica<sup>35</sup>.

A composição corporal do recém-nascido pré-termo foi associada ao teor de gordura corporal na faixa etária dos 8 aos 12 anos de idade, podendo ser “programada” pelo crescimento precoce e nutrição do indivíduo. Os autores especulam que o índice de gordura corporal mais baixo poderia ser benéfico para os pré-termo. No entanto, valores mais baixos da razão prega tricipital/prega subescapular podem predizer maior deposição de gordura abdominal, o que, por sua vez, é associado a maior risco de problemas cardiovasculares e diabetes tardiamente<sup>36</sup>.

Utilizando-se a vacinação contra febre tifóide, foi demonstrado que o crescimento intra-uterino restrito estava associado à produção inadequada de anticorpos na adolescência. Os autores sugerem que os problemas ambientais e nutricionais precoces podem ter implicações a longo prazo na imunocompetência e risco de doenças infecciosas em adolescentes, particularmente em países em desenvolvimento<sup>37</sup>.

Dessa forma, podemos considerar que é muito grande a possibilidade de que a qualidade e quantidade de nutrientes recebidos intra-útero podem ter conseqüências de longo prazo. Talvez, até mais surpreendentemente, decisões

tomadas no período neonatal, tais como alimentar ao seio ou por mamadeira, poderiam ter impacto mais tardiamente na saúde, o que, por sua vez, resultaria em grande impacto na saúde pública. É muito importante que se tragam mais informações que possam esclarecer as relações entre a saúde do adulto e a nutrição fetal e neonatal.

### **Alguns dilemas na alimentação do pré-termo**

Como já tivemos a oportunidade de comentar, em comparação com o aporte abundante de nutrientes que o feto recebe, os pré-termo, invariavelmente, sofrem algum grau de desnutrição por algum período após o nascimento. Devemos ter em mente que quanto mais jovem o pré-termo, mais grave é a situação. O grande desafio é evitar que a desnutrição e seus efeitos deletérios ocorram. Assim, devemos cuidar para que o aporte de nutrientes que o feto recebia não seja interrompido com seu nascimento.

Devemos lembrar que o crescimento e o desenvolvimento são muito vulneráveis à privação nutricional e ter em mente que, se ainda estivesse intra-útero, o pré-termo extremo estaria experimentando um ritmo de crescimento que nunca mais seria alcançado extra-útero. Se tomarmos o parâmetro comprimento como exemplo, enquanto o pré-termo extremo apresenta crescimento intra-uterino de mais de 5 cm/mês, um recém-nascido a termo tem ritmo de 2 a 3 cm/mês. Como base de comparação, um adolescente no auge de seu estirão de crescimento não costuma chegar a 1 cm/mês<sup>38</sup>. Cálculos teóricos demonstram que os pré-termo apresentam reservas nutricionais de poucos dias<sup>39</sup>, e quanto menor o tamanho ao nascer, menor esta reserva. Os pré-termo nascidos com 24 semanas chegam a possuir apenas um dia de reserva calórica<sup>40</sup>. Os pré-termo com menos de 1.000 g, mesmo com a alimentação parenteral iniciada no primeiro dia, chegam a perder 10% de seu peso e demoram cerca de 11 dias para recuperarem o peso de nascimento<sup>41</sup>. É enorme o desafio para se contornar esses problemas.

### **Necessidades calóricas do pré-termo**

As medidas de calorimetria indireta demonstram que as necessidades energéticas basais destas crianças variam de 60 a 75 kcal/kg/dia<sup>42</sup>. A esses valores deve-se acrescentar o gasto de energia pelo crescimento, a maior perda de calor e evaporação devido à pele fina e a maior relação superfície/massa. Situações como dificuldade respiratória e sepse, e algumas medicações, como cafeína, insulina e dexametasona, também parecem aumentar os gastos energéticos do pré-termo<sup>43</sup>. Existe aumento em cerca de 25% das necessidades metabólicas nos pré-termo ventilados<sup>44</sup>. Assim, quando se tratar de crianças pré-termo muito pequenas e doentes, o cálculo da necessidade de 110 a 150 kcal/kg/dia previsto habitualmente para os pré-termo pode ser insuficiente. Deve-se procurar atingir os limites superiores do proposto, o que freqüentemente não se consegue. Dentre as inúmeras razões apontadas para essa inabilidade, destacam-se a necessidade de restrição de líquidos, intolerância à infusão das soluções de glicose e períodos freqüentes

de limitação da ingestão de lipídeos, devido a preocupações com função respiratória, hiperbilirrubinemia e sepse. Também é comum que se atrase o início e se aumente o tempo para atingir a alimentação enteral total. Adicione-se a estes outros problemas técnicos, como a necessidade de infusão de líquidos não nutricionais com as drogas<sup>45</sup>.

A glicose é a principal fonte de energia para o feto e recém-nascidos no início da vida. Os depósitos de glicogênio são limitados nos pré-termo, já que o feto não produz glicogênio. Uma criança pesando 1.000 g ao nascimento tem apenas 2% do seu peso como gordura e menos de 0,5% como glicogênio, comparada com uma criança a termo que possui 15% de gordura e 1,2% de glicogênio<sup>46</sup>. Um pré-termo de 24 semanas teria energia para menos de 1 dia de vida<sup>40</sup>. Assim, os pré-termo necessitam de fonte significativa e contínua de glicose para o seu metabolismo.

