
**Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Faculdade de Medicina
Doutorado em Pediatria e Saúde da Criança**

**LEITE HUMANO SUPLEMENTADO
VERSUS LEITE HUMANO NÃO
SUPLEMENTADO NA ALIMENTAÇÃO
DE RECÉM-NASCIDOS DE MUITO
BAIXO-PESO: EFEITOS SOBRE A
MINERALIZAÇÃO ÓSSEA E O
CRESCIMENTO**

Paulo Roberto Einloft

Tese de Doutorado apresentada à
Faculdade de Medicina da PUCRS para
obtenção do título de Doutor em
Medicina/Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Renato M. Fiori

Porto Alegre, 2010

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

E35L Einloft, Paulo Roberto

Leite humano suplementado versus leite humano não suplementado na alimentação de recém-nascidos de muito baixo-peso: efeitos sobre a mineralização óssea e o crescimento / Paulo Roberto Einloft. Porto Alegre: PUCRS, 2010.

xvii; 111f.: il. tab. Inclui um artigo científico para publicação.

Orientador: Prof. Dr. Renato Machado Fiori.

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Doutorado em Pediatria e Saúde da Criança.

1. LEITE HUMANO. 2. SUPLEMENTAÇÃO ALIMENTAR. 3. RECÉM-NASCIDO DE MUITO BAIXO PESO. 4. PREMATURO. 5. CALCIFICAÇÃO FISIOLÓGICA. 6. CRESCIMENTO. 7. UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL. 8. ESTUDOS DE COORTE. 9. ESTUDOS PROSPECTIVOS. 10. ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO ALEATÓRIO. I. Fiori, Renato Machado II. Título.

C.D.D. 618.922

C.D.U. 618.9239:612.75(043.2)

N.L.M. WS 125

Rosária Maria Lúcia Prenna Geremia
Bibliotecária CRB 10/196

*“ O que não se consegue atingir voando é preciso alcançar
capengando... Capengar, diz a Escritura, não é um pecado “*

Sigmund Freud 1890

Dedicatória

Dedico este trabalho a minha amada família, razão principal do meu viver. A minha querida esposa Beatriz, companheira e conselheira para todos os momentos, e para o meu maior tesouro, meus filhos Tiago e Daniel, que apesar da pouca idade, muito me apoiaram como gente grande nesta empreitada.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao Prof. Dr. Renato Machado Fiori, orientador da minha dissertação de Mestrado e agora novamente meu orientador nesta tese de Doutorado. Vejo que apesar dos anos que distanciam estes dois eventos, as características do pesquisador de excelência continuam iguais. As exigências, os cuidados com todos os detalhes, o conhecimento que me foi passado sai renovado, e fica o orgulho ser sempre seu aluno.

Aos meus estimados, pais Carlos e Edela, que deram início a minha vida e por terem me educado, sustentado e me mantido apesar das dificuldades, na Faculdade de Medicina, meu eterno amor e agradecimento.

A minha querida irmã Liane, agradeço por sua maneira desprendida e afetuosa de sempre se fazer presente na minha vida.

A Nutricionista Raquel Polo Ribeiro, pelo seu esforço diário e constante junto as mães na tentativa de obter o precioso leite materno para nutrir os pré-termos, demonstrando um profissionalismo e dedicação incomum.

Ao Dr. Rodolfo Herberto Schneider pelos ensinamentos relativos a densitometria óssea e metabolismo cálcio/fósforo.

Ao Dr. Alfredo Cataldo Neto, pelo seu apoio e sustentação em toda jornada que ora se encerra, e pelo estímulo constante para a importância do meu desenvolvimento acadêmico.

AGRADECIMENTOS

Aos meus colegas Pedro Celiny Garcia e Jefferson Pedro Piva, através da experiência de ambos, no auxílio dos detalhes, nos cálculos, e nos ensinamentos para a realização de uma tese de doutorado.

A toda equipe maravilhosa de Enfermagem da UTI Neonatal do HSL-PUCRS, que nunca deixou de me auxiliar com os exames, marcação das densitometrias e transporte dos pré-termos.

Aos funcionários da
a Densitometria, especialmente a Andréia Maeski dos Santos, sempre pronta a aceitar um exame solicitado, mesmo de última hora; foi muito gratificante trabalhar neste setor com pessoas tão gentis.

A Dra. Rita Camargo, que me auxiliou muito no controle dos pré-termos, nos momentos em que mais precisei e isto ficará registrado comigo por toda a vida.

A todos os médicos residentes que passaram pela UTI Neonatal do HSL-PUCRS nestes 4 anos pela cooperação com as solicitações de exames e auxílio nos controles de laboratório.

A Secretária Carla Rothmann, que com a sua tradicional tranquilidade e otimismo, muito me ajudou a tocar o projeto. Agradeço também pela competência da nossa “Carlinha”, em formatar este trabalho.

A Bibliotecária Rosária Geremia, na organização da bibliografia nos padrões exigidos, e pelo seu sorriso acolhedor sempre que entramos na Biblioteca.

A minha secretária Ana Paula Lima, sempre pronta para corrigir minhas dificuldades na informática, o meu reconhecimento pela sua eficiência, educação e alegria de todas as manhãs.

As mães dos bebês que permitiram a realização deste trabalho, e aos próprios bebês, aos quais nos dedicamos para tentar melhorar a suas mineralizações ósseas e seus crescimentos através deste estudo.

À Nestle Nutrition, pelo fornecimento do FM85[®] pelo apoio durante a pesquisa.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE SIGLAS TEXTO	xi
LISTA DE SIGLAS COLETA DE DADOS	xii
RESUMO	xiv
ABSTRACT	xvi

CAPÍTULO I

1 REFERENCIAL TEÓRICO	2
1.1 Introdução	2
1.2 Fisiologia fetal e neonatal na absorção dos minerais	4
1.3 Vitamina D	7
1.4 Estimulação mecânica	8
1.5 Diagnóstico da mudanças da massa óssea	9
1.6 Exames de imagem	12
1.7 Diagnóstico por DXA	14
1.8 O leite humano	17
1.9 O leite das mães de recém-nascidos pré-termo	19
1.10 As deficiências minerais do leite da mãe de recém-nascidos pré-termo	26
1.11 Necessidades nutricionais dos pré-terms	28
1.12 Suplementos para o leite humano	31
1.13 Follow-up disponíveis	37
2 JUSTIFICATIVA	41
3 OBJETIVOS	43
3.1 Objetivo geral	43
3.2 Objetivos específicos	43
4 REFERÊNCIAS	44

CAPÍTULO II

5 PACIENTES E MÉTODOS	61
5.1 Delineamento do estudo	61
5.2 Formação dos grupos	61
5.3 Local e período do estudo	63
5.4 Critérios de inclusão	63
5.5 Critérios de exclusão	64
5.6 Características gerais ao nascimento:	65
5.6.1 Idade gestacional	65
5.6.2 Relação entre peso e idade gestacional	66
5.7 Peso	66
5.8 Relação entre peso e idade gestacional	66
5.9 Comprimento	67
5.10 Perímetro cefálico	67
5.11 Exames laboratoriais	67

5.12 Densitometria óssea.....	68
5.13 Obtenção do leite humano	70
5.14 Uso do suplemento no leite humano	71
5.15 Técnica de alimentação	72
5.16 Coleta de dados.....	72
5.17 Processamento de dados e análise estatística.....	72
5.18 Aspectos éticos	73

CAPÍTULO III

6 ARTIGO ORIGINAL.....	75
-------------------------------	-----------

ANEXOS

Anexo 1 – Antropômetro	103
Anexo 2 – Densitômetro	104
Anexo 3 – Tabela de Controle	105
Anexo 4 – Termo Consentimento Informado	106
Anexo 5 – Termo de Consentimento Informado.....	107

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO II

- Figura 1** - Recém-nascido pré-termo posicionado durante a densitometria óssea 69
- Figura 2**- Encapsulador com algumas cápsulas de FM85[®] prontas 71
-

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO II

Tabela 1- Fórmula do FM85 [®]	62
Tabela 2- Pacientes excluídos durante o estudo	65

CAPÍTULO III

Tabela 1- Dados antropométricos no nascimento e no período do estudo	62
Tabela 2- Volumes ingeridos pelos pré-termos durante o estudo.....	88
Tabela 3- Dados laboratoriais no período do estudo	89
Tabela 4- Dados da desintometria óssea de corpo inteiro no estudo ..	89

LISTA DE SIGLAS TEXTO

CMO	Conteúdo Mineral Ósseo
CPAP	Pressão Expiratória Final Positiva
DMO	Densidade Mineral Óssea
DXA	Densitometria Óssea
FA	Fosfatase Alcalina
HSL-PUCRS	Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade do RS
LH	Leite Humano
PTH	Paratormônio
RN	Recém-Nascido
RS	Rio Grande do Sul
RX	Radiografia
SPA	Fóton-absorção Simples
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE SIGLAS COLETA DE DADOS

% LH	Percentual de Leite Materno
CAF	Cálcio Final
CAI	Cálcio Inicial
CAUF	Cálcio Urinário Final
CAUI	Cálcio Urinário Inicial
CMOF	Concentração Mineral Óssea Final
CMOI	Concentração Mineral Óssea Inicial
COMP	Comprimento de Nascimento
COMPF	Comprimento Final
COMPIN	Comprimento Inicial
FAF	Fosfatase Alcalina Final
FAI	Fosfatase Alcalina Inicial
ID GEST	Idade Gestacional
LUBCHENKO	Curva de Crescimento de Battaglia e Lubchenko
MÉDIAP	Média do Peso
PCF	Perímetro Cefálico Final
PCI	Perímetro Cefálico Inicial
PCN	Perímetro Cefálico de Nascimento
PESOF	Peso Final
PESOI	Peso Inicial
PF	Fósforo Final
PI	Fósforo Inicial

PN	Peso de Nascimento
PPN	Percentual de pre NAN [®]
PUF	Fósforo Urinário Final
PUI	Fósforo Urinário Inicial
SEIOMAT1	Aleitamento Materno
SEIOMAT2	Sem Aleitamento Materno
SEXO 1	Masculino
SEXO 2	Feminino
SUPL	Suplemento
VLH	Volume de Leite Materno
VPN	Volume de pre NAN [®]
VTOT	Volume Total

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso, alimentados com leite humano, tem risco de apresentar deficiências na mineralização óssea e no seu crescimento. A suplementação do leite humano com compostos multinutrientes para a correção destas deficiências tem sido motivo de controvérsias.

OBJETIVO: Avaliar a eficácia de um suplemento para o leite humano (FM85[®] Nestle Nutrition), com uma formulação recentemente modificada, desenvolvida com o propósito de melhorar a mineralização óssea e o crescimento de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso alimentados com leite humano.

MÉTODOS: Foram estudados 19 recém-nascidos pré-termo com menos de 1500 g de peso ao nascimento, durante a internação na UTI-Neonatal do Hospital São Lucas da PUCRS, entre julho de 2006 e janeiro de 2010. Os recém-nascidos foram divididos em dois grupos: o grupo 1 recebeu leite humano acrescido de FM85[®] e o grupo 2 que recebeu leite humano sem FM85[®]. Foram registrados as medidas antropométricas. A mineralização óssea foi avaliada através de densitometria óssea de corpo inteiro com raio X de dupla energia. Durante todo o estudo foram realizados exames laboratoriais de controle como fosfatase alcalina, cálcio, fósforo, cálcio e fósforo urinário.

RESULTADOS: Foram comparados 19 pré-termos que utilizaram leite humano com FM85[®] e 19 que ingeriram apenas leite humano. Os dois grupos não apresentaram diferenças significativas tanto na entrada como no final do estudo em relação a idade gestacional (média 29,7 sem \pm 2,4 versus 29,3 sem \pm 2,05; $p = 0,91$), peso (1.168 g \pm 199 versus 1.178 g \pm 231; $p = 0,73$), comprimento (36,2 cm \pm 3,4 versus 37,6 cm \pm 2,4; $p = 0,81$) e perímetro cefálico (26,1 cm \pm 2,7 versus 26,1 cm \pm 1,9; $p = 1,0$). O conteúdo mineral ósseo (5,49 \pm 3,65 g

versus $4,34 \pm 2,98$ g; $0,39$; $p = 0,39$) e o conteúdo mineral ósseo corrigido pelo peso ($4,54 \pm 2,76$ g versus $3,40 \pm 2,14$; $p = 0,23$) bem como o total do leite humano ingerido e o tempo de internação foram semelhantes nos dois grupos. O volume percentual de leite humano ingerido, e tempo de internação também foram semelhantes entre os dois grupos no momento da alta.

Não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação ao cálcio e fósforo sérico, assim como ao cálcio e fósforo urinário. A fosfatase alcalina foi mais elevada no grupo que não utilizou o suplemento FM85[®] (720 ± 465 UI versus 391 ± 177 UI; $p = 0,007$).

O conteúdo mineral ósseo foi maior no grupo FM85[®] no final do estudo ($10,39 \pm 4,71$ g versus $6,19 \pm 3,23$ g; $p = 0,003$). Da mesma forma, a concentração mineral óssea/Kg do grupo FM85[®] foi maior que a do grupo do leite humano suplementado ($5,29 \pm 2,5$ g/Kg versus $3,17 \pm 1,6$ g/Kg; $p = 0,005$).

CONCLUSÕES: Nossos dados sugerem que a suplementação do leite humano com FM85[®] leva a uma melhora da mineralização óssea dos recém nascidos pré-termos de muito baixo peso

PALAVRAS-CHAVE: leite humano, suplementação do leite humano, densitometria óssea em recém- nascidos pré-termo, mineralização óssea em pré-termos.

ABSTRACT

BACKGROUND: Preterm babies with very low birth weight fed human milk have high risk for insufficient bone mineralization and grow to deficiency. The addition of multinutrient supplement to correct these human milk deficiencies has been controversial.

OBJECTIVE: to evaluate the efficacy of a multinutrient supplement added to the human milk (FM85™ Nestle Nutrition), with a new modified formula, developed to increase the bone mineralization and growth of preterm with very low birth weight fed human milk.

METHODS: Between July 2006 and January 2010, the newborns with birth weight less than 1,500g admitted to the Neonatal Intensive care Unit at Hospital Sao Lucas, PUCRS were included in the study, being divided in two groups: Group 1- received human milk plus FM85™; Group 2- receiving just human milk. The anthropometric data were evaluated. The bone mineralization was estimated through the total body bone densitometry with double energy xRay. During all study period, some laboratorial analyses were evaluated, such as: serum levels of alkaline phosphate, calcium and phosphorus, as well as urinary calcium and phosphorus.

RESULTS: 19 preterm babies receiving human milk plus FM85™ who completed the study protocol were compared with 19 that received just human milk. The two groups did not show any differences regarding gestational age (29,7 sem ± 2,4 versus 29,3 sem ± 2,1; $p = 0,91$), weight (1.168 g ± 199 versus 1.178 g ± 231; $p = 0,73$), height (36,2 cm ± 3,4 versus 37,6 cm ± 2,4 cm; $p = 0,81$) and cephalic perimeter (26,1 cm ± 2,7 versus 26,1 cm ± 1,9; $p = 1,0$), as well as bone mineral content (5,49 ± 3,65 g versus 4,34 ± 2,98 g; $p = 0,39$) and bone mineral content adjusted for body weight (4,54 ±,76 g versus 3,40 ± 2,14; $p = 0,23$) and bone mineral content adjusted for body weight . The volume and percentage of ingested human milk as well as the

length of hospital stay was similar in both groups at the Neonatal Intensive care Unit discharge.

There were no differences between the two groups as far as calcium and phosphorus serum levels, as well as calcium and phosphorus urinary levels. The alkaline phosphatase serum levels was higher in newborns receiving human milk plus FM85™ (720 ± 465 versus 391 ± 177; $p= 0.007$).

The bone mineral content was significantly higher in newborns receiving HM plus FM85™ (10.39 ± 4.71 g versus 6.19 ± 3.23 g; $p = 0,003$). Likewise, the bone mineral content / kg was significantly higher in newborns receiving human milk plus FM85™ (5,29 ± 2,5 g/Kg versus 3,17 ± 1,6 g/Kg; $p =0,005$).

CONCLUSIONS: Our data suggest that supplementation of human milk with FM85™ improves bone mineralization of the very low birth weight preterms.

KEY WORDS: human milk, human milk supplementation, very low birth weight, preterm, bone mineralization.

CAPÍTULO I

1 REFERENCIAL TEÓRICO

2 JUSTIFICATIVA

3 OBJETIVOS

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Introdução

O aumento do conhecimento sobre as doenças neonatais, a dedicação de enfermagem, os equipamentos de suporte, como ventiladores mais apropriados, métodos diagnósticos mais sensíveis, a introdução do corticóide antenatal e, posteriormente, do surfactante exógeno, sistemas de monitorização, técnicas cirúrgicas realizadas por especialistas treinados, e a própria experiência adquirida com os casos anteriores, fez com que os índices de sobrevivência de prematuros fossem melhorando cada vez mais, para aqueles nascidos abaixo de 1500 g inicialmente, e a seguir inclusive para os neonatos menores de 1000 g, denominados recém-nascidos pré-termo extremos.¹ Isto trouxe junto um novo desafio: a nutrição para estes recém-nascidos, um dos temas de maior debate dentro da neonatologia moderna.

Entre os vários problemas metabólico-nutricionais dos pré-termos de muito baixo peso está a dramática modificação fisiológica da

formação óssea. Tem sido estabelecido que o acréscimo fetal de cálcio e fosfato durante o último trimestre de gestação é de aproximadamente 20 g e 10 g respectivamente, e representa índices de ganho de 100-120 mg/Kg/dia para o cálcio e 50-65 mg/Kg/dia para o fosfato.^{2,3} Para muitos outros nutrientes é muito difícil derivar recomendações através de estudos metodologicamente estabelecidos para definir necessidades requeridas (análises fatoriais, informações sobre o balanço dos nutrientes, estudos controlados e dados epidemiológicos) pois até pouco tempo estes dados não existiam. O Comitê de Nutrição da Sociedade Canadense de Pediatria, em 1981, teve de encontrar pontos de referência baseando-se no peso de nascimento e idade pós-natal, categorizando os recém-nascidos pré-termo em duas faixas de peso (abaixo de 1000 g e 1000 g ou mais) e três categorias de idade (nascimento aos 7 dias, ou “período de transição”; estabilização até a alta hospitalar ou “período de crescimento estável”; e o período de 1 ano após a alta.⁴

No processo de crescimento e desenvolvimento está a síntese da matriz orgânica do osso através dos osteoblastos; é quando ocorre a deposição de sais de cálcio e fosfato. Salle et al foram capazes de acompanhar o crescimento trabecular e a espessura do fêmur dos fetos a partir de 16 semanas de gestação, demonstrando uma alta capacidade de formação óssea, em torno de 240 vezes mais rápida nos fetos intrauterino do que nas crianças maiores de 18 meses.⁵ Ao ocorrer o nascimento de um recém-nascido pré-termo no período de maior deposição óssea, é perdida a oportunidade de agregar a maior

quantidade de minerais, podendo desenvolver neste pré-termo desde um estado de hipomineralização, definido como osteopenia da prematuridade, até alterações mais intensas, caracterizando um quadro de raquitismo da prematuridade.⁶ Vários estudos mostraram que estes pré-termos, quando fizeram uso de leite materno (LH) exclusivo, não conseguiram manter a mineralização óssea que teriam, se ainda estivessem em gestação.^{7,8,9,10} Mesmo que se inicie precocemente o LH ou fórmula para pré-termo, não se consegue manter a mineralização desejada no pré-termo. A frequência da doença mineral óssea é maior em pré-termos com peso abaixo de 1000 g, ocorrendo em cerca de 50% dos casos, e, naqueles com peso inferior a 1500 g, cerca de 30% dos casos.¹¹

1.2 Fisiologia fetal e neonatal na absorção dos minerais

A absorção do cálcio é o fator determinante da sua retenção, e, conseqüentemente, do seu conteúdo corporal. A absorção do cálcio ocorre no intestino delgado através de processo ativo e passivo, e é influenciada pela vitamina D, essencial para a absorção ativa, envolvendo carreadores protéicos. A quantidade registrada de absorção de cálcio no recém-nascido (RN) é de aproximadamente 60% do que é ofertado. Os pré-termos sofrem de uma diminuição de acréscimo de cálcio no organismo por diminuição de oferta, mas também por dificuldades absorptivas do intestino delgado.² O cálcio sérico pode se

apresentar ligado a proteínas cerca de 40%, como complexo ligado com lactato, bicarbonato e citrato em torno de 10% e como cálcio ionizado cerca de 50%. As concentrações de cálcio total e ionizado no sangue são usualmente concordantes mas nem sempre isto acontece. O cálcio ionizado é a única fração fisiologicamente efetiva, mas em pré-termos não está bem definido o valor de referência, como para RN maiores e adultos, pois não se pode garantir um ponto de corte seguro.¹²

Em situações normais existe um equilíbrio entre o que é absorvido no intestino e o que é eliminado de cálcio pela urina. Ao contrário do que ocorre nos adultos, nem todo o cálcio que é filtrado no rim é reabsorvido, principalmente nos pré-termos. O local principal de reabsorção de cálcio no rim é a zona dos túbulos e a alça de Henle. Esta reabsorção de cálcio no rim é aumentada pela $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.²

O fósforo também tem absorção intestinal, a nível de jejuno através de difusão ativa e passiva. A vitamina D e o paratormônio (PTH) podem estimular a absorção de fósforo, embora a absorção de fósforo seja absolutamente independente da ingestão da vitamina D. A absorção depende basicamente do tipo de leite ingerido, com percentuais que variam de 80 a 90% do ofertado.

