EVELYN CONTI MARTINS

**Efeitos do uso de aditivo no leite humano cru
da própria mãe em recém-nascidos pré-termo
de muito baixo peso**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo, para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Pediatria

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Vera Lúcia Jornada Krebs

São Paulo

2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Martins, Evelyn Conti

Efeitos do uso de aditivo no leite humano cru da própria mãe em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso / Evelyn Conti Martins. -- São Paulo, 2008.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Pediatria.

Área de concentração: Pediatria.

Orientadora: Vera Lúcia Jornada Krebs.

Descritores: 1.Alimentos fortificados 2.Leite humano 3.Recém-nascido de muito baixo peso 4.Prematuro 5.Ensaio clínico controlado aleatório

USP/FM/SBD-366/08

*Não sejas o de hoje.
Não suspires por ontem...
Não queiras ser o de amanhã.
Faze-te sem limites no tempo.
Vê a tua vida em todas as origens.
Em todas as existências.
Em todas as mortes.
E sabes que serás assim para sempre.
Não queiras marcar a tua passagem.
Ela prossegue: É a passagem que se continua.
É a tua eternidade.
És tu.*

Cecília Meirelles

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado aos meus pais,
José Adolfo Conti (In memorian) e Jandira Gantus Conti,
que sempre valorizaram o estudo e a determinação.
Ao meu marido Fabio, pela compreensão e carinho.
À nossa filha Maria Clara pelos muitos momentos de minha ausência.
À minha amiga Dra. Gleise Costa primeira incentivadora para
a realização deste estudo.
Ao meu sogro Domingos Martins e minha sogra Irma
Martins que sempre me apoiaram e ajudaram muito.
Aos meus irmãos, Alexandre e Wilson que sempre torceram por mim.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por ter me proporcionado a vida, a saúde e tantas oportunidades.

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Vera Lúcia Jornada Krebs, pelo profissionalismo, amizade e dedicação na realização desta pesquisa.

Aos Professores Valdenise Martins, Hugo Issler, José Lauro, Flávio Vaz, Edna Diniz e Mário Falcão, pela estima e ensinamentos.

Aos professores da Banca pelas sugestões e carinho.

À Srta. Mariza Kazue Umetsu Yoshikawa, pelo apoio na realização da pesquisa e referências bibliográficas.

Ao Nivaldo e Milene pela colaboração, incentivo e presteza.

Às secretárias Adriana e Denise pelas orientações e incentivo.

À amiga Thaís Magalhães pela ajuda e amizade.

À Dra. Rosana Porto, Dra. Graziela Brito e Dra. Joyce Nogueira pelo apoio e amizade durante a pesquisa.

À toda equipe da Santa Casa de Passos/MG pelo apoio.

À Universidade do Estado de Minas Gerais, Faculdade de Nutrição de Passos, pelo apoio e compreensão.

À Secretária Aparecida pelo apoio e dedicação em minhas ausências.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Símbolos

Lista de Tabelas

Lista de Gráficos

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	8
2.1 OBJETIVO GERAL.....	9
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
3. MÉTODOS	10
3.1 CASUÍSTICA	11
3.2 MÉTODOS	13
3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA	18
3.4 APROVAÇÃO POR COMISSÃO DE ÉTICA	19
4. RESULTADOS	20
5. DISCUSSÃO	34
6. CONCLUSÕES	41
7. ANEXOS.....	43
8. REFERÊNCIAS	54

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS

AIG	- adequado para idade gestacional
BP	- baixo peso
cm	- centímetros
cm/sem	- centímetros por semana
comp.	- comprimento
d	- dias
DP	- desvio padrão
et al.	- e colaboradores
VRG	- volume de resíduo gástrico
IG	- idade gestacional
IgA	- imunoglobulina A
LHP	- leite humano puro
LHS	- leite humano suplementado
N	- número
PIG	- pequeno para idade gestacional
RN	- recém-nascido
MBP	- muito baixo peso
Sem.	- semanas
UTI	- unidade de terapia intensiva
UTI NEO	- unidade de terapia intensiva neonatal

LISTA DE SÍMBOLOS

dL	- decilitro
g	- grama
g/dia	- grama por dia
g/Kg/dia	- grama por kilo por dia
g/l	- grama por litro
Kcal	- kilocaloria
Kg	- quilograma
ml	- mililitro
mg	- miligrama
mg/L	- miligrama por litro
mg/dL	- miligrama por decilitro
µg	- micrograma
≥	- maior ou igual
≤	- menor ou igual
>	- maior que
<	- menor que
N	- tamanho da amostra
p	- índice de probabilidade
s	- semanas

