

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE**

AMANDA ALVES VALOIS

**FATORES ASSOCIADOS AO GANHO DE PESO NEONATAL
EM PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO AO NASCER**

Recife,2013

AMANDA ALVES VALOIS

**FATORES ASSOCIADOS AO GANHO DE PESO NEONATAL
EM PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO AO NASCER**

Dissertação apresentada ao
Curso de Mestrado em Saúde
da Criança e Adolescente do
Centro de Ciências da Saúde da
Universidade Federal de
Pernambuco, para obtenção do
título de Mestre em Saúde da
Criança e do Adolescente.

Orientada: Prof^ª Dra. Gisélia Alves Pontes da Silva

Coorientada: Prof^ª Dra. Taciana Duque de Almeida Braga

Área de concentração: Abordagens Quantitativas em Saúde

Linha de Pesquisa: Crescimento e Desenvolvimento

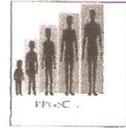
Recife, 2013

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Gláucia Cândida - CRB4-1662

V198f	<p>Valois, Amanda Alves. Fatores associados ao ganho de peso neonatal em prematuros de muito baixo peso ao nascer / Amanda Alves Valois. – Recife: O autor, 2013. 87 f. : il. ; 30 cm.</p> <p>Orientadora: Giselia Alves Pontes da Silva. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, 2013. Inclui referências, apêndices e anexos.</p> <p>1. Recém-Nascido de Baixo Peso. 2. Ganho de Peso. 3. Fórmulas Infantis. I. Silva, Giselia Alves Pontes da (Orientadora). II. Título.</p>	
618.92	CDD (23.ed.)	UFPE (CCS2014-016)



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE



Título:

Fatores associados ao ganho de peso neonatal em prematuros de muito baixo peso ao nascer.

Nome:

Amanda Alves Valois

Dissertação aprovada em: 29 de agosto de 2013

Membros da Banca Examinadora:

**Prof^a. Dr^a. Marília de Carvalho Lima (Membro interno - UFPE)
Presidente**

Prof^a. Dr^a. Taciana Duque de Almeida Braga (Membro externo - IMIP/FPS)

Dr. José Henrique Silva Moura (Membro externo - HC/UFPE)

**Recife
2013**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Dr. Silvio Romero Barros Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Francisco de Souza Ramos

DIRETOR CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. Nicodemus Teles de Pontes Filho

VICE-DIRETORA

Profa. Dra. Vânia Pinheiro Ramos

COORDENADORA DA COMISSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO DO CCS

Profa. Dra. Jurema Freire Lisboa de Castro

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

COLEGIADO

CORPO DOCENTE PERMANENTE

Profa. Dra. Marília de Carvalho Lima (Coordenadora)
Profa. Dra. Maria Eugênia Farias Almeida Motta (Vice-Cordenadora)
Prof. Dr. Alcides da Silva Diniz
Profa. Dra. Ana Bernarda Ludermir
Profa. Dra. Andréa Lemos Bezerra de Oliveira
Prof. Dr. Décio Medeiros Peixoto
Prof. Dr. Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho
Profa. Dra. Estela Maria Leite Meirelles Monteiro
Profa. Dra. Gisélia Alves Pontes da Silva
Profa. Dra. Luciane Soares de Lima
Profa. Dra. Maria Gorete Lucena de Vasconcelos
Prof. Dr. Paulo Sávio Angeiras de Góes
Prof. Dr. Pedro Israel Cabral de Lira
Profa. Dra. Rosemary de Jesus Machado Amorim
Profa. Dra. Sílvia Regina Jamelli
Profa. Dra. Sílvia Wanick Sarinho
Profa. Dra. Sophie Helena Eickmann
(Leila Maria Álvares Barbosa - Representante discente - Doutorado)
(Catarine Santos da Silva - Representante discente -Mestrado)

CORPO DOCENTE COLABORADOR

Profa. Dra. Ana Cláudia Vasconcelos Martins de Souza Lima
Profa. Dra. Bianca Arruda Manchester de Queiroga
Profa. Dra. Claudia Marina Tavares de Arruda
Profa. Dra. Cleide Maria Pontes
Profa. Dra. Daniela Tavares Gontijo
Profa. Dra. Margarida Maria de Castro Antunes
Profa. Dra. Rosalie Barreto Belian
Profa. Dra. Sônia Bechara Coutinho

SECRETARIA

Paulo Sergio Oliveira do Nascimento
Juliene Gomes Brasileiro
Janaína Lima da Paz

*À Deus, o meu Pai, porque
Dele, para Ele e por Ele são
todas as coisas.*

Agradecimentos

À Deus, o autor da vida, a fonte do meu viver, por se fazer presente em todos os momentos. O Seu poder se aperfeiçoa na minha fraqueza.

Ao meu marido, companheiro de vida, que com sua voz firme e suave me reafirma como pessoa continuamente.

Ao meu filho, Samuel, que mesmo ainda no ventre, me fortalece a cada dia, me impulsionando a superação.

Aos meus pais, Armando e Maria Lúcia, por acreditarem, me lembrando sempre das minhas potencialidades, a quem devo a minha formação em todos os aspectos.

Ao meu irmão, Fábio, que com seu jeito tão “diligente” de ser me impulsiona a ir sempre em frente.

À minha orientadora e *mestra* Gisélia, por ter confiado em mim - quando talvez mesmo sem ela saber eu mesmo nem acreditava - e com seu jeito tranquilo fazia parecer que tudo ia acabar bem. A quem agradeço por ter me ensinado “o que é ciência” e amplificado meu olhar para o “conhecer”.

Aos meus amigos do ministério ATHAR por não cessarem de orar a Deus por mim sobretudo nos momentos mais difíceis.

Aos meus amigos e pastores, Lilian, Doriel Filho e Ivana, por me ajudarem a confiar e avançar.

Ao IMIP e à FPS, em especial a Lannuze Gomes e Cristina Figueira, pelo apoio desde a Residência e pela liberação nas “janelas críticas do desenvolvimento” desta pesquisa.

À Dra. Taciana Duque, pelo seu auxílio tão essencial na construção deste trabalho, por sua serenidade sempre ao dizer “vai dar certo”.

À Prof. Marília, pela paciência e por me orientar pelos caminhos estatísticos.

À equipe da OPO-IMIP, em especial a Paloma, Cláudia e Marília, por “segurarem as pontas” nos momentos de ausência, me poupando dos transtornos e me encorajando para a conclusão desta etapa.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança - UFPE, por promoverem meu crescimento científico.

Aos funcionários, Paulo, Juliene e Janaina, pelo suporte nos momentos delicados quanto aos prazos e pelo trabalho zeloso para o andamento da Pós-Graduação.

À Eliane Germano, por suas atitudes de superação para o avanço da Enfermagem.

Aos alunos do PIBIC, pela coleta de dados e estímulo ao aprendizado acadêmico.

*"Os meus ossos não Te
foram encobertos, quando
no oculto fui formado
entretencido como nas
profundezas da terra"*

Sl 139:16

Resumo

Crianças com muito baixo peso ao nascer tendem a desenvolver rápido ganho de peso precoce que, por sua vez, apresenta relação com a intervenção nutricional neste período. O objetivo deste estudo foi descrever o ganho de peso neonatal em prematuros de muito baixo peso ao nascer (MBPN), considerando a adequação do peso para a idade gestacional, e analisar a associação da alimentação e morbidades perinatais com o rápido ganho ponderal. O estudo foi do tipo coorte prospectivo com 160 prematuros com MBPN, utilizando dados de um ensaio clínico sobre a eficácia de probióticos na ocorrência de enterocolite necrosante. Dos recém-nascidos pesquisados, 114 eram adequados para a idade gestacional (AIGs) e 46 eram pequenos para a idade gestacional (PIGs). O rápido ganho do peso foi mais frequente entre os PIG (23,6% - $p=0,01$), quando comparados com os AIG (8,7%), apresentando um RR 2,73 [1,24-5,98]. As crianças em uso de fórmula apresentaram um maior percentual de rápido ganho de peso ($p = 0,03$). Em contrapartida, verificou-se uma relação negativa entre o tempo de uso do leite materno e o rápido ganho ponderal ($p < 0,001$). As morbidades perinatais foram semelhantes, em ambos os grupos. Recém-nascidos PIG tiveram duas vezes mais risco de apresentar um rápido ganho de peso neonatal, o que pode estar relacionado à alta oferta calórica propiciada pelo uso de fórmula em detrimento do leite humano, aumentando as chances futuras do desenvolvimento de doenças.

Palavras-chave: Recém-nascido de baixo peso. Ganho de peso. Fórmulas infantis

Abstract

Children with very low birth weight tend to develop rapid early weight gain which, in turn, is correlated with the nutritional intervention in this period. The aim of this study was to describe the weight gain in preterm infants with very low birth weight (VLBW), considering the appropriate weight for gestational age, and to analyze the association between nutrition and perinatal morbidity with rapid weight gain. The study was a prospective cohort of 160 premature infants with VLBW, using data from a clinical trial on the efficacy of probiotics on the incidence of necrotizing enterocolitis. Of the infants studied, 114 were appropriate for gestational age (AIGs) and 46 were small for gestational age (PIGs). The rapid weight gain was more common among the SGA (23.6% - $p = 0.01$) when compared with AGA (8.7%), with a RR 2.73 [1.24 to 5.98]. Neonates that receive formula had a higher percentage of rapid weight gain ($p \leq .03$). In contrast, there was a negative relationship between duration of breastfeeding and the use of rapid weight gain ($p \leq 0.001$). The perinatal morbidity were similar in both groups. SGA infants had twice the risk of having a rapid neonatal weight gain, which may be related to high caloric intake provided by the use of formula instead of breast milk, increasing the chances of future development disorders.

Key-words: Infant, Low birth weight. Weight Gain. Infant Formula

Lista de Ilustrações

Figura 1. Fluxograma da seleção dos sujeitos da pesquisa	39
Gráfico 1. Rápido ganho de peso segundo a adequação do peso para a idade gestacional	56

Lista de Tabelas

Tabela 1. Características ao nascimento e aos 28 ou 30 dias dos recém-nascidos pré- termos com Muito Baixo Peso ao Nascer segundo a adequação do peso para a idade gestacional	57
Tabela 2. Características quanto à alimentação dos RNPT MBPN no período intra hospitalar segundo a adequação do peso para a idade gestacional	58
Tabela 3. Características da alimentação relacionadas ao rápido ganho de peso nos RNPT MBPN no período intra hospitalar	59

Lista de Abreviaturas e Siglas

AIG	–	Adequado para a Idade Gestacional
BDP	–	Broncodisplasia
BLH	–	Banco de Leite Humano
BPN	–	Baixo Peso ao Nascer
DNA	–	Ácido Desorribonucleico
DP	–	Desvio-padrão
ECN	–	Enterocolite Necrosante
IMC	–	Índice de Massa Corpórea
IMIP	–	Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira
MBPN	–	Muito Baixo Peso ao Nascer
NPT	–	Nutrição Parenteral
OMS	–	Organização Mundial de Saúde
PAR	–	Resposta Preditiva Adaptativa
PIG	–	Pequeno para a Idade Gestacional
RCIU	–	Restrição de Crescimento Intrauterino
RCEU	–	Restrição de Crescimento Extrauterino
RN	–	Recém-nascido
RNA	–	Ácido Ribonucleico
SDR	–	Síndrome do Desconforto Respiratório
UFPE	–	Universidade Federal de Pernambuco

Sumário

1	Apresentação	15
2	Revisão da Literatura	19
2.1	Introdução	19
2.2	Fatores que influenciam o crescimento	20
2.2.1	Período Pré-natal	20
2.2.2	Período Pós-natal	22
2.2.2.1	Aspectos nutricionais	23
2.2.2.2	Morbidades Perinatais	29
2.2.2.3	Catch up	30
2.3	Pequenos para a Idade Gestacional versus Adequados para a Idade Gestacional	32
2.4	Considerações Finais	33
3	Método	34
3.1	Estudo original	34
3.1.1	Local e Período do Estudo	34
3.1.2	Desenho do estudo	34
3.1.3	Recrutamento dos sujeitos e coleta de dados	34
3.2	Estudo atual	35
3.2.1	Desenho do estudo e sujeitos da pesquisa	35
3.2.2	Coleta e processamento dos dados	35
3.3	Definição das variáveis	36
3.4	Análise dos dados	37
3.5	Considerações éticas	38
3.6	Problemas metodológicos	38
4	Resultados	40
4.1	Fatores associados ao ganho de peso neonatal em prematuros de muito baixo peso ao nascer	40
5	Considerações Finais	60
	Referências	61
	APÊNDICES	69
	A – Formulário para coleta de dados	69

ANEXOS	74
A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	74
B – Parecer do Comitê de ética em Pesquisa (estudo original)	76
C – Parecer do Comitê de ética em Pesquisa (estudo atual)	77
D – Normas para publicação do Jornal de Pediatria	78

1 *Apresentação*

Com o avanço da tecnologia, a sobrevivência de crianças prematuras com muito baixo peso ao nascer (MBPN) tem sido ampliada (HEDIGER et al. 1998). No entanto, cabe a reflexão de como será a qualidade de vida dessas crianças que sofreram injúrias na fase inicial da vida.

Nas últimas duas décadas, têm sido crescentes os estudos sobre as repercussões na saúde, a longo prazo, associadas ao crescimento no início da vida (BARKER et al. 2005). Crianças que nascem com baixo peso decorrente de privações no ambiente uterino (restrição de crescimento intra uterino) possuem mais risco de desenvolver doenças crônicas, no futuro (ERICKSON et al. 2006).

Estudos realizados com a população holandesa, possibilitaram conhecer as repercussões da privação nutricional em gestantes e seus descendentes, em longo prazo. Observou-se um aumento do número de doenças cardiovasculares entre os adultos que sofreram subnutrição no primeiro trimestre na vida fetal, independente de outras variáveis como fumo, condições socioeconômicas e peso ao nascer (ROSEBOOM et al. 2003; PAINTER et al. 2006). Estas alterações na vida futura podem ser explicadas pelos mecanismos de adaptação (metabólica e fisiológica) que ocorrem na vida fetal, e incluem os processos epigenéticos (BARKER, 1995).

A epigenética traduz o impacto do ambiente na expressão genética do indivíduo levando a mecanismos de regulação genética como modificação de histonas, metilação do DNA e microRNA. Essas condições ao dificultar a transcrição de genes, impactam na expressão genética (RUEMMELE; LEANGLINE, 2012).

O organismo fetal tende a priorizar suas demandas metabólicas para órgãos e tecidos nobres, em detrimento de outros, resultando em comprometimentos funcionais e estruturais de tecidos, como alterações na capacidade de secreção de insulina, diminuição das células pancreáticas, de néfrons e células musculares esqueléticas (ZOHDI et al. 2012). Esta teoria é chamada de fenótipo poupador, que pressupõe que o feto, quando malnutrido, se adapta ao ambiente através de alterações metabólicas, visando garantir a sua sobrevivência. No entanto, essas adaptações tornam-se permanentes, o que causa doenças ao longo da vida, especialmente quando associadas aos hábitos de vida pós-natais e da vida adulta (GLUCKMAN; HANSON; COOPER, 2008; WELLS, 2010).

Devido aos mecanismos de programação metabólica, crianças com baixo peso ao nascer (BPN) que sofreram restrição de crescimento intrauterino, quando expostas a um ambiente que não atende a sua programação preditiva, tendem a apresentar um rápido ganho de peso (*catch-up*) ainda no período neonatal (EUSER et al, 2008; SENTERRE;RIGO 2011) que, por sua vez, está associado ao acúmulo de gordura, resistência à insulina e doenças cardiovasculares em longo prazo (METCALFE;MONAGHAN, 2001; HERMANN et al. 2009; BELTRAND et al. 2009).

O rápido ganho de peso tem se mostrado mais relacionado à restrição do crescimento uterino (RCIU) do que ao BPN (BELTRAND et al. 2009), justificando os achados de que crianças pequenas para a idade gestacional (PIG) tendem a apresentar o *catch-up* com maior frequência que crianças adequadas para a idade gestacional (AIG), o que representa um mecanismo compensatório proveniente do ambiente uterino hostil (MUHLHAUSLER et al,2009; SENTERRE;RIGO,2011).

Os fatores responsáveis pelo rápido ganho de peso precoce em prematuros de BPN merecem melhores elucidações. Além das respostas preditivas adaptativas (PAR) geradas na vida fetal (por exemplo, diminuição da insulina, IGF-1, leptina) e do potencial genético associado à herança familiar (HERMANN et al. 2009; MUHLHAUSLER et al. 2009; FABRICIUS-BJERRE et al. 2011). Outro fator que merece destaque quanto a sua relação com o rápido ganho de peso é a terapia nutricional no período neonatal (METCALFE;MONAGHAN,2001).

A alta oferta calórica incoerente com o ambiente esperado pelo feto após o nascimento promove o “disparo” das modificações epigenéticas, podendo resultar em acúmulo de massa gorda, resistência à insulina e rápido ganho de peso, o que pode acelerar a expressão fenotípica, tornando este período uma janela crítica para a regulação metabólica em longo prazo (WELLS; CHOMTHO; FEWTRELL,2007; PLAGEMANN et al. 2010; EHRENKRANZ et al. 2011; DELAMAIRE et al. 2012). Por outro lado, estratégias de oferta nutricional agressiva nos primeiros dias de vida têm sido recomendadas, com o intuito de prevenir a restrição de crescimento extrauterino que, por sua vez, está relacionada a impactos desfavoráveis no neurodesenvolvimento, maior risco de diabetes tipo 2, menor tolerância a glicose e *catch-up* tardio (SENTERRE; RIGO,2011;ROCHOW et al. 2012).

Semelhante ao que foi exposto, o uso de fórmula e nutrição parenteral, por promover elevada demanda de nutrientes e calorias, oferece ao neonato um maior ganho de peso e tem sido associado à obesidade futura. Uma alta oferta proteica nos primeiros meses de vida foi

associada a aumento da gordura corporal na infância, mediada pelo aumento da produção de IGF-1 (KOLETZKO et al. 2009). Apesar das vantagens em curto prazo, os resultados destes estudos merecem melhores investigações futuras.

Em contrapartida a estes efeitos indesejados, o leite materno oferece benefícios, a começar pela importância do estímulo trófico para a maturação intestinal, sobretudo em prematuros de BPN, seguido por vantagens como: provisão de componentes imunológicos, menor tempo para alcance de dieta plena e menor risco de infecções e morbidades perinatais (SCHANLER; SHULMAN; LAU, 1999; SULLIVAN et al. 2010; SIGGERS et al. 2011; ZIEGLER, 2011; CHAUHAN; HENDERSON; MCGUIE, 2012). Entretanto, tratando-se de ganho de peso, o leite humano não demonstra melhores resultados quando comparado com o uso de fórmulas (SHANLER et al. 2005; ARSLANOGLU, 2010; SULLIVAN et al. 2010).

O leite de doadores (banco de leite humano) não oferece as mesmas calorias e vantagens do leite da própria mãe, em virtude de sua diferente composição (geralmente de mães de crianças a termo), bem como devido ao processo de pasteurização (ANDERSON et al. 2007; MONTJAUX-REGIS et al. 2011; EWASCHUK et al. 2011).

Assim, constitui um desafio, para os profissionais de saúde, manter o crescimento que o feto alcançaria na vida extraútero, sobretudo em crianças prematuras e PIGs.

Ao ingressar na Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da UFPE surgiu a oportunidade de trabalhar com um banco de dados referente a um ensaio clínico sobre a eficácia de probióticos na ocorrência de enterocolite necrosante (tese de Doutorado). Por se tratar de uma população peculiar (prematuros com MBPN) fui “desafiada”, pela professora Gisélia Alves Pontes da Silva, a aprofundar meus conhecimentos sobre as repercussões do crescimento desta população nos primeiros meses de vida na saúde de um indivíduo, em longo prazo.