Como a absorção intestinal é altamente eficiente e não regulada, a excreção por via renal desempenha um importante papel na manutenção do balanço do fósforo, onde o PTH regula a função de excreção através de seu efeito fosfatúrico.

O PTH aumenta os níveis de cálcio sérico diretamente, por aumentar a reabsorção óssea e por reabsorção renal, e indiretamente, pelo estímulo na produção de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, com isso, aumentando a absorção intestinal de cálcio. O PTH também diminui a concentração dos níveis séricos de fósforo, através de sua propriedade fosfatúrica a nível do túbulo proximal como já foi citado anteriormente. A liberação do PTH depende de um receptor cálcio-sensível, localizado na glândula paratireóide, que regula a liberação do hormônio conforme a concentração do cálcio sérico, o qual vai estimular para mais ou para menos a produção de PTH.¹²

Um outro hormônio que faz parte deste intrincado conjunto de ganho e perda de minerais, principalmente do metabolismo cálcio-fósforo é a calcitonina, que é um aminoácido secretado pelas células parafoliculares da glândula tireóide, embora seja secretada também em outros tecidos, mas em menor quantidade. Seus efeitos são independentes da ação do PTH e da vitamina D, e seu principal efeito é o de diminuir a reabsorção dos osteoclastos ósseos e a liberação do cálcio e fósforo dos ossos, além de possuir efeitos calciúrico e fosfatúrico. Conseqüentemente seu efeito global é o de diminuir os níveis séricos de cálcio e fósforo.¹² A sua regulação vai depender também da concentração sanguínea do cálcio: a calcitonina aumenta quando o cálcio sérico aumenta e diminui quando o cálcio sérico diminui. Especificamente nos pré-termos, a calcitonina costuma ter

níveis mais elevados do que nos RN a termo, mas diminui seus níveis quando os pré-termos estão hipocalcêmicos.

1.3 Vitamina D

Não há consenso na literatura de que a vitamina D seja importante para a mineralização óssea, mesmo em bebês pré-termos com menos de 28 semanas de gestação, embora sua hidroxilação seja completa já a partir da 24 semana de gestação.^{2,13}

A vitamina D é sintetizada na pele após exposição ao sol. A vitamina D₃ (calciferol) é absorvida no duodeno e jejuno, a partir de fontes dietéticas (de origem animal). A vitamina D₂ (ergocalciferol) é originada de vegetais. O metabolismo da vitamina D₂ não diverge muito da vitamina D₃. Independente de sua origem, a vitamina D é transportada para o fígado, onde é convertida em 25-hidroxi-vitaminaD₃, e subsequentemente direcionadas para os rins, onde é convertida, no metabólito ativo 1,25(OH)₂D₃ (calcitrol), que se ligará a um receptor esteróide, agindo no intestino aumentando a absorção de cálcio.

Nos pré-termos extremos, uma espécie de resistência ao 1,25(OH)₂D₃ parece existir, e teoricamente pode predispor a hipocalcemia. Apesar de algumas controvérsias, particularmente na Europa, é sugerido a administração diária de 200 a 1600 UI de vitamina D.¹⁴

1.4 Estimulação mecânica

É sabido por todos, inclusive pelas próprias gestantes, que o feto vai aumentando a sua mobilidade intraútero conforme os meses de gestação, mas além de simples movimentação como sinal de vitalidade, esta atividade do feto, assim como nas crianças maiores e adultos, influencia na formação óssea. Por outro lado, a inatividade leva a reabsorção óssea.¹⁵ Isto tem importância para os pré-termos durante as primeiras semanas de vida, quando estão na incubadora, e não conseguem dar os tradicionais “chutes” contra a resistência da parede uterina, pois os seus movimentos usualmente ocorrem sem resistência externa. Os pré-termos são manipulados através do tato com muita delicadeza, pelos médicos e enfermeiras, para reduzir o “stress”, além de ficarem menos ativos ainda quando utilizam drogas sedativas para redução da dor, o que acaba por agravar a redução da atividade dos pré-termos.²

Dados relevantes foram apresentados por dois estudos comparando a mineralização óssea em pré-termos que mantinham uma rotina de atividade por 5 a 10 minutos diários, com pré-termos em atividade passiva. Foram realizados controles através de amostras laboratoriais como fosfatase alcalina (FA), cálcio e fósforo séricos, cálcio, fósforo e creatinina urinários, e densitometria óssea (DXA), nos dois grupos. Observou-se um ganho da mineralização óssea, comprimento do braço, peso corporal e de massa corporal de gordura nos bebês “exercitados”.^{16,17} É uma visão nova destes aspectos de

estimulação mecânica sobre uma melhor mineralização óssea, e algumas Unidade de Terapia Intensiva (UTI) neonatal estão mais atentas a este problema, organizando programas direcionados a uma maior estimulação mecânica, pelas equipes de enfermagem e de fisioterapia.¹⁸ No nosso meio, em Porto Alegre, Rio Grande do Sul (RS), foi realizado um estudo comparando a mineralização óssea e o crescimento utilizando estimulação motora por 15 minutos por dia em um grupo de 15 pré-termos e um grupo controle de 14 pré-termos, evidenciando uma maior mineralização óssea através de estudo com (DXA), maior ganho de peso e de gordura do que no grupo controle.¹⁹

1.5 Diagnóstico da mudanças da massa óssea

As manifestações clínicas vão desde a desmineralização óssea, osteopenia até o raquitismo (retardo do crescimento, crânio em bola de “ping-pong”, edema das junções costochondrais e alargamento das articulações coxo-femorais) podendo ocorrer até fraturas.

O fator predisponente principal do raquitismo neonatal é uma suplementação inadequada de cálcio e fósforo, e o quadro pode ser amenizado através da administração destes minerais. Conforme alguns autores, a incidência de raquitismo em pré-termos alimentados exclusivamente com leite humano (LH) é cerca de 40%, em contraste com aqueles suplementados com cálcio e fósforo com cerca de 16% de raquitismo.²⁰

O raquitismo usualmente aparece entre a 6ª e 12ª semana pós-natal. Antes da administração de leites artificiais “próprios” para pré-termos, com altos teores de minerais, eram detectadas em torno de 24% de fraturas em pré-termos de muito baixo peso. O número de fraturas variava de 1 a 15, principalmente observadas na caixa torácica e nas extremidades, e a suspeita clínica ocorre em apenas 16% dos casos. Pode ocorrer insuficiência respiratória tardia causada pela diminuição da ossificação das costelas o que poderia ser a causa desta deficiência respiratória.

Os exames de laboratório em geral mostram normalidade de cálcio sérico e diminuição do fósforo sérico, e aumento da Fosfatase Alcalina (FA). A excreção de fósforo pode estar diminuída ou ausente, enquanto que a excreção urinária de cálcio aumenta conforme os níveis séricos de fósforo diminuem.

O resultado da FA tem trazido vários artigos em discordância quanto a sua utilidade no diagnóstico da hipomineralização dos pré-termos. A mineralização óssea é o resultado dos osteoblastos formando matrizes vesiculares. A FA está localizada na membrana da vesícula, e transporta fosfato para dentro da vesícula. O cálcio atravessa difusamente através desta membrana matricial, e junto com o fosfato, formam a cristalização do produto. Quando a mineralização for suficiente, as vesículas rompem e a FA é liberada. Portanto, a FA pode ser relegada como indicadora de processo de cristalização efetiva, onde a FA seria um preditor negativo para osteopenia. Também ficou

demonstrado que com altos níveis de FA poderia ser um sinal de deficiência de fósforo na mineralização óssea.

Um trabalho realizado por Backström MC et al, tentando através da dosagem sanguínea de fosfato inorgânico e da atividade sérica total de FA, identificar as crianças com deficiência em sua mineralização, comparando com a Densitometria Óssea (DXA).²¹ O resultado foi positivo para uma FA sérica com níveis maiores de 900 mg.

Assim também, outro estudo realizado por Lucas em 1989, estudando 857 RN pré-termo, demonstrou que altos níveis de FA no plasma (1200 UI) estavam independentemente relacionados a um crescimento lento no período neonatal.²² No Reino Unido, em 1993, Aiken CGA et al, também demonstrou a utilidade da dosagem da FA para auxílio diagnóstico de baixa mineralização dos pré-termos, embora dois pré-termos com raquitismo comprovado por DXA tivessem valores normais de FA.²³

A utilização da dosagem de FA no diagnóstico da baixa mineralização óssea tem deixado algumas dúvidas quanto a sua sensibilidade, desde o estudo inicial de Kovar et al em 1982 que estudou 5 pré-termos, em que quatro atingiram níveis maiores de 1200 UI e tinham alterações radiológicas compatíveis com raquitismo.²⁴ Faerk J et al realizou um levantamento das dosagens semanais de FA comparada com a DXA medida com 41 semanas de vida (a termo) em 108 pré-termos, e evidenciou que a FA e o fosfato não tem indicação de uso em prever a mineralização óssea dos pré-termos.²⁵ Um

aumento no nível sérico de FA faz com que seja possível transportar mais fosfato para dentro das vesículas, isto se houver disponibilidade de fosfato.

Segundo o estudo de Ryan et al, a FA não deve ser utilizada como exame de grande acurácia de deficiência da mineralização óssea dos pré-termos, pois a atividade da FA é a de um marcador de “turnover” ósseo, e não da concentração mineral propriamente dita.²⁶

1.6 Exames de imagem

Na investigação da osteopenia ou raquitismo do RN pré-termo, os exames radiológicos comuns, não nos dão a acurácia necessária para o diagnóstico da deficiência na mineralização óssea. No entanto, podem identificar fraturas. Por outro lado uma radiografia (RX) do pulso, realizado em torno de 6 a 8 semanas de vida, pode ser útil para o diagnóstico do raquitismo. Os exames radiológicos devem ser examinados com muito cuidado pois pode haver pequenas fraturas lineares, que podem passar despercebidas.²⁷ Segundo Trindade, em seu estudo de revisão sobre os minerais na alimentação dos pré-termos extremos, o diagnóstico radiológico é impreciso e depende da duração e da gravidade da deficiência mineral, portanto de pouca utilidade na prática diária.³

A DXA tem sido amplamente citada e utilizada como exame preferencial para avaliar o acréscimo mineral nos pré-termos. Apesar

da grande vantagem sobre a ultrassonometria em termos de sensibilidade e reproducibilidade, a DXA não mostra os limites exatos nos exames longitudinais por causa da dose cumulativa da radiação, além das dificuldades de se remover alguns pré-termos para fora das Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) neonatais.²⁸ O raio da DXA pode não ser adequado para um recém-nascido (RN) que está crescendo. A ultrassonometria óssea mede a velocidade do som através do osso no sentido de investigar a situação do momento, da mineralização óssea, mas poucos estudos foram para registro das medidas longitudinais. Outro aspecto importante é que a ultrassonometria óssea é profissional dependente, e relacionada a habilidade e treinamento de quem executa o exame, sendo desejável portanto aguardar mais estudos para indicar este exame para um diagnóstico mais definitivo de desmineralização de pré-termos.²⁹

Um outro método usado para medir a concentração mineral óssea (CMO) é o SPA (fóton-absorção simples). No entanto, este método é limitado somente a uma região do esqueleto, ao nível do úmero. Foi realizado um estudo por Venkataraman et al, comparando os resultados do SPA com a DXA, através da medida do CMO no terço distal do rádio.³⁰ A DXA proporcionou um resultado reproduzível e convincente para a determinação da composição corporal mineral dos RN.

O SPA tem valor limitado, pois apenas um único local é avaliado, quer seja no meio do úmero ou no terço distal do rádio, e o desenvolvimento ósseo da criança não é homogêneo, podendo haver

diferenças de mineralização em determinadas partes do esqueleto num mesmo momento, o que limita a avaliação através de estudos regionais.^{31,32}

1.7 Diagnóstico por DXA

A DXA foi introduzida comercialmente em 1987, e se tornou-se extensamente utilizada e clinicamente útil na avaliação e manejo das doenças ósseas dos adultos. Sua utilização na população pediátrica aumentou rapidamente nos últimos anos. Sob a perspectiva dos radiologistas, a DXA é um número mas também um diagnóstico, pois o resultado do exame deve avaliar o estudo os aspectos relevantes de cada paciente, como o sexo, etnia, altura, peso, composição corporal e maturidade fisiológica.³³

Segundo citação em um artigo publicado por Tönz O e Schubiger G, já em 1912 Finkelstein e em 1919 Yllpoe colocavam em dúvida a capacidade do LH suprir todas as necessidades nutricionais dos pré-termos.³⁴ Nesta época a deficiência de vitamina D era altamente prevalente. O uso com sucesso da vitamina D iniciou na década seguinte e alguns poucos registros relativos a doença metabólica óssea da prematuridade foram publicados somente a partir de 1960. Agora esta entidade tem sido reconhecida com o nascimento freqüente de pré-termos com peso menor de 1500 g. Atualmente o método de melhor precisão para medir o CMO, no estudo destes pré-termos, é a

DXA, método que vem sendo utilizado em vários centros do mundo.³⁵⁻³⁹ A investigação “clássica” era baseada em dados antropométricos, raio-X e análise bioquímica sérica: cálcio, fósforo, FA, PTH, metabólitos da vitamina D, cálcio e fósforo na urina. Estes dados apresentavam informações fragmentadas. A DXA trouxe um novo nível de informação que a tornou o método de escolha para a medida da CMO em crianças. É um método de investigação ideal para os pré-termos por não ser invasivo, ser seguro, preciso (baixo coeficiente de variação para medidas repetidas em um curto período de tempo) e fácil de ser realizado.⁴⁰

Foram realizados estudos em RN a termo, pré-termos e porcos recém-nascidos, para testar se a quantidade de gordura presente poderia interferir no resultado da DXA, onde os pré-termos poderiam ter seus valores superestimados. A conclusão de dois estudos foi que a DXA pode ser usada em pesquisas e na prática diária.^{41,42} Os instrumentos atuais podem também identificar tecidos delicados e categorizá-los como parte da massa de gordura. Portanto, a DXA passou a ser de grande interesse para medir estes compartimentos também.⁴³ Brailon PM et al, utilizando um densitômetro Hologic QDR 10000, comparou pequenas quantidades de hydroxyapatita, entre 0,5 e 4 g, com seis fêmures de pré-termos natimortos, encontrando boa precisão na medida do mineral. Houve neste estudo um valor superestimado de apenas 7%.³⁷

O exame de DXA é realizado decúbito dorsal retilíneo no local de interesse. Assim que a área óssea for medida, são calculados o conteúdo mineral, expresso como CMO (gramas de hydroxyapatita) e a densidade mineral óssea (DMO) (gramas/cm² hydroxyapatita). A massa de gordura (g), a massa magra (g) e o peso total também são medidos. Não é necessário nenhum preparo especial do paciente; segundo Koo et al, que testou a DXA em porcos recém-nascidos e depois em crianças de 1 a 350 dias de vida, demonstrou não haver interferência no resultado do exame com o uso de lençóis de algodão, fraldas ou posição (supina, prona, lateral), presença de pequenos objetos não metálicos.³⁹ Por outro lado, a movimentação ou objetos metálicos modificam o resultado. Muitas vezes, a maior dificuldade na realização da DXA é a condição do pré-termo, que às vezes não pode ser deslocado para fora da UTI neonatal, mas em alguns centros tem sido utilizado equipamentos portáteis, que teriam resultados confiáveis e portanto poderiam auxiliar em muito a investigação da mineralização óssea nos pré-termos que estivessem em ventilação mecânica, por exemplo.^{44,45}

A DXA, em geral, é realizada no corpo inteiro, com um tubo de RX sendo o emissor da fonte de fótons, resultando em um fluxo de fóton mil vezes superior, com melhor poder de detecção e, portanto, melhor precisão. O princípio básico de aquisição de dados da DXA está na atenuação sofrida pelos RX ao atravessar os diferentes tecidos de um corpo (osso e tecido mole). Os dois tipos de energia padronizados nesses estudos, possibilitam a diferenciação entre os

vários tecidos corporais: a baixa energia de fótons penetra somente em tecidos moles que envolvem o osso, enquanto que os fótons de alta energia penetram em ambos (tecidos moles e osso). Um detector passa pelo paciente, registrando a variação de níveis de RX que são absorvidos pelas estruturas anatômicas do paciente, medindo os fótons que saem da região de interesse e enviando os dados para um computador que gera uma imagem do corpo em “pinpoint pixels”, que podem ser contados, dividindo o organismo em conteúdo mineral, massa gorda e massa magra (isenta de gordura). No compartimento ósseo, o método é capaz de determinar a CMO contida em uma determinada projeção do osso. Os valores resultantes são convertidos em medidas de massa do mineral com o uso de materiais de calibração e os resultados são expressos como CMO em gramas. Dividindo este conteúdo mineral pela área óssea projetada do local analisado, obtém-se a DMO, (g/cm²).⁴⁶ A dose absorvida é extremamente baixa, e muitos recém-nascidos podem realizar o exame com uma imobilização gentil.