Um recém-nascido a termo necessita de cerca de 3 a 4 mg/kg/min (ou menos) de glicose para prevenir hipoglicemia. Para os pré-termo, mesmo logo após o nascimento, sugerem-se valores entre 6 e 10 mg/kg/min<sup>47</sup>. Estes níveis estão pouco acima dos de recém-nascidos a termo, em parte porque a relação cérebro/corpo do pré-termo é maior, em parte devido à sua maior necessidade de energia. A produção de glicose por glicogenólise e gliconeogênese inicia-se logo após o parto, mesmo para os pré-termo. Os níveis de produção e utilização estão por volta de 6 a 8 mg/kg/min. Infusão de glicose maior que estes níveis, no entanto, adiciona tecido adiposo e aumenta a produção de dióxido de carbono. Não se sabe se isso tem algum significado clínico e quais as conseqüências a longo prazo<sup>2</sup>.

Na prática, grandes infusões de glicose estão limitadas pela baixa tolerância destas crianças nos primeiros dias de vida, que podem desenvolver hiperglicemia, com incidência variando de 20% a 85%<sup>48</sup>. Os níveis mínimos de glicose toleráveis para os pré-termo ainda não estão adequadamente esclarecidos, porém, as evidências mais recentes apontam para valores entre 45 e 55 mg/dl<sup>49</sup>. Não se sabe se a aderência a estes valores poderia trazer benefícios para as crianças<sup>2</sup>.

Uma conduta habitual é iniciar nos pré-termo infusão de glicose em torno de 4 a 6 mg/kg/min (6 a 9 g/kg/dia), que costuma ser bem tolerada, e aumentar nos dias seguintes até níveis de 10 a 12 mg/kg/min (15 a 18 g/kg/dia), desde que não ocorra hiperglicemia. Infusões acima de 16 a 18 g/kg/dia podem levar ao aumento de CO<sub>2</sub> no plasma.

### **Necessidades de aminoácidos e proteínas do pré-termo**

A maior incorporação de proteína durante a vida ocorre antes de 32 semanas de gestação<sup>50</sup>. Os recém-nascidos com menos de 1.000 g que recebem somente glicose como alimentação perdem cerca de 1,2 g/kg/dia de proteínas endógenas. O oferecimento de aminoácidos, mesmo com a baixa ingestão de energia, economiza a proteína endógena por aumentar a síntese proteica, diminuindo assim a diferença entre proteólise e síntese de proteínas<sup>51</sup>. De uma maneira geral, são necessárias de 1,5 a 2 g/kg/dia para

evitar o catabolismo, porém, oferecendo-se quantidades baixas de aminoácidos por parenteral, como 1,0 a 1,5 g/kg/dia e 30 kcal/kg/dia, modifica-se o balanço protéico de negativo para zero ou pouco positivo<sup>52</sup>. Estes últimos valores podem ser considerados os limites inferiores para se iniciar a infusão parenteral de proteínas. Vários estudos demonstram que esta infusão pode ser iniciada já no primeiro dia de vida. Uma ingestão maior de calorias diminui a proteólise, e uma maior ingestão das duas, proteína e calorias, leva ao anabolismo<sup>52</sup>. Em termos de limites superiores da ingestão protéica, se o objetivo é atingir os níveis de agregação protéica intra-uterinos, então os requerimentos estimados são de 3,85 g/kg/dia, em se tratando de recém-nascidos pré-termo pesando entre 700 g e 1.000 g<sup>53</sup>. Os valores seriam possivelmente um pouco maiores para crianças menores que 700 g, talvez 4 g/kg/dia. Mais estudos necessitam ser feitos para confirmar e avaliar os limites de ingestão protéica nos primeiros dias de vida.

Mesmo que o aporte de proteínas seja adequado, a limitação de ingestão de um único aminoácido essencial, ou condicionalmente essencial, pode limitar a utilização da proteína. Entre estes, pode-se citar a tirosina, cisteína, taurina, histidina, glicina, glutamina e arginina. Para manter o balanço adequado de proteínas, também é necessária a disponibilidade de quantidade suficiente de todos os aminoácidos não essenciais. Isto porque, se não estiverem em quantidade suficiente, os essenciais serão desviados para a produção de não essenciais, e, assim, diminuirá a síntese protéica. Portanto, não só a quantidade, mas a qualidade dos aminoácidos é importante para o crescimento adequado. Enquanto no leite humano a composição dos aminoácidos é adequada, nas fórmulas a qualidade deles pode estar comprometida. Nas misturas parenterais em especial, a proporção de aminoácidos pode não estar adequada. Isto aumenta a possibilidade de desbalanço protéico nos primeiros dias de vida, quando a alimentação enteral é limitada e as soluções parenterais são introduzidas como única fonte de proteína. Por exemplo, aminoácidos condicionalmente essenciais, como glutamina, cistina, cisteína e tirosina, não estão presentes nas misturas de aminoácido atualmente disponíveis<sup>2</sup>. Glutamina, cistina e cisteína são instáveis em solução, mas poderiam ser oferecidas diariamente fora da mistura, contudo a tirosina é insolúvel. A quantidade necessária destes aminoácidos é também desconhecida, especialmente para os pré-termo extremos. Esse é mais um grande desafio a se vencer<sup>54,55</sup>.