O projeto de pesquisa inicial pretendia descrever o crescimento destas crianças nos primeiros seis meses, considerando a vida do prematuro após a alta hospitalar e suas interposições. No entanto, após uma investigação preliminar nos prontuários, constatou-se um considerável índice de perdas durante o acompanhamento ambulatorial (limitação inerente dos estudos de coorte), restringindo, portanto, o estudo no momento intra-hospitalar.

Esta pesquisa me levou a lembranças enquanto residente em Saúde da Criança no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), onde foi possível observar a preocupação dos profissionais de saúde quanto ao alcance do peso considerado “ideal” para alta, bem como, em relação a aspectos que remetem a reflexões, como: o quanto esta

intervenção no início da vida pode custar, no futuro. Salienta-se ainda que, na prática clínica, após alguns questionamentos com profissionais da área, observa-se que a atenção ao manejo nutricional em neonatos é minimizada quando considerado o fato de terem ou não sofrido restrição de crescimento intrauterino.

Esta dissertação insere-se na linha de pesquisa “Crescimento e Desenvolvimento” na área de concentração “Abordagens Quantitativas em Saúde” e é composta por quatro capítulos. O primeiro consiste da **Revisão de literatura**, abordando os fatores associados ao crescimento de crianças com MBPN, considerando seus aspectos intrínsecos e extrínsecos e o ambiente na vida intrauterina, bem como sua relação com os aspectos extrínsecos relacionados ao período pós-natal. O segundo capítulo se refere ao **Método** empregado no estudo, o terceiro trata dos **Resultados**, contemplando o artigo original intitulado “Fatores associados ao ganho de peso neonatal em prematuros de muito baixo peso ao nascer”, com o objetivo de descrever o ganho de peso neonatal em prematuros de MBPN, considerando a adequação do peso para a idade gestacional, e analisar a associação da alimentação e morbidades perinatais com o rápido ganho ponderal. Finalmente, o quarto capítulo apresenta as **Considerações finais**, em que se ressalta a importância de uma maior atenção no manejo nutricional em prematuros, principalmente ao ponderar as implicações da programação metabólica inerentes às crianças que sofreram restrição de crescimento intrauterino.

O artigo original foi formatado conforme as normas do Jornal de Pediatria (Anexo A), a ser submetido para publicação.

2 Revisão de Literatura

2.1 Introdução

O peso ao nascer é considerado um importante indicador de saúde da criança. Por este motivo, crianças com MBPN possuem um alto risco de morbidade e letalidade. A característica de ser pequeno para a idade gestacional (PIG) pode ser um agravante, o que acarreta num maior risco para inadequações no crescimento (**ONG et al. 2000; MARKS et al. 2006**).

Devido ao avanço tecnológico e ao incremento de medidas terapêuticas modernas, o cuidado oferecido às crianças com MBPN, antes direcionado apenas para garantir a sobrevivência, atualmente tem como objetivo permitir que a criança atinja o seu potencial genético, permitindo que o crescimento e desenvolvimento de crianças com BPN se equipare ao das crianças de peso adequado ao nascer. Por este motivo, é importante que a equipe de saúde tenha competência para identificar os fatores que possam dificultar ou promover o processo do crescimento e saber correlacioná-los com a história da criança no período pré-natal (restrição de crescimento intrauterino, prematuridade) (**HEDIGER et al. 1998; CURTIS;RIGO, 2004; OZANE;HALES, 2005**).

A relação do crescimento pré e pós-natal com a ocorrência de desordens orgânicas futuras é bem descrito na literatura mundial. No entanto, ainda existem lacunas no entendimento de como este processo ocorre e em que períodos do início da vida existe uma maior sensibilidade aos fatores que possam promover ou não o crescimento adequado em crianças com MPBN (**YANNEY; MARLOW, 2004; BARKER et al. 2005; OZANE; HALES, 2005**).

Com o objetivo de embasar de forma teórica e empírica as implicações do crescimento pré e pós-natal na saúde, sobretudo em crianças com MBPN, foi realizada inicialmente uma busca de periódicos científicos nas bases de dados Medline, Lilacs e Scielo, utilizando os descritores crescimento, muito baixo peso ao nascer, prematuro, restrição do crescimento intrauterino e recém-nascido pequeno para a idade gestacional, com a finalidade de identificar evidências

que explicassem este fenômeno e seus fatores associados, com ênfase nas peculiaridades do crescimento em FIGs.

A proposta desta revisão é discutir os fatores associados ao crescimento de crianças com MBPN, considerando os aspectos intrínsecos e o ambiente na vida intrauterina, bem como sua relação com os aspectos extrínsecos relacionados ao período pós-natal.

2.2 Fatores que influenciam o crescimento

Desde o período pré-natal, o ser humano passa por períodos de alta plasticidade, onde a influência de fatores ambientais (externos) é considerável. Condições intrauterinas desfavoráveis ao crescimento fetal podem resultar em restrição de crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer e prematuridade. Associados a estas condições, os fatores ambientais pós-natais, como a presença de morbidades, o tipo de alimentação e condições socioeconômicas, possuem um papel modulador no crescimento e desenvolvimento do indivíduo (**ERICKSON et al. 2006; MAKHOUL et al. 2009; LIMA et al. 2011**).

2.2.1 Período Pré-Natal

Cada indivíduo tem um potencial genético de crescimento e desenvolvimento, que pode ser atingido conforme as influências do meio. Tais influências, quando presentes ou ausentes, em determinados períodos críticos de crescimento (ontogênicos), podem modular a expressão gênica e acarretar doenças futuras no indivíduo susceptível e até em sua descendência (**BARKER et al, 2002**).

Durante a vida intrauterina, fatores ambientais são capazes de desencadear um mecanismo de adaptação, no qual o organismo fetal tende a responder ao estresse direcionando as ofertas de nutrientes e oxigênio para os órgãos nobres, em detrimento de outros órgãos, o que é explicado pela teoria do *fenótipo poupador* (**BARKER et al. 2005**;

ERICKSON et al. 2006). A epigenética busca entender como as interferências ambientais, quando impostas em períodos críticos do crescimento, podem modular a expressão gênica e o desenvolvimento das funções orgânicas do indivíduo, ao longo da vida, e ainda como podem ser repassadas às próximas gerações (**LUCAS; FEWTELL; COLE, 1999**).

O crescimento intrauterino é influenciado por uma série de fatores intrínsecos (genéticos) e extrínsecos (ambientais). Dentre os fatores genéticos encontram-se as desordens cromossômicas (trissomias 13,18 e 21), anormalidades autossômicas (duplicações) e malformações congênitas (**MOORE; MONK, 2004**).

Os fatores ambientais que interferem no crescimento intrauterino compreendem uma gama de condições, desde alterações placentárias (placenta prévia, tamanho da placenta, doenças vasculares) até alterações maternas como desnutrição, altura, idade, paridade, uso de álcool e drogas, dentre outros, favorecendo a ocorrência de agravos como a RCIU (**BARROS et al. 1992; LUNDE, 2007; MAKHOUL et al. 2009**).

A RCIU é caracterizada por uma falha ou retardo do crescimento fetal, devido a circunstâncias ambientais que impedem que o feto alcance seu potencial genético de crescimento (**YANNEY; MARLOW, 2004**). As crianças que sofreram RCIU podem apresentar dois tipos de fenótipos: simétrico (proporcional) ou assimétrico (desproporcional), que diferem pelo período gestacional no qual ocorreram as exposições adversas (**MILLER; HASSANEINK, 1971**). Quando a RCIU é proporcional há uma semelhança entre o perímetro cefálico e torácico, sendo evidenciada uma redução em ambos. Este evento tem sido descrito como relacionado a privações no início da gestação, mais propriamente, o primeiro trimestre gestacional. A RCIU desproporcional sugere que as exposições a fatores de risco ocorreram no final da gestação, como alterações útero placentárias, resultando em um maior perímetro cefálico (**MILLER; HASSANEINK, 1971; KRAMMER et al. 1989**).

Têm-se constatado, na literatura, que a RCIU se expressa pelo BPN. Assim são usados como equivalentes os termos RCIU, BPN e o PIG, embora tenham significados diferentes (**YANNEY; MARLOW, 2004; ZHANG et al. 2010**). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o BPN é definido como peso ao nascer inferior a 2500g. Dentre este, o MBPN caracteriza-se por peso inferior a 1500g, e o extremo baixo peso, por peso inferior a 1000g (**WHO, 2007**). O PIG é definido por possuir parâmetros antropométricos abaixo do 10º percentil ou apresentar dois desvios padrões em relação à curva de referência para a idade.

Atribui-se que a maioria das crianças nascidas PIGs são acometidas de restrição de crescimento uterino derivado por privações maternas (**MUHLHAUSLER et al,2009;WHO,2007**).

As consequências supracitadas do ambiente uterino desfavorável, como MBPN e RCIU, podem influenciar *per si* no crescimento e desenvolvimento destas crianças, no período pós-natal (**BARROS et al. 1992**), visto que, a criança que sofreu restrição de crescimento intrauterino, baseado no fenótipo poupador, desenvolve comprometimentos funcionais e estruturais de tecidos como alterações na capacidade de secreção de insulina, diminuição das células pancreáticas, de néfrons e células musculares esqueléticas (**LUCAS et al, 1997; ZOHDI et al. 2012**). As consequências destas mudanças são reportadas futuramente quando associadas aos hábitos de vida pós-natal e da vida adulta (**GLUCKMAN; HANSON, 2008; WELLS, 2010**).

2.2.2 Período Pós-Natal

Após o nascimento, os prematuros tendem a perder peso nos primeiros cinco dias de vida devido às perdas hídricas, recuperando o peso do nascimento em torno do décimo primeiro ao décimo oitavo dia de vida. O período que compreende as primeiras semanas de vida é considerado crítico e pode predizer o crescimento no período pós-natal (**EHRENKRANZ, 2007; SENTERRE; RIGO, 2011**). Vários fatores estão relacionados com a restrição do crescimento extrauterino (RCEU), dentre eles, o peso ao nascer, a idade gestacional, morbidades perinatais, uso de ventilação mecânica, uso de corticoesteroides e nutrição. Ressaltando-se a inadequada terapia nutricional nos primeiros dias de vida como um fator fortemente associado à RCEU (**EMBLETON; PANG;COOKE, 2001; CLARK et al, 2003; BLANCO et al. 2011**).

2.2.2.1 Aspectos nutricionais

A trajetória do crescimento pós-natal de crianças com MBPN é considerada um marcador da saúde na infância e vida tardia, estando associada, sobretudo, ao déficit do desenvolvimento neurológico do indivíduo (CLARK;THOMS;PEABODY, 2003; CURTIS; RIGO, 2004; SENTERRE; RIGO, 2011). No entanto, acredita-se que a restrição ao crescimento pós-natal não é um fator responsável pelo déficit do neurodesenvolvimento *per se*, mas que seja decorrente de um fator precipitador: a inadequada nutrição nos primeiros dias de vida (EHRENKRANZ,2010; ZIEGLER,2011).

As dietas enteral e parenteral, com altas concentrações de proteínas e lipídeos nas primeiras semanas de vida, têm sido propostas na tentativa de minimizar os riscos de retardo de crescimento no período neonatal, que por sua vez, pode trazer consequências futuras, como o aumento do risco de *catch-up* tardio, desordens metabólicas e déficit do desenvolvimento neurológico, sendo este último passível de ocorrer independente da intervenção nutricional após a alta (CLARK;THOMS; PEABODY, 2003; SINGHAL et al. 2003; CURTIS; RIGO, 2004; GIANINI;VIEIRA;MOREIRA, 2005; WESTBERG et al. 2010).

No entanto, a oferta calórica e proteica no período pós-natal deve ser cuidadosa, pois se a alta oferta é capaz de levar a um resultado “satisfatório”, com o ganho de peso em curto prazo, pode repercutir em longo prazo, aumentando o risco de desordens metabólicas. (OLIVEIRA; SILVEIRA; PROCIANOY, 2008; DELAIMAIRE et al. 2012).

Nutrição parenteral

Devido às morbidades perinatais, havia uma tendência, entre os neonatologistas, de ofertar uma quantidade insuficiente de proteínas e energia nos primeiros dias de vida, por receio de que o aumento da ingestão hídrica e de compostos nitrogenados pudesse resultar em complicações hemodinâmicas, respiratórias e gastrointestinais em prematuros criticamente

enfermos, o que aumentaria o risco de retardo na recuperação do peso nos primeiros dias de vida, quando comparadas a neonatos sem morbidades (**EHRENKRANZ,2007**).

Ao longo do tempo a conduta nutricional vem sofrendo mudanças. Desde a década de 90, os estudos têm sugerido uma terapia nutricional parenteral agressiva nos primeiros dias de vida (**WILSON et al. 1997; ROCHOW et al. 2012; RAIMONDI et al.2012**).

O início da vida extrauterina é caracterizado por intensos processos catabólicos proteicos, necessitando, portanto, de uma reserva para manter um balanço proteico equilibrado. Vários aminoácidos têm sido estudados quanto ao seu papel em propiciar crescimento adequado aos prematuros com BPN, decorrente da sua atuação na supressão da proteólise, sobretudo nos primeiros dias de vida, bem como seus mecanismos de proteção à mucosa intestinal, proliferação do sistema imunológico. (**KALHAN et al. 2005; KALHAN; EDMISON, 2007; SIGGERS, 2010**)

Embleton et al estudaram crianças com MBPN e evidenciaram que a reserva acumulada de nutrientes vai diminuindo com o passar do tempo, nas primeiras cinco semanas de vida, mesmo quando há aumento diário do consumo de calorias e proteínas. Isto permite especular que, durante o período neonatal, o recém-nascido é exposto a uma oferta proteico-energética menor que a sua demanda metabólica, favorecendo a restrição de crescimento extrauterino, sobretudo em crianças com idade gestacional inferior a 31 semanas. (**EMBLETON; PANG; COOKE, 2001**)

A administração de aminoácidos por via intravenosa nas primeiras horas de vida tem obtido efeito na supressão da proteólise em neonatos com MBPN, bem como aumento da síntese proteica e melhoria no balanço nitrogenado. No entanto, quando a infusão de aminoácidos é realizada em período prolongado não há evidência de resultados benéficos quanto à proteólise e supressão da síntese de alguns aminoácidos. Portanto, há uma lacuna entre a supressão e a não supressão da proteólise - alguns autores sugerem ser devido ao fato de que, nos primeiros dias, quando são administrados aminoácidos, estes se elevam a um platô que resulta num bloqueio transitório da proteólise, ou seja, após atingir este platô, os aminoácidos excedentes são utilizados para a gliconeogênese e ou estocados no tecido muscular. (**KALHAN et al. 2005; KALHAN; EDMISON, 2007**)

Estudos sobre o papel da glutamina no balanço proteico em prematuros com MBPN mostram que a suplementação parenteral de glutamina está associada a mecanismos supressores da proteólise nos primeiros dias de vida, em pacientes clinicamente estáveis. A glutamina é considerada um aminoácido condicionalmente essencial e é encontrada mais facilmente nos tecidos musculares esqueléticos e plasma, sendo o principal “combustível” para a promoção de crescimento dos enterócitos e substrato para o desenvolvimento das membranas dos macrófagos, aumentando a resposta imunológica. Muitos estudos referem que a suplementação de glutamina confere melhor imunidade a pacientes adultos criticamente enfermos. No entanto, uma revisão sistemática sobre a suplementação de glutamina em pré-termos concluiu que não houve melhora quanto à morbidade, nesta população (**KALHAN et al. 2005; TUBMAN; THOMPSON, 2008**).

Os resultados quanto à infusão de aminoácidos ainda são controversos. Estudo realizado com 122 prematuros evidenciou que não houve diferença significativa de peso entre os neonatos que receberam doses maiores de aminoácidos (**CLARK.; CHACE; SPITZER, 2007**).

Contraopondo-se a este achado, outros estudos evidenciam associação positiva entre a administração precoce de aminoácidos e o ganho de peso em crianças prematuras com MBPN (**VALENTINE; FERNANDEZ; ROGERS, 2009; BLANCO et al. 2011; GARCIA et al. 2011**). Poindexter et al (2006), ao avaliarem 1018 prematuros com extremo baixo peso ao nascer concluíram que houve um ganho significativo no peso, comprimento e perímetro cefálico aos 36 meses de idade gestacional corrigida no grupo que recebeu suplementação de aminoácidos nos primeiros dias de vida. Estudo realizado com 340 prematuros com MBPN constatou que houve uma perda menor de peso no período extraútero, com recuperação do peso de nascimento precoce naqueles que receberam maior dose de aminoácidos. Dentro das primeiras 36 semanas, crianças com idade gestacional abaixo de 29 semanas obtiveram melhor ganho de peso e comprimento, quando comparadas às nutridas com a utilização do protocolo-padrão (**ROCHOW et al. 2012**).

A dose máxima segura de infusão de aminoácidos para prematuros com MBPN ainda é desconhecida. Os aminoácidos podem ser administrados o mais precocemente possível, em doses de 1,5g/Kg/dia, com acréscimo de 0,25 a 1g/Kg/dia, até atingir doses de 4g/Kg/dia, no sétimo dia de vida (**EHRENKRANZ, 2007**).

A recuperação precoce de peso após o nascimento está relacionada à prevenção da restrição de crescimento extrauterino, minimizando as chances de *catch-up* tardio em prematuros de MBPN e conseqüentemente evitando a ocorrência de desordens futuras (**BARKER et al. 2002; ROCHOW et al. 2012**).

Nutrição enteral

A imaturidade do sistema nervoso, gastrointestinal e respiratório, inerentes ao recém-nascido prematuro, pode inviabilizar a aquisição e aproveitamento adequado dos nutrientes por via enteral. Ainda atrelado a este fato, as morbidades perinatais geralmente restringem a oferta dietética. (**CLARK; THOMS; PEADODY, 2003; CURTIS; RIGO 2004; BRAGA et al. 2010**).

O intestino do recém-nascido prematuro é mais propenso a manifestações patológicas como resultado da deficiência morfológica, digestiva e imunológica inerente a sua condição de imaturidade (**SIGGERS et al. 2011; ZIEGLER, 2011**).

O início da dieta enteral (estímulo trófico) precoce com o leite materno exerce um papel que perpassa o valor nutricional, sendo sua principal função estimular a maturação do intestino prematuro, promovendo, através de agentes anti-inflamatórios, fatores de crescimento e hormônios, um ambiente propício para a proliferação de flora fisiológica enteral, bem como o desenvolvimento da resposta imunológica (**SISK et al. 2008; SIGGERS et al. 2011; SULLIVAN et al. 2010**).

Durante o período fetal vários fatores responsáveis pela maturação do intestino estão presentes no líquido amniótico, dentre eles, o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF1), interleucinas e hormônios (**HERMANN et al. 2009**). Esses fatores, que também existentes no leite materno, garantem a continuidade da maturação enteral (**SIGGERS et al. 2011**).

O leite materno é considerado o melhor estímulo trófico para a criança prematura, pode ser iniciado no primeiro dia de vida, mantendo volumes de 10ml/Kg/dia e possui a

propriedade de estimular a proliferação de *bifidobactérias*, minimizando os riscos de processos inflamatórios e infecções, resultando numa redução da incidência de enterocolite necrosante, sepse e tempo de internação (**SCHANLER; SHULMAN; LAU,1999; SIGGERS et al. 2011; ZIEGLER, 2011; CHAUHAN; HENDERSON; MCGUIRE, 2012**).

O leite materno, por apresentar uma maior biocompatibilidade em comparação com outros tipos de dieta, se mostra mais bem tolerado por crianças com MBPN. Estudo com 134 crianças com peso inferior a 1250g demonstrou que aquelas alimentadas com maior proporção de leite materno atingiram mais precocemente o volume de dieta enteral plena, 150ml/Kg/dia, e apresentaram uma maior frequência de evacuações (indicador de tolerância alimentar) que crianças alimentadas com leite materno em baixas proporções (**SICKS et al. 2008**).