1.8 O leite humano

O LH é um fluído complexo que simultaneamente provê nutrientes e componentes bioativos que facilitam as modificações adaptativas e funcionais requeridas para uma transição ótima da vida intrauterina para a extrauterina. Os componentes do LH protegem ativamente o

recém-nascido das infecções e facilita o estabelecimento da microbiota, que vai ativar o sistema imune intestinal.²²

Uma intrincada mistura de proteínas bioativas, lipídios, e carboidratos estão presentes no LH, e são estímulos importantes para o desenvolvimento intestinal. No entanto, as informações sobre os mecanismos fundamentais do crescimento pós-natal de recém-nascidos saudáveis são limitadas. Está presente no LH, além do que já foi citado, uma mistura de proteínas (caseína e proteína do soro do leite) e peptídeos. Muitas proteínas são únicas no leite e são sintetizados nas glândulas mamárias, embora algumas sejam retiradas da circulação materna, incluindo a sero-albumina e o fator de crescimento “insulina-like”.⁴⁷ Ocorre uma grande modificação no conteúdo e na qualidade das proteínas durante o curso da lactação, pelas necessidades do desenvolvimento do recém-nascido, como por exemplo o colostro, que é rico em proteínas do soro do leite, e rico em fatores do crescimento e proteínas imunoprotetoras, incluindo IgA, lactoferrina e lisozima. Conforme a lactação evolui, a constituição do LH vai se modificando, resultando numa relação de caseína/proteína do soro de 50/50.⁴⁸

Do ponto de vista nutricional, o LH, por ser o alimento natural do ser humano e por ter várias características imunológicas protetoras para o RN, vem sendo utilizado e recomendado como alimento exclusivo para os bebês até os 6 meses de idade.^{49,50} Após este período, a complementação com alimentos ricos em ferro, vitaminas e outros nutrientes são necessários.⁵¹

Em 1948, a Academia Americana de Pediatria publicou seu primeiro manual recomendando que as mães amamentassem seus filhos. Apesar de não ser impedimento o uso do LH para os pré-termos, as dificuldades estão na sua incapacidade de sucção e deglutição, próprias da sua imaturidade. O reflexo de sucção aparece com 23 semanas de vida, mas a capacidade de coordenar a sucção com a deglutição surge apenas a partir das 34 semanas de gestação.⁵² É sugerido que para os pré-termos o leite seja ordenhado e administrado por sonda naso/orogástrica.

Um aspecto importante no aproveitamento do LH da própria mãe para os pré-termos, é a ligação afetiva que se reforça e que funciona também como estímulo na continuidade na produção do leite pelo simples contato com o bebê.

Infelizmente nem sempre foi assim, pois nos anos 70, a necessidade das mulheres trabalharem fora de casa e a inexistência dos alojamentos conjuntos, com horários rígidos de amamentação, causou uma diminuição do uso do LH.⁵³ Particularmente nos países em desenvolvimento, com esta diminuição da amamentação a ocorrência da doença diarréica e os óbitos aumentaram.⁵⁴

1.9 O leite das mães de recém-nascidos pré-termo

O leite humano (LH), a princípio, é produzido para um RN normal, num volume diário de 750 a 1.000 ml.⁵⁴ O LH normal seria a

melhor escolha para um recém-nascido pré-termo? A partir destas recomendações e alguns questionamentos, maior atenção passou a ser dada na procura do leite ideal para os pré-termos de muito baixo peso.

Mais recentemente, foi realizado um estudo em pré-termos extremos (abaixo de 30 semanas de gestação) em que estes pré-termos foram randomizados para receber LH doado e pasteurizado ou fórmula específica para pré-termos para aqueles bebês que as mães não tinham leite próprio, comparando a morbidade entre os dois grupos. Não foi observado diferença de qualquer evento infeccioso (sepsis precoce, meningite, infecção urinária, enterocolite necrosante), mas por outro lado, os pré-termos que receberam o leite doado tiveram uma velocidade menor de crescimento do que os que receberam fórmula.⁵⁵

O leite da própria mãe para o RN pré-termo que requer hospitalização em UTIN, representa a melhor opção de alimentação para estas crianças. O leite destas mães possui uma taxa mais alta de proteína, gordura, energia, sódio e micronutrientes. A concentração de imunoglobulina A, lisozima, lactoferrina, macrófagos, linfócitos e neutrófilos é significativamente maior que no colostro das mães dos recém-nascidos normais.

Os benefícios do uso do leite da própria mãe levou os clínicos a reconsiderar o uso do LH doado como alternativa quando o leite da própria mãe não é obtido. A preocupação sobre a transmissão de agentes infecciosos através do LH levou a obrigatoriedade da pasteurização do leite da doadora. O processo comum de

pasteurização, Holder pasteurização, é realizado com o aquecimento do leite da doadora nos bancos de LH. O processo comum de pasteurização (Holder) é realizado com o leite doado até 62,5° C por 30 minutos.⁵⁶

No leite produzidos pelas mães dos recém-nascidos pré-termos, a proteína, o sódio, o potássio, os cloretos, e a concentração de cálcio é muito maior durante a lactação precoce, mas diminui progressivamente durante as 4 semanas pós-parto. Exceto pela proteína, que é 10 a 20% maior no leite das mães dos recém-nascidos pré-termos, as concentrações dos nutrientes mensuráveis (sódio, potássio, cloreto, cálcio, fósforo e magnésio) são similares entre as mães dos recém-nascidos pré-termos em comparação com o leite de mães de RN a termo, conforme as semanas vão passando. A exceção se observa na quantidade de sódio que é maior nos bebês pré-termo e nos de baixo peso, em relação aos apropriados para o peso, e os autores sugerem que talvez isto ocorra para um melhor desenvolvimento dos pré-termo com baixo peso.⁵⁷

A explicação para as diferenças entre os grupos de LH dos bebês pré-termo e os normais não se conhece. Mães que dão a luz a pré-termos retiram o seu leite manualmente ou mecanicamente, enquanto que mães de RN a termo geralmente amamentam diretamente seus filhos. Esta diferença de processo poderia ser um determinante importante no volume e sua composição.^{58,59} Atkinson encontrou concentrações elevadas de nitrogênio na coleta de 24 horas de 6 mães

de recém-nascido a termo. No entanto uma correlação inversa entre concentração de nitrogênio e volume diário foi encontrado entre o leite das mães de RN a termo e pré-termos, não sendo identificadas diferenças de volume diário entre os grupos de idades gestacionais diferentes.⁶⁰

A composição do LH varia de mãe para mãe, entre o começo e o final da amamentação, e como já foi citado, entre o leite obtido por sucção reflexa e o leite artificialmente retirado do seio materno. A maioria dos leites administrados aos pré-termos vem de um “pool” de leites doados depois de alguns dias, sem que se leve em conta as necessidades dos pré-termos.⁶¹

Em alguns centros tem sido desenvolvidos procedimentos analíticos sofisticados para analisar o conteúdo dos nutrientes do leite humano mas isto requer equipamento especial como um analisador infravermelho. A finalidade é corrigir as deficiências do leite examinado. Uma outra abordagem para alterar os nutrientes do leite dos pré-termo é a de descartar o leite inicial de cada retirada da mãe do pré-termo para prover um leite de maior densidade energética.⁶² Segundo alguns autores, o conteúdo lipídico aumenta do início para o final da amamentação (após 3 minutos).^{63,64} O leite inicial é mais liquefeito, rico em lactose, com um teor mais baixo em gordura e proteína. As pesquisas tem focado os nutrientes que estão presentes no leite na segunda fase da amamentação.

Apesar de muitos estudos sobre a nutrição dos RN nos últimos 50 anos, persistem controvérsias sobre a prática da alimentação com LH.⁶⁵ Alguns autores preconizam volumes “altos” para os pré-termos nos primeiros dias, em torno de 150 ml/kg/dia no 1º dia e 200 ml/Kg/dia já no 2º dia de vida, com a idéia de obter um ganho rápido de peso.⁶⁶ Num outro estudo com 59 recém-nascidos pré-termos, foram utilizados ainda volumes maiores (250 ml/Kg/dia) com ganho de peso semelhante ao da vida intrauterina, não tendo sido observadas complicações.⁶⁷

A preocupação com o volume de leite administrado aos pré-termos está na razão direta das necessidades calóricas diárias, aproximadamente 120 a 140 kcal/Kg/dia com 2 a 3 semanas de vida. Para reserva calórica e síntese são requeridos 5 a 6 kcal, fazendo aumentar a manutenção calórica de 50 para 75 kcal/Kg.²⁴ Nos estudos de Parish H e Bathia J, a velocidade de infusão, em “bolus” ou infusão contínua, não parece aumentar as complicações digestivas nos pré-termos.⁶⁸ A tendência é a de iniciar o mais precoce possível mesmo que sejam pequenos volumes, nos bebês estáveis, a chamada dieta trófica, com 10 a 20 ml/mamada, trazendo como vantagens a promoção da motilidade intestinal, melhor tolerância alimentar, redução da incidência de sepse e indução da atividade da lactase.⁶⁹ Estes aspectos ainda não estão completamente confirmadas, e merecem maiores estudos.

Quando se fala da necessidade de se alimentar um pré-termo com LH, além das características de digestibilidade, devemos lembrar a fragilidade destas crianças e do risco de adquirirem infecções pelo seu estado imunitário. Os RN já tem por natureza uma tendência maior de adquirir enterocolite necrosante pela imaturidade de seu sistema digestivo, mas aqueles que recebem LH tem menor risco de ter enterocolite necrosante, diarreia e infecções do trato urinário, e necessitam menos antibioticoterapia, comparados com aqueles que recebem fórmula.⁶⁹ Quando a dieta prévia é com LH e ocorre enterocolite, parece ser menos severa e haver incidência menor de perfuração intestinal.⁷⁰

Alguns estudos anedóticos, sugerem o uso de imunoglobulinas como efeito positivo na prevenção da enterocolite, mas em um trabalho publicado por Eibl et al, o autor sugere uma capacidade de prevenção e profilaxia na incidência enterocolite nos pré-termos de muito baixo peso com o uso de IgA-IgG por via oral.⁷¹ É fundamental lembrar que existe um aumento da incidência de enterocolite necrosante com o uso de fórmulas artificiais. Na ingesta exclusiva de fórmula láctea, a doença se apresenta numa incidência 6 a 10 vezes maior que nos pré-termos que usam LH. Na Inglaterra, num estudo randomizado de Lucas A e Cole TJ em 926 pré-termos, observou-se um aumento de 51 casos de enterocolite necrosante e mortalidade de 26% dos casos.⁷² Em pacientes com uso exclusivo de fórmula, confirmou-se uma incidência 6 a 10 vezes mais comum do que nos pré-termos que utilizaram LH exclusivamente. Com a queda do uso de LH

nas UTIs neonatais Britânicas, estima-se que houve 500 casos extra de enterocolite necrosante por ano.⁷²

Um aspecto extremamente importante é o desempenho neuropsicomotor destes pré-termos no futuro, e também neste ponto, o consumo de LH pelos pré-termos favorecem o seu desenvolvimento cognitivo. Em um estudo recente desenvolvido por Isaacs et al, realizado em crianças que foram RN pré-termo, realizaram um cálculo da quantidade de LH utilizado no período neonatal, e encontraram como resultado que o LH promove o desenvolvimento cerebral, particularmente na substância branca em meninos, não mostrando diferença nas meninas. Os autores deste estudo concluem que este efeito seletivo está de acordo com as evidências animais e humanas em relação aos efeitos no gênero quando a dieta é precoce.⁷³ Outros autores sugerem que as crianças alimentadas com LH tem escores de testes cognitivos mais altos, mas estes poderiam estar relacionados a variáveis de confusão, como o estado socioeconômico ou educação materna.⁷⁴ Os efeitos do LH em comparação as fórmulas no desempenho intelectual nas crianças a termo provavelmente é pequeno ou insignificante.

Já um estudo de Carlo Agostini e outros autores, demonstram que os pré-termos de muito baixo peso, mostram melhor desempenho em termos de quociente de inteligência (QI) em relação aos RN a termo, quando ambos tiverem recebido LH, e também um achado de 5.1 pontos para os pré-termos que receberam LH, e 2.6 pontos para

aqueles que receberam fórmula, principalmente se o período de utilização de LH for maior que 12 meses.^{75,76,77} Evidentemente que os pré-termos estão expostos a vários fatores de risco, e complicações neonatais, que podem resultar em inúmeras seqüelas e complicações de vários órgãos durante o seu período de internação nas UTIs neonatais, entre elas, as neurocomportamentais, pela sua própria fragilidade e imaturidade, se formos comparar com um recém-nascido a termo.

1.10 As deficiências minerais do leite da mãe de recém-nascidos pré-termo

Os pré-termos nascem com baixas reservas de cálcio e fósforo. O leite da mãe do pré-termo oferece insuficiente quantidade destes dois minerais.⁸ A doença metabólica óssea é um evento comum em crianças pré-termo. Entre as 24 semanas de gestação e o nascimento, o feto agrega aproximadamente 80% do cálcio, fósforo e magnésio corporal. Consequentemente, o pré-termo perde em parte ou completamente o período de maior agregação mineral.⁶ Vários estudos comparando o LH com LH suplementado e fórmulas para pré-termos, evidenciaram que o desenvolvimento ósseo daqueles que fizeram uso exclusivo do LH ficaram em desvantagem, abaixo do crescimento desejado, semelhante ao intrauterino.^{7,8,9,10} Um estudo de Bishop et al que avaliou 54 crianças pré-termo na idade média de 5 anos de idade, comparando os que usaram LH do banco de leite com os que utilizaram fórmula para complementar o LH. Observaram que o grupo que usou

LH e fórmula, comparado com o grupo que utilizou apenas LH no período neonatal, foi similar ao conteúdo mineral ósseo tardio.⁷⁸

Parece ser quase um consenso na literatura especializada a necessidade de se acrescentar suplementos ao LH do pré-termos pois ocorre uma maior retenção de cálcio e fósforo, diminuindo os riscos de osteopenia e de raquitismo.^{6,7,8,9,10,78,79} Estudos foram feitos com diversos suplementos, mas alguns não apresentaram os resultados esperados e outros tiveram seus resultados questionados pelas quantidades dos seus componentes.^{80,81}

O cálcio é o mineral mais abundante no organismo e junto com o fósforo, formam os maiores constituintes inorgânicos do osso. O magnésio é o quarto cátion mais abundante e o segundo eletrólito intracelular mais comum no corpo. A manutenção da homeostase do cálcio e do magnésio requer uma complexa interação de fatores hormonais e não hormonais, uma adequada função de vários sistemas do corpo, particularmente dos rins, sistema digestivo e esquelético, e uma adequada ingestão dietética diária.⁸² Do ponto de vista clínico, a homeostase mineral se reflete na manutenção da circulação do cálcio e do magnésio nos níveis normais e nos ossos.

Em termos de necessidade, a Academia Americana de Pediatria recomenda 60 mg de cálcio para cada 100 kcal; para os pré-termos a recomendação para as fórmulas é de 70 a 140 mg de cálcio/100 kcal. A referência padrão em necessidades nutricionais de cálcio para o pré-termos varia de 120 a 230 mg/ Kg/dia. O LH maduro contém

aproximadamente 340 mg por litro de leite, mostrando-se muito inferior as concentrações sugeridas de cálcio para a realidade entre o leite maduro e dos pré-termos. Os pré-termos perdem em parte ou completamente o período de maior agregação mineral. Um RN a termo tem em torno de 30 g de cálcio em todo o corpo, enquanto um pré-termos tem 10 a 15% deste valor, ou 3,0 a 4,5 g.

Assim como ocorre com o cálcio, aproximadamente 85% do fósforo total está no esqueleto e os restante 15%, estão nos tecidos e no líquido extracelular. A quantidade total de fósforo em um pré-termo é de aproximadamente 16 g. Dois terços do fósforo é orgânico e um terço inorgânico, que na prática clínica é o dosado. O cálcio ionizado está inversamente relacionado ao fósforo sérico. Porque o fósforo intestinal é absorvido de forma muito eficiente no intestino, a excreção renal de fósforo participa de maneira muito importante em manter o balanço do fósforo, pois em condições normais pode ser filtrado e reabsorvido nos rins. O PTH tem um efeito fosfatúrico e a vitamina D tem um efeito contrário, aumentando a reabsorção tubular de fósforo. As recomendações da Academia Americana de Pediatria é que os pré-termos tenham uma ingesta de 60 a 140mg/Kg/dia.

1.11 Necessidades nutricionais dos pré-termos

Já em 1943 Jeans PC e Benjamin HR, em estudos independentes, já haviam definido que o LH oferecia pouco cálcio e fósforo para manter um desenvolvimento normal dos pré-termos, o que fez com que

o Conselho Americano de Pesquisa recomendasse o acréscimo de 1 g de cálcio diariamente para os lactentes, não fazendo menção sobre os pré-termos.^{4,83}

A quantidade de cálcio, fósforo e magnésio que pode ser acumulado por um pré-termo não está claramente determinado. No feto, o acúmulo de cálcio, fósforo e magnésio durante o último trimestre de gestação é em torno de 20 g, 10 g e 0,4 g respectivamente, que representa acréscimos de 120-130 mg/Kg/dia de cálcio, 65-70 mg/Kg/dia de fósforo e 3-4 mg/Kg/dia de magnésio.

Apesar de não haver dúvidas de que o LH tem qualidades únicas e é o melhor tolerado pelos pré-termos, existem três aspectos particulares que causam preocupação, quanto a sua utilização como única forma de alimentação: 1. a quantidade e a qualidade de proteínas, 2. a relação energia/água, 3. o conteúdo de cálcio e fósforo. Já que a quantidade da retenção de nitrogênio é energia-dependente, uma alta concentração de proteína somente será eficiente se simultaneamente for oferecido energia suficiente. Segundo Senterre, uma ótima retenção ocorre quando 10% de calorias forem administradas sob forma de proteínas, em torno de 2,5 g de proteínas para cada 100 kcal.⁸⁴ Em termos de energia, as necessidades totais seriam de 120-135 kcal/Kg. Oferecendo-se apenas o LH, isto significará administrar em torno de 200 ml/Kg, o que pode representar algum risco de sobrecarga hídrica quanto ao não fechamento ou reabertura do “ductus arteriosus”, por falha na redistribuição de

líquidos dos pré-termos. A experiência clínica tem demonstrado que em condições normais, um volume diário de 150 ml/Kg/dia usualmente é o suficiente.

Desde que a Sociedade Canadense de Pediatria (CPS), em 1981, publicou recomendações sobre a alimentação do pré-termo, ocorreram importantes avanços no tipo e na qualidade dos cuidados clínicos oferecidos ao RN pré-termo. Portanto é apropriado revisar as recomendações relativas a nutrição aos pré-termos. Um sub-comitê do Comitê de Nutrição, que incluía neonatologistas, nutricionistas clínicos e dietistas, foi formado para revisar a literatura recente do metabolismo dos nutrientes e alimentação dos pré-termos e fazer novas recomendações nutricionais.⁸⁵

As atuais recomendações são: o alimento preferido para os pré-termo é o leite da própria mãe fortificado ou de forma alternativa, fórmula desenhada para pré-termos. Esta recomendação se aplica para pré-termos com peso mínimo de 500 g até o máximo de 1800 a 2000 g ou com idade gestacional de no mínimo 24 semanas até o máximo de 34 a 38 semanas.

A Academia Americana de Pediatria recomendou em 1957 que as fórmulas lácteas a partir do leite de vaca, desenvolvidas especialmente para o pré-termo, promovam uma oferta mineral de 140-160 mg de cálcio/100 Kcal/dia, 95 mg de fósforo/100 Kcal/ dia.⁵⁰ Sugere também que se administre 400 UI de vitamina D ao dia.