Foi demonstrado claramente em pré-termo que, com uma mesma ingestão protéica, aumentos da ingestão de energia aumentam a agregação de proteínas até um limite de 100 a 120 kcal/kg/dia. Esta correlação, no entanto, é curvilínea, ou seja, a maioria do ganho com o aumento das calorias se dá com ingestão de 50 a 60 kcal/kg/dia. Em contraste, aumentando-se a ingestão protéica, ocorre aumento da agregação de proteína em todas as faixas de energia acima de 50 kcal/kg/dia<sup>50</sup>. Nos primeiros dias de vida extra-uterina de um pré-termo, quando pode ocorrer intolerância à energia, a quantidade mínima de energia para metabolizar proteínas ainda não é conhecida. Cálculos teóricos, baseados em crianças relativamente estáveis, em

ventilação mecânica nos primeiros dias de vida, indicam a necessidade de pelo menos 50 kcal/kg/dia de ingestão de energia para ingestão de aminoácidos de 2 g/kg/dia, e 60 kcal/kg/dia para ingestão de aminoácidos de 3 g/kg/dia<sup>56</sup>. Estes cálculos teóricos suportam a observação clínica de que a maioria das crianças encontra-se em balanço protéico positivo recebendo de 50 a 60 kcal/kg/dia de energia<sup>56</sup>.

Na falta de ingestão protéica, a glicose é o substrato energético mais efetivo que lipídeo para prevenir quebra de proteína. Quando são oferecidos aminoácidos, sabe-se que tanto a glicose como os lipídeos poupam o catabolismo protéico, mas a relação ótima de glicose/lipídeo para os pré-termo ainda é desconhecida<sup>56</sup>.

### **Necessidades de lipídeos do pré-termo**

A gordura é fundamental para o desenvolvimento cerebral, porque é necessária para a mielinização e crescimento dos neurônios e para o desenvolvimento da retina, além de fazer parte de substâncias-chave da membrana celular. Os pré-termo são particularmente vulneráveis à falta de aporte de lipídeos, já que o aporte intra-útero não ocorre até o terceiro trimestre.

A definição das necessidades de lipídeos está restrita às necessidades de ácidos graxos essenciais, como, por exemplo, de 1% a 4% da energia ingerida na forma de ácido linoléico (18:2w6), e aproximadamente 1% do total da energia ingerida como ácido  $\alpha$ -linolênico (18:3w3)<sup>3</sup>. Não existem informações detalhadas sobre as necessidades por pré-termo muito pequenos.

Quanto ao aporte mínimo de lipídeos, é imperativo que se evite a deficiência de ácido linoléico e ácido linolênico, tendo em vista que exercem papéis críticos no desenvolvimento cerebral dos pré-termo. Estes podem desenvolver deficiência de ácidos graxos essenciais em 72 horas se não receberem os mesmos de fonte exógena<sup>55</sup>. Isto ocorre especialmente na situação de baixa ingestão calórica, quando os lípidos são oxidados para gerar energia. A deficiência de ácidos graxos essenciais pode ser prevenida com quantidades endovenosas de lípidos entre 0,5 a 1,0 g/kg/dia. Recomenda-se que a infusão máxima de lípidos seja de 0,25 g/kg/hora<sup>3</sup>. Infusão durante 24 horas neste ritmo seria equivalente a ingestão de 6 g/kg/dia. A recomendação habitual é que se aumente progressivamente o aporte de lipídeos até o máximo de 3 g/kg/dia<sup>56</sup>.

A quantidade máxima de triglicérides plasmáticos que pode ser tolerada deve estar abaixo de 150 mg/dl a 200 mg/dl. O clareamento plasmático dos lípidos administrados depende da atividade da lipase no endotélio capilar e tecidos extra-hepáticos, da lipase hepática no endotélio dos capilares hepáticos e da aciltransferase lecitina colesterol. Estas enzimas têm tanto menos ação quanto menor for a idade gestacional, sendo especialmente baixas abaixo de 26 semanas. Dependem também do ritmo de infusão do lipídeo, e, assim, o clareamento é maximizado se a infusão for feita em 24 horas. O clareamento de quantidades equivalentes de triglicérides é mais lento se infundido por soluções a 10% do que a 20%.

As soluções a 10% não têm sido utilizadas devido à interferência dos fosfolípidos, que estão relativamente em maior quantidade nas soluções a 10%<sup>57</sup>.

A infusão de lipídeos parenterais em pré-termo frequentemente é atrasada e limitada por preocupações com a intolerância aos lipídeos, seja por diminuição de clareamento (aumento da concentração plasmática de triglicérides) ou diminuição da utilização (aumento da concentração plasmática de ácidos graxos livres). Ambas as situações poderiam ter efeitos adversos. Entre as preocupações mais comuns, estão descritas as dificuldades de oxigenação, função pulmonar prejudicada por alteração da relação ventilação/perfusão, aumento de risco de doença pulmonar, particularmente displasia broncopulmonar, prejuízo na função imune e aumento da bilirrubina livre do plasma<sup>2,58,59</sup>. Deve-se lembrar a possibilidade de ocorrerem efeitos adversos das emulsões lipídicas parenterais, secundários à composição inadequada de ácidos graxos<sup>60</sup>.

As soluções de lipídeos disponíveis atualmente contêm grande proporção de ácido linoléico e ácido linolênico. Essas soluções não contêm ácido aracdônico (ARA 20:4w6) e docosahexaenóico (DHA 22:6w3). Esses ácidos graxos são transferidos através da placenta e estão presentes no leite humano. As altas concentrações de DHA na retina e DHA e ARA na substância cinzenta cerebral sugerem que esses ácidos graxos tenham papel importante nas funções retiniana e cerebral. Estudos em animais têm demonstrado que a depleção de DHA resulta em função visual reduzida e déficit de aprendizagem<sup>61,62</sup>.