Estudo experimental com porcos prematuros demonstrou os benefícios do leite materno (colostró), oferecido nos primeiros dias de vida, em detrimento do uso da fórmula para prematuros, neste mesmo período. A incidência de enterocolite necrosante em porcos alimentados com o colostró materno foi dez vezes menor que naqueles alimentados com fórmula. Os autores, ao estudarem histologicamente o tecido enteral, evidenciaram que o uso de fórmula foi um fator precipitador de atrofia da mucosa enteral em todos os animais, nos primeiros dois dias de vida, diminuindo a capacidade digestiva e aumentando o processo de fermentação, o qual resulta em processos inflamatórios por proliferação de bactérias patogênicas e necrose (**SANGILD et al. 2006**).

Por outro lado, mais ensaios randomizados são necessários para constatar o benefício do estímulo trófico. Revisão sistemática evidenciou que não houve diferenças significativas em relação ao crescimento, tolerância alimentar e incidência de enterocolite entre crianças que receberam estímulo trófico e crianças submetidas a jejum nos primeiros dias de vida (**BOMBELL; MCGUIRE ,2009**).

Alguns estudos têm observado que o atraso na introdução da dieta enteral resulta num maior tempo de nutrição parenteral total (NPT) e hospitalização, bem como uma maior incidência de sepse, decorrente da translocação bacteriana associada ao uso prolongado de NPT e/ou por um maior risco de entrada de bactérias pelo uso de cateteres (**SHANLER et al. 2005; CORPELEIJN et al. 2011; CURTIS;RIGO, 2012**).

Apesar das indiscutíveis propriedades e vantagens do leite materno, este, por sua vez, não é capaz de fornecer todos os nutrientes em quantidades suficientes para crianças prematuras de MBPN, sobretudo as de extremo baixo peso ao nascer. O uso de aditivos tem sido amplamente utilizado nesta população, com o objetivo de assegurar um aporte de proteínas, minerais e vitaminas adequado para o crescimento (**KUSCHEL; HARDING,2003; DOEGE; BAUER, 2007; RAIMONDI et al. 2012**).

Ensaio clínico com 40 prematuros com MBPN analisou o impacto de aditivos na dieta de recém-nascidos que eram alimentados com o leite cru da própria mãe. O ganho ponderal das crianças no grupo de intervenção (leite humano com aditivos) foi maior que o do grupo controle. No entanto, o autor considerou que a suplementação dietética, por ser padronizada, não é balanceada, de modo a garantir as necessidades da criança individualmente, podendo oferecer excesso de calorias ou insuficiente quantidade de proteínas (**MARTINS; KREBS, 2009**).

Doege e Bayer (2007), quando compararam o crescimento, teor de proteína sérica e marcadores de acidose em crianças alimentadas com alto volume de leite fortificado da própria mãe (200ml/Kg/dia), com crianças alimentadas com fórmula para prematuros, não evidenciaram diferenças significativas em relação a repercussões maléficas a curto prazo nas crianças estudadas, em ambos os grupos, apesar do alto volume de leite materno administrado. Entretanto, novos estudos são necessários para avaliação, em longo prazo, do crescimento, composição corporal e neurodesenvolvimento em crianças alimentadas com leite humano fortificado (**DOEGE; BAUER, 2007**).

Outros estudos têm referido que o leite materno fortificado ainda não oferece a quantidade suficiente de proteína, sendo necessário o acréscimo de doses extras, em crianças com MBPN e para promoção do crescimento (**ARSLANNOGLU; MORO; ZIEGLER, 2009, 2010**). Considerando que o leite materno da própria mãe da criança prematura contém um aporte proteico maior que o leite de mães a termo (banco de leite humano), ainda assim se faz necessário a suplementação proteica, sobretudo em crianças com peso ao nascer menor que 1000g (**CURTIS; RIGO, 2012**). No entanto, uma maior atenção deve ser dada à suplementação proteica, devido à possibilidade de resultar em altos níveis de compostos nitrogenados e, conseqüentemente, alterar a resposta metabólica. Diante deste contexto, tem

sido sugerido um monitoramento com coleta de ureia nitrogenada sérica para ajustes das doses oferecidas (**DOEGE; BAUER, 2007; ZIEGLER, 2011**).

Ao comparar o ganho de peso com o tipo de alimentação: leite materno da própria mãe, leite do banco de leite humano (BLH) fortificado e fórmula para pré-termos, foi evidenciado um menor ganho ponderal das crianças alimentadas com o leite materno da própria mãe, quando comparado a crianças alimentadas com fórmula (**SHANLER et al. 2005**).

Apesar do uso de fórmulas promoverem um maior ganho ponderal precoce, é interessante questionar a que preço isto ocorre, visto que pode estar associado a um maior risco de desenvolver enterocolite necrosante (ECN) (**SHANLER et al. 2005; QUIGLEY et al. 2009**).

Diante do exposto, a alimentação ideal para a demanda metabólica de crianças com MBPN é considerada um desafio para a equipe de saúde. O objetivo da instituição terapêutica adequada deve ser a manutenção da trajetória de crescimento da criança, previamente delineada no seu período intrauterino (**SENTERRE; RIGO, 2011; ZIEGLER, 2011**).

Uma revisão sistemática sobre o uso de fórmulas para prematuros e leite materno constatou que não existem estudos randomizados com o objetivo de avaliar o efeito do uso de fórmulas e leite materno isolado, visto que este tipo de estudo depara-se com questões éticas sobre o direito da prática de amamentação. Entretanto, sugere-se que crianças alimentadas com fórmula estão sujeitas a uma maior oferta de nutrientes que crianças alimentadas com leite materno (**KUSCHEL; HARDING, 2004**).

2.2.2.2 Morbidades perinatais

Crianças pequenas para a idade gestacional e prematuras estão mais susceptíveis a morbidades perinatais, permanecendo abaixo dos padrões de referência. A alta prevalência de morbidades perinatais tem um importante efeito negativo no crescimento cujo impacto

perdura pelo menos até os quatro meses de vida (**EHRENKRANZ; YONES; LEMONS, 1999; BERTINO et al. 2006; MARKS et al. 2006**).

Estudos têm mostrado a forte associação entre as morbidades neonatais e o déficit de crescimento pós-natal. Doenças como a enterocolite necrosante aumentam seis vezes o risco de um desfecho desfavorável de crescimento. Crianças acometidas por condições como sepse neonatal, síndrome do desconforto respiratório, broncodisplasia, persistência do ducto arterial estão sujeitas a uma redução na oferta de líquidos, uma vez que estão sob medidas terapêuticas que oferecem risco à estabilidade hemodinâmica, tais como: uso de catéter umbilical, ventilação mecânica, submissão a procedimentos cirúrgicos, entre outros (**JORDAN et al. 2005; MARKS et al. 2006; RUGOLO; BENTLIN; TRINDADE, 2007**).

Juntamente com as consequências das morbidades inerentes ao MBPN, a predisposição às infecções, por imaturidade do sistema imunológico, potencializa o risco e a manutenção da restrição de crescimento pós-natal. Em um estudo de coorte prospectivo realizado com 5914 crianças foi possível evidenciar que a restrição de crescimento intrauterino e a prematuridade dobram o risco de acometimento por diarreia e pneumonia nos dois primeiros anos de vida, respectivamente (**BARROS,1992**).

A adequação do peso para a idade gestacional, a intensidade e duração das morbidades inerentes ao prematuro, o estado nutricional ao nascimento e a terapia nutricional são fatores determinantes para o seu crescimento (**MARKS et al. 2006; BERTINO et al. 2006**).

2.2.2.3 Catch up

Por conta de privações no ambiente intrauterino, crianças com BPN e prematuras nascem sem atingir o potencial genético para seu crescimento intraútero. Por este motivo, após o nascimento, desenvolvem mecanismos de aceleração de ganho ponderal, com a finalidade de compensar o déficit de crescimento no período pré-natal buscando alcançar seu potencial genético preestabelecido (**LUCAS, 1999; BELTRAND et al. 2009**).

O *catch-up* do crescimento é caracterizado por este mecanismo de aceleração compensatória de crescimento (peso e comprimento/altura) após o período de privação, quando as condições ambientais são restauradas, sendo conceituado como o ganho de peso maior que 0,67 desvio-padrão (DP) nas aferições seriadas. Diante deste contexto, estudiosos inferem que o BPN e a RCIU são fatores preditores independentes do *catch-up* pós-natal (ONG et al. 2000; CURTIS; RIGO, 2004).

O rápido ganho de peso está inserido nesta aceleração de crescimento. Entretanto, este indicador considera apenas a mensuração ponderal comportando-se como um marcador que pode explicar algumas consequências futuras atreladas ao *catch-up*, tal como a resistência à insulina (SOTO et al. 2003).

No entanto, apesar da associação da RCIU e BPN com o crescimento tardio, crianças com BPN e prematuras podem alcançar ou não o *catch-up* de crescimento. Os fatores que regulam este mecanismo ainda não estão bem elucidados. Supõe-se que fatores hormonais programados na vida uterina (secreção de hormônios de crescimento, IGF-1), em resposta ao ambiente desfavorável, bem como o próprio potencial genético e fatores ambientais pós-natais (como nutrição altamente calórica, condições socioeconômicas) possam influenciar no *catch-up*. Tecidos que na vida fetal, tinham uma menor sensibilidade à insulina e IGF-1, após o nascimento, quando se deparam com o aumento dessas concentrações, tendem a manter uma resistência à insulina, levando ao acúmulo de massa gorda (lipogênese) (BELTRAND et al. 2009; LIMA et al. 2011; JAIN; SINGHAL, 2012).

O tipo de *programação metabólica* predominante na criança com BPN, atrelado à imaturidade orgânica da prematuridade, com suas implicações, sugerem que crianças que possuam ambas as características estejam sujeitas a um maior risco de crescimento inadequado (ONG et al. 2000). O *catch-up* precoce em crianças prematuras com MBPN geralmente ocorre nos primeiros meses de vida. Constata-se que o início da infância configura-se como um período crítico para a modulação do crescimento (CURTIS; RIGO, 2004; BERTINO et al. 2006; BELTRAND et al. 2009; MACKOUL et al 2009).

O rápido ganho ponderal ocorre mais frequentemente durante o primeiro ano de vida, especialmente nos três primeiros meses de vida, quando há um maior ganho de peso e, no período entre os três e seis meses, o aumento em comprimento é predominante. A chance de ocorrer o rápido ganho de peso diminui ao longo do tempo, caso a criança não o desenvolva

precocemente (ONG et al. 2000; BARKER et al. 2005; RUGOLO; BENTLIN; TRINDADE, 2007; WESTERBERG et al. 2010).

Estudo realizado em crianças de BPN evidenciou que o rápido ganho de peso, retratado pelo percentual de massa gorda, está relacionado com o padrão de crescimento fetal, independente do peso ao nascer. Em crianças com RCIU, apesar de possuírem menos massa gorda ao nascer, observou-se que este tipo de tecido era mais predominante no primeiro ano de vida do que no grupo controle (ONG et al. 2000; JORDAN et al. 2005; BELTRAND et al. 2009; ROGGERO et al. 2011).

Ong et al (2000) analisaram 848 recém-nascidos e identificaram que aqueles que sofreram restrição de crescimento intrauterino apresentaram um significativo *catch-up*, mesmo que, aos dois anos, ficassem abaixo do canal de crescimento considerado adequado para a idade. Aos cinco anos, as crianças que atingiram o *catch-up* foram mais pesadas e altas que as do grupo controle, com acúmulo importante de massa gorda e gordura central (ONG, 2000).

Tanto o percentual de massa gorda como o acúmulo de gordura central têm sido associados à maior predisposição a diabetes e obesidade, no futuro. Estudo realizado com 909 crianças de uma coorte de base populacional evidenciou que o BPN está associado ao depósito de gordura central na infância, sobretudo quando seguido do rápido ganho de peso pós-natal (HOLZHAUER et al. 2009).

O peso ao nascer tem sido descrito como fator relacionando ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e metabólicas. Estudo de caso-controle aninhado a uma coorte realizado com 13517, pessoas evidenciou que o risco de aparecimento de diabetes mellitus e hipertensão aos 10 anos esteve associado ao menor peso ao nascer. O ganho ponderal também foi relacionado com essas doenças futuras, crianças que desenvolveram maior índice de massa corpórea (IMC) apresentaram um maior risco de ter diabetes mellitus (BARKER et al. 2002; SOTO et al,2003).

2.3 Pequenos para a Idade Gestacional *versus* Adequados para a Idade Gestacional

A RCIU está negativamente associada ao ganho ponderal e linear na infância. Crianças que possuem este agravante normalmente não conseguem atingir seu potencial genético de crescimento, ficando sempre aquém nos parâmetros antropométricos em relação a crianças

com peso adequado ao nascer, prematuras ou não. Estudo multicêntrico realizado no Brasil, do tipo longitudinal, avaliou o peso de 200 crianças MBPN quando atingiram a idade corrigida de 40 semanas. Da população estudada, 63% foram classificadas como desnutridas e crianças PIGs tiveram doze vezes mais risco de apresentar déficit de crescimento ($< 2DP$), do que as crianças AIGs (**BARROS et al. 1992; GIANINI; VIEIRA; MOREIRA, 2005; BERTINO et al. 2006**).

Por outro lado, o rápido ganho ponderal e linear tem sido considerado um fator associado à RCIU do que a prematuridade ou o BPN isolado (sem RCIU). Mesmo em crianças prematuras de MBPN, os estudos permitem evidenciar que aquelas com RCIU (PIG) possuem um maior *catch-up* do que as AIGs. Este mecanismo pode ser explicado pela maior liberação de insulina nos seis primeiros meses, em crianças que sofreram RCIU, favorecendo o aumento do ganho de peso (**COLLE, 1976; JORDAN, 2004**).

Estudo avaliando o impacto de ser PIG e a presença de morbidades em relação ao crescimento mostra que crianças com estas condições apresentam menor crescimento, quando comparadas a crianças AIG e sem morbidades. Entretanto, foi possível observar que ambos os grupos possuíram um pico de velocidade de crescimento entre os dois e cinco meses (**BERTINO, 2006**).

2.4 Considerações Finais

O comportamento do crescimento da criança com MBPN, principalmente nos primeiros meses de vida, está associado à origem de doenças futuras. Ambos, o excesso do ganho ponderal e o déficit nutricional, responsáveis pelo desenvolvimento destas desordens tardias, são muitas vezes resultado da influência de fatores como idade gestacional, RCIU, morbidade, alimentação e condições socioeconômicas. Faz-se necessário o conhecimento da importância destas relações como determinantes do crescimento pós-natal, visando uma assistência norteada pela peculiaridade que cada criança traz consigo, considerando o individual.

3 Método

Este estudo foi realizado utilizando dados primários referentes a um ensaio clínico randomizado sobre a eficácia do *Bifidobacterium breve* e *Lactobacillus casei oral* na ocorrência de enterocolite necrosante em recém nascidos de MBPN. (BRAGA et al. 2011)

Para um melhor entendimento dos critérios utilizados quanto ao recrutamento inicial dos sujeitos e a elaboração do banco de dados serão descritas, a seguir, o método empregado no estudo original e no estudo atual.

3.1 Estudo original

3.1.1 Local e período do estudo

A pesquisa inicial foi realizada no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, instituição filantrópica que atende exclusivamente uma clientela advinda do Sistema Único de Saúde (SUS). O IMIP constitui em um Centro de Referência à Atenção à Saúde da Mulher e da Criança no Estado de Pernambuco, que presta assistência às gestantes de alto risco com uma média de 460 partos/mês e conta com Unidade Neonatal com 50 leitos apresentando taxas de prematuridade e MBPN de 28% e 14%, respectivamente. A coleta de dados compreendeu o período de 2 de maio de 2007 a 1º de junho de 2008.

3.1.2 Desenho do estudo

Tratou-se de um estudo de intervenção tipo ensaio clínico randomizado, controlado e duplo-cego.

3.1.3 Recrutamento dos sujeitos e coleta de dados

Para o estudo, foram recrutados inicialmente 285 recém-nascidos prematuros com MBPN (peso ao nascimento entre 750 a 1500g), que foram acompanhados por 30 dias ou até a alta / óbito durante este período. Dentre os critérios de exclusão configuram-se a presença de malformações congênicas maiores ou alterações cromossômicas graves e/ou presença de infecção congênita ao nascimento (12 casos), óbitos antes da intervenção (12 casos) e o não

consentimento dos pais (3 casos), obtendo-se uma amostra inicial de 231 recém-nascidos, sendo 119 no grupo-intervenção e 112 no grupo-controle.

Os dados primários quanto às condições sociodemográficas foram coletados em entrevista às genitoras, no puerpério, após a assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido-TCLE (Anexo A). As demais informações referentes aos dados do pré-natal, assistência ao parto e condições de nascimento foram extraídas do prontuário, no momento do internamento. Durante o seguimento do estudo foram coletadas diariamente informações, preenchidas em formulário próprio, tais como: início, tipo, volume, progressão e via de administração da dieta; registros ponderais; ocorrência de morbidades perinatais (síndrome do desconforto respiratório, enterocolite necrosante, persistência do canal arterial) e intervenções ao cuidado ao recém-nascido, como uso de medicações, oxigenoterapia e procedimentos invasivos. Os dados foram digitados e processados em banco de dados utilizando o programa estatístico Epi.Info versão 6,04d (CDC, Atlanta).

3.2 Estudo atual

3.2.1 Desenho do estudo e sujeitos da pesquisa

Trata-se de um estudo do tipo coorte prospectivo, no qual foram incluídos os 231 recém-nascidos do estudo primário. Destes, foram selecionados os recém-nascidos que permaneceram no serviço até o 30º dia, excluindo aqueles que evoluíram para alta ou óbito até 28 dias de vida, consistindo numa amostra de 160 neonatos. (Figura 1)

Para a avaliação da adequação do peso segundo a idade gestacional, os recém-nascidos foram classificados, segundo o *United States National Reference of Fetal Growth*, em AIGs e PIGs, resultando num grupo de 114 AIGs e 46 PIG's (**ALEXANDER et al. 1996**).

3.2.2 Coleta e processamento dos dados

As variáveis que contêm informações referentes às condições socioeconômicas (como presença de água encanada, esgoto, condições de moradia e renda) e a presença de morbidades perinatais (broncodisplasia) foram coletadas em prontuários do ambulatório de egressos de outubro a dezembro de 2012. Quanto às condições de moradia e renda, apenas 9 (58,1%) dos prontuários possuíam esta informação. Os dados do estudo original foram coletados em formulário próprio. (Apêndice A)

O banco de dados foi digitado em dupla-entrada e analisado utilizando o pacote estatístico Epi.Info, versão 6,04d (CDC, Atlanta).

3.3 Definição das variáveis

a) Variável exposição

Adequação do peso para a idade gestacional classificada em PIG e AIG.

b) Variável desfecho

Rápido ganho de peso: ganho ponderal $\geq 0,67$ DP entre o nascimento e aos 28 ou 30 dias de vida (ONG et al. 2000).

c) Covariáveis

Variável	Definição da Variável
Idade Gestacional	Período decorrido entre a data da última menstruação ou classificação segundo o critério de Ballard, na ausência da primeira informação
Peso ao Nascer	Peso em gramas, aferido na primeira hora de vida
Apgar 1º e 5º minuto	Condição de vitalidade, avaliada no 1º e 5º minuto de vida
Sepse	Ocorrência de sepse provada (quadro clínico e hemocultura positiva) ou provável (quadro clínico, independente da hemocultura, leucograma e PCR alterados)
Persistência do Canal Arterial (PCA)	Diagnóstico por confirmação ecográfica
Síndrome do desconforto respiratório (SDR)	Utilização de, pelo menos, uma dose de surfactante
Enterocolite necrosante (ECN)	Estágio maior ou igual a dois através do estadiamento de Bell, modificado por Walsh e Kleigman
Início da nutrição parenteral (NPT)	Idade de início da nutrição parenteral
Duração da nutrição parenteral	Período de duração da nutrição parenteral
Início da dieta enteral	Idade em que foi iniciada a dieta enteral
Tipo e duração da dieta enteral	Tipo e duração da dieta oferecida ao neonato: Leite humano pasteurizado (Banco de leite), leite materno e/ou fórmula para prematuros
Dieta enteral plena	Dia em que atinge o volume em ml/Kg de dieta enteral plena-150ml/Kg

Dieta aos 30 dias	Tipo de dieta aos 30 dias de vida

d) Variáveis para a caracterização da amostra

Variável	Definição da Variável
Idade Materna	Idade da mãe no momento do parto
Escolaridade materna	Se a mãe sabe ler e escrever
Procedência	Procedência materna: urbana, rural.
Condições de moradia	Condições de moradia materna: tipo de construção
Renda	Renda familiar bruta
Água	Presença de água encanada na residência materna
Esgoto	Presença de saneamento básico na residência materna
Fumo	Uso de fumo pela mãe, ao menos uma vez por semana, na gestação.
Álcool	Consumo de bebida alcoólica pela mãe, ao menos uma vez por semana, na gestação
Pré-natal	Realização de Pré-natal

3.4 Análise dos dados

As variáveis contínuas foram analisadas mediante a realização de histogramas, visando identificar a normalidade dos grupos, utilizando-se o teste de Bartlett para verificar a homogeneidade das variâncias. As variáveis com distribuição normal foram apresentadas sob a forma de média, com o respectivo desvio-padrão. Utilizou-se o teste t Student na comparação entre as médias. As variáveis com distribuição não-normal foram apresentadas sob a forma de mediana e intervalo interquartil. A comparação das medianas foi realizada pelo teste de Kruskal-Wallis. O teste do qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher foram empregados para a finalidade de comparar diferenças entre as proporções nas variáveis categóricas, as quais foram apresentadas em percentuais e valores absolutos. Foi analisada a associação entre a exposição e o desfecho, utilizando como medida o RR, com intervalos de confiança de 95%. O valor de $p < 0,05$ foi considerado como significativo, em todos os testes utilizados.