O LH maduro fornece 42 mg/Kg/dia de cálcio, 21 mg/Kg/dia de fósforo e 3 UI de vitamina D.⁸⁶ Aproximadamente metade do conteúdo total de cálcio no leite é encontrado na sua fração protéica, em sua maior parte na proteína do soro de leite (43%); 33,6% do conteúdo total, liga-se a compostos de baixo peso molecular e o restante, aproximadamente 20%, é encontrado na fração lipídica do LH, o que demonstra a insuficiência desses minerais para o recém-nascido pré-termo.⁸⁷

1.12 Suplementos para o leite humano

Em pré-termos de muito baixo peso (peso abaixo de 1500 g), a homeostase do cálcio, fósforo, e do magnésio e a mineralização do esqueleto são funções complexas que requerem um adequado aporte mineral, desenvolvimento do processo de absorção intestinal e ativação da vitamina D. Estas crianças estão portanto sob alto risco de desenvolver osteopenia e raquitismo pelo seu rápido crescimento e pela relativa imaturidade das funções citadas acima.⁸⁸

No feto, a acumulação de cálcio, fósforo e magnésio durante o último trimestre de gestação é em torno de 20 g, 10 g e 0,4 g respectivamente, que representa acréscimos de 120-130 mg/Kg/dia de cálcio, 65-70 mg/Kg/dia de fósforo e 3-4 mg/Kg/dia de magnésio.

O Comitê de Nutrição da Academia Americana de Pediatria, em 1997, estabeleceu novamente que a melhor dieta para estes pré-termos

seria aquela que promovesse um crescimento idêntico ao de um feto da mesma idade gestacional.⁵⁰

A alimentação exclusiva do LH não fortificado para os pré-termos, no entanto, tem sido associada com baixos índices de crescimento e deficiências nutricionais durante a hospitalização. Já que o principal objetivo do suporte nutritivo é o de alcançar o índice intrauterino de crescimento e retenção nutricional, a suplementação nutricional seria necessária para otimizar o uso do LH na alimentação dos pré-termos. A Academia Americana de Pediatria recomendou em 1995, que o LH fosse o alimento preferencial para os RN pré-termo, da mesma forma que para os RN a termo, pois é capaz de suprir muitas das necessidades dos pré-termos, desde que seu estado nutricional seja monitorizado cuidadosamente.⁸⁹

O uso de suplementos do LH para pré-termos iniciado há mais de 25 anos, com multinutrientes tem crescido nas UTIs neonatais.⁹⁰ A suplementação mineral durante o período de hospitalização pode aumentar o crescimento linear e a mineralização óssea durante e depois do período neonatal.

Apesar das vantagens dos suplementos existe uma preocupação com a modificação dos mecanismos de defesa do pré-termos, assim como a tolerância deste suplemento do LH pelo trato gastrointestinal. No estudo de Chan GM et al, onde foi comparado os suplementos derivados em fórmulas bovinas com fórmulas derivadas em fórmulas baseadas no LH, foi verificado que a atividade antibacteriana ficou

alterada com o fortificante baseado em fórmula bovina.⁹¹ Quanto ao consumo de leite doado, Schanler, já havia demonstrado que não há diferença em relação as fórmula para pré-termos.⁵⁵

Em relação a melhora dos ganhos de mineralização óssea com o uso de suplementos do LH podemos citar os estudos de Ya-Mei L et al, Schanler RJ and Abrams AS, e Hayasahi T et al, que realizaram estudos comparativos entre o LH e LH adicionado de um suplemento em pré-termos de muito baixo peso (Enfamil Human Milk Fortifeier, Mead Johnson, USA), obtendo resultados favoráveis ao uso do suplemento, observando uma concentração óssea maior, menor FA, aumento de proteínas e albumina, aumento de cálcio sérico e diminuição de cálcio urinário.^{92,93,94} Em outro trabalho realizado com pré-termos que utilizaram leite exclusivamente materno, divididos em dois grupos, um grupo apenas recebendo o LH e outro recebendo um outro suplemento de LH (Ross Human Milk Fortifeier, Ross Laboratories, Columbus, USA), demonstrou melhor mineralização óssea, menor FA, menor eliminação urinária de cálcio, nos pré-termos que receberam suplementação do LH.⁸¹

Um estudo de 1988, realizado por Schanler, verificando a concentração mineral óssea através de absormetria por fótons, dosando cálcio, fósforo, FA e cálcio e fósforo urinário, comparando o LH com 2 suplementos derivados de leite de vaca para pré-termos (Similac Special Care ou Similac Natural Care, Ross Laboratories, Columbus , Ohio). evidenciou que os pré-termos que receberam LH com

suplemento, tinham um padrão bioquímico melhor de cálcio e fósforo, e melhor mineralização óssea.⁹⁵ Gonçalves AB et al utilizando a última formulação de FM85® acrescido ao LH e outro grupo de LH acrescido de pre NAN® a 19%, demonstrou que houve maior ganho de peso e FA em níveis mais baixos no grupo que recebeu LH enriquecido por pre NAN® a 19%.⁹⁶

Estes dados não são inquestionáveis por outros pesquisadores, que encontraram dados conflitantes com aqueles citados anteriormente. Cormack et al e seu grupo da Nova Zelândia aumentaram a quantidade de proteína do suplemento do LH e os bebês continuaram a crescer conforme os percentil anteriores.⁹⁷ Wauben et al no trabalho de “suplementação moderada do LH para pré-termos”, acrescentaram além de cálcio e fósforo, 3,7 g de proteínas para cada litro de LH, observando um ganho apenas de crescimento linear e nenhuma melhora da mineralização óssea.⁹⁸ O próprio Wauben et al estudou em pré-termos, o acréscimo de cálcio e fósforo no LH comparado com a utilização de uma fórmula para suplementação do LH (MNF, Wyeth-Ayerst, Toronto, CA), observando uma diminuição na mineralização óssea dos pré-termos que receberam o suplemento.⁹⁹

Em um trabalho desenvolvido por Lucas et al, comparando acréscimo de suplemento com multinutrientes ao LH acrescido de vitaminas e fosfato, não observou nenhuma diferença entre os grupos, exceto quando os pré-termos que ingerissem mais de 50% do leite com

multinutrientes, onde se notou aumento de uréia sérica, cálcio sérico e ganho de peso mais rápido.¹⁰⁰

Em um estudo com pré-termos utilizando o suplemento com sua formulação anterior de FM85® e que foi largamente utilizado na época na Europa para suplementar o LH, demonstrou que era insuficiente a quantidade de cálcio, fósforo e magnésio do produto, não se adequando as necessidades dos pré-termos e também retardando o esvaziamento gástrico em menos da metade do tempo normal.¹⁰¹ Mataloun MMG et al comparando pre NAN® e o suplemento FM85® em sua fórmula anterior para LH em pré-termos, não observou diferenças no crescimento entre os dois grupos de recém-nascidos.¹⁰² Gonçalves AB et al utilizando a última formulação de FM85® acrescido ao LH e outro grupo de LH acrescido de pre NAN® a 19%, demonstrou que houve maior ganho de peso e FA em níveis mais baixos no grupo que recebeu LH enriquecido por pre NAN® a 19%.¹⁰⁰

Em outro estudo realizado por Gathwala G et al, utilizando o suplemento do LH Lactodex®, não afetou o esvaziamento gástrico, não alterando a tolerância alimentar dos pré-termos.¹⁰³ Arslannogou S et al demonstraram, por outro lado, que o uso do FM85® anterior no LH, acrescido de uma quantidade maior de proteínas, levou a um melhor ganho de peso.¹⁰⁴ Este parece ser um dos problemas com a maioria dos suplementos do LH: uma quantidade insuficiente de proteínas, para o adequado desenvolvimento pondero-estatural. Venkataraman et al estudou 3 grupos de pré-termos utilizando fórmula específica para

estes RN, LH com e sem suplementação, não verificando diferença nos níveis séricos de minerais, apenas um aumento da FA e diminuição da mineralização óssea no grupo do LH não suplementado, assim como Gross SJ não encontrou diferença entre LH suplementado, fórmula e leite não suplementado por ocasião da alta, sugerindo que não haveria justificativa para acrescentar suplementação para o LH utilizado para os pré-termos.^{105,106} Schepper et al também não verificou diferenças na mineralização óssea na DXA dos pré-termos usando suplemento ou não, assim como aqueles pré-termos que utilizaram corticóides e diuréticos durante o estudo.¹⁰⁷

Os estudos Lapillonne et al, Loui et al e de Schepper repetem os mesmos resultados de não haver diferença na DXA dos pré-termos no dia da alta, entre os que usaram fórmula específica para os pré-termos ou LH suplementado, concluindo que a dieta não interferiria na melhor CMO destes bebês.^{88,107,113}

Um método bastante simples de acompanhamento e de controle de aporte adequado de minerais (cálcio e fósforo) é a dosagem da excreção urinária dos mesmos. Quanto maior a concentração urinária de cálcio e fósforo, maior o acréscimo no organismo dos pré-termos. Segundo Pohlandt F, pré-termos que excretam simultaneamente cálcio urinário > 1.2 mmol/L e fósforo > 0.4 mmol/L, em mais da metade das amostras de urina retrospectivamente, mostram a maior agregação mineral óssea, 5.1 mg $\text{cm}^{-1}/100$ g de ganho de peso, que é equivalente ao índice de mineralização fetal.¹⁰⁸

Os efeitos da suplementação do LH sobre as propriedades dos mecanismos de defesa dos pré-termos também tem sido avaliados. A suplementação não afeta a concentração das IgA. A contagem de colônias de bactérias, no entanto, aumenta com o passar do tempo de estocagem do LH, mas não foi observado aumento com o acréscimo do suplemento até 24 horas.¹⁰⁹

1.13 Follow-up disponíveis

Um recente artigo publicado *on line* no Pediatrics de maio de 2010, em RN pré-termos, sugere que o ganho mais rápido de peso pode melhorar o seu desenvolvimento neuropsicomotor mas discretas alterações de pressão arterial na idade escolar.¹¹⁰ O balanço entre os riscos e benefícios devem ser avaliados quanto ao rápido ganho de peso dos pré-termos. O maior ganho ponderal poderia significar apenas que estas crianças tiveram menos intercorrências no período neonatal. Neste estudo foram estudados 991 recém-nascidos nascidos com 37 semanas de gestação ou menos e peso de 2500 g ou menos, com idades corrigidas aos 4 e 7 meses. O problema desta coorte é que foi iniciada em 1980, quando os critérios de nutrição eram muito diferentes do que é utilizado atualmente.

O pré-termo de extremo baixo peso, por ocasião da alta hospitalar, frequentemente apresenta restrição do crescimento e hipomineralização óssea, decorrentes das dificuldades em receber

nutrição adequada. Estudos epidemiológicos sugerem que a restrição do crescimento intrauterino e pós-natal pode levar a doenças no adulto.¹¹¹ Entretanto, as conseqüências tardias sobre o esqueleto ainda necessitam ser determinadas.

Segundo Rigo J et al, a recuperação da mineralização óssea pode ocorrer ao redor da 12^o semana pós-termo.¹¹² Entretanto, estudos a longo prazo são escassos e difíceis de serem avaliados em função dos diferentes protocolos de alimentação de pré-termos. Há indícios de que o déficit na mineralização óssea desaparece na infância.³ Em uma pesquisa realizada por Backström MC et al, dois grupos de prematuros que receberam LH com e sem suplemento de cálcio (108 mg/kg/dia) e de fósforo (53 mg/Kg)dia), até atingir 2000 g , foram examinados aos 3 meses de idade. A CMO foi 36% maior no grupo suplementado. Entretanto, quando foram examinados aos 9 e 1 anos de idade, o estado de mineralização foi igual em ambos os grupos.¹¹³

Um estudo de Bishop et al que avaliou 54 crianças pré-termo na idade média de 5 anos de idade, comparando os que usaram LH do banco de leite com os que utilizaram fórmula para complementar o LH. Foi verificado que com a introdução da alimentação precoce de LH foi extremamente positivo associado a CMO tardia.⁷⁸

A maior parte das pesquisas sobre conseqüências de hipomineralização em etapas precoces da vida refere-se a avaliação a longo prazo de coortes analisadas em anos anteriores e que, conseqüentemente apresentam falhas, já que não foram desenhadas

com esta finalidade. Em geral, a casuística é pequena, e por vezes comparam prematuros que receberam à época, dietas insuficientes do ponto de vista de nutrição mineral. Também a casuística não está voltada para prematuros de muito baixo peso e, portanto, mais suscetíveis à osteopenia, além de não haver referências à nutrição pós-alta.³

A interpretação da DXA em crianças é complexa por que as dimensões do osso nesta idade são altamente dinâmicas, podendo ocorrer diferenças na mineralização óssea entre as regiões uma vez que os componentes cortical e trabecular do esqueleto (por exemplo, coluna lombar) permanecem osteopênicas por um período de tempo mais longo, isto é, podemos ter áreas mais ou menos mineralizadas num mesmo momento.¹¹⁴ Por isso, atualmente, a DXA de corpo inteiro, medindo a concentração mineral óssea (considerando como uma medida de conteúdo de hidroxapatita, traduzindo melhor ganho ou perda mineral) é o método de escolha para a criança. Assim, não é de estranhar que as avaliações da mineralização óssea de RN pré-termo, a longo prazo, mostrem resultados conflitantes, alguns mostrando correção espontânea da desmineralização.^{115,116}

Existem poucos estudos que investigaram os efeitos no longo prazo da prematuridade sobre a mineralização óssea utilizando a DXA de corpo inteiro e avaliando a mineralização e suas relações. No nosso meio, na UTI neonatal do Hospital São Lucas da PUCRS (HSL-PUCRS), Porto BSS et al, avaliou crianças nascidas com menos de

1750 g de nascimento após atingir entre 5 e 7 anos, e verificou que estas crianças tinham CMO mais baixa do que crianças da mesma idade com peso de nascimento normal, nascidas a termo. Porém, quando ajustada pelo peso (CMO/Kg) esta diferença desapareceu. Além disso, as crianças nascidas tinham menor estatura na época do “follow-up”. Assim, provavelmente a CMO total mais baixa deve-se ao menor tamanho desta crianças pré-termo ao atingir 5-7 anos.¹¹⁷

Fewtrell et al, estudando crianças nascidas pré-termo aos 8-12 anos, através de densitometria de corpo inteiro referem que elas eram mais leves, mais baixas e tinham densitometria menor que os controles nascidos a termo, mas, igualmente aos achados de Porto BSS, a diferença desapareceu após ajuste pela área óssea, peso e estágio puberal.^{118,119}

Ainda existem questionamentos e opiniões conflitantes quanto aos resultados do uso de suplementos adicionados ao LH, sobre o crescimento e a DXA de RN pré-termo, havendo poucos estudos de DXA de corpo inteiro.

Esta pesquisa visa comparar o crescimento e a mineralização óssea de recém-nascido pré-termo alimentados com LH ou suplementado com FM85[®], um dos suplementos para LH mais amplamente utilizado.

2 JUSTIFICATIVA

Uma revisão sistemática realizada pela Cochrane Database of Systematic Reviews de 2004, evidenciou que a complementação do leite humano para pré-termos com suplementos compostos de multicomponentes é associado com curtos períodos de aumento no ganho de peso, comprimento e perímetro cefálico. Não foi observado efeito sobre os níveis de fosfatase alcalina sérica; não ficou claro se existe algum efeito no conteúdo mineral ósseo.¹¹⁹

Entre os vários aspectos que envolvem as necessidades nutricionais de recém-nascidos pré-termos, está a adequada oferta e absorção de minerais afim de evitar a osteopenia e o raquitismo, objeto de discussões entre os neonatologistas de todo o mundo, com posições algumas vezes controversas.

Uma das maneiras de monitorizarmos a mineralização óssea, é através da densitometria óssea, considerada como “padrão ouro” e

utilizada no presente estudo. Nos adultos, este exame já está bastante consagrado, sendo utilizado em regiões específicas como coluna e fêmur, entretanto, existem poucos estudos em recém-nascidos pré-termos, sobretudo com a densitometria de corpo inteiro. Neste sentido, a densitometria óssea de corpo inteiro que tem sido considerado o método mais confiável, em vez de medição da quantidade parcial de mineralização em regiões específicas do corpo, como coluna e colo do fêmur, como ocorre nos adultos.

Neste sentido, realizamos um estudo comparativo entre dois grupos de pré-termos de muito baixo peso, com menos de 1500 g, onde um grupo recebeu leite humano adicionado de um suplemento e o outro grupo recebeu leite humano sem este suplemento, comparando a densitometria corporal nestes dois grupos e exames laboratoriais relacionados ao metabolismo cálcio/fósforo e para definir se a adição deste complemento nutricional traz uma melhor mineralização óssea.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar os efeitos de um suplemento para o leite humano (FM85[®] Nestle Nutrition), com uma formulação recentemente modificada, sobre a mineralização óssea e o crescimento em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso.

3.2 Objetivos específicos

- a. Comparar a mineralização óssea entre dois grupos de pré-
termos de muito baixo peso, recebendo leite humano com
ou sem suplemento.
 - b. Avaliar os efeitos da suplementação sobre o metabolismo
cálcio-fósforo.
 - c. Quantificar o crescimento somático através de medidas
antropométricas: peso, comprimento e perímetro cefálico.
-

4 REFERÊNCIAS

1. Apostolos P, Pelausa E, Kovacs L. The extremely low-birth-weight infant. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonal MG. Pathophysiology & management of the newborn. 5th.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p.459-89.
 2. Rigo J, Pieltain C, Salle B, Senterre J. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2007;96(7):969-74.
 3. Trindade C. Importância dos minerais na alimentação do pré-termo. *J Pediatr (Rio de Janeiro)*. 2005;81(1 supl):s43-s51.
 4. Jeans PC: The feeding of healthy infants and children. In: Council on Foods and Nutrition. Handbook of nutrition. Chicago: American Medical Association; 1943. p.339-63.
 5. Salle BL, Rauch F, Travers R, Bouvier R, Glorieux FH. Human fetal bone development: histomorphometric evaluation of the proximal femoral metaphysis. *Bone*. 2002;30(6):823-8.
 6. Demarini S. Calcium and phosphorus nutrition in preterm infants. *Acta Paediatrica Supplement*, 2005;94(449):87-92.
-
-

-
7. Abrams SA, Schanler RJ, Garza C. Bone mineralization in former very low birth weight infants fed either human milk or commercial formula. *J Pediatr.* 1988;112(6):956-60.
 8. Kuschel CA, Harding JE, Kumaran VS. Calcium and phosphorus supplementation of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):[9 p.]. Disponível em: <http://www.nichd.nih.gov/cochrane/kuschel7/kuschel.htm>
 9. Giles MM, Fenton MH, Shaw B, Elton RA, Clarke M, Lang M, et al. Sequential calcium and phosphorus balance studies in preterm infants. *J Pediatr.* 1987;110(4):591-8.
 10. Rowe JC, Goetz CA, Carey DE, Horak E. Achievement of in utero retention of calcium and phosphorus accompanied by high calcium excretion in very low birth weight infants fed a fortified formula. *J Pediatr.* 1987;110(4):581-5.
 11. Rigo J, De Curtis M, Pieltain C, Picaud JC, Salle BL, Senterre J. Bone mineral metabolism in the micropremie. *Clin Perinatol.* 2000;27(1):147-70.
 12. DeMarini S, Tsang C. Disorders of calcium, phosphorus, and magnesium metabolism. In: Fanaroff AA, Martin RJ, Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 7th.ed. St Louis: Mosby; 2002. p.1376-93.
 13. Salle BL, Delvim EE, Lapillonne A, Bishop NJ, Glorieux FH. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 71(suppl):1317s-24s.
 14. Atkinson S, Tsan RC. Calcium and phosphorus. In: Tsan RC, Uauy R, Koletzko B, Zlotkin SH, editors. *Nutrition of the preterm infant: scientific*
-

basis and practice. 2nd.ed. Cincinnati: Digital Educational Publishing; 2005. p.245-75.