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Necessidades nutricionais para recém-nascido pré-termo e composição do leite humano com e sem aditivo.....	6
Tabela 2.	Composição nutricional do aditivo <i>Fortified Milk 85®</i>	15
Tabela 3.	Distribuição amostral do gênero e da classificação gestacional dos grupos de recém-nascidos pré-termo	22
Tabela 4.	Média, desvio-padrão e p-valor do peso (g) e comprimento (cm) no início da intervenção entre os grupos de recém-nascidos pré-termo	23
Tabela 5.	Estatística descritiva das variáveis antropométricas e nutricionais do grupo controle	24
Tabela 6.	Estatística descritiva das variáveis antropométricas e nutricionais do grupo intervenção	25
Tabela 7.	Estatística descritiva do ganho pondero-estatural, idade de início e duração do período de intervenção no grupo controle ..	26
Tabela 8.	Estatística descritiva do ganho pondero-estatural, idade de início e duração do período de estudo no grupo intervenção	27
Tabela 9.	Estatística descritiva do tempo (dias) em ventilação mecânica entre os grupos.....	28
Tabela 10.	Comparação entre os grupos em relação às variáveis antropométricas, nutricionais, duração da ventilação mecânica e duração do estudo	29
Tabela 11.	Comparação da frequência de complicações entre os grupos de recém-nascidos pré-termo	30

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1.** Comparação do peso e comprimento entre os dois grupos no início da intervenção31
- Gráfico 2.** Comparação entre as médias de ganho de peso (g/dia) entre os dois grupos.....32
- Gráfico 3.** Comparação do ganho de comprimento (cm/sem) entre os dois grupos33

Martins EC. *Efeitos do uso de aditivo no leite humano cru da própria mãe em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 62p.

A nutrição do recém-nascido pré-termo de muito baixo peso representa um desafio para a equipe multiprofissional devido a condições especiais, como o metabolismo acelerado, diminuição das reservas orgânicas, maior risco de complicações associadas à imaturidade do sistema digestivo e a capacidade reduzida de adaptação frente a situações de sobrecarga hidro-eletrolítica. A preocupação com a nutrição do pré-termo justifica-se pela necessidade de promover velocidade de crescimento físico e desenvolvimento semelhantes à da vida intra-uterina. **Objetivos:** a) Geral; comparar o ganho pondero-estatural e a frequência de complicações clínicas em recém-nascidos pré-termo com peso inferior a 1500g, alimentados exclusivamente com leite humano cru da própria mãe, com e sem a suplementação de aditivo, até atingirem o peso de 1800g; b) Específicos: descrever e comparar o ganho pondero-estatural e a frequência de complicações clínicas em recém-nascidos pré-termo com peso inferior a 1500g, alimentados exclusivamente com leite humano cru da própria mãe, com e sem a suplementação de aditivo, até atingirem o peso de 1800g. **Métodos:** Ensaio clínico prospectivo randomizado duplo-cego em 40 recém-nascidos pré-termo com peso de nascimento inferior a 1500g internados em unidade de terapia intensiva neonatal no período de agosto de 2005 a abril de 2007. Para detectar a diferença de 3,0g/Kg/dia no ganho de peso, com desvio padrão de 4,0g/Kg/dia com nível de significância de 5% e poder de teste de 80%, foi calculada uma amostra com 20 neonatos em cada grupo (controle e intervenção). Na análise estatística foram utilizados o teste exato de Fisher, t de Student, Kolmogorov-Smirnov e teste não paramétrico de Mann Whitney. **Resultados:** O ganho ponderal nos recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso que receberam leite humano cru da própria mãe com aditivo foi de 24,4g/dia e de 21,2g/dia no grupo que recebeu leite humano ($p=0,075$). Com relação ao comprimento, houve aumento de 1,09 cm/semana no grupo que recebeu leite humano cru da própria mãe com aditivo e 0,87cm/semana no grupo que recebeu leite humano puro ($p=0,003$). Quanto às complicações clínicas, não houve diferença significativa com relação à intolerância digestiva, distensão abdominal, hipernatremia e episódios de infecção. **Conclusões:** A suplementação de aditivo no leite humano cru da própria mãe, na concentração de 5%, após a oferta hídrica da dieta atingir 100ml/Kg/dia e até o recém-nascido apresentar peso de 1800g, proporcionou ganho ponderal médio diário superior ao obtido no grupo controle, embora sem diferença significativa. Houve aumento significativo do comprimento em relação ao grupo controle. Não foram observadas complicações clínicas relacionadas ao uso de aditivo no leite humano cru da própria mãe do recém-nascido pré-termo.