3.5 Considerações éticas

O estudo inicial do tipo ensaio clínico randomizado foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP, sob o número 812 (Anexo B). Todas as mulheres assinaram o TCLE, conforme a Resolução 196/96, do Ministério da Saúde.

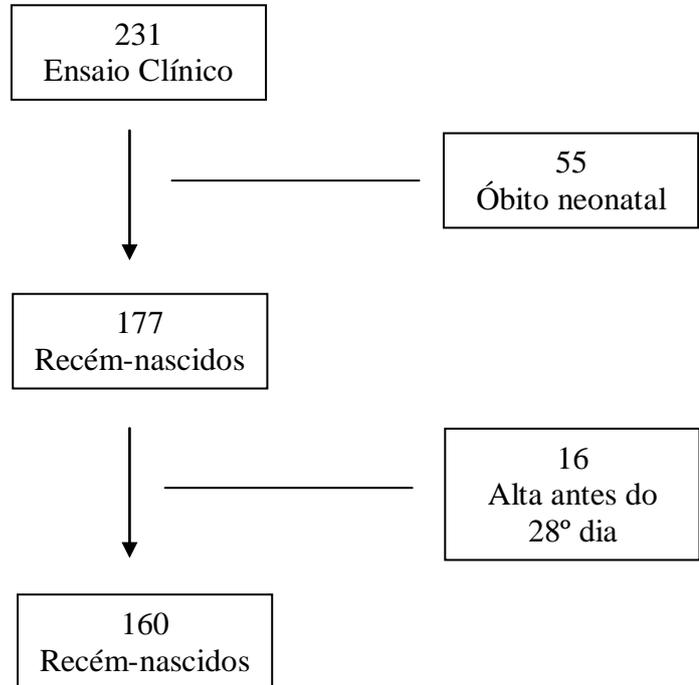
Para a coleta de informações complementares nos prontuários no ambulatório de egressos do IMIP foi solicitada autorização ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, com parecer favorável sob o número 2985-12 (Anexo C).

3.6 Problemas metodológicos

Considerando que o estudo original foi desenhado visando a realização de um ensaio clínico, houve limitações quanto às análises do estudo atual, devido ao pequeno número amostral.

Embora este estudo tenha utilizado dados de uma pesquisa sobre a intervenção, o uso do probiótico foi semelhante entre os dois grupos, com frequências de 52,2% e 51,8% em FIG e AIG ($p=0,96$), respectivamente. Portanto, esta variável não foi considerada na análise.

Visando compensar a limitação imposta pela amostra “fixada”, num primeiro momento fora planejado estender o estudo para o período pós-neonatal, visando o acompanhamento do crescimento dos sujeitos até os seis primeiros meses. No entanto, devido a um alto número de perdas, por conta da ausência às consultas no ambulatório de egressos, o estudo foi limitado ao período intra-hospitalar.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos sujeitos da pesquisa

4 Resultados

FATORES ASSOCIADOS AO GANHO DE PESO NEONATAL EM PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO AO NASCER

RESUMO

Objetivo: O baixo peso ao nascer, quando associado à alta oferta nutricional pós-natal concorrem para o rápido ganho de peso, podendo resultar em doenças crônicas futuras. O objetivo deste estudo foi descrever o ganho de peso neonatal em prematuros de muito baixo peso ao nascer (MBPN) e analisar a associação da alimentação com o rápido ganho ponderal.

Métodos: Estudo de coorte prospectivo com 160 prematuros com MBPN, admitidos ~~num~~ em um hospital terciário. A adequação do peso para a idade gestacional foi considerada como exposição e o rápido ganho de peso como desfecho. Foram excluídos os sujeitos com malformações congênitas e os que evoluíram para alta ou óbito aos 28 ou 30 dias de vida.

Resultados: Dos recém-nascidos pesquisados, 114 (71,3%) eram adequados para a idade gestacional (AIGs) e 46 (28,7%) eram pequenos para a idade gestacional (PIGs). O rápido ganho do peso foi mais frequente entre os PIGs (23,6% - $p=0,01$), quando comparado com os AIGs (8,7%) apresentando um RR 2,73 [1,24-5,98]. As crianças em uso de fórmula apresentaram uma maior frequência de rápido ganho de peso ($p \leq 0,03$). Em contrapartida, verificou-se uma relação negativa entre o tempo de uso do leite materno e rápido ganho ponderal ($p \leq 0,001$).

Conclusão: Recém-nascidos PIGs tiveram duas vezes mais risco de apresentar um rápido ganho de peso neonatal, o que pode estar relacionado à alta oferta calórica propiciada pelo uso de fórmula em detrimento do leite humano.

Palavras-chave: Recém-nascido de baixo peso, Ganho de peso, Fórmulas infantis

Introdução

Doenças crônicas como diabetes, hipertensão, dislipidemias e obesidade têm se tornado um problema de saúde mundial, tomando proporções cada vez mais crescentes. Apesar da alimentação inadequada e do sedentarismo na idade adulta serem fatores preponderantes para a ocorrência dessas doenças, tem sido descrito, na literatura, que condições desfavoráveis no ambiente intrauterino e na fase inicial da vida pós-natal repercutem na saúde futura do indivíduo. Hoje, o entendimento deste problema é considerado de grande importância e esta nova área de conhecimento é conhecida internacionalmente sob a denominação de *Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)*.¹

A restrição de crescimento intrauterino (RCIU) fetal é resultante de diversos fatores que atuam no ambiente intrauterino, tais como uso de drogas pela mãe, presença de infecções, alterações placentárias e – sobretudo - carência de nutrientes, o feto pode sofrer). Como que predizendo que o ambiente que encontrará futuramente (pós-natal) será igualmente desfavorável, o feto desenvolve uma série de mecanismos de adaptação fisiológica, metabólica, estrutural e funcional, tais como: diminuição das concentrações de fator de crescimento de insulina do tipo 1 (IGF-1), diminuição do número de néfrons, entre outros, o que explicaria as alterações metabólicas e cardiovasculares observadas ao longo prazo, conceituando a *programação fetal*.^{2,3}

Após o nascimento, se o ambiente “esperado” pelo feto se concretizar, a ocorrência de problemas metabólicos futuros tende a ser menor. No entanto, se ocorrer aumento da ingestão calórica e um desequilíbrio na oferta de nutrientes, esta condição pode acarretar respostas adaptativas preditivas inapropriadas (PARs).^{4,5}

A alta oferta calórica em crianças com baixo peso ao nascer (BPN) no período neonatal pode levar a um rápido ganho de peso (*catch-up growth*,) contribuindo na gênese ou

no agravamento das alterações metabólicas iniciadas no ambiente intrauterino, como aumento da resistência à insulina e hiperglicemia muitas vezes associada a uma *programação* da massa gorda com toda uma implicação futura. Ou seja, o rápido ganho de peso, juntamente com o BPN representam um risco a alterações metabólicas futuras.⁶

O uso precoce de fórmulas e da nutrição parenteral têm contribuído para um aumento da oferta calórica e proteica aos neonatos.^{7,8} Contrapondo-se a esses efeitos, são indiscutíveis as vantagens do leite materno para a criança com BPN pois, além de promover a maturação do sistema intestinal e fornecer imunoglobulinas, diminui o risco de atraso do desenvolvimento futuro, obesidade e doenças cardiovasculares.^{9,10}

Promover a adequada nutrição no período neonatal a prematuros com BPN é considerado um grande desafio aos profissionais das unidades neonatais, retratando o dilema do *catch-up* proposto por Victora e Barros¹¹: crianças pequenas para a idade gestacional que apresentaram um rápido ganho de peso precoce apresentaram menores índices de mortalidade e morbidade a curto prazo, bem como diminuição do risco de restrição de crescimento extrauterino (RCEU) associado a alterações do neurodesenvolvimento tardio. Entretanto, este aparente benefício pode trazer consigo um alto preço em longo prazo, com o desenvolvimento de doenças crônicas no futuro, podendo ser repassado a outras gerações.

Diante deste contexto, o estudo tem como o objetivo verificar a ocorrência do rápido ganho de peso neonatal entre prematuros com muito baixo peso ao nascer (MBPN), comparando os grupos de pequenos para a idade gestacional (PIGs) e adequada para a idade gestacional (AIGs), bem como a associação com a alimentação recebida.

Método

Este estudo foi realizado utilizando dados primários referentes a um ensaio clínico randomizado sobre a eficácia do *Bifidobacterium breve* e *Lactobacillus casei* oral na ocorrência de enterocolite necrosante em recém nascidos de MBPN¹² admitidos no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP que consiste em um centro de referência para gestação de alto risco.

Para a pesquisa original, foram selecionados 285 recém-nascidos prematuros, com MBPN (peso ao nascimento entre 750 a 1500g), que foram acompanhados por 30 dias ou até a alta/óbito, quando ocorreu durante este período. Como critérios de exclusão considerou-se a presença de malformações congênitas maiores ou alterações cromossômicas graves e/ou presença de infecção congênita ao nascimento, evolução para o óbito antes da intervenção ou recusa dos pais em participar da pesquisa, obtendo-se uma amostra de 231 recém-nascidos.

As variáveis pesquisadas, inicialmente quanto às condições sociodemográficas, foram coletadas mediante entrevista com as mães, no puerpério, após a assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido - TCLE. Informações sobre os dados do pré-natal, assistência ao parto e condições de nascimento foram extraídas do prontuário, no momento do internamento. Durante o período do estudo, os dados eram coletados diariamente, sendo estes: início, tipo, volume, progressão e via de administração da dieta; registros ponderais; ocorrência de morbidades perinatais (síndrome do desconforto respiratório, enterocolite necrosante, persistência do canal arterial) e intervenções ao cuidado ao recém-nascido, como uso de medicações, oxigenioterapia e procedimentos invasivos. Todas as informações foram armazenadas em formulário próprio, sendo posteriormente digitadas e processadas utilizando o programa estatístico Epi.Info versão 6,04d (CDC, ATLANTA).

O estudo atual foi do tipo coorte prospectivo e, para a constituição da amostra final, foram excluídos os neonatos que evoluíram para óbito ou tiveram alta até aos 28 ou 30 dias de vida, constituindo um total de 160 prematuros com MBPN. A adequação da idade gestacional foi definida segundo o *United States National Reference of Fetal Growth*,¹³ no qual os sujeitos foram classificados em PIGs (n=46) e AIGs (n=114).

Para a complementação dos dados foram coletadas informações referentes às condições socioeconômicas (presença de água encanada, esgoto, condições de moradia e renda) e à presença de morbidades perinatais. Os dados foram obtidos mediante a análise de prontuários do Ambulatório de egressos existente na mesma instituição onde foi realizado o estudo original (IMIP), no período entre outubro e dezembro de 2012.

As variáveis foram preenchidas em um formulário próprio e digitados em dupla-entrada no pacote estatístico Epi.Info versão 6,04d (CDC, ATLANTA).

A variável de exposição foi a adequação do peso para a idade gestacional e, como variável de desfecho, o rápido ganho de peso neonatal, caracterizado pelo ganho ponderal igual ou superior a 0,67 DP, considerando o peso do nascimento e o peso aos 28 ou 30 dias.¹⁴ As covariáveis foram: idade gestacional, sexo, escore de Apgar no 1º e 5º minuto, gemelaridade, ocorrência de morbidades perinatais, sepse, síndrome do desconforto respiratório (SDR), broncodisplasia (BDP), enterocolite necrosante (ECN), persistência do canal arterial (PCA) e informações referentes à alimentação (idade de início da nutrição parenteral, período de duração da nutrição parenteral, idade de início da dieta enteral, tipo e duração da dieta enteral, dia em que alcançou a dieta enteral plena – 150ml/Kg/dia e tipo de dieta aos 30 dias). Quanto aos dados socioeconômicos e maternos, foram analisados: idade, escolaridade, procedência, tipo de moradia, renda familiar, presença de água e esgoto na

residência, realização de pré-natal, consumo de fumo ou álcool durante a gestação (ao menos uma vez por semana).

As variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas como média com o respectivo desvio-padrão e comparadas pelo teste t Student. As variáveis com distribuição não-normal foram analisadas pelo teste de Kruskal-Wallis e descritas em mediana e intervalo interquartil. O teste do qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher foram empregados para comparar as diferenças das proporções das variáveis categóricas, as quais foram apresentadas em percentuais e valores absolutos. Foi analisada a associação entre a exposição e o desfecho, utilizando como medida o RR com intervalos de confiança de 95%. O valor de $p < 0,05$ foi considerado como significativo, em todos os testes utilizados.

O estudo inicial foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP, sob o número 812. Para a coleta de informações complementares nos prontuários no Ambulatório de egressos do IMIP foi solicitado autorização ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, com parecer favorável sob o número 2985-12.

Resultados

Um total de 160 prematuros foi estudado, sendo 114 AIGs e 46 PIGs. As características socioeconômicas, escolaridade e procedência das mães foram semelhantes nos dois grupos.

A média da idade materna no grupo PIG foi superior à do grupo AIG, respectivamente 27,8 e 25,2 anos ($p = 0,02$). Quanto aos antecedentes maternos, não houve diferença estatística ($p = 0,30$) entre os grupos, quando analisado o consumo de álcool e fumo e a realização de pré-natal ($p=0,88$). Foram identificadas apenas quatro mães com história de eclâmpsia sendo duas (4,3%) no grupo PIG e duas (1,8 %) entre os AIGs ($p = 0,34$).

Na tabela 1 são apresentadas as características, ao nascimento e aos 28 ou 30 dias, dos recém-nascidos de MBPN segundo a adequação do peso para a idade gestacional. Verificou-se uma semelhança entre os grupos, exceto quanto ao sexo e à idade gestacional, sendo o feminino ($p=0,05$) e uma maior média de idade gestacional predominante no grupo dos PIGs ($p<0,001$). Embora não tenha sido demonstrada diferença estatística, a mediana do peso aos 30 dias foi maior entre os PIGs ($p=0,22$).

O rápido ganho de peso neonatal, caracterizado pelo ganho ponderal $\geq 0,67$ DP, foi encontrado em 21 (13,1%) neonatos sendo mais frequente entre os PIGs (23,9%) ($p<0,01$). (Gráfico 1)

As características quanto à alimentação são descritas na Tabela 2. O uso de nutrição parenteral (NPT) foi semelhante nos dois grupos, com início de infusão nos dois primeiros dias de vida ($p=0,33$). No entanto, quando investigado o tempo de duração, evidencia-se uma tendência de maior uso de NPT entre os PIGs, embora não significativa do ponto de vista estatístico ($p=0,15$). O leite humano foi o alimento inicial mais utilizado entre os que iniciaram a dieta por via enteral, sendo introduzido no 2º dia de vida, em ambos os grupos ($p=0,17$). Entretanto, a utilização de dieta inicial do tipo mista (leite humano adicionado à fórmula) foi maior entre os PIGs. Considerando o leite pasteurizado oferecido concomitante com o leite materno ou o leite materno da própria mãe isolado evidenciou-se que os PIGs receberam por menor tempo, quando comparados aos AIGs. O tempo do uso de fórmula administrada de forma isolada ou combinada (com leite humano) e o tipo de dieta aos 30 dias mostrou-se semelhante, em ambos os grupos ($p=0,91$).

Considerando a ocorrência de rápido ganho de peso e as características ao nascimento, não houve diferença entre os grupos que apresentaram ganho de peso $> 0,67$ DP quanto ao sexo ($p=0,91$), idade gestacional ($p=0,80$). Quanto ao peso ao nascer e escore de Apgar, os prematuros com um menor peso ao nascer ($p < 0,001$) e melhores condições ao nascimento

(Apgar > 7) ($p=0,01$) apresentaram maior frequência e um rápido ganho de peso no período neonatal.

Na Tabela 4 são apresentados os achados quanto à relação entre o rápido ganho de peso e a alimentação nos primeiros 30 dias de vida, havendo semelhança entre os grupos, exceto quando considerado o tempo de uso de fórmula (isoladamente ou combinada), mostrando que o rápido ganho de peso ocorreu nos neonatos que receberam fórmula por um período maior de tempo. Observou-se uma tendência quanto ao tempo maior de uso de NPT entre o que apresentaram rápido ganho de peso ($p= 0,22$).

A presença de morbidades perinatais foi semelhante entre os PIGs e AIGs e entre os grupos que apresentaram ou não um rápido ganho de peso.

Discussão

Conforme o que vem sendo descrito na literatura mundial,(REF) a ocorrência do rápido ganho de peso foi mais frequente entre os recém-nascidos PIGs; o fato do neonato nascer PIG dobra o risco deste apresentar rápido ganho de peso precoce. Um dos fatores bem consolidados a que pode ser atribuído este rápido ganho de peso consiste na intervenção nutricional. Partindo deste pressuposto, neste estudo foi possível observar que os neonatos que apresentaram rápido ganho de peso receberam uma maior oferta de fórmula e, por conseguinte menor uso de leite humano. Corroborando com os resultados sobre uma maior oferta nutricional entre os PIGs, evidenciou-se uma tendência de maior uso de NPT neste grupo, o que pode ter contribuído para o rápido ganho de peso.

Embora outros fatores estejam associados ao BPN e à trajetória do crescimento neonatal, não foi possível observar diferenças estatísticas, entre os grupos, quanto às características maternas e morbidades perinatais.

Neste estudo, observou-se a ocorrência de uma maior idade gestacional no grupo dos PIGs sugerindo um fenótipo de RCIU desproporcional, provavelmente por algum tipo de

agravo ao final do período gestacional.¹⁵ Segundo o entendimento do que é *programação metabólica*, é de se esperar que crianças que sofreram RCIU tendam a apresentar rápido ganho de peso compensatório – *catch-up* – quando comparadas a crianças que apresentam peso ao nascer compatível com a idade gestacional.^{5,14} Os nossos achados concordam com os de outros autores^{16,17} e mostram que o rápido ganho de peso foi mais frequente entre os PIGs.