O ácido docosahexaenóico pode ser sintetizado a partir do ácido  $\alpha$ -linolênico. No entanto, não se sabe se a sua taxa de síntese é suficiente para garantir o desenvolvimento neural e retiniano em prematuros. A capacidade de síntese de ARA a partir do ácido linoléico também é limitada. Existe a sugestão de que a suplementação com DHA reduz o ARA tecidual, provavelmente criando uma necessidade condicional para ARA<sup>61-63</sup>. Os efeitos a longo termo da baixa ingestão de ácido aracdônico e docosahexaenóico no desenvolvimento cerebral são desconhecidos e devem ser avaliados, já que é muito grande a contribuição deles no crescimento e desenvolvimento cerebral nesta fase precoce do desenvolvimento.

As necessidades e metabolismo dos minerais serão motivo de artigo especial nesse mesmo volume.

### **Desafio da alimentação enteral do pré-termo: leite humano**

É possível a oferta enteral de leite mesmo nas crianças menores<sup>64</sup>. Nessas crianças muito pequenas, a alimentação parenteral, que é instituída logo ao nascer, gradualmente é substituída pela alimentação enteral. Mesmo que a ingestão de volumes significativos de leite não seja tolerada pela criança, deve-se procurar manter a oferta mínima de leite, entre 10 e 20 ml/kg/dia, a fim de aproveitar os efeitos tróficos da ingestão mínima. Entre as vantagens descritas na alimentação enteral mínima, estão a promoção da motilidade intestinal, melhor tolerância alimentar, redução

da incidência de sepse e indução da atividade da lactase<sup>65</sup>. Estas vantagens não estão completamente confirmadas, após revisão sistemática da literatura<sup>66</sup>.

A maioria dos pré-termo nascidos com menos de 34 semanas de gestação, por suas limitações de sincronia de sucção, deglutição e respiração, é alimentada por sonda naso ou orogátrica. A discussão sobre infusão contínua ou em *bolus* parece não ser relevante<sup>67</sup>. A introdução do leite na presença de cateter arterial ou venoso não aumentou a incidência de enterocolite necrosante<sup>64</sup>. Durante a infusão do leite, a sucção não nutritiva foi associada com menor tempo de permanência no hospital<sup>68</sup>.

Quando em uso da via oral, o pré-termo utiliza dois recursos para proteger as vias respiratórias: alterna sucções vigorosas com pausas respiratórias e períodos respiratórios, enquanto impede a progressão do fluxo alimentar<sup>69</sup>. A criança apresenta dificuldades em apresentar esta técnica quando o leite é oferecido por mamadeira. Ao seio, os recém-nascidos têm possibilidade de controlar o fluxo de leite, o que não acontece na alimentação por mamadeira. Em crianças com problemas pulmonares, o acompanhamento da pulso-oximetria durante a mamada pode minimizar os episódios de hipóxia<sup>70</sup>.

O uso do copo como método artificial seguro de alimentar crianças pré-termo e de baixo peso tem sido descrito por alguns autores e recomendado para uso em bebês doentes e de baixo peso ao nascer pela Organização Mundial de Saúde, entre outros itens da Iniciativa Hospital Amigo da Criança<sup>71</sup>. Em nosso meio, o uso do copo não chegou a trazer vantagens evidentes sobre a mamadeira, em termos de aumento da incidência de aleitamento materno<sup>70</sup>.

Quanto ao leite a ser utilizado, após anos de discussão, a literatura fornece quase unanimidade em apresentar o leite da própria mãe como o ideal para o pré-termo<sup>72</sup>. Uma dúvida que perdurou por muito tempo foi se as vantagens do leite humano descritas para a criança a termo também seriam notadas nas crianças pré-termo<sup>73</sup>.

### **Desenvolvimento neuropsicomotor**

Um ponto de grande interesse é o impacto do uso do leite humano no desenvolvimento neuropsicomotor. Existe o relato intrigante de que a alimentação de pré-termo com leite humano não fortificado, apenas durante a internação, foi associada a escores mais elevados de *performance* intelectual entre 7,5 e 8 anos do que os das crianças que receberam fórmula. Esses dados levaram os autores a concluir que esse período inicial é crítico para a nutrição dos pré-termo para neurodesenvolvimento<sup>74,75</sup>.

Evidentemente, o conhecimento atual, eticamente, não permite que se realize mais estudos duplo-cegos randomizados a respeito. Assim, as informações disponíveis advêm de estudos de menor poder de evidência, habitualmente sugerindo um impacto positivo de leite humano no desenvolvimento do pré-termo<sup>76,77</sup>. Interessante notar que autores concluíram que, além de seu valor nutricional, o leite materno pode ser relacionado à melhora do humor e comportamentos interativos mater-

nos, o que contribui indiretamente para o desenvolvimento de lactentes prematuros<sup>78</sup>.

Numa revisão sistemática de 40 publicações que tentam relacionar a amamentação natural com efeitos benéficos no intelecto, aí incluídos estudos com crianças a termo e pré-termo, 27 delas (68%) concluíram que a amamentação ao seio materno promove a inteligência. Devido às falhas metodológicas, apenas dois desses estudos preenchiam as exigências da metanálise. Um concluiu que o efeito da amamentação ao seio no intelecto era significativo, e o outro não. Em outras palavras, a associação não está definitivamente estabelecida<sup>79</sup>.