15. Schulzke SM Traschel D, Patole SK. Physical activity programs for the prevention of osteopenia in preterm infant. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;(2)[22 p.]. [citado em 2010 set 27]. DOI: 10.1002/14651858. Disponível em: <http://www.nichd.nih.gov/cochrane/schulzke/schulzke.htm>
 16. Moyer-Mileur L, Luetkemeier M, Boomer L, Chan GM. Effect of physical activity on bone mineralization in premature infants. *J Pediatr.* 1995;127(4):620-5.
 17. Moyer-Mileur LJ, Brunstetter V, McNaught TP, Gill G, Chan GM. Daily physical activity program increases bone mineralization and growth in preterm very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2000;106(5):1088-92.
 18. Miller ME. The bone disease of preterm birth: a biomechanical perspective. *Pediatr Res.* 2003;53(1):10-5.
 19. Vignochi CM, Miura E, Canani LH. Effects of motor physical therapy on bone mineralization in premature infants: a randomized controlled study. *J Perinatol.* 2008; 28(9):624-31.
 20. Backström MC, Kuusela AL, Mäki R. Metabolic bone disease of prematurity. *Ann Med.* 1996;28(4):275-82.
 21. Backström MC, Kouri T, Kuusela AL, Sievänen H, Koivisto AM, Ikonen RS, et al. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphate in metabolic bone disease of prematurity. *Acta Paediatr.* 2000;89(7):867-73.
-

-
22. Lucas A, Brooke OG, Baker BA, Bishop N, Morley R. High alkaline phosphatase activity and growth in preterm neonates. *Arch Dis Child*. 1989;64(7 Spec No):902-9.
 23. Aiken CG, Sherwood RA, Lenney W. Role of plasma phosphate measurements in detecting rickets of prematurity and in monitoring treatment. *Ann Clin Biochem*. 1993;30 (Pt 5):469-75.
 24. Kovar I, Mayne P, Barltrop D. Plasma alkaline phosphatase activity: a screening test for rickets in preterm neonates. *Lancet*. 1982;1(8267):308-10.
 25. Faerk J, Peitersen B, Petersen S, Michaelsen KF. Bone mineralisation in premature infants cannot be predicted from serum alkaline phosphatase or serum phosphate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;87(2):F133-6.
 26. Ryan SW, Truscott J, Simpson M, James J. Phosphate, alkaline phosphatase and bone mineralization in preterm neonates. *Acta Paediatr*. 1993;82(6-7):518-21.
 27. Rubinacci A, Moro GE, Boehm G, De Terlizzi F, Moro GL, Cadossi R. Quantitative ultrasound for the assessment of osteopenia in preterm infants. *Eur J Endocrinol*. 2003; 149(4):307-15.
 28. Teitelbaum JE, Rodriguez RJ, Ashmeade TL, Yaniv I, Osuntokun BO, Hudome S, et al. Quantitative ultrasound in the evaluation of bone status in premature and full-term infants. *J Clin Densitom*. 2006;9(3):358-62.
 29. Ashmeade T, Pereda L, Chen M, Carver JD. Longitudinal measurements of bone status in preterm infants. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20(3):415-24.
-

-
30. Venkataraman PS, Ahluwalia BW. Total bone mineral content and body composition by x-ray densitometry in newborns. *Pediatrics*. 1992;90(5):767-70.
 31. Horlick M, Wang J, Pierson RN Jr, Thornton JC. Prediction models for evaluation of total-body bone mass with dual-energy X-ray absorptiometry among children and adolescents. *Pediatrics*. 2004 ;114(3):e337-45.
 32. Leonard MB, Propert KJ, Zemel BS, Stallings VA, Feldman HI. Discrepancies in pediatric bone mineral density reference data: potential for misdiagnosis of osteopenia. *J Pediatr*. 1999;135(2 Pt 1):182-8.
 33. Binkovitz LA, Henwood MJ. Pediatric DXA: technique and interpretation. *Pediatr Radiol*. 2007;37(1):21-31.
 34. Tönz O, Schubiger G. Feeding of very-low-birth-weight infants with breast-milk enriched by energy, nitrogen and minerals: FM85. *Helv Paediatr Acta*. 1985; 40(4):235-47.
 35. Barden HS, Mazess RB. Bone densitometry in infants. *J Pediatr*. 1988;113(1 Pt 2):172-7.
 36. Salle BL, Braillon P, Glorieux FH, Brunet J, Cavero E, Meunier PJ. Lumbar bone mineral content measured by dual energy X-ray absorptiometry in newborns and infants. *Acta Paediatr*. 1992;81(12): 953-8.
 37. Braillon PM, Salle BL, Brunet J, Glorieux FH, DeLHas PD, Meunier PJ. Dual energy x-ray absorptiometry measurement of bone mineral content in newborns: validation of the technique. *Pediatr Res*. 1992;32(1):77-80.
-

-
38. Brunton JA, Bayley HS, Atkinson SA. Validation and application of dual-energy x-ray absorptiometry to measure bone mass and body composition in small infants. *Am J Clin Nutr.* 1993;58(6):839-45.
 39. Koo WW, Massom LR, Walters J. Validation of accuracy and precision of dual energy X-ray absorptiometry for infants. *J Bone Miner Res.* 1995;10(7):1111-5.
 40. Backström MC, Kuusela AL, Mäki R. Metabolic bone disease of prematurity. *Ann Med.* 1996;28(4):275-82.
 41. Rigo J, Nyamugabo K, Picaud JC, Gerard P, Pieltain C, De Curtis M. Reference values of body composition obtained by dual energy X-ray absorptiometry in preterm and term neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;27(2):184-90.
 42. Salle BL, Glorieux FH. Assessment of bone mineral content in infants: the new age. *Acta Paediatr.* 1993;82(9):709-10.
 43. Lapillonne A, Braillon PM, DeLHas PD, Salle BL. Dual-energy X-ray absorption-metry in early life. *Horm Res.* 1997;48(Suppl 1):43-9.
 44. Truscott JG, Milner R, Holland PC, Wood C, Smith MA. A portable system for measuring bone mineral density in the pre-term neonatal forearm. *Br J Radiol.* 1996; 69(822):532-8.
 45. Williams JR, Davidson F, Menon G, McIntosh N. A portable dual energy x-ray absorptiometry technique for the measurement of bone mineral in preterm infants. *Pediatr Res.* 1994;36(3):351-7.
-

-
46. Koo WW, Walters J, Bush AJ. Technical considerations of dual-energy X-ray absorptiometry-based bone mineral measurements for pediatric studies. *J Bone Miner Res.* 1995;10(12):1998-2004.
 47. Donovan SM, Hintz RL, Rosenfeld RG. Investigation into the potential physiological sources of rat milk IGF-I and IGF-binding proteins. *J Endocrinol.* 1995; 145(3):569-78.
 48. Kunz C, Lönnerdal B. Re-evaluation of the whey protein/casein ratio of human milk. *Acta Paediatr.* 1992;81(2):107-12.
 49. Nascimento MBR, Issler H. Aleitamento materno em prematuros: manejo clínico hospitalar. *J Pediatr (Rio J).* 2004;80(5, Supl):s163-s172.
 50. American Academy of Pediatrics. Work Group on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 1997;100(6):1035-9.
 51. Benevenuto de Oliveira MM, Thomson Z, Vannuchi MT, Matsuo T. Feeding patterns of Brazilian preterm infants during the first 6 months of life, Londrina, Paraná, Brazil. *J Hum Lact.* 2007;23(3):269-74.
 52. Georgieff MK. Nutrition. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonal MG. *Pathophysiology & management of the newborn.* 5th.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p.381-444.
 53. Wright AL. The rise of breastfeeding in the United States. *Pediatr Clin North Am.* 2001;48(1):1-12.
 54. Picciano MF. Nutrient composition of human milk. *Pediatr Clin North Am.* 2001;48(1):53-67.
-

-
55. Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, Smith EO. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics*. 2005;116(2):400-6.
 56. Human Milk Banking Association of North America. Guidelines for the establishment of a donor human milk bank. Raleigh: HMBANA; 2005.
 57. Grumach AS, Jerônimo SE, Hage M, Carneiro-Sampaio MM. Nutritional factors in milk from Brazilian mothers delivering small for gestational age neonates. *Rev Saude Pública*. 1993;27(6):455-62.
 58. Gross SJ, David RJ, Bauman L, Tomarelli RM. Nutritional composition of Milk produced by mothers delivering preterm. *J Pediatr*. 1980;96(4): 641-4.
 59. Lepage G, Collet S, Bouglé D, Kien LC, Lepage D, Dallaire L, et al. The composition of preterm milk in relation to the degree of prematurity. *Am J Clin Nutr*. 1984;40(5):1042-9.
 60. Atkinson SA, Bryan MH, Anderson GH. Human milk: difference in nitrogen concentration in milk from mothers of term and premature infants. *J Pediatr*. 1978;93(1):67-9.
 61. Hibberd CM, Brooke OG, Carter ND, Haug M, Harzer G. Variation in the composition of breast milk during the first 5 weeks of lactation: implications for the feeding of preterm infants. *Arch Dis Child*. 1982;57(9):658-62.
 62. Atkinson SA. Human milk feeding of the micropremie. *Clin Perinatol*. 2000;27(1):235-47.
-

-
63. Ogechi AA, William O, Fidelia BT. Hindmilk and weight gain in preterm very low-birthweight infants. *Pediatr Int.* 2007;49(2):156-60.
 64. Valentine CJ, Hurst NM, Schanler RJ. Hindmilk improves weight gain in low-birth-weight infants fed human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994;18(4):474-7.
 65. Morley R, Lucas A. Influence of early diet on outcome in preterm infants. *Acta Paediatr Suppl.* 1994;405:123-6.
 66. Funkquist EL, Tuvemo T, Jonsson B, Serenius F, Nyqvist KH. Milk for small infants. *Acta Paediatr.* 2007;96(4):596-9.
 67. Lewis MA, Smith BA. High volume milk feeds for preterm infants. *Arch Dis Child.* 1984;59(8):779-81.
 68. Parish A, Bhatia J. Feeding strategies in the ELBW infant. *J Perinatol.* 2008;28(Suppl 1):s18-20.
 69. 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.
 70. Schanler RJ. Clinical benefits of human milk for premature infants. In: Zeigler EE, Lucas A, Moro GE, editors. *Nutrition of the very low birthweight infant.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. [Nestle Nutrition Workshop Series, 43].
 71. Eibl MM, Wolf HM, Fürnkranz H, Rosenkranz A. Prevention of necrotizing enterocolitis in low-birth-weight infants by IgA-IgG feeding. *N Engl J Med.* 1988;319(1):1-7.
-

-
72. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet*. 1990;336(8730):1519-23.
 73. Isaacs EB, Fischl BR, Quinn BT, Chong WK, Gadian DG, Lucas A. Impact of breast milk on IQ, brain size and white matter development. *Pediatr Res*. 2010;67(4):357-62.
 74. Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1999;70(4):525-35.
 75. Agostoni C. Small-for-gestational-age infants need dietary quality more than quantity for their development: the role of human milk. *Acta Paediatr*. 2005;94(7):827-9.
 76. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Lister G, Leeson-Payne C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet*. 1992;339(8788):261-4.
 77. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Gore SM. A randomised multicentre study of human milk versus formula and later development in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1994;70(2):F141-6.
 78. Bishop NJ, Dahlenburg SL, Fewtrell MS, Morley R, Lucas A. Early diet of preterm infants and bone mineralization at age five years. *Acta Paediatr*. 1996;85(2):230-6.
 79. Salle B, Senterre J, Putet G, Rigo J. Effects of calcium and phosphorus supplementation on calcium retention and fat absorption in preterm infants fed pooled human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1986;5(4):638-42.
-

-
80. Loui A, Raab A, Obladen M, Brätter P. Calcium, phosphorus and magnesium balance: FM 85 fortification of human milk does not meet mineral needs of extremely low birthweight infants. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56(3):228-35.
 81. Loui A, Raab A, Wagner M, Weigel H, Grüters-Kieslich A, Brätter P, et al. Nutrition of very low birth weight infants fed human milk with or without supplemental trace elements: a randomized controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(4):346-53.
 82. Koo WWK, Tsang RC. Calcium and magnesium homeostasis. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonal MG. *Pathophysiology & management of the newborn.* 5th.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p.847-75.
 83. Benjamin HR, Gordon HH, Marples E. Calcium and phosphorus requirements of premature infants. *Am J Dis Child.* 1943;65(3):412-25.
 84. Senterre J. Osteopenia versus rickets in premature infants. In: Glorieux FH, editor. *Rickets.* New York: Raven Press; 1991. [Nestlé Nutrition Workshop Series, 21] p.145-51.
 85. Canadian Paediatric Society. Nutrition Committee. Nutrition needs and feeding of premature infants. *CMAJ.* 1995;152(11):1765-85.
 86. Ellard D, Anderson DM. Nutrition. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR. *Manual of neonatal care.* Philadelphia: Lippincott Williams & Williams; 2008. p.118-9.
 87. Lago BN. LH sem adições, LH suplementado e fórmula derivada do leite de vaca para recém-nascidos pré-termo: efeitos sobre o crescimento e o
-

metabolismo cálcio-fósforo [dissertação]. Porto Alegre(RS): Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2003.

88. Lapillonne AA, Glorieux FH, Salle BL, Braillon PM, Chambon M, Rigo J, et al. Mineral balance and whole body bone mineral content in very low-birth-weight infants. *Acta Paediatr Suppl.* 1994;405:117-22.
 89. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics.* 1985;75(5):976-86.
 90. Sapsford AL. Human milk and enteral nutrition products. In: Groh-Wargo S, Thompson M, Cox JH. *Nutritional care for high-risk newborns.* 3rd.ed. Chicago: Precept Press; 2000. p.265-302.
 91. Chan GM, Lee ML, Rechtman DJ. Effects of a human milk-derived human milk fortifier on the antibacterial actions of human milk. *Breastfeed Med.* 2007;2(4):205-8.
 92. Liu YM, Neal P, Ernst J, Weaver C, Rickard K, Smith DL, et al. Absorption of calcium and magnesium from fortified human milk by very low birth weight infants. *Pediatr Res.* 1989;25(5):496-502.
 93. Schanler RJ, Abrams SA. Postnatal attainment of intrauterine macromineral accretion rates in low birth weight infants fed fortified human milk. *J Pediatr.* 1995;126(3):441-7.
 94. Hayashi T, Takeuchi T, Itabashi K, Okuyama K. Nutrient balance, metabolic response, and bone growth in VLBW infants fed fortified human milk. *Early Hum Dev.* 1994;39(1):27-36.
-

-
95. Schanler RJ, Abrams SA, Garza C. Mineral balance studies in very low birth weight infants fed human milk. *J Pediatr.* 1988;113(1 Pt 2): 230-8.
 96. Gonçalves AB, Moisés JS, Gonçalves AL. Comparação entre duas dietas à base de LH em relação ao crescimento e a mineralização óssea de recém-nascidos de muito baixo peso. *Rev Paul Pediatr.* 2009;27(4):395-401.
 97. Cormack BE, Bloomfield FH. Audit of feeding practices in babies <1200 g or 30 weeks gestation during the first month of life. *J Paediatr Child Health.* 2006;42(7-8):458-63.
 98. Wauben IP, Atkinson SA, Grad TL, Shah JK, Paes B. Moderate nutrient supplementation of mother's milk for preterm infants supports adequate bone mass and short-term growth: a randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(3):465-72.
 99. Wauben IP, Atkinson SA, Shah JK, Paes B. Growth and body composition of preterm infants: influence of nutrient fortification of mother's milk in hospital and breastfeeding post-hospital discharge. *Acta Paediatr.* 1998;87(7):780-5.
 100. Lucas A, Fewtrell MS, Morley R, Lucas PJ, Baker BA, Lister G, et al. Randomized outcome trial of human milk fortification and developmental outcome in preterm infants. *Am J Clin Nutr.* 1996;64(2): 142-51.
 101. Ewer AK, Yu VY. Gastric emptying in pre-term infants: the effect of breast milk fortifier. *Acta Paediatr.* 1996;85(9):1112-5.
 102. Mataloun MMGB, Leone CR, Ono N, Vaz FAC. Repercussões neonatais do uso de leite materno com aditivos e fórmula para pré-termo em recém-
-

nascidos de muito baixo peso ao nascer. *Pediatrics* (São Paulo). 2004;26(4):247-56.

- 103.** Gathwala G, Shaw C, Shaw P, Yadav S, Sen J. Human milk fortification and gastric emptying in the preterm neonate. *Int J Clin Pract*. 2008;62(7):1039-43.
- 104.** Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? *J Perinatol*. 2006;26(10):614-21.
- 105.** Venkataraman PS, Blick KE. Effect of mineral supplementation of human milk on bone mineral content and trace element metabolism. *J Pediatr*. 1988;113(1 Pt 2):220-4.
- 106.** Gross SJ. Growth and biochemical response of preterm infants fed human milk or modified infant formula. *N Engl J Med*. 1983;308(5):237-41.
- 107.** De Schepper J, Cools F, Vandenplas Y, Louis O. Whole body bone mineral content is similar at discharge from the hospital in premature infants receiving fortified breast milk or preterm formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(2):230-4.
- 108.** Pohlandt F. Prevention of postnatal bone demineralization in very low-birth-weight infants by individually monitored supplementation with calcium and phosphorus. *Pediatr Res*. 1994;35(1):125-9.
- 109.** Schanler RJ, ShuLHan RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics*. 1999;103(6 Pt 1):1150-7.
-

-
110. Barclay L. More rapid weight gain by age 1 year after may improve neurodevelopment of preterm infants [abstract]. *Pediatrics*. [Internet] 2010 May 17; Medscape Medical News. [citado 2010 set 2010]. Disponível em: http://www.medscape.com/viewarticle/722364_print
 111. Berry MA, Conrod H, Usher RH. Growth of very premature infants fed intravenous hyperalimentation and calcium-supplemented formula. *Pediatrics*. 1997;100(4):647-53.
 112. Backstrom MC, Maki R, Kuusela A-L, Sievanen H, Koivisto A-M, Koskinen M, et al. [The long-term effect of early mineral, vitamin D, and breast milk intake on bone mineral status in 9- to 11-year-old children born prematurely.](#) *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;29(5):575-82.
 113. Hori C, Tsukahara H, Fujii Y, Kawamitsu T, Konishi Y, Yamamoto K, et al. Bone mineral status in preterm-born children: assessment by dual-energy X-ray absorptiometry. *Biol Neonate*. 1995;68(4):254-8.
 114. Szathmári M, Vásárhelyi B, Szabó M, Szabó A, Reusz GS, Tulassay T. Higher osteocalcin levels and cross-links excretion in young men born with low birth weight. *Calcif Tissue Int*. 2000;67(6):429-33.
 115. Kurl S, Heinonen K, Länsimies E, Launiala K. Determinants of bone mineral density in prematurely born children aged 6-7 years. *Acta Paediatr*. 1998;87(6):650-3.
 116. Ichiba H, Shintaku H, Fujimaru M, Hirai C, Okano Y, Funato M. Bone mineral density of the lumbar spine in very-low-birth-weight infants: a longitudinal study. *Eur J Pediatr*. 2000;159(3):215-8.
-

-
- 117.** Porto BSS, Fiori HH, Souza AC, Lago BN, Fiori RM Bone mineral content in born preterm children at discharge and at 6 years of age [abstract]. In: Pediatric Academic Societies' Annual Meeting 2007, May 5-8, Toronto, Canadá. p.54, publ 7927.1 [citado 2010 set.30]. Disponível em: <http://www.pas-meeting.org/2007Toronto/Schedule/Monday.pdf>
 - 118.** Fewtrell MS, Prentice A, Jones SC, Bishop NJ, Stirling D, Buffenstein R, et al. Bone mineralization and turnover in preterm infants at 8-12 years of age: the effect of early diet. *J Bone Miner Res.* 1999;14(5):810-20.
 - 119.** Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004, Issue 1. Art. No.: CD000343. DOI:10.1002/14651858.CD0003343.pub2
-

CAPÍTULO II

5 PACIENTES E MÉTODOS

5.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo de um ensaio clínico controlado randomizado, de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso (< 1500 g).