Tem sido descrito, na literatura, que as primeiras semanas de vida são consideradas *janelas críticas* – uma vez que a plasticidade é uma característica inerente ao desenvolvimento –, sobretudo quando a criança foi submetida a um ambiente com restrições nutricionais e é exposta a um ambiente onde não há mais restrição, o que ocorre quando há uma alta oferta de nutriente neonatal.¹⁸

Estudo realizado com 102 pré-termos de MBPN constatou que os PIG que receberam terapia nutricional agressiva (alta oferta de proteína e caloria) se “beneficiaram” mais com o crescimento, nas primeiras semanas de vida, que os AIG, salientando que o pico da velocidade de crescimento foi mais significante nas duas primeiras semanas de vida.¹⁷ Tem sido sugerido que se deve ter cautela quanto à oferta calórica excessiva no início da vida, pois esta pode proporcionar bons resultados em curto prazo, contudo pode promover um *catch-up* precoce, levando a adaptações fisiológicas e teciduais com desfechos indesejáveis em longo prazo.^{6,8}

A terapia nutricional agressiva tem sido descrita como um fator importante para induzir rápido ganho de peso e está relacionada ao desenvolvimento de respostas preditivas adaptativas que podem resultar em doenças crônicas futuras.¹⁸ Por outro lado, estudos demonstram que o início precoce de nutrição parenteral tem o objetivo de proporcionar um aporte proteico mais adequado, a fim de compensar o intenso processo catabólico que ocorre nos primeiros dias de vida, evitando assim o retardo de crescimento extrauterino.^{8,19}

Na época em que a coorte deste estudo foi recrutada, o protocolo da instituição indicava o início da NPT ao nascimento, para recém-nascidos com peso ao nascer inferior ou igual a 1250g, visando uma oferta inicial de 1,5g/Kg/dia de aminoácidos. A oferta de lipídios por esta via era iniciada no segundo dia de vida, respeitando a quantidade de 1g/Kg/dia até ao máximo de 3,0-3,5g/Kg/dia. A NPT foi iniciada no segundo dia de vida, para a maioria dos recém-nascidos (RNs), em ambos os grupos estudados. Autores relatam o aporte agressivo de aminoácidos nos primeiros dias de vida, em neonatos com MBPN, conhecido como terapia parenteral agressiva, proporcionando quantidades iniciais de 2,0 a 3,5g/Kg/dia.^{17,20} Outrora, havia o receio de que este tipo de terapia poderia resultar em quadros de acidose, aumento de amônia, septicemia.⁸⁻²¹ Outros estudos têm demonstrado que a terapia agressiva é segura, bem tolerada, e apresenta vantagens quanto ao ganho de peso em neonatos com MBPN, em curto prazo^{20,22}. Inbrahim et al.²⁰ analisaram a relação da alta oferta de proteína e o balanço nitrogenado, colesterol e triglicerídeos no 3º, 5º e 7º dia de vida, concluindo que esta intervenção melhora o balanço nitrogenado positivo e a oferta de calorias, sem levar a acidose e aumento de colesterol e triglicerídeos.

Entretanto, considerando achados em longo prazo sobre o uso da terapia parenteral agressiva, Poindexter et al.²³ analisaram o crescimento e o desenvolvimento de 1018 crianças de extremo baixo peso ao nascer (EBPN), nas 36 semanas e nos 18 meses de idade gestacional corrigida (IGC), que receberam doses de 3g/Kg/dia de aminoácidos nos cinco primeiros dias de vida. O tempo de NPT foi maior ($32,3 \pm 22,6$) que o do nosso estudo, visto que, nestes casos, os recém-nascidos foram acompanhados durante todo o período de hospitalização, não se limitando ao período de 30 dias. Foi encontrado um maior ganho de peso nas crianças que receberam uma terapia parenteral mais rica em aminoácidos (glutamina), embora aos 18 meses de idade gestacional corrigida não tenha sido constatado nenhum benefício neste grupo.

Embora neste estudo não tenha sido utilizada uma oferta agressiva de nutrição parenteral, foi possível observar uma tendência quanto ao uso de NPT mais prolongado entre os PIGs, portanto, no grupo em que o rápido ganho de peso foi predominante. Este desfecho pode ser justificado pelos mecanismos de adaptação originados pelas privações no ambiente uterino e que, no pós-natal, são desencadeados pela oferta prolongada de nutrientes.¹⁷

Um dos principais objetivos a ser alcançado, entre os nascidos prematuramente, é a oferta de nutrientes por via enteral, idealmente através do leite da própria mãe, de modo a garantir o desenvolvimento intestinal adequado.¹⁰ O atraso na oferta da dieta enteral é descrito como fator de risco à translocação bacteriana (importante para a ocorrência da enterocolite necrosante) e tempo prolongado de NPT; por outro lado, seu início precoce está relacionado a um melhor ganho de peso no período neonatal.^{8,24}

O uso do leite materno apresenta inúmeras vantagens, a curto e longo prazo.^{10,12,25} Prematuros alimentados com o leite da própria mãe alcançam mais rapidamente a dieta plena que aqueles alimentados com fórmula (dieta mista).²⁶ Neste estudo, não foi possível observar diferença em relação ao tempo de alcance da dieta plena, entre os grupos. No entanto, o tempo de uso de leite da própria mãe foi maior no grupo dos AIGs o que, associado ao início mais precoce da dieta enteral (Tabela 3), pode ter contribuído para que o ganho de peso mais adequado, neste grupo.

Observa-se uma dificuldade de mães de crianças prematuras de MBPN em alimentar os seus bebês, por motivos vários, entre os quais a permanência prolongada em unidades neonatais, resultando em estresse psicológico, o que repercute na produção de leite.²⁵ Em contrapartida, a criação de Bancos de Leite Humano tem sido uma alternativa para melhorar a alimentação destes prematuros com MBPN. No entanto, o leite pasteurizado de doadores não oferece o teor proteico e calórico adequado ao prematuro, pelo fato de que este tipo de leite,

na maioria dos casos, é proveniente de mães de crianças a termo e, juntamente a isto, o processo de pasteurização decompõe alguns componentes imunológicos, podendo repercutir negativamente no crescimento pós-natal.²⁷⁻²⁹

Quando se analisa os dados considerando o desfecho, ou seja, a presença de rápido ganho de peso, algumas associações aparecem com mais clareza. O tipo de dieta enteral foi um fator associado ao ganho de peso excessivo, em nosso estudo (Tabela 5), podendo-se especular que os PIGs haviam se adaptado a um ritmo mais lento de ganho de peso e, ao receberem uma oferta calórica semelhante à dos AIGs, isso resultou no *catch-up* como sugerido pela hipótese da *resposta preditiva adaptativa* (PAR).¹⁷ Por conseguinte, ao contrário dos PIGs, o grupo dos AIGs tendeu a receber mais precocemente e por mais tempo o leite humano, o que pode ter sido um fator de proteção para a menor ocorrência de rápido ganho de peso, nesse grupo. O que é corroborado pelo fato de que as crianças em uso de leite humano aos 30 dias apresentaram duas vezes menos risco de rápido ganho de peso que aqueles que estavam sendo alimentadas com fórmula.

Estudos demonstram associação positiva entre o uso de dietas hipercalóricas precoce e o rápido ganho de peso em recém-nascidos prematuros e o risco a obesidade futura, independente do peso ao nascer, oferecendo suporte à ideia de que dietas mais calóricas possuem um efeito modulador nas concentrações de insulina e leptina tardiamente.^{6,7,30} Ensaio clínico randomizado sobre o uso de fórmula comparado ao leite humano, no período neonatal, evidenciou que crianças que receberam fórmula evoluíram com maior ganho de peso neonatal e maior nível de leptina aos 13-16 anos, que por sua vez, aumenta o risco de obesidade.³⁰

Revisão sistemática sobre o uso de fórmula e leite humano (doadores) e pré-termos apontam que o ganho de peso foi mais predominante entre aqueles que receberam fórmula, sendo o leite humano associado ao menor risco de ECN.²⁸

Portanto, os achados deste estudo fornecem um melhor embasamento científico sobre a importância da oferta nutricional no rápido ganho de peso em crianças PIGs, destacando a sua possível relação com as respostas preditivas adaptativas do crescimento originadas no início da vida.

Referências Bibliográficas

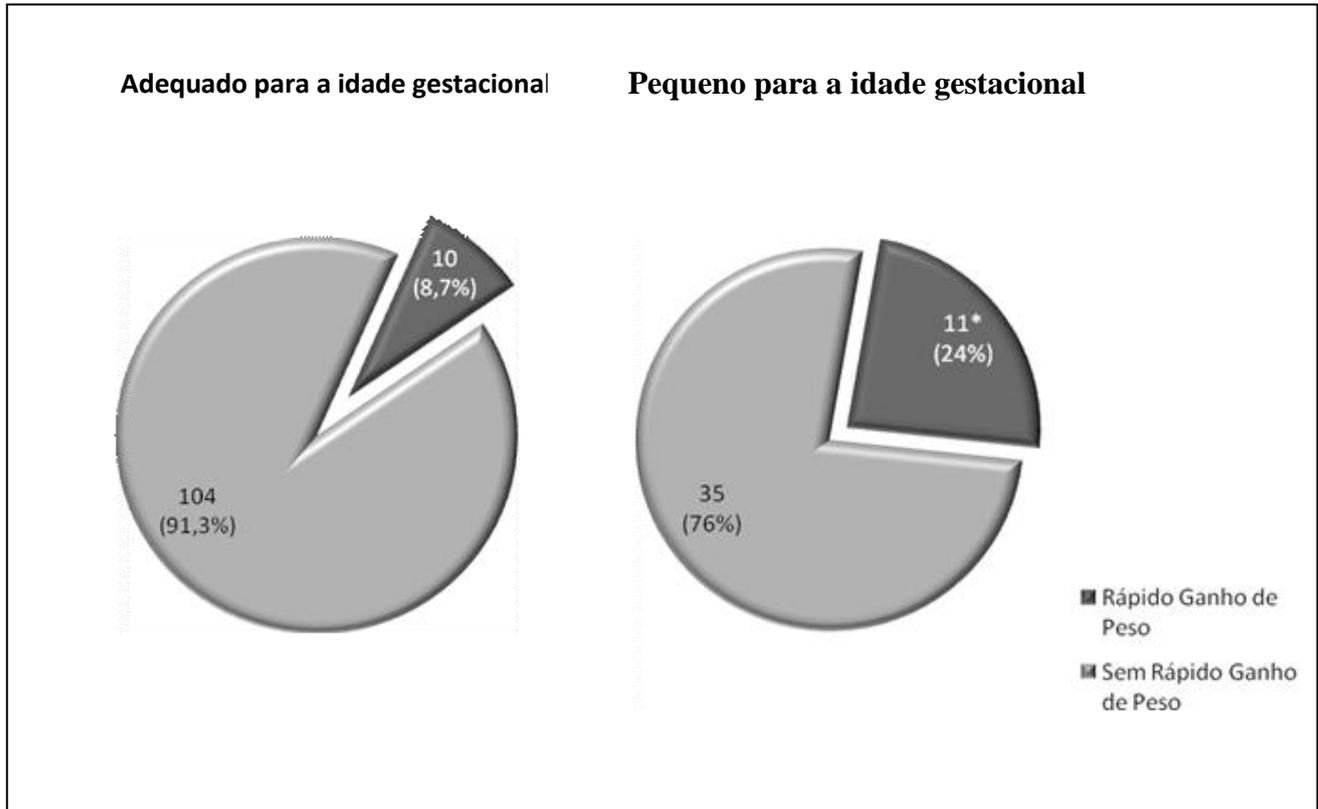
1. Ruemelle FM, Lengline HG. Why are genetics important for nutrition? Lessons from Epigenetic Research. *Ann Nutr and Metab.* 2012; 60(3): 38-43.
2. Barker DJP, Erickson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength effects and biological basis. *Intern J Epidemiol.* 2002; 31:1235-39.
3. Zohdi V, Sutherland MR, Lim K, Gubhaju L, Zimanyi MA, Black MJ. Low Birth Weight due to intrauterine growth restriction and/or preterm birth: effects on nephron number and long-term renal health. *Intern J Neph.* 2012; 2012:1-13.
4. Gluckman PD, Hanson M, Cooper C. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Eng J Med.* 2008; 59: p.61-73.
5. Fabricius-Bjerre S, Jensen RB, Faerch K, Larsen T, Molgaard C, Michaelsen KF et al. Impact of birth weight and early infant weight gain on insulin resistance and associated cardiovascular risk in adolescence. *Plos One.* 2011; 6(6):p. 1-8.
6. Plagemann A, Roepke K, Harder T, Brunn M, Harder A, Wittrock-Staar M et al. Plagemann, A. et al. Epigenetic malprogramming of the insulin receptor promoter due to development overfeeding. *J Perinat.* 2010; 38:393-400.
7. Srinivasan M, Miltran P, Sadhanandan G, Dodds C, Shbeir-Eldika S, Tahmotharan S et al. A high-carbohydrate diet in the immediate postnatal life of rats induces adaptations predisposing to adult-onset obesity. *J. Endoc.* 2008; 197: 565-74.

8. Corpeleijn WE, Vermeulen MJ, Van den Akker CH, Van goudoever JB. Feeding very-low-birth-weight infants: our aspirations versus reality in practice. *Ann Nutr Metab.*2011;58: 20-9.
9. Siggers RH, Siggers J, Thymann T, Boye M, Sangild PT. Nutritional modulation of the gut microbiota and immune system in preterm neonates susceptible to necrotizing enterocolitis. *J Nutr Biochem.*2011;.22:511-21.
10. Corpeleijn WE, Kouwenhoven SMP, Paap MC, Van vliet L, Scheerder L, Muizaer T et al. Intake of own mother's milk during the first days of life is associated with decreased morbidity and mortality in very low birth weight infants during the first 60 days of life. *Neonatology.*2012;102: 276-81.
11. Victora CG, Barros FC. Commentary: the catch-up dilemma – relevance of Leich's 'low-high' pig to child growth in developing countries. *Int Journ Epidemiol.* 2001;30: 217-20.
12. Braga TD, Silva GA, Lira PI, Lima MC. Efficacy of *Bifidobacterium breve* and *Lactobacillus casei* oral supplementation on necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: a Double-blind,randomized,controlled trial. *Am J Clin Nutr.*2011; 96 (1): .81-6.
13. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. United States National Reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996; 87(2):163-68.
14. Ong KKL, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dung DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *British Medical Journal.*2000; 320:.967-71.
15. Miller HC, Hassanein K. Diagnosis or impaired fetal growth in newborn infants. *Pediatrics.* 1971; 48 (4): 511-22.

16. Bertino E, Coscia A, Mombro M, Boni, L, Rossetti, G, Fabris C et al Postnatal weight increase and growth velocity of very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal and Neon.*2006; 91:349-56.
17. Senterre T, Rigo J. Optimizing early nutrition support based on recent recommendations in VBLW infants and postnatal growth restriction. *J Pediatr Gastr Nut.*2011;53: 536-42.
18. Plagemann A, Harder T, Schellong K. Early postnatal life as a critical time window for determination of long-term metabolic health. *Best Pract Res Clin Endoc Metab.*2012; 26:641-53.
19. Moltu SJ, Strommen K, Blakstad EW, Almaas AN, Westerberg AC, Barekke K et al. Enhanced feeding in very-low-birth-weight infants may cause electrolyte disturbances and septicemia - A randomized, controlled trial. *Clin Nutr.* 2013; 32(2): 207-12.
20. Inbrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ, Dhanireddy R, Krouskop RW. Aggressive early total parental nutrition in low birth weight infants. *J Perinat.*2004; 24(8):482-86.
21. Clark RH, Chace DH, Spitzer AR. Effects of two different doses of amino acid supplementation on growth and blood amino acid levels in premature neonates admitted to the neonatal intensive care unit: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2007; 120: 1286- 96.
22. Enrenkranz RA, Das A, Wrage LA, Poindexter BB, Higgins RD, Stoll BJ et al. Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely low birth weight infants. *Ped Res.*2011; 69(6): 522-29.
23. Poindexter BB, Langer JC, Dusick AM Enrenkranz RA. Early nutrition of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: relation to growth and neurodevelopment outcome. *J Ped.* 2006;148:300-05.

24. Sallakh-niknezhad A, Bashar-Hashemi F, Satarzadeh N, Ghojazadeh M, Sahnazarli G. Early versus late trophic feeding in very low birth weight preterm infants. *Iran J Pediatr.*2012; 22:171-76.
25. Tudehope DI. Human milk and the nutritional needs of preterms infants. *J Ped.*2013;162:17-25.
26. Sisk PM, Lovelady CA, Guber KJ, Dillad RG, O'shea M. Human milk consumption and full enteral feeding among infants who weigh < 1250. *Pediatrics.*2008;121:1528-33.
27. Ewashuk JB, Unger S, Harvey S, O'connor DL, Field CJ.J. Effect of pasteurization on immune components of milk: implications for feeding preterm infants. *Appl Physiol Nutr Metab.*2011;36:175-182.
28. Boyd CA, Quigley MA, Brocklehurst P. Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neon Ed.* 2007; 92: 169-175.
29. Montjaux-Regis N, Cristini C, Arnaud C, Glorieux L, Vanpee M, Casper C. Improved growth of preterm infants receiving mother's own raw milk compared with pasteurized donor milk. *Acta Paed.* 2011; 100 (12): 1548-54.
30. Singhal A, Faroogi IS, O'Rahilly S, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Early nutrition and leptin concentrations in later life. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75(6) :993-99.

Gráfico 1 – Rápido ganho de peso segundo a adequação do peso para a idade gestacional.



*RR: 2,13 [1,24-5,98] (p=0,01)

Tabela 1. Características ao nascimento e aos 28 ou 30 dias dos recém-nascidos pré-termos com Muito Baixo Peso ao Nascer segundo a adequação do peso para a idade gestacional.

Variáveis	N (N=160)	PIG (N=46)	AIG (N=114)	p
<u>Ao Nascer</u>				
Sexo				
Masculino	78	17 (37%)	61 (53,5%)	0,05 [‡]
Feminino	82	29 (63%)	53 (46,5%)	
IG (semanas) *	160	32±1,4	28,5±1,7	<0,001
Gemelar				
Sim	160	6 (13%)	26 (22,8%)	0,16 [‡]
Não		40 (87%)	88 (77,2%)	
Peso (g)[†]	160	1215 [990-1310]	1225 [1060-1370]	0,54
Peso (Escoe Z)	160	-0,076±1,03	0,031±1,00	0,54
Apgar				
Apgar 1º minuto [†]	160	7 [5 – 8]	7 [4 – 8]	0,24
Apgar 5º minuto *	160	8,3±1,97	8±1,3	0,23
<u>Aos 28 ou 30 dias</u>				
Peso (g)[†]	160	1542,5 [1265-1665]	1497,5 [1255-1625]	0,22
Peso (Escoe Z)*	160	0,181±1,02	-0,073±0,99	0,14
Delta (EZ do peso aos 28 ou 30dias - EZ peso ao nascimento)*	160	0,261±0,54	-0,105±0,56	<0,001

* Média (DP) † Mediana (Quartis 25°-75°) ‡ Teste x² Pearson

Tabela 2. Características quanto à alimentação dos RNPT MBPN no período intrahospitalar segundo a adequação do peso para a idade gestacional

Variáveis	N (N=160)	PIG (N=46)	AIG (N=114)	p
Uso de NPT				
Sim	120	33 (71,7%)	87 (76,3%)	0,54 [¶]
Não	40	13 (28,3%)	27 (23,7%)	
Duração de NPT (dias)[*]	98	12 [9-19]	9 [6-18]	0,15
Idade de início de dieta enteral (dias)[†]	160	2,9±2,6	2,5±1,3	0,17
Tipo de Dieta enteral inicial				
Leite Humano	133	36 (78,3%)	97 (85,0%)	0,29
Mista	27	10 (21,7%)	17 (14,9%)	
Dia que atingiu a dieta plena (dias)[*]	78	21 [15-26]	21 [15-21]	0,91
Tempo total de uso de leite humano (dias)^{† ‡}	160	15,1±6,6	15,6±6,6	0,72
Tempo de uso do leite humano isolado (dias)^{*§}	141	7 [4-14]	9,5 [5-14]	0,37
Tempo de uso leite materno da própria mãe (dias)[†]	67	5,1±4,3	7,2 ± 5,9	0,17
Tempo total de uso da dieta mista isolada (dias)[*]	140	12 [5-17]	12 [5-17]	0,96
Tempo total de uso de fórmula isolada ou combinada (dias)[*]	141	12 [5-18]	12 [5-19]	0,88
Tipo de dieta aos 30 dias	147			
Leite Humano	78	22 (52,4%)	56 (53,3%)	0,91 [¶]
Fórmula + mista	69	20 (47,6%)	49 (46,7%)	

*Mediana (25°-75°) †Média (DP) ‡ Leite Materno ou Leite Pasteurizado ou ambos § Leite pasteurizado e leite materno oferecido concomitante || Dieta mista – leite humano juntamente com fórmula [¶]Teste x² Pearson

Tabela 3. Características da alimentação relacionadas ao rápido ganho de peso nos RNPT MBPN no período intra hospitalar.