Descritores: 1.Alimentos fortificados 2.Leite humano 3.Recém-nascido de muito baixo peso 4.Prematuro 5.Ensaio clínico controlado aleatório

SUMMARY

Martins EC. *Effects of the use of additive in the raw human milk of mothers of very low birth weight preterm newborns* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2008. 62p.

The nutrition of very low birth weight preterm newborns represents a challenge for a multiprofessional team due to special conditions, such as accelerated metabolism, reduction of organic reserves, higher risk of complications associated to the immature digestive system, and reduced capacity of adaptation in face of hydroelectrolytic overload situations. The concern with the preterm infant nutrition is justified by the need of promoting physical growth velocity and development similar to those in the intrauterine life. **Objectives:** a) General: to compare the ponderal-stature gain and the frequency of clinical complications in preterm newborns weighting less than 1500g, exclusively fed with their own mothers' raw human milk with or without additive until reaching 1800g; b) Specific: to describe and compare the ponderal-stature gain and the frequency of clinical complications in preterm newborns weighting less than 1500g, exclusively fed with their own mothers' raw human milk with or without additive until reaching 1800g. **Methods:** Prospective double-blind randomized controlled trial in 40 preterm newborns with birth weight lower than 1500g hospitalized in neonatal intensive care unit from August 2005 to April 2007. In order to detect the difference of 3.0g/Kg/day in the gain of weight, with standard deviation of 4.0g/Kg/day, significance level of 5% and power of test of 80%, a sample with 20 newborns in each group (control and intervention) was calculated. In the statistical analysis, Fisher exact test, t of Student, Kolmogorov-Smirnov test and Mann Whitney non-parametric test were utilized. **Results:** The ponderal gain in very low birth weight preterm newborns who have received raw human milk of their own mothers with additive was 24.4g/day and 21.2g/day in the group receiving human milk ($p=0.075$). In regard to the stature, there was an increase of 1.09 cm/week in the group receiving human milk of their own mothers with additive and 0.87cm/week in the group receiving pure human milk ($p=0.003$). As for clinical complications, there was no significant difference in regard to digestive intolerance, abdominal distension, hypernatremia and episodes of infection. **Conclusions:** The supplementation of additive in the own mother human milk, in the concentration of 5%, after the diet hydric offer supply reaches 100 ml/Kg/day and until the newborn weights 1800g, has allowed a daily average ponderal gain higher than that obtained in the control group, although with no significant difference. There was a significant increase of stature in regard to the control group. No clinical complications regarding the use of additive in the raw human milk of preterm newborns own mothers were observed.

Descriptors: 1.Fortified 2.Human milk 3.Infant very low birth weight
4.Premature 5.Randomized controlled trial

1. INTRODUÇÃO

A nutrição do recém nascido pré-termo de muito baixo peso (RNMBP) representa um desafio para a equipe multiprofissional, devido a condições especiais, como o metabolismo acelerado destes neonatos, a diminuição das reservas orgânicas, o maior risco de complicações associadas à imaturidade do sistema digestivo e a capacidade reduzida de adaptação frente a situações de sobrecarga hidro-eletrolítica (Ziegler et al., 1976; Lucas et al., 1996; American Academy of Pediatrics, 2005).

A preocupação em fornecer nutrientes ao pré-termo justifica-se pela necessidade de promover velocidade de crescimento físico e desenvolvimento semelhantes à da vida intra-uterina na mesma idade gestacional (Morely et al., 2000; Berseth, 2004). O leite humano constitui o alimento ideal para estes neonatos, devido à digestibilidade, composição protéica, lipídica e componentes imunológicos, além da importância do aleitamento materno na formação do vínculo afetivo mãe-recém-nascido (World Health Organization, 2000; Vieira et al., 2004).

Vários obstáculos contribuem para a dificuldade de manutenção da nutrição com o leite humano, como os baixos índices de lactação em recém-nascidos pré-termo, os problemas clínicos e ou psicológicos maternos, o uso de fármacos pela mãe, a existência de outros filhos e, principalmente, a ausência do estímulo de sucção do mamilo (Nascimento MB, 2003; Mancini, 2004). Tendo em vista a importância do aleitamento materno para todos os

neonatos, especialmente os pré-termos, esforços devem ser dirigidos para a sua promoção na UTI neonatal, para o ensino das técnicas adequadas de ordenha e para a criação de todas as condições favoráveis à continuidade da lactação após a alta hospitalar (Howard, 2001; Wight, 2001).