### **Perfil lipídico**

A presença de ácidos graxos de cadeia longa no leite humano, ácidos DHA e ARA, tem levado os pesquisadores a avaliarem as suas repercussões.

Em termos das conseqüências futuras associadas aos lipídeos do leite humano, analisou-se a possibilidade de programação do perfil lipoprotéico na adolescência e idade adulta, condicionando o risco de doença aterosclerótica e quadros associados. A maior proporção de ingestão de leite humano pelos pré-termo foi associada a taxas mais baixas de LDL/HDL e apo B/apo A<sub>1</sub>. Esses dados sugerem benefícios a longo prazo do uso do leite humano no risco de aterosclerose<sup>80</sup>.

Em termos da suplementação de fórmulas com ácidos graxos de cadeia longa, não se conseguiu demonstrar benefícios, e faltam evidências para se recomendar tal prática<sup>81,82</sup>.

### **Ação antiinfecçiosa**

De uma forma geral, os estudos clínicos têm sugerido diminuição das taxas de infecção nos pré-termo alimentados com leite humano. Fatores específicos como IgA secretora (sIgA), lactoferrina, lisozima e oligossacarídeos, fatores de crescimento e componentes celulares parecem afetar positivamente a defesa dos pré-termo.

Numa revisão sistemática da literatura, encontrou-se que os pré-termo que receberam o leite humano apresentaram um risco três vezes menor de desenvolver enterocolite necrosante e quatro vezes menor de ter essa doença confirmada do que os alimentados com fórmula<sup>83</sup>.

Uma teoria instigante diz que os efeitos protetores do leite humano no prematuro operariam por meio do sistema imune pela via êntero-mamária. Cogita-se que a exposição da mãe ao ambiente da enfermaria de cuidados intensivos neonatais e o contato pele a pele com seu filho poderiam induzi-la a produzir anticorpos específicos contra patógenos encontrados no ambiente de enfermaria. Desta maneira, haveria a transferência, via leite humano, de anticorpos específicos para aquela situação<sup>64,72,84</sup>.

### **Imunidade**

Acredita-se que o leite humano, especialmente o leite cru ofertado para pré-termo, possa representar um papel

importante no desenvolvimento de seu sistema imune. Avaliou-se, em crianças nascidas a termo, o papel das citocinas do leite humano no desenvolvimento de sibilância no 1º ano de vida. O tempo de amamentação foi inversamente associado à incidência de chiado no lactente. Os autores concluem que o efeito protetor da amamentação natural contra a sibilância se daria via citocinas do leite humano<sup>85</sup>. Se o mesmo mostrar-se aplicável aos pré-termo, teríamos mais uma excelente ação indireta do leite humano. Existe a sugestão de que a ocorrência de eczema em crianças nascidas pré-termo estaria associada à introdução precoce de alimentos sólidos<sup>86</sup>. Talvez se trate de mais uma demonstração das conseqüências adversas de práticas nutricionais inadequadas nos pré-termo.

### **Suplementos para o leite humano**

A despeito dos benefícios que o leite humano traz na alimentação dos pré-termo, não podemos nos esquecer de que seu emprego está associado a taxas de crescimento inferiores e déficits nutricionais, durante e após o período de internação hospitalar. Ao invés de se abandonar o emprego do leite humano, a solução foi suplementá-lo, a fim de complementar os nutrientes necessários para um pré-termo. O reconhecimento de que o crescimento e os déficits nutricionais podem ser minimizados com o uso de suplementos de nutrientes renovou o entusiasmo com o uso do leite humano para os pré-termo<sup>84</sup>.

Suplementações do leite humano com aditivos simples e com multinutrientes têm sido associadas à melhoria no crescimento a curto prazo e no estado nutricional dos recém-nascidos de baixo peso ao nascer. A suplementação de cálcio e fósforo promove melhora da mineralização óssea antes e após o período neonatal e previne a diminuição do crescimento linear, resultando na normalização dos índices bioquímicos. Suplementação de sódio resulta na normalização do sódio sérico. Suplementação com proteína e energia é associada a taxas mais adequadas de ganho de peso e melhores índices nutricionais protéicos. O uso de aditivos multicomponentes não parece estar relacionado a efeitos adversos. Assim, passou-se a recomendar a utilização de aditivos multinutrientes ao leite humano a ser administrado para pré-termo pequenos<sup>74,84,87</sup>. Novos estudos deverão avaliar a qualidade dos diferentes aditivos disponíveis no mercado<sup>87</sup>.

### **Outros benefícios do leite humano**

Além de todos os benefícios já descritos<sup>88</sup>, deve-se atentar para os benefícios para a mãe, que não devem ser menosprezados. Inclui-se aí redução de risco de câncer de ovário e de câncer de seio pré-menopausa<sup>89</sup>. A mulher volta ao seu estado original pré-gestação muito mais rapidamente e diminui a incidência de obesidade. O risco de osteoporose é diminuído. A lactação estimula a absorção de cálcio e estimula a produção de calcitriol e de hormônio da paratireóide<sup>73</sup>.

Outro ponto interessante é o fato de que a política do uso do leite humano suplementado na alimentação do pré-



termo trouxe a mãe para dentro da unidade neonatal. Passou-se a estimular a mãe a participar ativamente na alimentação de seu recém-nascido, mesmo nas fases em que não está sendo alimentado ao seio. Este envolvimento pode ser um estímulo positivo à manutenção da lactação, que é extremamente difícil neste tipo de população<sup>90</sup>.