Variáveis	Rápido Ganho de Peso				p
	N (N=160)	Sim (N=21)	Não (N=139)	RR	
Uso de NPT					
Sim	120	19 (90,5%)	101 (72,7%)	3,17	0,07 [¶]
Não	40	2 (9,5%)	38 (27,3%)	[0,77-13,0]	
Duração de NPT (dias)*	98	13 [8-22]	10 [7-18]	-	0,22
Idade de início de dieta enteral (dias)†	160	3,4±2,6	2,5±1,3	-	0,02
Tipo de Dieta enteral inicial					
Leite Humano	133	17 (81,0%)	116 (83,5%)	1,16	0,17
Mista	27	4 (19,0%)	23 (16,5%)	[0,42-3,17]	
Dia que atingiu a dieta plena (dias)*	78	21 [15-27]	21 [15-27]	-	0,99
Tempo total de uso de leite humano (dias)**	160	11 [7,5-18,5]	16 [11-21]	-	0,07
Tempo de uso do leite humano isolado (dias)*§	141	8 [5-17]	9 [5-14]	-	0,85
Tempo de uso leite materno da própria mãe (dias)†	67	1,5 ± 1,2	5 [2-9]	-	<0,001
Tempo total de dieta mista isolada(dias)* 	140	17 [9-20]	11 [5-13]	-	0,02
Tempo total de fórmula isolada ou combinada (dias)*	141	18 [9-21]	12 [5-18]	-	0,03
Tipo de dieta aos 28 ou 30 dias					
Fórmula + mista	69	12 (70,6%)	57 (43,8%)	73	0,03 [¶]
Leite Humano	78	5 (29,4%)	(56,2%)	[1,01-7,31]	

*Mediana (25°-75°) †Média (DP) ‡ Leite Materno ou Leite Pasteurizado ou ambos § Leite pasteurizado e leite materno oferecido concomitante || Dieta mista – leite humano juntamente com fórmula ¶ Teste x² Pearson

5 Considerações finais

Os achados deste estudo confirmam as evidências retratadas na literatura constatando que crianças PIGs (*proxi de RCIU*) tendem a evoluir com um ganho de peso mais rápido no início da vida, quando comparadas com crianças AIGs. E esta susceptibilidade torna-se mais acentuada quando estas crianças são expostas ao uso de fórmulas com alto teor calórico, que podem desencadear repostas preditivas adaptativas adquiridas no período fetal. O uso do leite materno mostrou ser inversamente proporcional ao rápido ganho de peso neonatal.

Sabe-se que o manejo nutricional de crianças prematuras com BPN é um desafio, principalmente ao reputar todas as interferências patológicas e ambientais na vida extrauterina. No entanto, é possível considerar que condutas nutricionais nas primeiras semanas são cruciais no crescimento e desenvolvimento desta criança, no futuro. Portanto, sugere-se uma maior ponderação da equipe em adequar as necessidades nutricionais atentando para a ocorrência de RCIU entre as crianças com MBPN, uma vez que estas possuem uma programação metabólica peculiar que pode ser agravada por inadequado regime nutricional.

Referências

ALEXANDER, G.R.; HIMES, J.H.; KAUFMAN, R.B.; MOR, J.; KOGAN, M. United States National Reference for fetal growth. **Obstetrics and Gynecology**, v.87, n.2, p.163-168, 1996.

ANDERSON, Y.; SAVMAN, K.; BLACKBERGS, L.B.; HERNELLI, O. Pasteurization of mother's own milk reduces fat absorption and growth in preterm infants. **Acta Paediatrica**, v.96, p.1445-1449, 2007.

ARSLANOGLU, S.A.; MORO, G.E.; ZIEGLER, E.E.; Preterm infants fed fortified human Milk receive less protein than they need. **Journal of perinatology**, v.29, p. 489-492, 2009.

ARSLANOGLU, S.; ZIEGLER, E.E.; MORO, G.E. Donor human Milk in preterm infant feeding: evidence e recommendations. **Journal of Perinatal Medicine**. v.38, p. 347-357, 2010.

BARKER, D.J.P. Fetal origins of coronary heart disease. **British Medical Journal**, v.311, p.171-174, 1995.

BARKER, D.J.P.; ERCKSON, J.G.; FORSEN, T.; OSMOND C. Fetal origins of adult disease. strenght effects and biological basis **International Journal of Epidemiology**, v.31, p.1235-1239, 2002.

BARKER, D.J.P.; DAVID ,J.P.; OSMOND, C.; FORSEN, T.J.; KAJANTIE, E.; ERIKSSON, J.G. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. **New England Journal Medicine**, v.353, p.1802-1809, 2005.

BARROS, F.C.; HUTTLY, S.R.A.; VICTORA C.G.; KIRKWOOD, B.R.; VAUGHAN JP. Comparison of the causes e consequences of prematurity and intrauterine growth retardation: a longitudinal study in southern Brazil. **Pediatrics**, v.90, n. 2, p.238 – 244, 1992.

BELTRAND, J.; RAMONA, N.; KAGUELIDOI, F.; VERKAUSKIENE, R.; SIBONY, O; CHEVENNE, D.; CLARIS, O.; LEVY-MARCHAL, C. Catch-up growth following fetal growth restriction promotes rapid restoration of fat mass but without metabolic consequences at one year of age. **Plos One**, v.4, n.4, 2009.

BERTINO, E.; COSCIA, A.; MOMBRO, M.; BONI, L.; ROSSETTI, G.; FABRIS, C.; SPADA, E.; MILANI, S. Postnatal weight increase and growth velocity of very low birthweight infants. **Archives of Disease Childhood, Fetal and Neonatal**, v.91, p.349-356, 2006.

BLANCO, C.L.; GONG, A.K.; GREEN,B.K.; FALCK,A.; SCHOOLFIELD,J.; LIECHT,E.A. Early changes in plasma amino acid concentrations during aggressive nutritional therapy in extremely low birth weight infants. **Journal of Pediatrics**.v.158,p543-548,2011.

BRAGA, T.D.; SILVA, G.A.; LIRA, P.I.; LIMA, M.C. Efficacy of Bifidobacterium breve and Lactobacillus casei oral supplementation on necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: a Double-blind,randomizd,controlled trial. **American Journal of Clinical Nutrition**,v.96, n.1, p.81-86, 2011.

CHAUHAN,M.; HENDERSON,G.; MCGUIRE W. Enteral feeding for very low birth weight infants: redicing the risk of necrotizing enterocolits. **Archives of Disease Childhood Fetal and Neonatal Editio**, v.93, n.2, p.162-166, 2012.

CLARK, R.H.; THOMS, P.; PEABODY, J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates.**Pediatrics**,v.111,p.986-990,2003.

CLARK, R.H.; CHACE, D.H.; SPITZER, A.R.; Effect of two different doses of amino acid supplementation on growth and blood amino acid levels in premature neonates admitted to the neonatal intensive care unit: a randomized, controlled trial. **Pediatrics**, v.120, n.6, p. 1286-1296, 2007.

COLLE, E.; SCHIFF, D.; ANDREW,G.; BAUER,CB. Insulin responses during catch-up growth of infants who were small for gestational age. **Pediatrics**, v.57, n.3, p. 363-371,1976.

CORPELEIJN, W.E.; VERMEULEN, M.J.; VAN DEN AKKLER, C.H.; VAN GOUDOEVER, J.B. Feeding very low birth weight infants: our aspirations versus the reality in practice. **Annals of Nutrition & Metabolism**, v.58, sup.1, p.20-29,2011.

CURTIS, M.D.; RIGO, J. Extrauterine growth restriction in very low birth weight infants. **Acta Paediatrica**,v.93, p.1563-1568, 2004.

CURTIS, M.D.; RIGO, J. The nutrition of preterms infants. **Early human development**, v.88,p.S5-S7, 2012.

DELAMAIRE, E et al. Long term metabolic impact of high protein neonatal feeding: a preliminary study in male rat pups born with a low birth weight. **Clinical Nutrition**, v. 31, n.5, p.741-7488, 2012

DOEGE,C.; BAUER,J. Effect of high volume intake of mother's Milk with na individualized supplementation of minerals and protein on early growth of preterm infants <28 weeks of gestation. **Clinical Nutrition**,v.26, p.581-588, 2007.

EHRENKRANZ, R.A. Early aggressive nutritional management for very low birth weight infants: what is the evidence? **Seminary of perinatology**, v.31,p. 47-55,2007.

EHRENKRANZ, R.A. Early nutritional support and outcomes in ELBW infants. **Early Human Development**. v86, pS21-25, 2010.

EHRENKRANZ, R.A.; YONES, N.; LEMONS, J.L. Longitudinal growth of hospitalized very low birth infants. **Pediatrics**,v.104 ,n.2.,p.280-289,1999.

EHRENKRANZ, R.A et al. Early Nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely low birth weight infants. **Pediatric Research**, v . 69, n.6, p. 522–529, 2011.

EMBLENTON, N.E.; PANG,N.; COOKE, R.J. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? **Pediatrics**, v.107, n.2, p.270-273, 2001.

ERICKSON, J.G.; OSMOND, E.; KAJANTIE, E.; FORSEN, T.J.; BARKER, DJP. Patterns of growth among children who later develop type 2 diabetes or it risk factors. **Diabetologia**, v.49, p.2853-2858.2006.

EUSER, A.M; WIT, C.C.; FINKEN, M.J.J.; RIJKEN,M.; WIT, J.M. Growth of preterm born children. **Hormone Research**, v.70, p.319-328, 2008.

EWASCHUK, J.B; UNGER,S.;HARVEY,S.;OCONNOR,D.L.;FIELD,C.J. Effect of pasteurization on immune components of milk: implications for feeding preterm infants. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, v.36, p.175-182, 2011.

FABRICIUS-BJERRE,.S.; JENSEN,R.B.; FAERCH,K.et al. Impact of birth weight and early infant weight gain on insulin resistance and associated cardiovascular risk in adolescence. **Plos One**, v. 6, n.6, p. 1-8, 2011.

GARCIA, L.V.; ERROZ, O.; FREIRE,M.M.; MUNUZURI,A.P.; SOUTO, A.B.; PICO, L.L.C.; BERMUDEZ, J.M.F. ?Mejora El aporte proteico precoz El crecimiento extrauterino em recién nascidos pretérmino de bajo peso? **Annals de pediatria**, v.26, n.3, p 127-132,2011.

GIANINI, N.M.; VIEIRA, A.A.; MOREIRA, M.E.L.; Avaliação dos fatores associados ao estado nutricional na idade corrigida de termo em recém-nascidos de muito baixo peso. **Jornal de Pediatria**, v.81, n.1,p.34-40,2005.

GLUCKMAN, P.D.; HANSON, M.; COOPER, C. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. **New England Journal of Medicine**, v.359, p.61-73,2008.

HEDIGER, M.L.; OVERPECK, M.D.; MAURER, K.R.; KUCZMARSKI, R.J.; McGLYNN, A.; DAVIS, W.W. Growth of infants and young children born small or large for gestational age. **Archives of Pediatric and Adolescent Medicine**, v.152, p. 1225-1231, 1998.

HERMANN,G.M.; MILLER,R.L.; ERKONEN,G.E.; DALLAS,L.M.;HSU E.;ZHU,V.;ROGHAI,R.D. Neonatal catch-up growth increases Diabetes susceptibility but improves behavioral and cardiovascular outcomes of low birth weight male mice. **Pediatric Research**, v.66, n.1, p.53-58, 2009.

HOLZHAUER, S.; KOELEGA; MOLL, H.A.; STEEGERS, E.A.P.; WITTEMAN, J.C.M.; JADDOE, V.W.V..Effect of birth weight and postnatal weight gain on body composition in early infancy: the generation study. **Early Human Development**,v.85, p.285-290,2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Classification of Diseases 10. Internet communication, 2007.

JAIN,V.; SINGHAL,A. Catch-up growth in low birth weight infants: striking a healthy balance. **Reviews in Endocrine & Metabolism Disorders**, v.13, n.2, p.141-147, 2012.

JORDAN, I.M.; ROBERT A.; FRANCAERT J.;SANN, L.;PUTET, G. Growth in extremely low birth weight infants up to three years. **Biology Neonate**, v.88, p.57-65, 2005.

KALHAN, S.C.; EDMISON,J.M. Effect of intravenous amino acids on protein kinetics in preterm infants. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolism Care**, v.10, n.1, p. 69-74, 2007.

KALHAN,S.C.;PARIMI, P.S.; GRUCA,L.L.;HANSON,.R.W. Glutamine supplement with parenteral nutrition decreases whole proteolysis in low birth weight infants. **Journal of pediatrics**, v..146, p.642-647, 2005.

KOLETZKO,B. ; CLOSA,R et al. Lower protein infant formula is associated with lower weight up. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.89, p.1836-1845, 2009.

KRAMER, M.S.; McCLEAN, F.H.; OLIVIER, M.; WILLIS, D.M.; USHER R.H. Body proportionality and head and length ‘sparing’ in growth retarded neonates: a critical reappraisal. **Pediatrics**, v.82, n.4, p. 717-723, 1989.

KUSCHEL, C.A.; HARDING, J.E. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterms infants. **Cochrane Database Systematic Reviews**, 2004.

KUSCHEL, C.A.; HARDING, J.E. Protein supplementation of human Milk for promoting growth in preterms infants. **Cochrane Database Systematic Reviews**, 2003.

LIMA,M.C.;DANTAS,H.F.;AMORIM,R.J.M.;LIRA,P.I.C. Does fetal grow restriction influence body composition at school age? **Journal of Pediatrics**, v.87, n.1, p.29-35, 2011.

LUCAS, S.R.; COSTA SILVA, V.L.; MIRAGLIA, S.M.; ZALADEK, G.F.; Functional and morphometric evaluation offspring kidney after intrauterine undernutrition. **Pediatric nephrology**, v.11, n.6, 1997.

LUCAS, A.; FEWTRELL, M.S.; COLE, T.J. Fetal origins of adult disease – the hypothesis revisited. **British Medical Journal**, v.319, p.245-249, 1999.

LUNDE, A.; MELVE, K.K.; GJESSING, H.K. et al. Genetic and environmental influences on birth weight, birth weight, head circumference and gestational age by use of population-based parent-offspring data. **American Journal of epidemiology**, v.165, n.7, p.734-741, 2007.

MAKHOUL, I.R.; AWAD, E.; TAMIR, A.; WEINRAUB, Z. Parental and perinatal factors affecting childhood anthropometry of very-low-birth-weight premature infants: a population-based survey. **Acta Paediatrica**, v.98, p.963-969, 2009.

MARKS, K.A.; REICHMAN, B.; LUSKY, A.; ZMORA, E. Fetal growth and postnatal growth failure in very low birthweight infants. **Acta Paediatrica**, v.95, p.236-242, 2006.

MARTINS, E.C.; KREBS, V.L.J. Effects of the use of fortified raw maternal Milk on very low birth weight infants. **Journal of Pediatrics**, v.85, n.2, p.157-162, 2009.

METCALFE, N.B.; MONAGHAN, P. Compensation for a bad star: grow now, pay later? **Trends Ecology Evolution**, v.16, n.5, p.254-260, 2001.

MILLER, H.C.; HASSANEIN, K. Diagnosis of impaired fetal growth in newborn infants. **Pediatrics**, v. 48, n. 4, p. 511-522, 1971.

MONK, D.; MOORE, G.E. Intrauterine growth restriction – genetic causes and consequences. **Seminars in Fetal & Neonatal Medicine**, v.9, p.371-378, 2004.

MOUNTJAUX-REGIS, N.; CRISTINI, C.; ARNAUD, C.; GLORIEUX, I.; VAMPEE, M.; CASPER, C. Improved growth of preterm infants receiving mother's own raw milk compared with pasteurized donor milk. **Acta Paediatrica**, v.100, p.1548-1554, 2011.

MUHLAUSLER, B.S.; DUFFIELD, J.A.; OZANNE, S.E. et al. The transition from fetal growth restriction to accelerated postnatal growth: a potential role for insulin signalling in skeletal muscle. **The journal of physiology**, v.17, p.4199-4211, 2009.

ONG, K.K.L.; AHMED, M.L.; EMMETT, P.M.; PREECE, M.A.; DUNG D.B. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. **British Medical Journal**, v.320, p.967-971, 2000.

OZANNE, S.E.; HALES, C.N. Poor Fetal growth followed by rapid postnatal catch-up growth leads to premature death. **Mechanisms of Ageing and development**, v. 126, n.8, p.852-854, 2005.

PAINTER, R.C.; DE ROOIJ, S.R.; BOSSUYT, P.M.; SIMERS, T.A.; OSMOND, C.; BARKER, D.J.P.; BLEKER, O.P.; ROSEBOOM, T.J. Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.84, p.322-327, 2006.

POINDEXTER, B.B.; LANGER, J.C.; DUSICK, A.M.; EHRENKANZ, R.A. Early nutrition of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: relation to growth and neurodevelopment outcome. **Journal of pediatrics**, v148, p.300-305, 2006.

PLAGEMAN, A et al. Epigenetic malprogramming of the insulin receptor promoter due developmental overfeeding. **Journal of Perinatal Medicine**, v.38, p.393-400, 2010.

QUIGLEY, M.; HENDERSON, G.; ANTHONY, M.; MCGUIRE, W. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. **Cochrane database of systematic reviews**, 2009.

RAIMONDI, F.; SPERA, A.M.; SELLITO, M.; LANDOLFO, F.; CAPASSO, L. Amino acid-based formula as a rescue strategy in feeding very low birth weight infants with intrauterine growth restriction. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v.54, n.5, p.608-612, 2012.

ROCHOW, N.; FUCH, G.; MUHLINGHAUS, A.; NYESYTTO, C.; STRAUB, S.; UTZIG, N.; FUCH, C. A nutritional program to improve outcome of very low birth weight infants. **Clinical of Nutrition**, v.31, p.124-131, 2012.

ROGGERO, P.; GIANNI, M.L.; LIOTTO, N, et al. Rapid recovery of fat mass in small for gestational age preterm infants after term. **Plos One**, v.6, n.1, 2011.

ROSEBOMM, T.J.; MEULEN, H.H.P.; AVELLI, A.C.J.; BARKER, D.J.P.; BLECKER, O.P. Perceived health of adults after prenatal exposure to the Dutch famine. **Paediatric and Perintology**, v.17, p.394-397, 2003.

RUEMMELE, F.M.; LENGLINE, H.G. Why are genetics important for nutrition? Lessons from Epigenetic Research. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v.60, s.3, p.38-43, 2012.

RUGOLO, L.M.S.S.; BENTLIN, M.R.; TRINDADE, C.E.P. Crescimento de prematuros de extremo baixo peso nos primeiros dois anos de vida. **Revista Paulista de Pediatria**, v.25, n.2, p.142-149, 2007.

SANGILD, P.T. et al. Diet and colonization dependent intestinal dysfunction predisposes to necrotizing enterocolitis in preterm pig. **Gastroenterology**, v130, n.6, p.1776-1792, 2006.

SCHANLER, R.J.; SHULMAN, R.J.; LAU, C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. **Pediatrics**, v.103, n.6, p.1150-1157, 1999.

SCHANLER, R.J.; LAU, C.; HURST, N.M.; SMITH, E.O. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes mother's own milk in the feeding of extremely premature infants. **Pediatrics**, v.116,n.2, p.400-406, 2005.

SENTERRE, T.; RIGO, J. Optimizing early nutrition support based on recent recommendations in VBLW infants and postnatal growth restriction. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v.53, p.536-542, 2011.