Entre os benefícios do leite humano para o recém-nascido pré-termo, destacam-se a melhora da imunidade, da função gastrointestinal, do desenvolvimento visual e da função cognitiva (McClure, 1996; Schanler, 2001; Vieira et al., 2004). A promoção da lactação na UTI neonatal de pré-termos incentiva a presença da mãe no ambiente, fortalecendo o vínculo afetivo da mãe-filho e incrementando a transferência de anticorpos maternos ao recém-nascido (Agostoni, 2005). Fatores específicos, como a IgA secretória, a lactoferrina, a lisozima, os oligossacarídeos, o fator bifídeo e os macrófagos, presentes no leite humano, atuam na proteção imunológica e no combate às infecções neonatais (Atkinson et al., 1981; Jocson et al., 1997).

Recém-nascidos alimentados com leite humano da própria mãe apresentam menor incidência de enterocolite necrosante, doença diarréica, infecção urinária e diminuição do uso de antibióticos, quando comparados àqueles alimentados com fórmulas (Chan et al., 1994). Observa-se também efeito benéfico na microflora intestinal e melhor atividade da lactase pela ação da proteína humana, quando comparada com a proteína bovina proveniente de fórmula artificial (Narayana et al., 1980; Schanler, 1995).

Devido à maior concentração de proteínas, gorduras, calorias, eletrólitos e minerais, além da manutenção da função bioativa específica, o leite cru ordenhado da própria mãe e oferecido sem manipulação é

considerado a melhor opção para alimentar o recém-nascido pré-termo de muito baixo peso (Henderson, 1998; Carver, 2001).

Na impossibilidade do uso do leite cru da própria mãe, as unidades neonatais utilizam o leite processado em banco de leite (Giugliani, 2002). Quando se utiliza o leite ordenhado, alguns autores verificaram variações do aporte calórico do leite nas diversas etapas da ordenha e manipulação: coleta, congelamento, pré-estocagem, descongelamento, pasteurização e novo congelamento. Antes de ser oferecido ao recém-nascido, o leite humano é submetido a novo descongelamento e aquecimento. Este processo pode gerar perda de até 34% no teor de gordura, comprometendo a oferta calórico-energética ao recém-nascido pré-termo e cerca de 25% dos fatores de defesa (Wang, 1999; American Academy of Pediatrics, 2002; Sacramento, 2002).

Apesar das inúmeras vantagens do aleitamento materno, alguns estudos demonstraram que os recém-nascidos pré-termos alimentados exclusivamente com leite humano, apresentaram taxas de crescimento mais baixas do que aquelas observadas na vida intra-uterina (Gross, 1987; Schanler, 1995; Nicholl, 1999). A alimentação exclusiva de recém-nascidos pré-termos, com peso de nascimento inferior a 1500g, com leite humano não enriquecido, resultou em menor crescimento e níveis séricos mais baixos de cálcio e fósforo, em relação aos neonatos que foram alimentados com leite humano suplementado, até atingirem o peso de 1800g (Mondanlou et al., 1986; Greer, 1988; Schanler, 2001).

Sabe-se que no leite maduro de mães de recém-nascidos de termo, a concentração de proteínas atinge cerca de 8,5g/l. No leite humano de mães de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso, nas primeiras duas semanas de vida, a concentração protéica é 20% superior àquela observada no leite de mães de recém-nascidos de termo (Atkinson et al., 1978; Weber et al., 2001), diminuindo após o 14º dia de vida, podendo ficar aquém das necessidades nutricionais. O conteúdo de nutrientes do leite destas mães pode ser insuficiente para suprir as necessidades de proteína, sódio, fosfato e cálcio do seu recém-nascido pré-termo (Kashyap, 1990; Wauben et al., 1998). Nesta situação, a demanda de nutrientes somente poderia ser atendida com a ingestão de grandes volumes de leite (Kuschel & Harding, 2004).

Por esta razão, vários autores recomendam a suplementação do leite humano com nutrientes, com a finalidade de atender às necessidades nutricionais (Narayanan, 1980; Schanler, 1985; Steichen, 1987; Mussi-Pinhata, 2005), e prevenir a desmineralização óssea nestas crianças (Schanler, 2001; Carver, 2001; Zuppa, 2004).