5.2 Formação dos grupos

Os recém-nascidos pré-termos foram randomizados através de sorteio em dois grupos: um grupo recebeu um suplemento no leite humano (FM85[®], Nestle Nutrition), na concentração de 350 mg para cada 7 ml de leite humano (LH+FM85[®]) e o outro grupo, que serviu de controle, recebeu apenas leite humano, também no mínimo de 50% do volume total diário ingerido, mas sem o suplemento (LH). É importante lembrar que fórmula do FM85[®] utilizada foi a modificada nos últimos anos, diferente da fórmula lançada inicialmente (tabela1).

Tabela 1- Fórmula do FM85®

Por 100 g de pó	FM85
valor calórico, kcal	342
proteínas, g	20
carboidratos, g	66
gorduras, g	0,5
fibra alimentar, g	0
cálcio, mg	1423
ferro, mg	28
sódio, mg	420
potássio, mg	828
cloretos, mg	314
fósforo, mg	856
magnésio, mg	51
iodo, mcg	386
cobre, mcg	950
zinco, mg	17
manganês, mcg	137
selênio, mcg	29
vitamina A, UI	12137
vitamina D, UI	2400
vitamina E, UI	70
vitamina K, mcg	97
vitamina C, mg	216
tiamina (B1), mg	1,3
riboflavina (B2), mg	2,5
niacina (PP), mg	21
vitamina B6, mg	1,3
ácido fólico, mcg	1008
ácido pantotênico, mg	9,4
vitamina B12, mcg	2,6
biotina, mcg	72
reconstituição	1g/42 ml glicerofosfato de cálcio fosfato de cálcio

Com o crescimento e do desenvolvimento neuropsicomotor, muitos pré-termos passaram a ser também alimentados ao seio materno, e nestes casos não foi possível estimar o volume total de leite ingerido. Todos os pré-termos receberam suplementação

vitamínica a partir da segunda semana de vida, 12 gotas de um polivitamínico (Protovit[®]) contendo 1500 UI de vitamina A, 7,5 mg de vitamina E, 450 UI de vitamina D, 40 mg de vitamina C, além de 2-4 mg/Kg/dia de ferro elementar, conforme a rotina do serviço.⁵

5.3 Local e período do estudo

Participaram do estudo recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso (< 1500 g) admitidos na UTI Neonatal do HSL-PUCRS, entre julho de 2006 e janeiro de 2010.

5.4 Critérios de inclusão

Neste estudo, foram selecionados pré-termos estáveis, que estavam recebendo alimentação gástrica por sonda gástrica, com um volume mínimo de 70 ml/Kg/dia. O prazo de idade para entrada no estudo foi de no máximo 14 dias de vida para aqueles com peso de nascimento entre 1000 e 1499 g, e 20 dias para aqueles pré-termos com peso de nascimento abaixo de 1000 g.

5.5 Critérios de exclusão

Não foram incluídos pré-termos com qualquer processo mórbido agudo ou crônico, incluindo malformações congênitas como cardiopatias, doenças neurológicas, erros inatos do metabolismo, pós-operatórios, e uso de medicações que pudessem interferir no crescimento dos pré-termos, como diurético e corticóide.

Foram excluídos a *posteriori* aqueles que receberam nutrição parenteral por mais de 10 dias ou que fizeram uso de ventilação mecânica por mais de 10 dias, ou que estivessem em uso de CPAP ou oxigênio suplementar, os que desenvolveram qualquer doença durante o período do estudo, como por exemplo, enterocolite necrosante, insuficiência respiratória, sepse, assim como os pacientes que não realizaram a densitometria óssea na alta e os pré-termos que não atingiram um volume mínimo de 50% de leite humano ao final do estudo. Foram excluídos também 9 pacientes que utilizaram um novo software por problemas técnicos. (tabela 2).

Tabela 2- Pacientes excluídos durante o estudo

Causas das perdas durante o estudo	c/FM85	s/FM85
Pouco leite humano	8	11
Mudança do software da DXA	7	2
CPAP	3	5
Ventilação Mecânica	0	3
Sepse	1	2
Falta de densitometria na alta	2	0
Nutrição Parenteral	1	0
Total	22	23

5.6 Características gerais ao nascimento:

As características gerais dos recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso ao nascer (< 1500 g), como sexo, peso, idade gestacional, comprimento e perímetro cefálico, foram obtidas no prontuário médico.¹

5.6.1 Idade gestacional

A idade gestacional foi determinada pela data da última menstruação e confirmada pelo método New Ballard (NB).² Quando a diferença dessa avaliação com a data da última menstruação (DUM)

foi maior de 2 semanas, prevaleceu o NB, assim como nos casos de DUM desconhecida.

5.6.2 Relação entre peso e idade gestacional

Os pré-termos foram classificados em apropriados para a idade gestacional (AIG) se estivessem entre o percentil 10 e 90 da curva de crescimento de Battaglia e Lubchenko; se estivessem acima do percentil 90 eram classificados com grandes para a idade gestacional (GIG) e abaixo do percentil 10, classificados como pequenos para a idade gestacional (PIG).³

5.7 Peso

O peso foi medido diariamente exceto naqueles que inspiravam cuidados extremos. Foi utilizada a mesma balança *Filizola*[®] eletrônica “pesa bebê” para todos os pré-termos.

5.8 Relação entre peso e idade gestacional

Os pré-termos foram classificados em apropriados para a idade gestacional (AIG) se estivessem entre o percentil 10° e 90° da curva de crescimento de Battaglia e Lubchenko; se estivessem acima do

percentil 90° eram classificados com grandes para a idade gestacional (GIG) e abaixo do percentil 10°, classificados como pequenos para a idade gestacional (PIG).³

5.9 Comprimento

O comprimento foi medido dentro da incubadora de acordo com a rotina da UTI Neonatal, uma vez por semana, e registrado no prontuário do recém-nascido. Esta régua estava de acordo com o modelo usado no Institute of Child Health, University of Wales, e foi validada no LABELO (Laboratórios Especializados em Eletroeletrônica, Calibração e Ensaio da PUCRS) (anexo 1).

5.10 Perímetro cefálico

O perímetro cefálico foi medido também dentro da incubadora. Como de rotina, a medida foi feita a partir da glabella até a protuberância occipital, a cada 7 dias.

5.11 Exames laboratoriais

O metabolismo cálcio-fósforo foi avaliado através de coleta sanguínea de cálcio total, fósforo, fosfatase alcalina, realizados a cada

15 dias, a partir do 1º dia de entrada no estudo, até o dia da alta. Também foi colhido urina através de saco coletor, a cada 15 dias, para determinação do cálcio e fósforo urinários.

As técnicas para a dosagem dos resultados das amostras seguiram os protocolos do Laboratório do HSL- PUCRS: cálcio, fósforo, e fosfatase alcalina foram realizados pelo método colorimétrico, e cálcio e fósforo urinários através de fotômetro de chama.

5.12 Densitometria óssea

Foi utilizado o aparelho HOLOGIC-QDR 4500 A (HOLOGIC Inc, Waltham, MA) do Instituto de Geriatria do HSL-PUCRS. (Anexo 2). A calibração do “Phantom” do equipamento era realizado diariamente, apesar de ser suficiente uma calibragem semanal conforme a ISCD (International Society of Clinical Densitometry) e pela SBDen (Sociedade Brasileira de Densitometria). A densitometria óssea foi realizada em dois momentos: no 1º ou 2º dia em que o pré-termo entrava no estudo e antecedendo a alta hospitalar ou quando o pré-termo atingisse 2000g. As dosagens de sangue e urina já citadas, foram coletadas no dia da primeira densitometria, e a partir desta data, a cada 15 dias.

Para a realização das densitometrias ósseas, os recém-nascidos eram deslocadas até o local onde era realizada a densitometria em incubadoras próprias para transporte, previamente aquecidas, sendo os

recém-nascidos pré-termos envolvidos na própria UTI Neonatal com ataduras de crepe, de maneira a cobrir todo o corpo (figura 1), sem comprometer a expansibilidade torácica, com o cuidado de manter o saturômetro de transporte ligado no pé, para controle da frequência cardíaca e saturação desde a saída até o seu retorno para a UTI Neonatal. Os pré-termos foram acompanhados pela técnica de enfermagem e pelo médico pesquisador durante todo o tempo.



Figura 1 - Recém-nascido pré-termo posicionado durante a densitometria óssea

A sala de exame era previamente aquecida, e lâmpadas de raios infravermelhos de 250 W/127 V Philips® eram colocadas a 1 metro do recém-nascido pré-termo. Devido a luminosidade das lâmpadas, era colocada uma proteção para os olhos.⁴ Não foi utilizada nenhuma

espécie de sedativo, e de dentro da sala de controle da densitometria, era mantida visão direta do saturômetro, e da frequência cardíaca e da atividade da criança. A saturação e a frequência cardíaca eram monitorizada durante todo o procedimento.

5.13 Obtenção do leite humano

O leite humano foi obtido junto ao banco de leite do hospital conforme os padrões exigidos, com auxílio de uma máquina de extração e supervisionado por uma das nutricionistas do Serviço de Nutrição da Pediatria do HSL-PUCRS. Foi administrado preferencialmente o leite da própria mãe para os seus recém-nascidos, mas, na falta deste, era utilizado leite humano do banco de leite. O leite da própria mãe não era pasteurizado, sendo ofertado imediatamente ou refrigerado por até 48 horas. Se ultrapassado este período, era pasteurizado, congelado, e mantido no *freezer* por até 60 dias.

O leite doado era submetido a controle microbiológico, pelo Laboratório de Microbiologia do HSL-PUCRS, fazendo-se a contagem de unidades formadoras de colônias por ml de leite (UFC/ml), pelo método *Pour-Plat*.

5.14 Uso do suplemento no leite humano

Para maior segurança na dosagem do suplemento (FM85[®], Nestle Nutrition), foi utilizado um encapsulador específico para o estudo, para que as cápsulas pudessem armazenar 350 mg do pó com o suplemento (figura 2). Cada cápsula era diluída em 7 ml de leite humano. O preparo das cápsulas com o suplemento era feito na Farmácia do HSL-PUCRS em uma sala específica com todos os cuidados de esterilização.

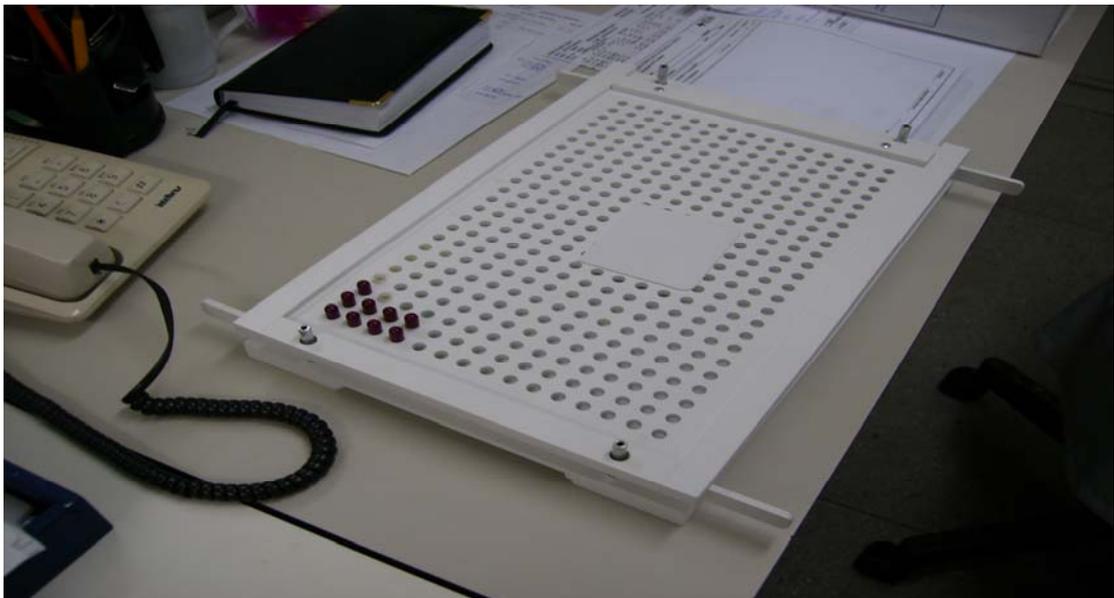


Figura 2- Encapsulador com algumas cápsulas de FM85[®] prontas

As cápsulas com 350 mg de FM85[®] eram enviadas a UTI Neonatal, e a mistura feita na hora do leite ser administrado, a beira do leito, pela técnica de enfermagem.

5.15 Técnica de alimentação

Inicialmente os pré-termos eram alimentados com leite humano através de sonda oro ou nasogástrica, em volumes crescentes conforme cada caso. Na falta do leite materno, usamos o leite do banco de leite, e na falta de leite humano, passava-se a usar leite próprio para pré-termos (pre NAN[®], Nestle Nutrition). O objetivo era de alcançar um volume total final de 160-180 ml/Kg/dia.

5.16 Coleta de dados

Para o registro de dados coletados foi elaborado um formulário próprio. (anexo 3).

5.17 Processamento de dados e análise estatística

Todos os dados foram armazenados em um banco de dados utilizando o programa EXCEL, com posterior transferência e análise nos programas *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 17.0 SPSS. (anexo 4).

Os dados quantitativos foram expressos através das médias e desvios padrões e os dados qualitativos expressos através de percentagem. A comparação dos dados foi realizada através do Teste T de Student para dados quantitativos, enquanto que os dados

qualitativos foram comparados através do teste χ^2 (Qui Quadrado). Foi considerada uma diferença significativa um valor de “ p ” inferior a 0,05.

5.18 Aspectos éticos

A pesquisa respeitou os princípios contidos na declaração de Helsinque, no Código de Ética Médica e na Resolução N°196/96 do Conselho Nacional de Saúde (Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos) tendo sido aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS e pelo Comitê Científico do HSL-PUCRS conforme o ofício n° 123/06. O termo de consentimento pós-informação foi obtido dos pais de todos os pré-termos envolvidos no estudo. (anexo 5,6).

CAPÍTULO III

6 ARTIGO ORIGINAL

PÁGINA DE ROSTO

**LEITE HUMANO SUPLEMENTADO VERSUS LEITE HUMANO
NÃO SUPLEMENTADO NA ALIMENTAÇÃO DE RECÉM-
NASCIDOS DE MUITO BAIXO-PESO: EFEITOS SOBRE A
MINERALIZAÇÃO ÓSSEA E O CRESCIMENTO**

Correspondência e contato pré-publicação

Paulo Roberto Einloft

Osvaldo Pereira de Freitas 135, 502-Porto Alegre/RS

CEP: 91530080

Telefone: (51) 33156078

e-mail: peinloft@puers.br

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso, alimentados com leite humano, tem risco de apresentar deficiências na mineralização óssea e no seu crescimento. A suplementação do leite humano com compostos multinutrientes para a correção destas deficiências tem sido motivo de controvérsias.

OBJETIVO: Avaliar a eficácia de um suplemento para o leite humano (FM85[®] Nestle Nutrition), com uma formulação recentemente modificada, desenvolvida com o propósito de melhorar a mineralização óssea e o crescimento de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso alimentados com leite humano.

MÉTODOS: Foram estudados 19 recém-nascidos pré-termo com menos de 1500 g de peso ao nascimento, durante a internação na UTI-Neonatal do Hospital São Lucas da PUCRS, entre julho de 2006 e janeiro de 2010. Os recém-nascidos foram divididos em dois grupos: o grupo 1 recebeu leite humano acrescido de FM85[®] e o grupo 2 que recebeu leite humano sem FM85[®]. Foram registrados as medidas antropométricas. A mineralização óssea foi avaliada através de densitometria óssea de corpo inteiro com raio X de dupla energia. Durante todo o estudo foram realizados exames laboratoriais de controle como fosfatase alcalina, cálcio, fósforo, cálcio e fósforo urinário.

RESULTADOS: Foram comparados 19 pré-termos que utilizaram leite humano com FM85[®] e 19 que ingeriram apenas leite humano. Os dois grupos não apresentaram diferenças significativas tanto na entrada como no final do estudo em relação a idade gestacional (média 29,7 sem \pm 2,4 versus 29,3 sem \pm 2,05; $p = 0,91$), peso (1.168 g \pm 199 versus 1.178 g \pm 231; $p = 0,73$), comprimento (36,2 cm \pm 3,4 versus 37,6 cm \pm 2,4; $p = 0,81$) e perímetro cefálico (26,1 cm \pm 2,7 versus 26,1 cm \pm 1,9; $p = 1,0$). O conteúdo mineral ósseo (5,49 \pm 3,65 g

versus $4,34 \pm 2,98$ g; $0,39$; $p = 0,39$) e o conteúdo mineral ósseo corrigido pelo peso ($4,54 \pm 2,76$ g versus $3,40 \pm 2,14$; $p = 0,23$) bem como o total do leite humano ingerido e o tempo de internação foram semelhantes nos dois grupos. O volume percentual de leite humano ingerido, e tempo de internação também foram semelhantes entre os dois grupos no momento da alta.

Não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação ao cálcio e fósforo sérico, assim como ao cálcio e fósforo urinário. A fosfatase alcalina foi mais elevada no grupo que não utilizou o suplemento FM85[®] (720 ± 465 UI versus 391 ± 177 UI; $p = 0,007$).

O conteúdo mineral ósseo foi maior no grupo FM85[®] no final do estudo ($10,39 \pm 4,71$ g versus $6,19 \pm 3,23$ g; $p = 0,003$). Da mesma forma, a concentração mineral óssea/Kg do grupo FM85[®] foi maior que a do grupo do leite humano suplementado ($5,29 \pm 2,5$ g/Kg versus $3,17 \pm 1,6$ g/Kg; $p = 0,005$).

CONCLUSÕES: Nossos dados sugerem que a suplementação do leite humano com FM85[®] leva a uma melhora da mineralização óssea dos recém nascidos pré-termos de muito baixo peso

PALAVRAS-CHAVE: leite humano, suplementação do leite humano, DEXA, em recém- nascidos pré-termo, mineralização óssea em pré-termos, massa óssea.

ABSTRACT

BACKGROUND: Preterm babies with very low birth weight fed human milk have high risk for insufficient bone mineralization and grow to deficiency. The addition of multinutrient supplement to correct these human milk deficiencies has been controversial.

OBJECTIVE: to evaluate the efficacy of a multinutrient supplement added to the human milk (FM85™ Nestle Nutrition), with a new modified formula, developed to increase the bone mineralization and growth of preterm with very low birth weight fed human milk.

METHODS: Between July 2006 and January 2010, the newborns with birth weight less than 1,500g admitted to the Neonatal Intensive care Unit at Hospital Sao Lucas, PUCRS were included in the study, being divided in two groups: Group 1- received human milk plus FM85™; Group 2- receiving just human milk. The anthropometric data were evaluated. The bone mineralization was estimated through the total body bone densitometry with double energy xRay. During all study period, some laboratorial analyses were evaluated, such as: serum levels of alkaline phosphate, calcium and phosphorus, as well as urinary calcium and phosphorus.