SIGGERS, R.H.; SIGGERS, J.; THYMAN, T.; BOYE, M.; SANGILD, P.T. Nutritional modulation of the gut microbiota and immune system in preterm neonates susceptible to necrotizing enterocolitis. **Journal of Nutrition Biochemistry**, v.22, p.511-521, 2011.

SILVEIRA, M.F.; SANTOS, I.S.; BARROS, A.J.D.; MATIJASEVICH, A.; BARROS, F.C.; VICTORA, C.G.. Aumento da prematuridade no Brasil: revisão de estudos de base populacional. **Revista de Saude Publica**, v.42, n.5, p.957-964, 2008.

SISK, P.M.; LOVELADY, C.A.; GUBER, K.J.; DILLARD, R.G.; O'SHEA, M. Human milk consumption and full enteral feeding among infants who weigh < 1250. **Pediatrics**, v.121, p.1528-1533, 2008.

SOTO, N.; BAZAES, R.A.; PENA, V.; SALAZAR, T.; AVILA, A.; INIGUEZ, G.; ONG, K.; DUNGER, D.B.; MERICQ, V. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small for gestational age infants at age 1 years: results from a prospective cohort. **Journal of Clinical Endocrine and Metabolism**, v.88, p.3645-3650, 2003.

SULLIVAN, S. et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. **Journal of Pediatrics**, v.156, p.562-567, 2010.

TUBMAN R.T.R.J.; THOMPSON, S. Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants. **Cochrane collaboration database**, 2008.

VALENTINE, C.J.; FERNANDEZ, S.; ROGERS, L.K.; GULATI, P. et al. Early amino-acid administration improves preterm infant weight. **Journal of perinatology**, v.29, p.428-432, 2009.

WELLS, J.; CHOMTHO, S.; FEWTRELL, M.S. Programming of body composition by early growth and nutrition. **The Proceedings of the Nutrition Society**, v.66, n.3, p.423-434, 2007.

WELLS, J.C.K. The thirty phenotype: an adaptation in growth or metabolism? **American Journal of Human Biology**, v.22, p.65-75, 2010.

WESTERBERG, A.C.; HENRIKSEN, C.; ELLINVAG A.; VEIEROD. et al. First year growth among very low birth weight infants. **Acta Paed**. v. 99, p.556-562, 2010.

WILSON, D.C.; CAIRNS, P.; HALLIDAY, H.L. et al. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regime in sick very low birthweight infants. **Archives of diseases in childhood**, v.77, p. F4-144, 1997.

YANNEY,M.; MARLOW,N. Paediatric consequences of fetal growth restriction. **Seminars in fetal and neonatal medicine**, v. 9,n.5, p. 411-418, 2004.

ZHANG, J.; Merialdi, M.; PLATT, L.D.; KRAMER, M.S. Diagnosis normal and abnormal fetal growth: promises and challenges. **American Journal of Obstetric and Gynecology**, v.206, n.6, p.522-528, 2010.

ZIEGLER, E.E. Meeting the nutritional needs of the low birth weight infants. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v.58, s.1, p.8-18, 2011.

ZOHDI, V.; SUTHERLAN, M.R.; LIM, K.; GUBHAJU,L.; ZIMANYI, M.A.; BLACK, M.J. Low Birth Weight due to intrauterine growth restriction and/or preterm birth: effects on nephron number and long-term renal health. **International Journal of Nephrology**. v.2012, p.1-13, 2012.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Formulário para coleta de dados

Pesquisa: Fatores associados ao ganho de peso neonatal em prematuros de muito baixo peso ao nascer

I - Identificação Materna/Condições Sócio-Econômicas

1. ID /_/_/_/_/ SINASC: /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/

2. RG: _____ RG /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/

3. Data de Nascimento : _____ DN /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/

4. Presença de água encanada: 1 – Sim 2 – Não 9 – Sem informação
AGUA /_/_/

5. Presença de esgoto / fossa: 1 – Sim 2 – Não 9 – Sem informação
ESGOTO /_/_/

6. Ocupação mãe: 1- Trabalha fora de casa 2 – Do lar 3- Estudante 9- Sem informação
OCUPMAE /_/_/

7. Estado civil : 1- casada 2- solteira 3- União consensual 9- Sem informação
ESTADO /_/_/

8. Anos de estudo: _____ ESTUDO /_/_/_/

9. Idade Materna: _____ anos IDADEMAE /_/_/_/

10. Realizou pré-natal: 1 – Sim 2 – Não 9 – Sem informação PRENAT: /_/_/

11. Quantas consultas pré-natal realizou: _____ CONSULPN: /_/_/_/

12. Usou álcool na gestação: 1 – Sim 2 – Não 9 – Sem informação
ALCOOL: /_/_/

13. Fumou na gestação: 1 – Sim 2 – Não 9 – Sem informação
FUMA: /_/_/

14. Teve eclampsia: 1 – Sim 2 – Não 9 – Sem informação

ECLAMP: /_/

15. Competência para ler e escrever:

1 – Sim 2 – Não 3 – Só assina o nome 9 – Sem informação **LESCREVER /_/**

16. Procedência:

1 – Recife 2 – Região metropolitana do Recife 3 – Interior Urbano 4 – Interior Rural 5- Outro estado 9 – Sem informação **MORA /_/**

17. Renda familiar: _____ reais 9999 – Sem informação **RENDA /_/_/_/**

18. Condições de Moradia: 1 –Alvenaria 2- Madeira 3 – Outros 9 – Sem informação

CONDIMORA /_/

II – Informações sobre o recém-nascido e período neonatal

19. Idade Gestacional: _____ semanas 99 - sem informação **IG/_/_/./_/**

20. Sexo:

1- Masculino 2 – Feminino 9- Sem informação **SEXO /_/**

21. Comprimento ao nascer: _____ cm 99 – Sem informação **COMPNASC /_/_/./_/**

22. Peso ao Nascer: _____ gramas 9999-Sem informação **PESONASC _/_/_/_/**

23. Adequação para idade gestacional:

1- PIG 2- AIG 9 – Sem informação **ADEQIG /_/_/**

24. Apgar 1º minuto: _____ 99 – Sem informação **APGAR1 /_/_/**

25. Apgar 5º minuto: _____ 99- Sem informação **APGAR5 /_/_/**

26. Gemelar:

1 – Sim 2 - Não 9 – Sem informação **GEMELAR /_/**

27. Ocorrência de Sepse neonatal:

1 – Sim 2 - Não 9- Sem informação **SEPSE /_/**

28. Presença de morbidades da prematuridade

1 – Sim 2 - Não 9- Sem informação **MORB /_/**

Se SIM: (item anterior)

29. Persistência do Canal Arterial: 1–Sim 2-Não 8- Não se aplica 9- Sem informação **PCA /_/**

30. Síndrome do Desconforto Respiratório: 1 – Sim 2 -Não 8- Não se aplica 9 – Sem informação **SDR /_/**

31. Enterocolite necrosante: 1 – Sim 2 -Não 8- Não se aplica 9 – Sem informação **ECN /_/**

32. Broncodisplasia: 1 – Sim 2 -Não 8- Não se aplica 9 – Sem informação
BDP /_/
33. Outros _____: 1 – Sim 2 -Não 9 – Sem informação
MORBOUT /_/
34. Idade de início da nutrição parenteral: _____ dias 888- Não se aplica 999- Sem informação
IDADNPT /_/_/
35. Duração da NPT: _____ dias 888- Não se aplica 999- Sem informação
DURANPT /_/_/
36. Idade de início da dieta enteral: _____ dias 999- Sem informação
IDAENT /_/_/
37. Tipo de dieta enteral inicial: 1 – Leite Materno 2 – Leite pasteurizado 3- Fórmula 4 – Leite humano (BL+LM) 5 – Mista (LH + Fórmula) **TIENT /_/**
38. Dia que atinge dieta enteral plena: _____ dias 999- Sem informação
IDAPLEN /_/_/
39. Idade de início de transição inicial para AM: _____ dias 999 – Sem informação
IDAPEI /_/_/

III- Tipo de Dieta enteral oferecida ao neonato do período intra-hospitalar

40. Leite Humano pasteurizado (Banco de leite): **BLH /_/**
1 – Sim 2 – Não 9 – Sem informação
41. Idade de início de Leite Humano Pasteurizado: _____ dias 88 – Não se aplica
99- Sem informação **IDADLH /_/**
42. Tempo de dieta tipo leite humano pasteurizado isolado: _____ dias 88 – Não se aplica
99- Sem informação **TPBL /_/**
43. Leite materno isolado: **MATER /_/**
1 – Sim 2 – Não 9- Sem informação
44. Idade de início de Leite Materno: _____ dias 888 – Não se aplica 999- Sem informação
IDMATER /_/_/
45. Tempo de dieta tipo leite materno isolado: _____ dias 888 – Não se aplica
999- Sem informação **TMATER /_/_/**
46. Fórmula para Pré-termos isolada: **FORMULA /_/**
1 – Sim 2 – Não 9- Sem informação
47. Tempo de dieta tipo Fórmula para prematuros : _____ dias 888 – Não se aplica
999- Sem informação **TFORM /_/_/**

48. Idade de início de Fórmula para Pré-Termo: _____ dias 888 – Não se aplica 999- Sem informação **IDADFOR /_/_/_/**

49. Uso concomitante de dietas diferentes:

1- Sim 2- Não 9 – Sem informação **DIETDIF /_/_/**

50. Dias totais de uso de leite humano (BLH+LM): _____ dias **DIETA4 /_/_/**

51. Dias totais de dieta mista: _____ dias **DIETA5 /_/_/**

52. Dias totais de deita suspensa: _____ dias **SUS /_/_/**

53. Dias totais de leite humano (BLH+LM concomitante) + Leite materno: _____ dias **LH /_/_/**

54. Dias totais de uso de fórmula (combinada ou isolada): _____ dias **FOR /_/_/**

DIETA4: _____ DIETA5: _____ DIETA8: _____ FORM: _____ LH: _____

Se Sim:

55. Quais tipos de dieta enteral foram oferecidas concomitantemente:

1 – LM + BLH 2 – LM + FORMULA 3- BLH + FORMULA 4 – BLH + LM + Formula 8 –

Não se aplica 9 – Sem informação

TIPDIET /_/

56. Uso NPT: 1 – Sim 2 – Não 9 – Sem informação **NPT /_/**

57. Uso de probióticos:

1 – Sim 2 – Não 9 – Sem informação **PROBIO /_/**

58. Tempo de uso de probióticos: _____ dias 88 – Não se aplica

99- Sem informação **TEMPRO /_/_/**

59. Peso na alta hospitalar: _____ g 9999- Sem informação **ESOALTA /_/_/_/**

60. Peso aos 30 dias ou alta (antes de 30d) **PESOTC /_/_/_/**

61. Comprimento na alta hospitalar: _____, _____ cm 999- Sem informação **COMPALTA /_/_/./_/**

62. Idade na alta hospitalar : _____ d **IDALTA /_/_/./_/**

63. Idade Gestacional corrigida na alta hospitalar: _____ d **IGCALTA /_/_/./_/**

64. Peso com 30 d: _____ **PESOTC /_/_/_/**

65. Idade final: _____ **IDADETC: /_/_/**

66. Tipo de dieta aos 30 dias: 1- LM 2 – LBLH 3 – Formula 4- LM+LBHL 5 – Mista **DIETC: /_/**

67. Tipo de dieta na alta hospitalar: 1- LME 2- LM + Fórmula Pré-termo 3 – LM + Fórmula Termo 4- Fórmula Pre-Termo 5 – Formula Termo 6- Translactação 8 – Não se aplica 9 – Sem informação

DIETALT /_/_/

ANEXOS

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (estudo original)

Título: Eficácia do uso de probiótico - *Lactobacillus casei* e *bifidobacterium breve* na ocorrência de Enterocolite necrosante em recém-nascido de muito baixo peso: um estudo de intervenção randomizado, controlado e duplo cego.

Investigador Principal: Marília de Carvalho Lima

Coordenador da pesquisa: Taciana Duque de Almeida Braga

Local do estudo: Unidade Neonatal Interna do

Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira.

Este termo de consentimento pode conter palavras que você não entenda. Por favor, pergunte à equipe do estudo a respeito de quaisquer palavras ou informações que você não entenda claramente.

A Enterocolite Necrosante é uma doença grave que pode acometer Recém-nascidos, principalmente os prematuros. Estima-se que até 26% dos prematuros podem apresentar essa doença. É um quadro de inflamação do intestino que impede a criança de se alimentar e pode evoluir para perfuração com indicação de tratamento cirúrgico. É um problema de saúde importante, sendo necessário preveni-la. Estamos realizando uma pesquisa que tem por objetivo avaliar uma forma de prevenir a Enterocolite em crianças nessa idade.

Queremos saber se a administração de Probióticos pode prevenir que os Recém-nascidos desenvolvam o quadro de enterocolite.

Probiótico é um tipo de alimento considerado funcional, pois tem efeito protetor sobre várias doenças. O probiótico vem sendo utilizado em doenças como diarreia em crianças e adultos e faz parte dos componentes de alguns alimentos lácteos como o yogurt. Alguns estudos já foram realizados em outros países e mostraram que o seu uso reduziu a incidência da enterocolite nos recém-nascidos. Nessa pesquisa queremos avaliar se esse efeito protetor pode ocorrer também nos Recém-nascidos desse hospital.

Para isso vamos fazer um teste em que será administrado por via oral o probiótico Yakult-LB uma vez ao dia em um grupo de recém-nascidos por um período de 30 dias ou até o momento da alta e será comparado com outros recém-nascidos que não receberam o probiótico.

Faremos ainda algumas perguntas sobre as condições de pré-natal da Senhora.

Os estudos já realizados em Recém-nascidos não mostraram efeito colateral com o uso do probiótico. A sua participação é voluntária e você pode sair do estudo a qualquer momento, se assim o desejar. A assistência médica prestada pelo hospital independe da concordância em

participar da pesquisa. Sempre que tiver dúvidas, procure um dos membros da equipe de estudo para esclarecê-las.

Todas essas informações serão guardadas em segredo e só utilizadas para divulgar os resultados deste projeto sem citar nomes dos participantes.

Consentimento da mãe da criança:

Li e entendi as informações sobre este projeto e todas as minhas dúvidas em relação ao programa e da participação do meu filho(a) nele foram respondidas satisfatoriamente. Dou livremente o meu consentimento para meu filho(a) participar do programa, até que decida pelo contrário.

Assinando este termo de consentimento, concordo da participação do meu filho(a) neste estudo e não abro mão, na condição de participante de um estudo de pesquisa, de nenhum dos direitos legais que eu teria de outra forma.

Recife, ____ de _____ de 200__

Nome da mãe (letra de forma)

Assinatura

Nome da testemunha (letra de forma)

Assinatura

Nome do investigador (letra de forma)

Assinatura

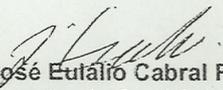
ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (estudo original)

Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira
Escola de Pós-Graduação em Saúde Materno Infantil
Instituição Civil Filantrópica

**DECLARAÇÃO**

Declaro que o Projeto de pesquisa nº. 812 intitulado “Impacto do uso de probióticos na ocorrência de enterocolite necrosante e no estado nutricional de recém-nascidos prematuros: um estudo intervenção”, apresentado pela Pesquisadora Marília de Carvalho Lima, foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira – IMIP, em Reunião Ordinária 03 de agosto de 2006. .

Recife, 04 de agosto de 2006.


Dr. José Eulálio Cabral Filho
Coordenador do Comitê de Ética
e Pesquisa em Seres Humanos do
Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira

UTILIDADE PÚBLICA MUNICIPAL – Dec. Lei 5851 de 02/11/97
UTILIDADE PÚBLICA ESTADUAL – Dec. Lei 5013 de 14/05/84
UTILIDADE PÚBLICA FEDERAL – (Dec. Lei 86236 de 30/07/81
INSCRIÇÃO MUNICIPAL: 06.587-1
INSCRIÇÃO ESTADUAL: 16.110
CNPJ: 13.888.501/0001-29

Rua dos Coelhos, 300 – Boa Vista
Recife - PE - Brasil CEP 50.070-550
FABX: (81) 2122.4100
Fax: (81) 2122.4722 Cx. Postal 1393
e-mail: imip@imip.org.br
home-page: www.imip.org.br

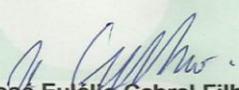
ANEXO C – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (estudo atual)

Instituto de Medicina Integral
Prof. Fernando Figueira
Escola de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil
Instituição Civil Filantrópica

**DECLARAÇÃO**

Declaro que o projeto de pesquisa nº 2985 -12 intitulado “**Rápido ganho ponderal e linear em prematuros com muito baixo peso ao nascer**” apresentado pelo pesquisador (a) **Amanda Alves Valois** foi APROVADO AD *REFERENDUM* pelo Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, em 08 de junho de 2012.

Recife, 08 de junho de 2012.


Dr. José Eulálio Cabral Filho
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa em Seres Humanos do
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

UTILIDADE PÚBLICA MUNICIPAL - Lei. 9851 de 08/11/67
UTILIDADE PÚBLICA ESTADUAL - Lei. 5913 de 14/05/64
UTILIDADE PÚBLICA FEDERAL - Dec. 86238 de 30/07/81
INSCRIÇÃO MUNICIPAL: 05.897-1
INSCRIÇÃO ESTADUAL - Isento
CNPJ: 10.988.301/0001-29

Rua dos Coelhos, 300 Boa Vista
Recife - PE - Brasil - CEP: 50.070-550
PABX: (81) 2122.4100
Fax: (81) 2122.4722 Cx. Postal 1393
e-mail: imip@imip.org.br
www.imip.org.br

ANEXO D – Normas para publicação do Jornal de Pediatria



ISSN 0021-7557 *versão impressa*
ISSN 1678-4782 *versão online*

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

- Submissão de Arquivos
- Escopo e política
- Instruções para envio de material para publicação
- Instruções para envio de material por e-mail
- Diretrizes para a preparação do original por e-mail
- Diretrizes

Submissão de Arquivos

Os artigos submetidos devem ter sido salvos em um arquivo do tipo documento do Microsoft Word, que contenha todas as sessões descritas abaixo (página de rosto, resumo, texto, agradecimentos, referências, tabelas, figuras e legendas das figuras) e que serão carregado exclusivamente através do Sistema ScholarOne Manuscripts de Publicação, disponível em <http://mc.manuscriptcentral.com/jpediatr>. Observação importante: Todo o site de submissão estão disponível somente em língua inglesa, portanto todas as caixas de texto podem ser preenchidas com texto tanto em inglês como em português. Isso se aplica a todas as caixas de texto, inclusive "Comments to the editor", "Competing interests", "Title" e "Abstract".

Escopo e política

Informações gerais

Atualizado em julho de 2010

O Jornal de Pediatria é a publicação científica da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), com circulação regular desde 1934. Atualmente, sua versão impressa atinge quase 20.000 leitores e instituições no Brasil e na América Latina. Todo o conteúdo do Jornal de Pediatria está disponível em português e inglês no site <http://www.jpmed.com.br>, que é de livre acesso. O Jornal de Pediatria é indexado pelo Index Medicus/MEDLINE (<http://www.pubmed.gov>), SciELO (<http://www.scielo.org>), LILACS (<http://www.bireme.br/abd/P/lilacs.htm>), EMBASE/Excerpta Medica (<http://www.embase.com>), Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) Data Bases (<http://www.siicsalud.com>), Medical Research Index (<http://www.purplehealth.com/medical-research-index.htm>) e University Microfilms International.

O Jornal de Pediatria publica resultados de investigação clínica em pediatria e, excepcionalmente, de investigação científica básica. O Jornal de Pediatria aceita a submissão de artigos em português e inglês. Na versão impressa da revista, os artigos são publicados em inglês. Recomenda-se que os autores utilizem a língua com a qual se sintam mais confortáveis e confiantes de que se comunicarão com mais clareza. Se um determinado artigo foi escrito originalmente em português, não deve ser submetido em inglês, a não ser que se trate de uma tradução com

qualidade profissional. No site, todos os artigos são publicados em português e inglês, tanto em HTML quanto em PDF. A grafia adotada é a do inglês americano. Observação importante: A língua oficial de publicação do Jornal de Pediatria é o inglês. Todo o site de submissão é escrito exclusivamente em inglês.