Para evitar possíveis efeitos indesejados, recomenda-se que a introdução de aditivo seja realizada de forma gradual, observando-se o ganho de peso e a evolução clínica do recém-nascido pré-termo (Hawthorne, 2004). Greer (2001) e Schanler (2001) sugerem o início do uso quando a ingestão de leite humano atinge 100 ml/kg/dia. As concentrações máximas não deverão exceder 4% a 5%, conforme a resposta metabólica do pré-termo. O ganho ponderal esperado é de 15 g/dia. As necessidades específicas do recém-nascido pré-termo, comparadas à composição do leite humano são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1. Necessidades nutricionais para recém-nascido pré-termo e composição do leite humano com e sem aditivo

Nutrientes	Necessidades diárias/Kg de peso*	Leite Humano Cru (150 ml/Kg/d)**	Leite Humano Cru + Aditivo (150 ml/Kg/d)
Proteína (g)	3,2	1,8	3,0
Gordura (g)	6,0	5,7	5,7
Sódio (mg)	62,0	23,0	63,0
Cloro (mg)	82,0	63,0	91,0
Potássio (mg)	90,0	78,0	96,0
Cálcio (mg)	167,0	47,0	123,0
Fósforo (mg)	114,0	23,0	74,0
Magnésio (mg)	7,8	5,5	8,5

* necessidades para recém-nascido com 30 semanas de idade gestacional e peso de 1500g, incluindo perdas urinárias, cutâneas e absorção de nutrientes (Comitê de Nutrição da Academia Americana de Pediatria; American Academy of Pediatrics, 2004).

**ESPGAN – European Society of Pediatrics Gastroenterology and Nutrition.

Apesar das evidências dos benefícios do uso de aditivos no leite humano, esta não é ainda uma prática clínica comum nos protocolos das Unidades de Terapia Intensiva neonatais, em parte devido à dificuldade de manutenção da nutrição com o leite humano e também pelo maior custo.

A hipótese do presente estudo é que o uso de aditivo no leite humano cru da própria mãe melhore o ganho pondero-estatural sem causar complicações clínicas.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Comparar o ganho pondero-estatural e a frequência de complicações clínicas em recém-nascidos pré-termo com peso inferior a 1500g, alimentados exclusivamente com leite humano cru da própria mãe, com e sem a suplementação de aditivo, até atingirem o peso de 1800g.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ❖ Descrever e comparar o ganho pondero-estatural em dois grupos de recém-nascidos de muito baixo peso alimentados exclusivamente com leite humano cru da própria mãe com e sem suplementação de aditivo até atingirem o peso de 1800g.
- ❖ Descrever e comparar a frequência de complicações em dois grupos de recém-nascidos de muito baixo peso alimentados exclusivamente com leite humano cru da própria mãe com e sem suplementação de aditivo até atingirem o peso de 1800g.

3. MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

Foram incluídos no estudo os recém-nascidos pré-termo com peso de nascimento inferior a 1500g, internados no período de 10 de agosto de 2005 a 10 de abril de 2007 na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal (UTINEO) da Santa Casa de Passos, Minas Gerais.

A Santa Casa de Passos é um hospital geral de referência para 26 municípios, localizado no sul de Minas Gerais, que atende pacientes conveniados, da rede privada e da rede pública (Sistema Único de Saúde). Na maternidade nascem em média 1495 recém-nascidos/ano. O número de neonatos admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal é de cerca de 141 recém-nascidos/ano. Os demais neonatos são encaminhados ao alojamento conjunto ou quarto de ala. A UTI Neonatal possui 10 leitos para neonatos portadores de patologias de média ou alta complexidade, procedentes do próprio hospital ou de 26 municípios da região.

A unidade extensiva à UTI Neonatal, denominada Centro de Terapia Extensiva aloja até quatro recém-nascidos que necessitam de cuidados intermediários e participam do método Mãe Canguru. Estes permanecem no local até atingirem o peso em torno de 1800 a 2000g, quando recebem alta hospitalar.

Critérios de inclusão

- Recém-nascidos com peso de nascimento $< 1500\text{g}$ e idade gestacional ≤ 34 semanas, determinadas pela data da última menstruação conforme ultrassom precoce ou pelo método de Capurro (1978) e classificados como adequados para a idade gestacional (AIG) ou pequenos para a idade gestacional (PIG), de acordo com a curva de Ramos (1983);
- Via de acesso da nutrição por sonda oro-gástrica;
- Leite materno disponível para ordenha;
- Oferta de leite humano de 100 ml/Kg/dia , para início da suplementação.