RESULTS: 19 preterm babies receiving human milk plus FM85™ who completed the study protocol were compared with 19 that received just human milk. The two groups did not show any differences regarding gestational age (29,7 sem ± 2,4 versus 29,3 sem ± 2,1; $p = 0,91$), weight (1.168 g ± 199 versus 1.178 g ± 231; $p = 0,73$), height (36,2 cm ± 3,4 versus 37,6 cm ± 2,4 cm; $p = 0,81$) and cephalic perimeter (26,1 cm ± 2,7 versus 26,1 cm ± 1,9; $p = 1,0$), as well as bone mineral content (5,49 ± 3,65 g versus 4,34 ± 2,98 g; $p = 0,39$) and bone mineral content adjusted for body weight (4,54 ±,76 g versus 3,40 ± 2,14; $p = 0,23$) and bone mineral content adjusted for body weight . The volume and percentage of ingested human milk as well as the

length of hospital stay was similar in both groups at the Neonatal Intensive care Unit discharge.

There were no differences between the two groups as far as calcium and phosphorus serum levels, as well as calcium and phosphorus urinary levels. The alkaline phosphatase serum levels was higher in newborns receiving human milk plus FM85™ (720 ± 465 versus 391 ± 177; $p = 0.007$).

The bone mineral content was significantly higher in newborns receiving HM plus FM85™ (10.39 ± 4.71 g versus 6.19 ± 3.23 g; $p = 0,003$). Likewise, the bone mineral content / kg was significantly higher in newborns receiving human milk plus FM85™ (5,29 ± 2,5 g/Kg versus 3,17 ± 1,6 g/Kg; $p = 0,005$).

CONCLUSIONS: Our data suggest that supplementation of human milk with FM85™ improves bone mineralization of the very low birth weight preterms.

KEY WORDS: human milk, human milk supplementation, very low birth weight, preterm, bone mineralization, DXA, osseal mass..

INTRODUÇÃO

Entre os vários problemas metabólico-nutricionais do pré-termo de muito baixo peso, está a modificação na fisiologia da formação óssea. Ao ocorrer o nascimento pré-termo, ele perde o período de maior deposição de minerais que ocorre durante toda a gestação, podendo desenvolver desde um estado de hipomineralização, definido como osteopenia da prematuridade, até um quadro grave de raquitismo.¹ Podem ocorrer fraturas em até 40% de pré-termos de muito baixo peso alimentados exclusivamente por leite humano, comparados com índices menores (16%) de fraturas nos pré-termos que utilizam leite humano suplementado, podendo haver pequenas fraturas lineares, que podem passar despercebidas.^{2,3}

Vários estudos mostraram que estes pré-termos, quando fizeram uso do leite humano (LH) exclusivo, não conseguiram manter a mineralização óssea que teriam se ainda estivessem em gestação.^{4,5,6,7} Mesmo com o início precoce de LH, não se consegue manter a mineralização desejada.⁵ Tem sido descrita uma frequência da doença mineral óssea de cerca de 50% em pré-termos com peso de nascimento abaixo de 1000 gramas, e em torno de 30% nos de peso de nascimento abaixo de 1500 gramas.⁸

Parece não haver dúvidas sobre as vantagens do LH para os recém-nascidos pré-termos quanto a digestibilidade, proteção contra as infecções, diminuição na incidência de enterocolite necrosante, melhor desempenho escolar, entre outros fatores, em relação as fórmulas

próprias para os pré-termos.^{9,10} A própria Academia Americana de Pediatria recomendou em 1995, que o LH fosse o alimento preferencial para os recém-nascidos a termo, assim como para os pré-termo, pois o LH é capaz de suprir muitas das necessidades nutricionais dos recém-nascidos pré-termo, desde que seu estado nutricional seja monitorizado cuidadosamente.¹¹

Por outro lado, existe um aumento no uso de suplementação do LH nas Unidades de Terapia Neonatal (UTIN), uma série de estudos sugerindo a importância de se acrescentar suplementos ao LH, principalmente cálcio e fósforo para melhorar a mineralização óssea, diminuindo os riscos de osteopenia e raquitismo.^{1,4,5,6,12,13,14,15,16} Alguns questionam estes possíveis efeitos, por não ter apresentado os resultados esperados e pelas quantidades de seus componentes.^{12,17} Existem evidências suficientes para demonstrar que a suplementação do leite humano com mais de um componente nutricional está associado com um desenvolvimento de curto prazo no ganho de peso, comprimento e perímetro cefálico. Não existe um claro efeito sobre o conteúdo mineral ósseo. Não existe evidência que estes curtos ganhos no crescimento tem algum benefício a longo prazo em crescimento, conteúdo mineral ósseo ou desenvolvimento neurocomportamental, apesar que isto pode estar relacionado a ausência de “follow-up” na maioria dos estudos.¹⁸

Na investigação laboratorial da osteopenia e raquitismo dos bebês pré-termo, tem sido difícil definir um ou mais exames com uma boa especificidade e sensibilidade, entre eles o cálcio e fósforo séricos,

cálcio e fósforo urinários. A fosfatase alcalina (FA) sérica tem mostrado resultados positivos no diagnóstico da diminuição da mineralização óssea em relação aos outros exames séricos citados.^{2,19,20,21,22,23}

Após ter sido introduzida comercialmente em 1987 para uso em adultos, a densitometria óssea (DXA), passou ser utilizada também para medição da CMO em pré-termos com peso abaixo de 1500 gramas em todo o mundo como “padrão ouro” para o diagnóstico da osteopenia e raquitismo destas crianças.^{2,24,25,26,27}

Neste estudo, realizamos uma avaliação dos resultados da suplementação do LH com uma formulação multinutriente (FM85[®] - Nestle Nutrition) em um grupo de pré-termos abaixo de 1500 gramas no que se refere a mineralização óssea, metabolismo cálcio/fósforo e recém-nascido pré-termo.

O LH sobretudo após os 15 dias após o nascimento e o LH do banco de leite em geral fornecido por mães de bebês a termo, não suprem totalmente as necessidades dos pré-termos de muito baixo peso, sendo deficitários sobretudo em proteínas, cálcio e fósforo.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo randomizado, de recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso (< 1500 g), internados na Unidade de Terapia Intensiva neonatal do HSL-PUCRS, Porto Alegre, Brasil, entre julho de 2006 e janeiro de 2010, onde foi estudado a sua mineralização óssea através de DXA de corpo inteiro.

Os pré-termo incluídos foram randomizados em dois grupos: um grupo ingeriu LH suplementado com FM85[®] (Nestle Nutrition), na concentração de 5%, e o outro grupo recebeu apenas LH. Na falta de leite materno ou LH, foi oferecido leite próprio para pré-termos (pre NAN[®], Nestle Nutrition) na concentração habitual de 16%. Ao final do estudo, os pré-termos dos dois grupos deveriam ter ingerido pelo menos 50% de LH durante todo o período de internação. O prazo de idade para entrada no estudo foi de no máximo 14 dias de vida para aqueles com peso de nascimento entre 1000 e 1499 g, e 20 dias para aqueles pré-termos com peso de nascimento abaixo de 1000 g. Todos receberam suplementação vitamínica a partir da segunda semana de vida, (Protovit[®]) contendo 1500 UI de vitamina A, 7,5 mg de vitamina E, 450 UI de vitamina D, 40 mg de vitamina C, além de 2-4 mg/Kg/dia de ferro elementar.

A idade gestacional foi determinada pela data da última menstruação e confirmada pelo método New Ballard (NB).²⁸ Quando a diferença dessa avaliação com a data da última menstruação (DUM)

foi maior de 2 semanas, prevaleceu o NB, assim como nos casos de DUM desconhecida.

Os pré-termos foram classificados em apropriados para a idade gestacional (AIG) se estivessem entre o percentil 10° e 90° da curva de crescimento de Battaglia e Lubchenko; se estivessem acima do percentil 90° eram classificados com grandes para a idade gestacional (GIG) e abaixo do percentil 10°, classificados como pequenos para a idade gestacional (PIG).

Não foram incluídos pré-termos com qualquer processo mórbido agudo ou crônico, incluindo malformações congênicas como cardiopatias, doenças neurológicas, erros inatos do metabolismo, pós-operatórios, e uso de medicações que pudessem interferir no crescimento dos pré-termos, como diurético e corticóide.

Foram excluídos *a posteriori* aqueles que receberam nutrição parenteral por mais de 10 dias ou que fizeram uso de ventilação mecânica por mais de 10 dias, ou que estivessem em uso de CPAP ou oxigênio suplementar, os que desenvolveram qualquer doença durante o período do estudo, como por exemplo, enterocolite necrosante, insuficiência respiratória, sepse, assim como os pacientes que não realizaram a densitometria óssea na alta e os pré-termos que não atingiram um volume mínimo de 50% de leite humano ao final do estudo.

Os pacientes que participaram do estudo realizaram exames laboratoriais na entrada do estudo e a cada 15 dias: cálcio fósforo sérico, e fosfatase alcalina, e cálcio e fósforo urinário. A primeira

DXA foi realizada na entrada do estudo, e a segunda que antecede a alta ou ao atingir 2000 gramas. O controle de peso foi diário, em uma balança *Filizola*; a medida de comprimento foi feita a cada 7 dias através de uma mesma régua validada pelo LABELO (Laboratórios Especializados em Eletroeletrônica, Calibração e Ensaio da PUCRS), e o perímetro cefálico foi medido também a cada 7 dias. O volume e o tipo de leite ingerido (LH ou pre NAN[®]), foram registrados diariamente.

Todos os dados foram armazenados em um banco de dados utilizando o programa EXCEL, e analisados com o auxílio programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 17.0.

A pesquisa respeitou os princípios contidos na declaração de Helsinque, no Código de Ética Médica e na Resolução N°196/96 do Conselho Nacional de Saúde (Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos) tendo sido aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS e pelo Comitê Científico do HSL-PUCRS conforme o ofício n° 123/06. O termo de consentimento pós-informação foi obtido dos pais de todos os pré-termos envolvidos no estudo.

RESULTADOS

Internaram no período do estudo 320 pré-termos com menos de 1500 g, e iniciaram o estudo um total de 83 pré-termos que tinham critérios de inclusão conforme a definição do protocolo. Destes, foram retirados 19 por LH insuficiente, 11 por necessitarem de suporte ventilatório, 3 por desenvolverem sepse, 2 por não terem realizado a DXA na alta e 1 por necessitar nutrição parenteral, permanecendo e completando o estudo 38 pré-termos. Os últimos 9 casos foram excluídos devido ao fato de ter sido modificado o “software” do aparelho de DXA, por motivos técnicos. Após as exclusões restaram para a análise 19 recém-nascidos que receberam LH com o suplemento FM85[®], e 19 que utilizaram LH sem acréscimo do FM85[®].

Os dados antropométricos na inclusão e no final do estudo são mostrados na tabela 1. Não se observou nenhuma diferença estatística na inclusão do trabalho, em relação ao peso, comprimento, perímetro cefálico, idade gestacional, e sexo, e não havia diferença significativa no percentual de recém-nascidos apropriados para idade gestacional (AIG) e nos pequenos para a idade gestacional (PIG) - grupo FM85[®]: 12 AIG, 7 PIG; grupo controle 13 AIG, 6 PIG. Não havia nenhum recém-nascido grande para idade gestacional (GIG) em nenhum dos grupos.

Tabela 1- Dados antropométricos no nascimento e no período do estudo

	FM85		Controle		Valor“p”
No nascimento					
IGest., sem	29,65	±2,44	29,83	±2,05	0,808
Peso, g	1.168	±199	1.178	±231	0,885
Comprimento, cm	36,24	±3,38	37,55	±2,36	0,172
Perím. cefálico, cm	26,13	±2,69	26,12	±1,87	0,989
Na inclusão do estudo					
Dias de vida	12,37	±3,80	12,26	±4,13	0,929
Peso, g	1.183	±154	1.197	±199	0,814
Comprimento, cm	38,01	±1,99	38,21	±2,11	0,760
Perim. cefálico, cm	27,25	±1,84	27,26	±1,58	0,985
No final do estudo					
Dias de vida	41,11	12,71	45,37	±17,22	0,452
Peso, g	1.968	±94	1.938	±98,00	0,342
Comprimento, cm	42,33	±1,50	41,64	±1,24	0,132
Perím. cefálico, cm	31,86	±1,39	31,87	±1,09	0,990

Resultados expressos em média ±DP. Valor de “p” obtido pelo teste t.

Os volumes de leite ingeridos pelos recém-nascidos estão discriminados na tabela 2.

Tabela 2- Volumes ingeridos pelos pré-termos durante o estudo

	FM85[®]	Controle	“p”
Volume de LH recebido	4.536 ±1.757	4.484 ±1.877	0,931
Volume de PN recebido	1.127 ± 1.076	971 ±920	0,634
Volume líquido total	5.661 ±1.634	5.470 ±1.956	0,746
Leite Materno	79,48 ±17,91	81,39 ±16,18	0,731
pré NAN [®]	20,28 ±17,67	19,03 ±15,77	0,819

Resultados expressos em média ± DP. Valor de “p” obtido pelo teste t.

Observamos que os dois grupos também foram bastante semelhantes ao número de dias de internação, com média de 36,7 ± 11,16 dias de internação para o grupo FM85[®] e 33 ± 13,41 dias para o grupo controle - p = 0,357 .

Não se observaram modificações nos níveis de cálcio e fósforo séricos, e cálcio e fósforo urinários entre os dois grupos. Houve um aumento significativo nos níveis de fosfatase alcalina entre o grupo que não utilizou FM85[®] (720 ± 465 X 391,58 ± 177,9 p = 0,007)(tabela 3).

Tabela 3- Dados laboratoriais no período do estudo

	FM85		Controle		"p"
No início do estudo					
Cálcio	9,70	±1,60	10,36	±1,74	0,229
Fósforo	4,77	±1,95	4,70	±1,67	0,901
Fosfatase alcalina	621	±423	590	±339	0,804
Cálcio urinário	7,26	±7,21	9,39	±11,08	0,488
Fósforo urinário	10,63	±16,16	7,14	±10,56	0,435
No final do estudo					
Cálcio	9,80	±0,44	9,71	±0,90	0,699
Fósforo	6,06	±1,09	5,54	±1,33	0,195
Fosfatase alcalina	391	±177	720	±465	0,007
Cálcio urinário	5,08	±6,50	6,45	±6,06	0,506
Fósforo urinário	11,24	±9,07	7,10	±5,44	0,097

Resultados expressos em média \pm DP. Valor de "p" obtido pelo teste t.

Na DXA de corpo inteiro, não se observou diferença estatisticamente significativa na concentração mineral óssea (CMO) dos grupos FM85[®] e controle, mesmo quando corrigido pelo peso no momento da entrada do estudo. Entretanto, ao final do estudo, a CMO do grupo FM85[®] era significativamente mais alta que o do grupo controle. (tabela 4).

Tabela 4- Dados da densitometria óssea de corpo inteiro no estudo

	FM85		Controle		"p"
No início do estudo					
CMO, g	5,49	±3,65	4,34	±2,98	0,294
CMO, g/Kg	4,50	±2,80	3,40	±2,10	0,165
No final do estudo					
CMO, g	10,39	±4,71	6,19	±3,23	0,003
CMO, g /Kg	5,30	±2,50	3,20	±1,60	0,005

Resultados expressos em média \pm DP. Valor de "p" obtido pelo teste t.

DISCUSSÃO

Os dados disponíveis sobre os efeitos da adição de suplementos ao leite humano para melhorar a mineralização óssea e o crescimento de recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso não permitem conclusões sólidas. Em revisão sistemática da Cochrane Library para avaliação da suplementação de cálcio e fósforo ao leite humano para pré-termo os autores concluem que “não há dados randomizados controlados avaliando a suplementação de cálcio e fósforo para pré-termos nos quais se possa basear para fazer-se recomendações práticas.”⁵ Em outra revisão sistemática da Cochrane Library avaliando a suplementação do leite humano com fortificantes com múltiplos componentes os autores concluem que “a fortificação do leite humano com suplemento contendo múltiplos nutrientes resultam em um pequeno mas estatisticamente significativo aumento no ganho de peso, comprimento e perímetro cefálico; não se observou efeito sobre os níveis de fosfatase alcalina nem sobre o conteúdo mineral ósseo; também não se observou diferença no tempo de hospitalização”.¹⁸

Somente um estudo mostrou um maior CMO em pré-termos que receberam suplementação.²⁹ Outros dois mais recentes não mostraram qualquer diferença, porém foi administrado fósforo ao grupo controle em ambos.^{30,31}

Da mesma forma, nesta revisão sistemática da Cochrane Library não foi observada diferença na fosfatase alcalina sérica entre os grupos suplementados e não suplementados.

A análise do efeito da suplementação torna-se difícil pela variedade da composição dos vários produtos testados e pelas modificações nas fórmulas introduzidas através do tempo na composição. Além disso, os resultados obtidos com uma formulação de nutrientes podem não ser os mesmos que com outra formulação.

No presente estudo, utilizando densitometria óssea de corpo inteiro, foi observada uma nítida melhor mineralização no grupo de recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso que fizeram uso do suplemento de leite humano FM 85[®] em relação ao grupo de pré-termos que receberam leite humano não suplementado. A diferença foi observada no CMO total como também no CMO ajustado pelo peso no momento da densitometria. Da mesma forma, foi encontrada uma fosfatase alcalina mais baixa nos suplementados, sugerindo também uma melhor homeostase mineral óssea nos suplementados com FM 85[®].

A diferença em resultados quanto a outros estudos pode dever-se a diferente formulação atual do FM 85[®] em relação a outros tipos de suplemento, utilizados no passado.

O suplemento FM 85[®] usados em estudos anteriores publicados na literatura continha cálcio sob a forma de fosfato de cálcio em lugar do citrato de cálcio, além de ter sido acrescentado na última composição, que foi utilizada no nosso estudo, Ferro, Manganês, Selênio, Acido Pantotênico, vitamina B12, Biotina e aumentadas as dosagens de 20 para 48 mg/100 g de Magnésio, de 0,2 para 0,8 mg de Cobre, de 4000 para 10000 UI de vitamina D, de 40 para 80 mcg de vitamina K, de 0,4

para 1 mg de Tiamina, de 1 para 2 mg de Riboflavina, de 0,6 para 1 mg de vitamina B6. O próprio FM85[®] com sua composição anterior, já havia sido testado na UTI neonatal do HSL-PUCRS em 2003, não se encontrando diferenças na CMO entre o grupo do leite humano suplementado e o não suplementado com FM85[®].³⁶ Há também diferenças de modelo de equipamento e de software utilizado nos vários estudos, o que dificulta comparações entre estudos.

Outra possibilidade para explicar as diferenças encontradas na mineralização óssea dos prematuros é que este estudo foi realizado com DXA de corpo inteiro, enquanto que a maioria dos outros estudos o CMO foi medido com DXA regional. Vários estudos tem sido feitos DXA do rádio, da ulna, úmero, fêmur e coluna vertebral. A mineralização óssea de pré-termos não é um processo homogêneo.³² Os componentes cortical e trabecular do esqueleto não acumulam minerais na mesma velocidade, de modo que algumas partes do esqueleto podem ter um atraso importante na mineralização.^{33,34} A DXA de corpo inteiro é mais acurado que a DXA regional e portanto o padrão ouro para medir CMO em recém-nascidos pré-termo.

Uma das limitações relacionadas aos resultados da DXA é o tamanho dos pré-termos, pois quanto menor o tamanho da área a ser medida pelo densitômetro, maior a chance de enquadrar alguma parte a ser lida pelo aparelho. Isto também depende do técnico que vai operar e alinhar o pré-termo na mesa do exame. Nos nossos pacientes, os exames foram realizados pela mesma operadora. Uma outra limitação é a movimentação dos pré-termos; neste sentido tentamos uma

imobilização corporal total sem interferir na ventilação do recém-nascido fixando-o na mesa de exames, evitando ao máximo a movimentação, sem termos usado nenhuma sedação.