Processo de revisão (Peer review)

Todo o conteúdo publicado pelo Jornal de Pediatria passa por processo de revisão por especialistas (peer review). Cada artigo submetido para apreciação é encaminhado aos editores, que fazem uma revisão inicial quanto aos padrões mínimos de exigência do Jornal de Pediatria e ao atendimento de todas as normas requeridas para envio dos originais. A seguir, remetem o artigo a dois revisores especialistas na área pertinente, selecionados de um cadastro de revisores. Os revisores são sempre de instituições diferentes da instituição de origem do artigo e são cegos quanto à identidade dos autores e local de origem do trabalho. Após receber ambos os pareceres, o Conselho Editorial os avalia e decide pela aceitação do artigo sem modificações, pela recusa ou pela devolução aos autores com as sugestões de modificações. Conforme a necessidade, um determinado artigo pode retornar várias vezes aos autores para esclarecimentos e, a qualquer momento, pode ter sua recusa determinada, mas cada versão é sempre analisada pelo Conselho Editorial, que detém o poder da decisão final.

Tipos de Artigos Publicados

O Jornal de Pediatria aceita a submissão espontânea de artigos originais, comunicações breves, artigos especiais e cartas ao editor. Editoriais e comentários, que geralmente referem-se a artigos selecionados, são encomendados a autoridades em áreas específicas. O Conselho Editorial também analisa propostas de comentários submetidas espontaneamente. Artigos originais incluem estudos controlados e randomizados, estudos de testes diagnósticos e de triagem e outros estudos descritivos e de intervenção, bem como pesquisa básica com animais de laboratório. O texto deve ter no máximo 3.000 palavras, excluindo tabelas e referências; o número de referências não deve exceder 30. O número total de tabelas e figuras não pode ser maior do que quatro. Artigos que relatam ensaios clínicos com intervenção terapêutica (clinical trials) devem ser registrados em um dos Registros de Ensaios Clínicos listados pela Organização Mundial da Saúde e pelo International Committee of Medical Journal Editors. Na ausência de um registro latino-americano, o Jornal de Pediatria sugere que os autores utilizem o registro www.clinicaltrials.gov, dos National Institutes of Health (NIH). O número de identificação deverá ser apresentado ao final do resumo. Comunicações breves são artigos curtos, com um limite de 1.500 palavras, excluindo referências e tabelas, que descrevem observações experimentais que não justificam a publicação como artigo original. Excepcionalmente, serão considerados nessa categoria relatos de casos de pacientes ou situações singulares, doenças raras ou nunca descritas, assim como formas inovadoras de diagnóstico ou tratamento. Dependendo do tópico, o texto pode ser organizado como um artigo original (ver acima) ou seguir o formato de relato de caso, ou seja: iniciar por uma introdução breve que situa o leitor quanto à importância do assunto e apresenta os objetivos da apresentação do(s) caso(s); por um relato resumido do caso; e por comentários que discutem aspectos relevantes e comparam o relato com outros casos descritos na literatura. O número máximo de referências é 15. Não incluir mais de duas figuras ou tabelas. O resumo deve ser estruturado conforme o tipo de artigo (ver Diretrizes para a Preparação do Original). Cartas ao editor devem comentar, discutir ou criticar artigos

publicados no Jornal de Pediatria. O tamanho máximo é de 1.000 palavras, incluindo no máximo seis referências bibliográficas. Sempre que possível, uma resposta dos autores será publicada junto com a carta.

Artigos de revisão – avaliações críticas e ordenadas da literatura em relação a temas de importância clínica, com ênfase em fatores como causas e prevenção de doenças, seu diagnóstico, tratamento e prognóstico – são em geral escritos, mediante convite, por profissionais de reconhecida experiência. Metanálises se incluem nesta categoria. Autores não convidados podem também submeter ao Conselho Editorial uma proposta de artigo de revisão, com um roteiro. Se aprovado, o autor pode desenvolver o roteiro e submetê-lo para publicação. Artigos de revisão devem limitar-se a 6.000 palavras, excluindo referências e tabelas. As referências bibliográficas deverão ser atuais e em número mínimo de 30. Artigos especiais são textos não classificáveis nas categorias acima, que o Conselho Editorial julgue de especial relevância. Sua revisão admite critérios próprios, não havendo limite de tamanho ou exigências prévias quanto à bibliografia.

Instruções para envio de material para publicação

Os manuscritos devem ser enviados por correio eletrônico (e-mail). Caso sejam submetidas figuras ou fotografias cuja resolução não permita uma impressão adequada, a secretaria editorial poderá solicitar o envio dos originais ou cópias com alta qualidade de impressão. Recomenda-se que os autores guardem uma versão do material enviado, que não será devolvido.

Instruções para envio de material por e-mail

1. Enviar para: jped@jped.com.br
2. Assunto: escrever o título abreviado do artigo
3. Corpo da mensagem: deve conter o título do artigo e o nome do autor responsável pelos contatos pré-publicação, seguidos de uma declaração em que os autores asseguram que:
 - a) o artigo é original;
 - b) nunca foi publicado e, caso venha a ser aceito pelo Jornal de Pediatria, não será publicado em outra revista;
 - c) não foi enviado a outra revista e não o será enquanto sua publicação estiver sendo considerada pelo Jornal de Pediatria;
 - d) todos os autores participaram da concepção do trabalho, da análise e interpretação dos dados e de sua redação ou revisão crítica;
 - e) todos os autores leram e aprovaram a versão final;
 - f) não foram omitidas informações sobre quaisquer ligações ou acordos de financiamento entre os autores e companhias ou pessoas que possam ter interesse no material abordado no artigo;
 - g) todas as pessoas que fizeram contribuições substanciais para o artigo, mas não preencheram os

critérios de autoria, são citados nos agradecimentos, para o que forneceram autorização por escrito;
h) reconhecem que a Sociedade Brasileira de Pediatria passa a ter os direitos autorais, caso o artigo venha a ser publicado. (Obs.: caso o artigo seja aceito para publicação, será solicitado o envio desta declaração com a assinatura de todos os autores.)

4. Arquivos anexados: anexar dois arquivos separados, contendo respectivamente: (a) página de rosto, resumo em português (ou inglês, se o artigo for submetido em inglês), palavras-chave, texto e referências bibliográficas, (b) tabelas e figuras. Esses arquivos devem permitir a leitura pelos programas do Microsoft Office® (Word, Excel e Access).

Diretrizes para a preparação do original

Orientações Gerais

O original – incluindo tabelas, ilustrações e referências bibliográficas – deve estar em conformidade com os "Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas", publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org>).

Cada seção deve ser iniciada em nova página, na seguinte ordem: página de rosto, resumo em português, resumo em inglês, texto, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas (cada tabela completa, com título e notas de rodapé, em página separada), figuras (cada figura completa, com título e notas de rodapé, em página separada) e legendas das figuras.

A seguir, as principais orientações sobre cada seção:

Página de Rosto

A página de rosto deve conter todas as seguintes informações:

- a) título do artigo, conciso e informativo, evitando termos supérfluos e abreviaturas; evitar também a indicação do local e da cidade onde o estudo foi realizado, exceto quando isso for essencial para a compreensão das conclusões; (retirar)
- b) título abreviado (para constar na capa e topo das páginas), com máximo de 50 caracteres, contando os espaços;
- c) nome de cada um dos autores (o primeiro nome e o último sobrenome devem obrigatoriamente ser informados por extenso; todos os demais nomes aparecem como iniciais);
- d) titulação mais importante de cada autor;
- e) endereço eletrônico de cada autor;

- f) informar se cada um dos autores possui currículo cadastrado na plataforma Lattes do CNPq;
- g) a contribuição específica de cada autor para o estudo;
- h) declaração de conflito de interesse (escrever "nada a declarar" ou a revelação clara de quaisquer interesses econômicos ou de outra natureza que poderiam causar constrangimento se conhecidos depois da publicação do artigo);
- i) definição de instituição ou serviço oficial ao qual o trabalho está vinculado para fins de registro no banco de dados do Index Medicus/MEDLINE;
- j) nome, endereço, telefone, fax e endereço eletrônico do autor responsável pela correspondência;
- k) nome, endereço, telefone, fax e endereço eletrônico do autor responsável pelos contatos pré-publicação;
- l) fonte financiadora ou fornecedora de equipamento e materiais, quando for o caso;
- m) contagem total das palavras do texto, excluindo o resumo, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas e legendas das figuras;
- n) contagem total das palavras do resumo;
- o) número de tabelas e figuras.

Resumo

O resumo deve ter no máximo 250 palavras ou 1.400 caracteres, evitando o uso de abreviaturas. O resumo das comunicações breves deve ter no máximo 150 palavras. Não colocar no resumo palavras que identifiquem a instituição ou cidade onde foi feito o artigo, para facilitar a revisão cega. Todas as informações que aparecem no resumo devem aparecer também no artigo. O resumo deve ser estruturado, conforme descrito a seguir:

Resumo de Artigo Original

Objetivo: informar por que o estudo foi iniciado e quais foram as hipóteses iniciais, se houve alguma. Definir precisamente qual foi o objetivo principal e informar somente os objetivos secundários mais relevantes.

Métodos: informar sobre o delineamento do estudo (definir, se pertinente, se o estudo é randomizado, cego, prospectivo, etc.), o contexto ou local (definir, se pertinente, o nível de atendimento, se primário, secundário ou terciário, clínica privada, institucional, etc.), os pacientes ou participantes (definir critérios de seleção,

número de casos no início e fim do estudo, etc.), as intervenções (descrever as características essenciais, incluindo métodos e duração) e os critérios de mensuração do desfecho.

Resultados: informar os principais dados, intervalos de confiança e significância estatística.

Conclusões: apresentar apenas aquelas apoiadas pelos dados do estudo e que contemplem os objetivos, bem como sua aplicação prática, dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares.

Resumo de Artigo de Revisão

Objetivo: informar por que a revisão da literatura foi feita, indicando se ela enfatiza algum fator em especial, como causa, prevenção, diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

Fontes dos dados: descrever as fontes da pesquisa, definindo as bases de dados e os anos pesquisados. Informar sucintamente os critérios de seleção de artigos e os métodos de extração e avaliação da qualidade das informações.

Síntese dos dados: informar os principais resultados da pesquisa, sejam quantitativos ou qualitativos.

Conclusões: apresentar as conclusões e suas aplicações clínicas, limitando generalizações aos

Resumo de Comunicação Breve

Para observações experimentais, utilizar o modelo descrito para resumo de artigo original.

Para relatos de caso, utilizar o seguinte formato:

Objetivo: informar por que o caso merece ser publicado, com ênfase nas questões de raridade, ineditismo ou novas formas de diagnóstico e tratamento.

Descrição: apresentar sinteticamente as informações básicas do caso, com ênfase nas mesmas questões de ineditismo e inovação.

Comentários: conclusões sobre a importância do relato para a comunidade pediátrica e as perspectivas de aplicação prática das abordagens inovadoras.

Abaixo do resumo, fornecer de três a seis palavras-chave ou expressões-chave que auxiliarão a inclusão adequada do resumo nos bancos de dados bibliográficos. Empregar palavras ou expressões integrantes da lista de "Descritores em Ciências da Saúde", elaborada pela BIREME e disponível nas bibliotecas médicas ou na internet (<http://decs.bvs.br>). Se não houver descritores adequados na referida lista, usar termos novos.

Abreviaturas

Devem ser evitadas, pois prejudicam a leitura confortável do texto. Quando usadas, devem ser definidas ao serem mencionadas pela primeira vez. Jamais devem aparecer no título e nos resumos.

Texto

O texto dos artigos originais deve conter as seguintes seções, cada uma com seu respectivo subtítulo:

a) Introdução: sucinta, citando apenas referências estritamente pertinentes para mostrar a importância do tema e justificar o trabalho. Ao final da introdução, os objetivos do estudo devem ser claramente descritos.

b) Métodos: descrever a população estudada, a amostra e os critérios de seleção; definir claramente as variáveis e detalhar a análise estatística; incluir referências padronizadas sobre os métodos estatísticos e informação de eventuais programas de computação. Procedimentos, produtos e equipamentos utilizados devem ser descritos com detalhes suficientes para permitir a reprodução do estudo. É obrigatória a inclusão de declaração de que todos os procedimentos tenham sido aprovados pelo comitê de ética em pesquisa da instituição a que se vinculam os autores ou, na falta deste, por um outro comitê de ética em pesquisa indicado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde .

c) Resultados: devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em sequência lógica. As informações contidas em tabelas ou figuras não devem ser repetidas no texto. Usar gráficos em vez de tabelas com um número muito grande de dados.

d) Discussão: deve interpretar os resultados e compará-los com os dados já descritos na literatura, enfatizando os aspectos novos e importantes do estudo. Discutir as implicações dos achados e suas limitações, bem como a necessidade de pesquisas adicionais. As conclusões devem ser apresentadas no final da discussão, levando em consideração os objetivos do trabalho. Relacionar as conclusões aos objetivos iniciais do estudo, evitando assertivas não apoiadas pelos achados e dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares. Incluir recomendações, quando pertinentes. O texto de artigos de revisão não obedece a um esquema rígido de seções. Sugere-se uma introdução breve, em que os autores explicam qual a importância da revisão para a prática pediátrica, à luz da literatura médica. Não é necessário descrever os métodos de seleção e extração dos dados, passando logo para a sua síntese, que, entretanto, deve apresentar todas as informações pertinentes em detalhe. A seção de conclusões deve correlacionar as ideias principais da revisão com as possíveis aplicações clínicas, limitando generalizações aos domínios da revisão.

O texto de relatos de caso deve conter as seguintes seções, cada uma com seu respectivo subtítulo:

a) Introdução: apresenta de modo sucinto

o que se sabe a respeito da doença em questão e quais são as práticas de abordagem diagnóstica e terapêutica, por meio de uma breve, porém atual, revisão da literatura.

b) Descrição do(s) caso(s): o caso é apresentado com detalhes suficientes para o leitor compreender toda a evolução e seus fatores condicionantes. Quando o artigo tratar do relato de mais de um caso, sugere-se agrupar as informações em uma tabela, por uma questão de clareza e aproveitamento do espaço. Evitar incluir mais de duas figuras.

c) Discussão: apresenta correlações do(s) caso(s) com outros descritos e a importância do relato para a comunidade pediátrica, bem como as perspectivas de aplicação prática das abordagens inovadoras.

Agradecimentos

Devem ser breves e objetivos, somente a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria. Integrantes da lista de agradecimento devem dar sua autorização por escrito para a divulgação de seus nomes, uma vez que os leitores podem supor seu endosso às conclusões do estudo.

Referencias Bibliográficas

As referências bibliográficas devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto, no qual devem ser identificadas pelos algarismos arábicos respectivos sobrescritos. Para listar as referências, não utilize o recurso de notas de fim ou notas de rodapé do Word.

As referências devem ser formatadas no estilo Vancouver, também conhecido como o estilo Uniform Requirements, que é baseado em um dos estilos do American National Standards Institute, adaptado pela U.S. National Library of Medicine (NLM) para suas bases de dados. Os autores devem consultar Citing Medicine, The NLM Style Guide for Authors, Editors, and Publishers (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed>) para informações sobre os formatos recomendados para uma variedade de tipos de referências. Podem também consultar o site "sample references" (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html), que contém uma lista de exemplos extraídos ou baseados em Citing Medicine, para uso geral facilitado; essas amostras de referências são mantidas pela NLM.

Artigos aceitos para publicação, mas ainda não publicados, podem ser citados desde que indicando a revista e que estão "no prelo". Observações não publicadas e comunicações pessoais não podem ser citadas como referências; se for imprescindível a inclusão de informações dessa natureza no artigo, elas devem ser seguidas pela observação "observação não publicada" ou "comunicação pessoal" entre parênteses no corpo do artigo.

Os títulos dos periódicos devem ser abreviados conforme recomenda o Index Medicus; uma lista com suas respectivas abreviaturas pode ser obtida através da publicação da NLM "List of Serials Indexed for Online Users", disponível no endereço <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lsiou.html>. Para informações mais detalhadas, consulte os "Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas". Este documento está disponível em <http://www.icmje.org/>.

Tabelas

Cada tabela deve ser apresentada em folha separada, numerada na ordem de aparecimento no texto, e conter um título sucinto, porém explicativo. Todas as explicações devem ser apresentadas em notas de rodapé e não no título, identificadas pelos seguintes símbolos, nesta sequência: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡. Não sublinhar ou desenhar linhas dentro das tabelas, não usar espaços para separar colunas. Não usar espaço em qualquer lado do símbolo ±.

Figuras (fotografias, desenhos, gráficos)

Todas as figuras devem ser numeradas na ordem de aparecimento no texto. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas, inclusive acerca das abreviaturas utilizadas na tabela. Figuras reproduzidas de outras fontes já publicadas devem indicar esta condição na legenda, assim como devem ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos. Fotos não devem permitir a identificação do paciente; tarjas cobrindo os olhos podem não constituir proteção adequada. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatória a inclusão de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação. Microfotografias devem apresentar escalas internas e setas que contrastem com o fundo.

As ilustrações são aceitas em cores para publicação no site. Contudo, todas as figuras serão vertidas para o preto-e-branco na versão impressa. Caso os autores julguem essencial que uma determinada imagem seja colorida mesmo na versão impressa, solicita-se um contato especial com os editores. Imagens geradas em computador, como gráficos, devem ser anexadas sob a forma de arquivos nos formatos .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi, para possibilitar uma impressão nítida; na versão eletrônica, a resolução será ajustada para 72 dpi. Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões, em qualquer circunstância. Desenhos, fotografias ou quaisquer ilustrações que

tenham sido digitalizadas por escaneamento podem não apresentar grau de resolução adequado para a versão impressa da revista; assim, é preferível que sejam enviadas em versão impressa original (qualidade profissional, a nanquim ou impressora com resolução gráfica superior a 300 dpi). Nesses casos, no verso de cada figura deve ser colada uma etiqueta com o seu número, o nome do primeiro autor e uma seta indicando o lado para cima.

Legendas das Figuras

Devem ser apresentadas em página própria, devidamente identificadas com os respectivos números.

Lista de Verificação

Como parte do processo de submissão, os autores são solicitados a indicar sua concordância com todos os itens abaixo; a submissão pode ser devolvida aos autores que não aderirem a estas diretrizes.

1. Todos os autores concordam plenamente com a Nota de Copyright.
2. O arquivo de submissão foi salvo como um documento do Microsoft Word.
3. A página de rosto contém todas as informações requeridas, conforme especificado nas diretrizes aos autores.
4. O resumo e as palavras-chave estão na língua de submissão (inglês ou português), seguindo a página de rosto.
5. O texto é todo apresentado em espaço duplo, utiliza fonte tamanho 12 e itálico em vez de sublinhado para indicar ênfase (exceto em endereços da internet). Todas as tabelas, figuras e legendas estão numeradas na ordem em que aparecem no texto e foram colocadas cada uma em página separada, seguindo as referências, no fim do arquivo.
6. O texto segue as exigências de estilo e bibliografia descritas nas normas de publicação.
7. As referências estão apresentadas no chamado estilo de Vancouver e numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto.
8. Informações acerca da aprovação do estudo por um conselho de ética em pesquisa são claramente apresentadas no texto, na seção de métodos.
9. Todos os endereços da internet apresentados no texto (p.ex., <http://www.sbp.com.br>) estão ativos e prontos para serem clicados.
10. Na submissão de um original que vá ser submetido a revisão por pares, os nomes e afiliações dos autores devem ser removidos do arquivo principal. Nas referências, os nomes dos autores, títulos de artigos e outras informações devem ser substituídos simplesmente por "Autor," de modo a assegurar um processo de revisão cega.

Todo o conteúdo do periódico, exceto onde está identificado, está licenciado sob uma Licença Creative Commons

Av. Carlos Gomes, 328, Conj. 304
90480-000 Porto Alegre RS - Brazil
Tel.: (55 51) 3328-9520
jped@jped.com.br