Esse é um grande dilema a se superar. Frequentemente, existe um longo período de separação mãe-filho, o que pode afetar a habilidade da mãe em amamentar<sup>91</sup>. Uma das possibilidades para tal é estimular o contato pele a pele ou a técnica da mãe canguru, que acabou por demonstrar que promove melhor desenvolvimento, crescimento e bem-estar das crianças, além de aumentar a produção de leite e o tempo de aleitamento<sup>92-94</sup>.

### Conclusões

Apesar dos enormes avanços na compreensão dos efeitos a curto e longo prazo da alimentação do pré-termo, ainda se tem muito a entender do processo. No entanto, diante das evidências disponíveis no momento, é necessário se repensar os objetivos da nutrição do pré-termo. Não há dúvidas de que se deva visar um crescimento adequado, em parte espelhando no que haveria intra-útero, porém, tão ou mais importante que isso é que se atente para o impacto futuro que a nutrição oferecida poderá ter no desenvolvimento desse pequeno ser.

### Referências

- Budin PC. Le nourrisson: alimentation et hygiene. Enfants debile et enfants nes a terme. Paris: Doin; 1900. Disponível em: <http://www.neonatology.org/classics/default.html>.
- Hay Jr WW, Lucas A, Heird WC, Ziegler E, Levin E, Grave GD, et al. Workshop Summary: nutrition of the extremely low birth weight infant. *Pediatrics*. 1999;104:1360-8.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Nutritional needs of low birth weight infants. *Pediatrics*. 1985;75:976-86.
- Committee on Nutrition of the Preterm Infant, European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Nutrition and feeding of preterm infants. *Acta Paediat Scand Suppl*. 1987;336:1-14.
- Canadian Paediatric Society, Nutrition Committee. Nutrient needs and feeding of premature infants. *Can Med Assoc J*. 1995;152:1765-85.
- 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;104:280-9.
- Kitchen WH, Doyle LW, Ford GW, Callanan C. Very low birth weight and growth to age 8 years. I: Weight and height. *Am J Dis Child*. 1992;146:40-5.
- Kitchen WH, Doyle LW, Ford GW, Callanan C, Rickards AL, Kelly E. Very low birth weight and growth to age 8 years. II: Head dimensions and intelligence. *Am J Dis Child*. 1992;146:46-50.
- 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;325:231-7.
- Lucas A, Morley R, Cole TJ. Randomized trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ*. 1998;317:1481-7.
- Carlson SJ, Zegler EE. Nutrient intakes and growth of very low birth weight infants. *J Pediatr*. 1998;133:252-8.
- Widdowson EM, McCance RA. Some effects of accelerating growth. I. General somatic development. *Proc Roy Soc B*. 1960;152:188-206.
- Dobbing J. Early nutrition and later achievement. *Proc Nutr Soc*. 1990;49:103-18.
- Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition of very low birthweight infant. *Clin Perinatol*. 2002;29:225-44.
- Langley-Evans S, Jackson A. Intrauterine programming of hypertension: nutrient-hormone interactions. *Nutr Rev*. 1996;54:163-9.
- Ingelfinger JR, Woods LL. Perinatal programming, renal development, and adult renal function. *Am J Hypertens*. 2002;15:46-9.
- Huxley R, Neil A, Collins R. Unraveling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet*. 2002;360:659-65.
- Harding JE, Johnston BM. Nutrition and fetal growth. *Reprod Fertil Dev*. 1995;7:539-47.
- Carver TD, Quick Jr AN, Teng CC, Pike AW, Fennessey PV, Hay Jr WW. Leucine metabolism in chronically hypoglycemic, hypoinsulinemic growth restricted fetal sheep. *Am J Physiol*. 1997;272:107-17.
- Metcalfe NB, Monaghan P. Compensation for a bad start: grow now, pay later? *Trends Ecol Evol*. 2001;16:254-60.
- Lucas A, Gore SM, Cole TJ, Bamford MF, Dossetor JFB, Barr I, et al. Multicentre trial on feeding low birthweight infants: effects of diet on early growth. *Arch Dis Child*. 1984;59:722-30.
- Victoria CG, Barros FC, Horta BL, Martorell R. Short-term benefits of catch-up growth for small-for-gestational-age infants. *Int J Epidemiol*. 2001;30:1325-30.
- Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Lemons JA. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Semin Perinatol*. 2003;27:302-10.
- Cianfarani S, Germani D, Branca F. Low birthweight and adult insulin resistance: the "catch-up growth" hypothesis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;81:71-3.
- Levy-Marchal C, Jaquet D, Czernichow P. Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Semin Neonatol*. 2004;9:67-74.
- Hill DJ, Duvillie B. Pancreatic development and adult diabetes. *Pediatr Res*. 2000;48:269-74.
- Joanette EA, Reusens B, Arany E, Thyssen S, Remacle RC, Hill DJ. Low-protein diet during early life causes a reduction in the frequency of cells immunopositive for nestin and CD34 in both pancreatic ducts and islets in the rat. *Endocrinology*. 2004;145:3004-13.
- Srinivasan M, Laychock SG, Hill DJ, Patel MS. Neonatal nutrition: metabolic programming of pancreatic islets and obesity. *Exp Biol Med*. 2003;228:15-23.
- Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet*. 2004;363:1642-5.
- Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Deanfield J, Lucas A. Is slower early growth beneficial for long-term cardiovascular health? *Circulation*. 2004;109:1108-13.
- Eriksson JG. Commentary: early "catch-up" growth is good for later health. *Int J Epidemiol*. 2001;30:1330-1.
- Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ*. 2001;322:949-53.
- Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989;8663:577-80.
- Lucas A. Role of nutritional programming in determining adult morbidity. *Arch Dis Child*. 1994;71:288-90.
- Goldberg GR, Prentice AM. Maternal and fetal determinants of adult diseases. *Nutr Rev*. 1994;52:191-200.
- Fewtrell MS, Lucas A, Cole TJ, Wells JCK. Prematurity and reduced body fatness at 8-12 y of age. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:436-40.
- McDade TW, Beck MA, Kuzawa C, Adair LS. Prenatal undernutrition, postnatal environments, and antibody response to vaccination in adolescence. *Am J Clin Nutr*. 2001;74:543-8.
- Tanner JM. The regulation of human growth. *Child Dev*. 1963;34:817-48.
- Heird WC, Dricoll JM, Schullinger JN, Grebin B, Winter RW. Intravenous alimentation in paediatric patients. *J Pediatr*. 1972;80:351-72.
- Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ. Body composition of the reference fetus. *Growth*. 1976;40:329-41.
- Pauls J, Bauer K, Versmold H. Postnatal body weight curves for infants below 1000 g birth weight receiving early enteral and parenteral nutrition. *Eur J Pediatr*. 1998;157:416-21.
- Sauer PJ, Dane HJ, Visser HK. Longitudinal studies on metabolic rate, heat loss and energy cost of growth in low birth weight infants. *Pediatr Res*. 1984;18:254-9.
- Wahlig TM, Gatho CW, Boros SJ, Mammel MC, Mills MM, Georgieff MK. Metabolic response of preterm infants to variable degrees of respiratory illness. *J Pediatr*. 1994;124:283-8.