Os níveis de cálcio e fósforo séricos, bem como de cálcio e fósforo urinários não foram estatisticamente diferentes nos dois grupos. Entretanto, os níveis de fosfatase alcalina foram claramente maiores nos recém-nascidos pré-termo não suplementados com FM85[®], acompanhando o achado de menor CMO neste grupo. Os dados de fosfatase alcalina observados neste estudo são discordante dos publicados na revisão sistemática da Cochrane Libray.¹⁹

Há divergência entre os autores quanto ao ponto de corte nos níveis de fosfatase alcalina que indicariam a presença de osteopenia, ou mesmo quanto à utilidade deste teste para o diagnóstico de osteopenia da prematuridade.

Kovar et al, em 1982, estudou 5 pré-termos, sendo que 4 atingiram níveis maiores de 1200 UI e tinham alterações radiológicas compatíveis com raquitismo.²¹

Um trabalho realizado por Backström MC et al, tentaram, através das dosagens sanguíneas de fosfato inorgânico e da FA sérica, identificar as crianças pré-termo com deficiência de mineralização, comparando estas dosagens com a DXA de corpo inteiro. O resultado foi positivo para uma FA sérica com níveis maiores de 900 UI.³⁵

Outro estudo realizado por Lucas et al em 1989, em 857 recém-nascidos pré-termo, mostraram que altos níveis de FA sérica (1200 UI) estavam independentemente relacionados a um crescimento lento no

período neonatal.^{19,22} No Reino Unido, em 1993, Aiken et al, também demonstraram a utilidade da dosagem da FA sérica para auxílio diagnóstico de baixa mineralização dos pré-termos, embora dois pré-termos com raquitismo comprovado por DXA tivessem valores normais de FA sérica.²⁰

Faerk et al realizaram um levantamento das dosagens semanais de fosfatase alcalina comparadas com a DXA de corpo inteiro, medida com 41 semanas de idade gestacional corrigida em 108 pré-termos, e evidenciaram que a FA e o fosfato não tem indicação de uso em prever a CMO dos pré-termos.²²

Segundo o estudo de Ryan et al, a FA sérica não deve ser utilizada como exame para avaliar a deficiência da mineralização óssea dos pré-termos, pois a atividade da FA sérica é a de um marcador de “turnover” ósseo, e não da concentração mineral propriamente dita.²³

Num estudo para avaliar a relação FA sérica e CMO no momento na alta, realizado nesta instituição todos os recém-nascidos pré-termo com FA > 900 UI apresentavam CMO abaixo do percentil 5º quando comparados a um grupo controle.³⁷ No atual estudo observamos que 5 crianças tinham FA>900 UI, todas elas do grupo que recebeu LH sem FM85.

Não foi possível detectar diferenças no crescimento (ganho de peso, comprimento e perímetro cefálico) por ocasião da alta hospitalar, diferentemente do que foi encontrado na revisão sistemática da Cochrane Library. Na metanálise desta revisão estão

incluídos vários tipos de suplementos com multicomponentes, quase todos fornecendo um acréscimo de 0.8 a 1g de proteína por 100 ml de LH.

Recentemente, tem sido sugerido que a concentração de proteínas dos suplementos comerciais para LH pode não ser suficiente para um ótimo crescimento dos recém-nascidos pré-termos, pois a quantidade de proteína presente no LH é muito variável.³⁸ Estes autores observaram que no início da lactação, as taxas protéicas do leite da própria mãe são mais altas, mas em torno do 14º dia de vida tornavam-se mais baixas, chegando até 1,5g/100 kcal, que mesmo com a adição de suplemento ficaria aquém do que é necessário para um crescimento ótimo dos pré-termos de muito baixo peso. A taxa protéica ideal estaria em torno de 3,6/100 kcal.^{38,39} Assim, estes autores sugerem que para um crescimento ótimo seria necessário uma fortificação ajustável do LH, acrescentando-se, quando necessário, além do suplemento comercial, uma quantidade variável de proteína para manter níveis adequados de nitrogênio uréico no soro destes pré-termos.

Em conclusão, a comparação da administração de LH suplementado com FM85 e LH não suplementado mostrou que a suplementação produziu uma melhor mineralização óssea no momento da alta dos recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso, expressa por um maior conteúdo mineral ósseo e um menor nível de fosfatase alcalina sérica. Entretanto, não foi detectado neste estudo um melhor crescimento dos pacientes que receberam suplementação do LH.

CONCLUSÕES

1. A comparação da administração de LH suplementado com FM85[®]- Nestle Nutrition e LH não suplementado mostrou que a suplementação produziu uma melhor mineralização óssea no momento da alta dos recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso.
2. Observou-se um maior nível de fosfatase alcalina sérica nos recém-nascidos pré-termos com LH não suplementado com FM85[®]- Nestle Nutrition em relação aos que ingeriram LH com o suplemento no momento da alta.
3. Não se verificou nenhuma diferença entre os recém-nascidos dos dois grupos em relação a cálcio e fósforo sérico, e cálcio e fósforo urinário.

Não foi detectado neste estudo um melhor crescimento dos pacientes que receberam suplementação do LH com FM85[®]- Nestle Nutrition comparativamente com os recém-nascidos que ingeriram LH sem suplemento.

REFERÊNCIAS

1. Demarini S. Calcium and phosphorus nutrition in preterm infants. *Acta Paediatrica Supplement*, 2005;94(449):87-92.
 2. Backström MC, Kuusela AL, Mäki R. Metabolic bone disease of prematurity. *Ann Med*. 1996;28(4):275-82.
 3. Rubinacci A, Moro GE, Boehm G, De Terlizzi F, Moro GL, Cadossi R. Quantitative ultrasound for the assessment of osteopenia in preterm infants. *Eur J Endocrinol*. 2003; 149(4):307-15.
 4. Abrams SA, Schanler RJ, Garza C. Bone mineralization in former very low birth weight infants fed either human milk or commercial formula. *J Pediatr*. 1988;112(6):956-60.
 5. Kuschel CA, Harding JE, Kumaran VS. Calcium and phosphorus supplementation of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):[9 p.]. Disponível em: <http://www.nichd.nih.gov/cochrane/kuschel7/kuschel.htm>.
 6. Giles MM, Fenton MH, Shaw B, Elton RA, Clarke M, Lang M, et al. Sequential calcium and phosphorus balance studies in preterm infants. *J Pediatr*. 1987;110(4):591-8.
 7. Rowe JC, Goetz CA, Carey DE, Horak E. Achievement of in utero retention of calcium and phosphorus accompanied by high calcium excretion in very low birth weight.
 8. Rigo J, De Curtis M, Pieltain C, Picaud JC, Salle BL, Senterre J. Bone mineral metabolism in the micropremie. *Clin Perinatol*. 2000;27(1):147-70.
-

-
9. American Academy of Pediatrics. Work Group on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 1997;100(6):1035-9.
 10. Benevenuto de Oliveira MM, Thomson Z, Vannuchi MT, Matsuo T. Feeding patterns of Brazilian preterm infants during the first 6 months of life, Londrina, Paraná, Brazil. *J Hum Lact*. 2007;23(3):269-74.
 11. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics*. 1985;75(5):976-86.
 12. Loui A, Raab A, Wagner M, Weigel H, Grüters-Kieslich A, Brätter P, et al. Nutrition of very low birth weight infants fed human milk with or without supplemental trace elements: a randomized controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39(4):346-53.
 13. Bishop NJ, Dahlenburg SL, Fewtrell MS, Morley R, Lucas A. Early diet of preterm infants and bone mineralization at age five years. *Acta Paediatr*. 1996;85(2):230-6.
 14. Salle B, Senterre J, Putet G, Rigo J. Effects of calcium and phosphorus supplementation on calcium retention and fat absorption in preterm infants fed pooled human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1986;5(4):638-42.
 15. Chan GM, Lee ML, Rechtman DJ. Effects of a human milk-derived human milk fortifier on the antibacterial actions of human milk. *Breastfeed Med*. 2007;2(4):205-8.
 16. Venkataraman PS, Blick KE. Effect of mineral supplementation of human milk on bone mineral content and trace element metabolism. *J Pediatr*. 1988;113(1 Pt 2):220-4.
 17. Gross SJ. Growth and biochemical response of preterm infants fed human milk or modified infant formula. *N Engl J Med*. 1983;308(5):237-41.
-

-
18. Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004, Issue 1.
 19. Lucas A, Brooke OG, Baker BA, Bishop N, Morley R. High alkaline phosphatase activity and growth in preterm neonates. *Arch Dis Child.* 1989;64(7 Spec No):902-9.
 20. Aiken CG, Sherwood RA, Lenney W. Role of plasma phosphate measurements in detecting rickets of prematurity and in monitoring treatment. *Ann Clin Biochem.* 1993;30 (Pt 5):469-75.
 21. Kovar I, Mayne P, Barltrop D. Plasma alkaline phosphatase activity: a screening test for rickets in preterm neonates. *Lancet.* 1982;1(8267):308-10.
 22. Faerk J, Peitersen B, Petersen S, Michaelsen KF. Bone mineralisation in premature infants cannot be predicted from serum alkaline phosphatase or serum phosphate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;87(2):F133-6.
 23. Ryan SW, Truscott J, Simpson M, James J. Phosphate, alkaline phosphatase and bone mineralization in preterm neonates. *Acta Paediatr.* 1993;82(6-7):518-21.
 24. Barden HS, Mazess RB. Bone densitometry in infants. *J Pediatr.* 1988;113(1 Pt 2):172-7.
 25. Salle BL, Braillon P, Glorieux FH, Brunet J, Cavero E, Meunier PJ. Lumbar bone mineral content measured by dual energy X-ray absorptiometry in newborns and infants. *Acta Paediatr.* 1992;81(12): 953-8.
 26. Braillon PM, Salle BL, Brunet J, Glorieux FH, DeLHas PD, Meunier PJ. Dual energy x-ray absorptiometry measurement of bone mineral content in newborns: validation of the technique. *Pediatr Res.* 1992;32(1):77-80.
-

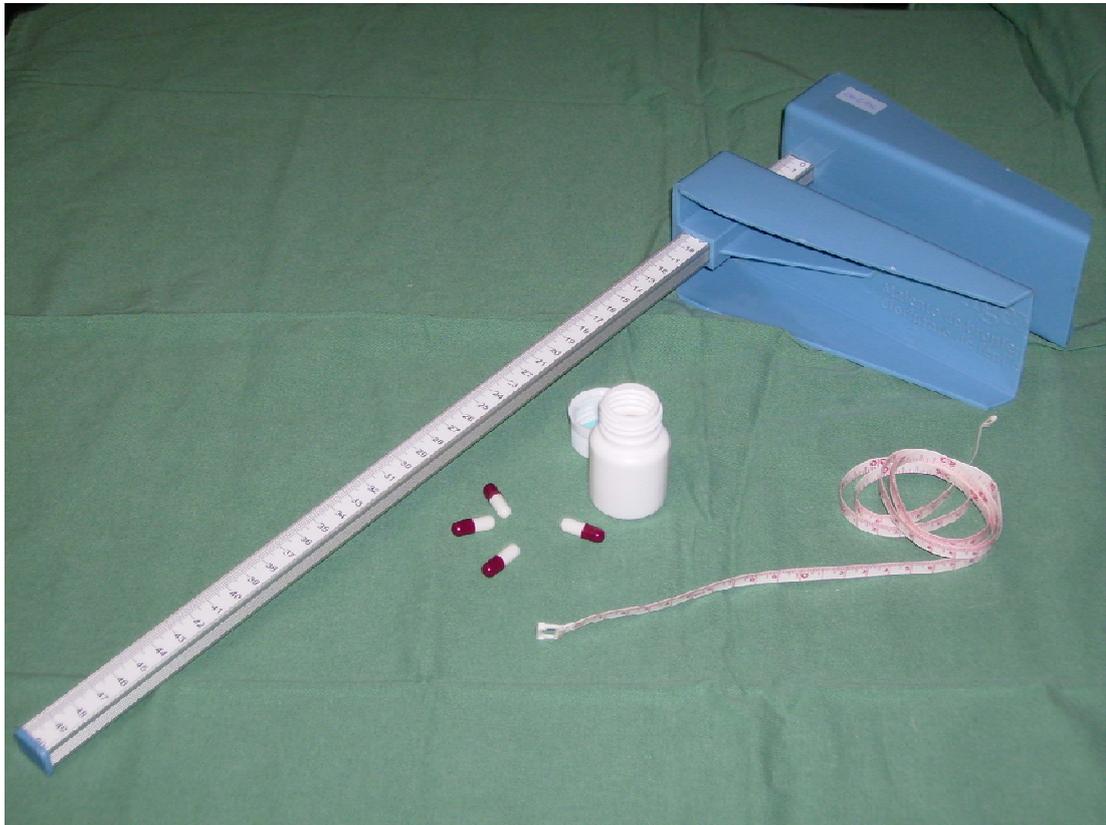
-
27. Koo WW, Massom LR, Walters J. Validation of accuracy and precision of dual energy X-ray absorptiometry for infants. *J Bone Miner Res.* 1995;10(7):1111-5.
 28. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, et al : New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatrics* 1991; 119:417-423.
 29. Pettifor JM et al Bone mineralization and mineral homeostasis in very low-birth-weight infants fed either human milk or fortified human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8:217-24).
 30. Wauben IPM et al. Growth and body composition of preterm infants: influence of nutrient fortification of mother's milk in hospital and breastfeeding post-hospital discharge. *Acta Paediatr* 1998;87(7):780-85.
 31. Faerk J et al. Diet and bone mineral content at term in premature infants. *Pediatr Res* 2000;47(1):148-56.).
 32. Hori C, Tsukahara H, Fujii Y, Kawamitsu T, Konishi Y, Yamamoto K, et al. Bone mineral status in preterm-born children: assessment by dual-energy X-ray absorptiometry. *Biol Neonate.* 1995;68(4):254-8.
 33. Horlick M, Wang J, Pierson RN Jr, Thornton JC. Prediction models for evaluation of total-body bone mass with dual-energy X-ray absorptiometry among children and adolescents. *Pediatrics.* 2004 ;114(3):e337-45.
 34. Leonard MB, Propert KJ, Zemel BS, Stallings VA, Feldman HI. Discrepancies in pediatric bone mineral density reference data: potential for misdiagnosis of osteopenia. *J Pediatr.* 1999;135(2 Pt 1):182-8.
 35. Backström MC, Kouri T, Kuusela AL, Sievänen H, Koivisto AM, Ikonen RS, et al. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic
-

phosphate in metabolic bone disease of prematurity. *Acta Paediatr.* 2000;89(7):867-73.

36. Lago BN. LH sem adições, LH suplementado e fórmula derivada do leite de vaca para recém-nascidos pré-termo: efeitos sobre o crescimento e o metabolismo cálcio-fósforo [dissertação]. Porto Alegre(RS): Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2003.
37. Porto, Beatriz S ; Fiori HH ; Lago, Beatriz N ; Souza, Antonio A ; Fiori RM. Serum Alkaline Phosphatase and Bone Mineral Content in Preterm Newborns at Discharge. In: 2006 PAS Annual Meeting, 2006, San Francisco, California. *Anais do Congresso, 2006. v. 1. p. 423-423).*
38. Arslanoglu S et al. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it makes a difference? *J Perinatol* 2006;26:614-21.
39. Arslanoglu S et al. Optimization of human milk fortification for preterm infants: new concepts and recommendations. *J Perinat Med* 2010;38:233-38.
-

ANEXOS

Anexo 1 – Antropômetro



Anexo 2 – Densitômetro

(Hologic-QTR 4500®)



Anexo 3 – Tabela de Controle

FICHA DE CONTROLE INDIVIDUAL - Protocolo Novo LM 85

Nome: _____ Sexo: _____ Peso: _____ Comp: _____ Gest: _____ DN: ____/____/____
 Endereço: _____ RC: _____ Registro: _____

Item	Data	Peso	Comp	Post	Vol Par (μ /kg)	NPT? Glicos?	Vol Dig (μ /kg)	Vol Tot (μ /kg)	LM (μ ol/kg e/ou x ao sele)	Fortr. s/m / x/so	Fórmula (μ ol/kg)	VO SNG SOG STP	Dietação Resíduo Vôn lta Dietética	Tecnia Diretbo Corticoide	Outras Intervenções
1.															
2.															
3.															
4.															
5.															
6.															
7.															
8.															
9.															
10.															
11.															
12.															
13.															
14.															
15.															
16.															
17.															
18.															
19.															
20.															

Controles de 15/15 dias de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina séricos, cálcio e fósforo urinário

Anexo 4 – Termo Consentimento Informado

TÍTULO DA PESQUISA: LEITE HUMANO NÃO FORTIFICADO VERSUS LEITE HUMANO FORTIFICADO NA ALIMENTAÇÃO DE RECÉM-NASCIDOS DE MUITO BAIXO PESO: EFEITOS SOBRE O CRESCIMENTO E METABOLISMO CÁLCIO-FÓSFORO

INFORMAÇÃO

Senhores pais,

Este documento contém informações sobre o estudo que estamos realizando com os recém-nascidos prematuros desta UTI Neonatal.

Para incluir seu filho em nosso estudo, necessitamos do seu consentimento.

Trata-se do estudo de um complemento alimentar, especial para recém-nascidos prematuros, que deve ser adicionado ao leite da própria mãe e administrado ao recém-nascido.

Este produto foi lançado no mercado pela Nestlé com o nome de NovoFM 85 e já está sendo comercializado normalmente.

Sabemos que o melhor alimento para a criança é o leite da própria mãe e também que o recém-nascido prematuro, por ter nascido antes do tempo, pode apresentar algumas deficiências nutricionais, como, por exemplo, de cálcio, pois seu organismo não teve tempo para fazer as reservas necessárias, que passam da mãe para o feto no terceiro trimestre da gestação.

O uso do complemento NovoFM 85 tem o objetivo de suplementar alguma deficiência neste sentido. Não temos certeza se este novo suplemento melhora a nutrição dos recém-nascidos prematuros. Assim, estamos dividindo, por sorteio, estes prematuros em dois grupos: um grupo que receberá leite materno exclusivo e outro grupo que receberá leite materno acrescido do complemento NovoFM 85.

Se o seu filho recém-nascido for incluído no estudo, terá controlado seu peso, comprimento e perímetro cefálico semanalmente, serão feitos exames de sangue para dosar os sais minerais, a cada duas semanas, e na urina também. E fará uma densitometria óssea no início e no final do estudo.

A densitometria óssea é um exame que é feito para vermos o conteúdo mineral ósseo. É um exame que não tem riscos, não produz dor ou desconforto para o recém-nascido.

Queremos informar que estes exames, com exceção da densitometria óssea, são exames realizados de rotina em todos os recém-nascidos prematuros desta unidade, independente de qualquer protocolo de pesquisa.

O uso de fortificantes do leite humano não tem sido associado com aumento de sintomas digestivos como vômitos, distensão abdominal, resíduo gástrico ou diarreia. Porém, a aceitação da dieta será avaliada constantemente nos dois grupos e será suspensa sempre que houver sinais de intolerância digestiva.

Caso os senhores não autorizem a inclusão de seu bebê no presente estudo, o seu recém-nascido receberá a alimentação de rotina do Serviço de Neonatologia, que é, preferentemente, o leite da própria mãe.

O tempo de duração do estudo será a partir de uma a quatro semanas de vida até o momento da alta.

Os senhores podem, a qualquer momento, solicitar a retirada do seu filho do estudo, sem qualquer prejuízo para o recém-nascido.

Estaremos disponíveis para todas as informações relativas ao estudo sempre que qualquer tipo de dúvida ocorrer.