Critérios de exclusão

- Recém-nascidos com peso $\geq 1500\text{g}$ e idade gestacional > 34 semanas;
- Leite materno indisponível para ordenha;
- Comprometimento do trato gastrintestinal, cirurgias digestivas, síndromes genéticas, malformação congênita; asfixia perinatal, comprometimento neurológico.

Durante o período do estudo foram selecionados 67 recém-nascidos que preencheram os critérios de inclusão, sendo incluídos 40 neonatos que permaneceram no estudo até a sua finalização.

3.2 MÉTODOS

Ensaio clínico prospectivo randomizado duplo-cego em recém-nascidos pré-termo com peso de nascimento inferior a 1500g internados na UTI neonatal no período de agosto de 2005 a abril de 2007, sorteados aleatoriamente como grupo controle (LHP) e grupo intervenção (LHS). Os neonatos foram designados randomicamente através de distribuição sistemática para receber leite humano puro (LHP) exclusivo ou leite humano suplementado com aditivo (LHS). Para evitar viés de seleção, os resultados foram guardados até a análise final dos dados. Foi confeccionado controle através de seqüência de números de 1 a 20 para cada grupo (com ou sem aditivo), para o acompanhamento dos casos.

Para detectar a diferença de 3,0g/Kg/dia no ganho de peso, com desvio padrão de 4,0g/Kg/dia com nível de significância de 5% e poder de teste de 80%, foi calculada uma amostra com 20 neonatos em cada grupo (controle e intervenção).

O grupo alimentado com leite humano cru da própria mãe puro foi denominado grupo controle e o grupo alimentado com leite humano cru da própria mãe com aditivo foi denominado grupo intervenção.

O grupo intervenção recebeu leite humano cru da própria mãe com suplemento de aditivo iniciado quando a oferta hídrica atingiu 100 ml/kg/dia. Iniciou-se suplemento na concentração de 3% por 5 dias e a seguir na concentração de 5%, mantendo-se a suplementação até que o neonato atingisse o peso de 1800g. O aditivo foi adicionado em cada horário de

oferta da dieta, padronizada de 3 em 3 horas, sendo o produto do mesmo lote e mesma composição durante todo o período do estudo.

O leite humano cru da própria mãe foi ordenhado no momento da oferta e/ou para, no máximo, três horários seguintes, sendo este procedimento realizado na sala de ordenha do próprio serviço, seguindo normas pré-determinadas pelo Ministério da Saúde. A composição do aditivo utilizado no estudo, está apresentada na tabela 2.

Tabela 2. Composição nutricional do aditivo *Fortified Milk 85®*

Nutrientes	Aditivo 100g	Aditivo 1g	Leite humano 20ml	20ml de Leite humano + 1g de aditivo*
Carboidratos (g)	68	0,68	1,4	2,1
Proteínas (g)	20	0,2	0,2	0,4
Gorduras totais (g)	0,1	0	0,76	0,8
Cálcio (mg)	1.500	15	6	21
Sódio (mg)	400	4	3	7
Potássio (mg)	840	8,4	11	19,4
Cloreto (mg)	340	3,4	9	12,4
Fósforo (mg)	900	9	3	12
Magnésio (mg)	20	0,2	0,6	0,8
Iodo (mcg)	300	3	1,4	4,4
Cobre (mg)	0,2	0	0,01	0,01
Zinco (mg)	6	0,1	0,04	0,14
Vitamina A (mcg)	1200	12	33	45
Vitamina E (mcg)	40	0,4	0,08	0,48
Vitamina K1 (mcg)	40	0,4	0,06	0,46
Vitamina C (mg)	200	2	1	3
Vitamina B1 (mg)	0,4	0	0	0
Vitamina B2 (mg)	1	0	0,01	0,01
Vitamina B6 (mg)	0,6	0	0	0
Ácido fólico (mcg)	800	8	1	9
Oferta Calórica (Kcal)	353	3,53	13,4	17,0

* concentração do aditivo a 5%

Fonte: composição descrita na embalagem do produto.

Foi preenchido um banco de dados contendo dados de identificação, dados antropométricos e complicações clínicas.

Foram analisadas as seguintes variáveis:

- ganho de peso (g/Kg/dia);
- ganho de comprimento (cm/semana);
- intolerância digestiva (vômito e/ou resíduo gástrico);
- distensão abdominal;
- episódio de infecção;
- hipernatremia;
- icterícia;
- tempo em ventilação mecânica.