44. Wilson DC, McClure G. Energy requirements in sick preterm babies. *Acta Paediatrica*. 1994;405:60-4.
45. Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge JA. Randomized controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Arch Dis Child*. 1997;77:4-11.
46. Frank L, Sosenko IR. Under nutrition as a major contributing factor in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138:725-9.
47. Sunehag A, Ewald U, Larsson A, Gustafsson J. Glucose production rate in extremely immature neonates (<28 weeks) Studied by use of deuterated glucose. *Pediatr Res*. 1993;33:97-100.
48. Louik C, Mitchell AA, Epstein MF. Risk factors for neonatal hyperglycemia associated with 10% dextrose infusion. *Am J Dis Child*. 1985;139:783-5.
49. Marconi AM, Paoline C, Buscaglia M, Zerbe G, Battaglia FC, Pardi G. The impact of gestational age and fetal growth on the maternal-fetal glucose concentration difference. *Obstet Gynecol*. 1996;87:937-42.
50. Micheli JL, Schutz Y. Protein. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy R, editors. *Nutritional needs of the preterm infant, scientific basis and practical guidelines*. 1st ed. Pawling (NY): Caduceus Medical Publishers; 1993. p. 29-42.
51. van Goudoever J, Colen T, Wattimena J, Huijman J, Carnielli VP, Sauer P. Immediate commencement of amino acid supplementation in preterm infants: effect on serum amino acid concentration and protein kinetics on the first day of life. *J Pediatr*. 1995;127:458-65.
52. Denne S, Karn C, Ahlrichs J, Dorotheo A, Wang J, Liechty E. Proteolysis and phenylalanine hydroxylation in response to parenteral nutrition in extremely premature and normal newborns. *J Clin Invest*. 1996;97:746-54.
53. Ziegler EE. Protein in premature feeding. *Nutrition*. 1994;10:69-72.
54. Keshen TH, Jaksic T, Jahoor F. De novo synthesis of cysteine in premature neonates. *Surg Forum*. 1997;48:639-41.
55. Foote KD, MacKinnon MJ, Innis S. Effect of early introduction of formula versus fat free parenteral nutrition on essential fatty acid status of preterm infants. *Am J Clin Nutr*. 1992;54:93-7.
56. Thureen P, Hay W. Intravenous nutrition and postnatal growth of the micropremie. *Clin Perinatol*. 2000;27:197-219.
57. Haumont D, Richelle M, Deckelbaum RJ, Coussant E, Carpentier YA. Effect of liposomal content of lipid emulsions on plasma lipid concentrations in low birth weight infants receiving parenteral nutrition. *J Pediatr*. 1992;121:759-63.
58. Helms RA, Herrod HG, Burckart GJ, Christensen ML. E-rosette formation, total T-cells, and lymphocyte transformation in infants receiving intravenous safflower oil emulsion. *J Parenter Enteral Nutr*. 1983;7:541-5.
59. Rubin M, Naor N, Sirota L, Moser A, Pakula R, Harell D, et al. Are bilirubin and plasma lipid profiles of premature infants dependent on the lipid emulsion infused? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995;21:25-30.
60. Innis SM, Sprecher H, Hachey D, Edmond J, Anderson R. Neonatal polyunsaturated fatty acid metabolism. *Lipids*. 1993;34:139-49.
61. Kurlak LO, Stephenson TJ. Plausible explanations for effects of long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) on neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;80:148-54.
62. Innis SM. Perinatal biochemistry and physiology of long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr*. 2003;143:1-8.
63. Friedman Z, Frolich JC. Essential fatty acids and the major urinary metabolites of the E prostaglandins in thriving neonates and in infants receiving parenteral fat emulsions. *Pediatr Res*. 1979;13:932-6.
64. Newell SJ. Enteral feeding of the micropremie. *Clin Perinatol*. 2000;27:221-34.
65. McClure RJ, Newell SJ. Randomized controlled trial of trophic feeding and gut motility. *Arch Dis Child*. 1999;80:54-8.
66. Tyson JE, Kennedy KA. Minimal enteral nutrition for promoting feeding tolerance and preventing morbidity in parenterally fed infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000504.
67. Toce SS, Keenan WJ, Homan SM. Enteral feeding in very low birth weight infants: a comparison of two nasogastric methods. *Am J Dis Child*. 1987;141:439-44.
68. Steer PA, Lucas A, Sinclair JC. Feeding the low birthweight infant. In: Sinclair JC, Bracken MB, editors. *Effective care of the newborn infant*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 94-140.