Considerou-se resíduo gástrico importante o volume maior que 2,0 ml na aspiração da sonda gástrica ou quando superior a 50% do volume infundido.

Episódio de infecção foi definido como a presença de sinais clínicos de infecção e cultura positiva (hemocultura ou urocultura).

A avaliação ponderal foi realizada ao nascimento e diariamente, em balança neonatal digital, de marca Filizola® modelo BP Baby, com precisão para 125g a 2500g. O peso foi aferido pela própria pesquisadora, diariamente, no período da manhã, após a terceira mamada. Na presença de sonda gástrica ou equipo de acesso venoso, foram descontadas, respectivamente, 5g e 20g do peso final.

O comprimento foi aferido pela própria pesquisadora semanalmente, posicionando o recém-nascido em decúbito dorsal, utilizando antropômetro (régua de madeira graduada) em superfície rígida, com a extremidade fixa junto ao pólo cefálico e a móvel deslocada até a superfície plantar, evitando-se flexão dos joelhos.

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para caracterizar a amostra estudada, foram apresentadas em forma de tabelas as frequências relativas (percentual) e absolutas (número), das categorias das variáveis qualitativas. Para as variáveis quantitativas foram utilizadas médias e medianas para resumir as informações e erros-padrão, desvios-padrão, mínimo, máximo e percentis para indicar a variabilidade dos dados.

Para verificar a existência de associação entre o uso de aditivo no leite humano e as variáveis estudadas foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson. O teste exato de Fisher foi utilizado nas situações onde os valores esperados foram inferiores a cinco. Para valores de p menores do que 0,05, consideramos a associação estatisticamente significativa entre as variáveis.

Para verificar as diferenças nas respostas de variáveis quantitativas, inicialmente foi realizado o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. Neste caso, rejeita-se a hipótese de normalidade da distribuição quando o p for menor do que 0,10. O teste paramétrico t de Student foi utilizado para a comparação entre os dois grupos. Quando a hipótese de normalidade foi rejeitada o teste não paramétrico de Mann-Whitney foi aplicado.

Foram utilizados os softwares: MSOffice Excel versão 2.000 para a elaboração de tabelas; SPSS for Windows versão 12.0 para a execução dos cálculos estatísticos e para a redação foi utilizado o MSOffice Word versão 2.000.

3.4 APROVAÇÃO POR COMISSÃO DE ÉTICA

O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa da Santa Casa de Passos em 10 de agosto de 2005 e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos e Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 28 de junho de 2006 (protocolo nº 573/06).

4. RESULTADOS

No período do estudo nasceram 92 neonatos pré-termo (9,4% do total das internações), sendo excluídos 25 cujo peso ao nascer foi $> 1500\text{g}$; quatro faleceram e em 23 não foi possível às mães ordenharem o leite para todos os horários da dieta, sendo excluídos do estudo.

De acordo com os critérios de inclusão, foram estudados 40 recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso, que compõem a presente casuística.

Os resultados estão apresentados a seguir sob a forma de tabelas e gráficos.

Tabela 3. Distribuição amostral do gênero e da classificação gestacional dos grupos de recém-nascidos pré-termo

	GRUPO CONTROLE	GRUPO INTERVENÇÃO	TOTAL	p*
GÊNERO	N (%)	N (%)		
Feminino	9 (45)	8 (40)	17 (42,5)	0,749
Masculino	11 (55)	12 (60)	23 (57,5)	
TOTAL	20 (100)	20 (100)	40 (100)	
CLASSIFICAÇÃO GESTACIONAL	N (%)	N (%)	N (%)	
PIG	7 (35)	9 (45)	16 (40)	0,519
AIG	13 (65)	11 (55)	24 (60)	
TOTAL	20 (100)	20 (100)	40 (100)	

*Teste do qui-quadrado de Pearson

Tabela 4. Média, desvio-padrão e p-valor do peso (g) e comprimento (cm) no início da intervenção entre os grupos de recém-nascidos pré-termo

	CONTROLE	INTERVENÇÃO	DIFERENÇA	p
PESO (g)	1220 ± 272,88	1195,25 ± 261,20	24,75 ± 84,47	0,771
COMPRIMENTO (cm)	38,25 ± 2,56	36,9 ± 3,10	1,35 ± 0,90	0,141

* Teste t de Student

Tabela 5. Estatística descritiva das variáveis antropométricas e nutricionais do grupo controle