69. Meier PP. Bottle and breast-feeding: Effects on transcutaneous oxygen pressures and temperature in preterm infants. *Nurse Res*. 1988;37:36-41.
70. Rocha NM, Martinez FE, Jorge SM. Cup or bottle for preterm infants: effects on oxygen saturation, weight gain and breastfeeding. *J Hum Lact*. 2002;18:132-8.
71. Lang S, Lawrence CJ, Orme R. Cup feeding: an alternative method of infant feeding. *Arch Dis Child*. 1994;71:365-9.
72. Atkinson AS. Human milk feeding of the micropremie. *Clin Perinatol*. 2000;27:235-47.
73. Lawrence RA, Howard CR. Given the benefits of breastfeeding, are there any contraindications? *Clin Perinatol*. 1999;26:479-90.
74. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Lister G, Leeson-Payne C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet*. 1992;339:261-4.
75. Morley R, Lucas A. Randomized diet in the neonatal period and growth performance until 7.5-8 y of age in preterm children. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:822-8.
76. Pinelli J, Saigal S, Atkinson SA. Effect of breast milk consumption on neurodevelopmental outcomes at 6 and 12 months of age in VLBW infants. *Adv Neonatal Care*. 2003;3:76-87.
77. Morley R, Fewtrell MS, Abbott RA, Stephenson T, MacFadyen U, Lucas A. Neurodevelopment in children born small for gestational age: a randomized trial of nutrient-enriched versus standard formula and comparison with a reference breastfed group. *Pediatrics*. 2004;113:515-21.
78. Feldman R, Eidelman AI. Direct and indirect effects of breast milk on the neurobehavioral and cognitive development of premature infants. *Dev Psychobiol*. 2003;43:109-19.
79. Jain A, Concato J, Leventhal JM. How good is the evidence linking breastfeeding and intelligence? *Pediatrics*. 2002;109:1044-53.
80. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell, Lucas A. Breast milk feeding and lipoprotein profile in adolescents born preterm: follow-up of a prospective randomized study. *Lancet*. 2004;363:1571-8.
81. Kuschel CA, Harding JE. Fat supplementation of human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000341.
82. Simmer K, Patole S. Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD000375.
83. McGuire W, Anthony MY. Donor human milk versus formula for preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants: systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:11-14.
84. Schanler RJ. The use of human milk for premature infants. *Pediatr Clin N Amer*. 2001;48:207-19.
85. Oddy WH, Halonen M, Martinez FD, Lohman IC, Stern DA, Kurzius-Spencer M, et al. TGF- $\beta$  in human milk is associated with wheeze in infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:723-8.
86. Morgan J, Williams P, Norris F, Williams CM, Larkin M, Hampton S. Eczema and early solid feeding in preterm infants. *Arch Dis Child*. 2004;89:309-14.
87. Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD000343.
88. Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis *Am J Clin Nutr*. 1999;70:525-35.
89. Brinton LA, Potischman NA, Swanson CA. Breastfeeding and breast cancer risk. *Cancer Causes Control*. 1995;6:199-208.
90. Xavier CC, Jorge SM, Gonçalves AL. Prevalência do aleitamento materno em recém-nascidos de baixo peso. *Rev Saúde Pública*. 1991;25:181-7.
91. Prociány RS, Fernandes Filho PH, Lazaro L, Sartorin N. Influência de fatores neonatais sobre o aleitamento materno. *J Pediatr (Rio J)*. 1982;53:327-9.
92. Feldman R, Eidelman AI, Sirota L, Weller A. Comparison of skin-to-skin (Kangaroo) and traditional care: parenting outcomes and preterm infant development. *Pediatrics*. 2002;110:16-26.
93. Hurst NM, Valentine CJ, Renfro L, Burns P, Ferlic L. Skin-to-skin holding in the neonatal intensive care unit influences maternal milk volume. *J Perinatol*. 1997;17:213-7.
94. Conde-Agudelo A, Diaz-Rossello JL, Belizan JM. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD002771.

## Correspondência:

Francisco Eulógio Martinez  
 Departamento de Puericultura e Pediatria  
 Fac. de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo  
 Avenida Bandeirantes, 3900, 7º andar, Campus de Monte Alegre  
 CEP 14049-900 - Ribeirão Preto, SP  
 Tels.: (16) 602.2573 / 602.2478 - Fax: (16) 602.2700  
 E-mail: femartin@fmrp.usp.br