VARIÁVEIS	N	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
Peso de Nascimento (g)	20	1245,0	1290,0	203,2	695,0	1445,0
Idade Gestacional inicial (sem)	20	30,6	31,0	2,6	25,0	34,0
Comprimento inicial (cm)	20	37,6	37,5	2,5	31,0	42,0
Jejum (d)	20	1,4	1,0	1,2	1,0	5,0
Nutrição Parenteral (d)	20	1,6	1,5	1,2	1,0	4,0
Nutrição Parenteral+Enteral (d)	20	7,6	7,5	3,5	1,0	17,0
Nutrição Enteral exclusiva (d)	20	33,0	27,5	18,2	19,0	71,0

Tabela 6. Estatística descritiva das variáveis antropométricas e nutricionais do grupo intervenção

VARIÁVEIS	N	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
Peso de Nascimento (g)	20	1121,7	1175,0	235,9	695,0	1405,0
Idade Gestacional inicial (sem)	20	30,1	31,0	2,5	25,0	33,0
Comprimento inicial (cm)	20	36,4	37,0	2,9	30,0	40,5
Jejum (d)	20	1,4	1,0	0,6	1,0	3,0
Nutrição Parenteral (d)	20	2,4	2,0	3,2	1,0	14,0
Nutrição Parenteral + Enteral (d)	20	6,3	5,5	3,4	1,0	15,0
Nutrição Enteral exclusiva (d)	20	39,2	38,5	15,3	19,0	73,0

Tabela 7. Estatística descritiva do ganho pondero-estatural, idade de início e duração do período de intervenção no grupo controle

VARIÁVEIS	N	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
Ganho de peso inicial (g/dia)	20	13,8	13,0	3,1	8,2	20,2
Ganho de peso (g/dia) após período de intervenção	20	21,2	21,1	5,5	12,8	32,6
Ganho no comprimento inicial (cm/sem)	20	0,7	0,6	0,1	0,6	1,0
Ganho no comprimento (cm/sem) após período de intervenção	20	0,9	0,8	0,2	0,6	1,5
Idade no início do período de intervenção (d)	20	15,6	15,5	6,9	6,0	30,0
Duração do período de intervenção (d)	20	29,5	28,0	14,0	14,0	59,0

Tabela 8. Estatística descritiva do ganho pondero-estatural, idade de início e duração do período de estudo no grupo intervenção

VARIÁVEIS	N	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
Ganho de peso inicial (g/dia)	20	14,8	15,0	3,3	8,8	22,7
Ganho de peso (g/dia) após intervenção	20	24,4	25,2	5,6	13,4	35,0
Ganho no comprimento inicial (cm/sem)	20	0,8	0,8	0,2	0,5	1,2
Ganho no comprimento (cm/sem) após intervenção	20	1,0	1,0	0,2	0,7	1,6
Idade no início da intervenção (d)	20	14,1	13,5	5,3	7,0	29,0
Duração do período de intervenção (d)	20	33,1	31,5	16,0	11,0	63,0

Tabela 9. Estatística descritiva do tempo (dias) em ventilação mecânica entre os grupos

GRUPO	N	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
Controle	20	17,9	15,5	13,5	1,0	54,0
Intervenção	20	15,5	17,0	11,5	1,0	37,0

Tabela 10. Comparação entre os grupos em relação às variáveis antropométricas, nutricionais, duração da ventilação mecânica e duração do estudo

Variáveis	Médias das Diferenças (Controle-Intervenção)	Erro Padrão das Diferenças	IC (95%)		P
			Limite Inferior	Limite Superior	
Peso nascimento (g)	123,250	69,638	-17,726	264,226	0,085
Idade gestacional (sem)	0,550	0,818	-1,106	2,206	0,505
Ganho de peso inicial (g)	-0,983	1,012	-3,032	1,065	0,337
Ganho de peso após intervenção (g)	-3,220	1,760	-6,783	0,343	0,075
Comprimento inicial (cm)	1,199	0,881	-0,588	2,985	0,182
Comprimento/semana após intervenção (cm)	-0,219	0,070	-0,361	-0,077	0,003
Jejum(d)	-0,050	0,307	-0,671	0,571	0,461
Nutrição Parenteral (d)	-0,850	0,767	-2,403	0,703	0,706
Nutrição Parenteral + Enteral (d)	1,250	1,104	-0,985	3,485	0,265
Nutrição Enteral exclusiva (d)	-6,200	5,328	-16,986	4,586	0,252
Ventilação Mecânica (d)	2,450	3,972	-5,590	10,490	0,541
Tempo de internação até 1800g (d)	-4,450	6,013	-16,622	7,722	0,464

Tabela 11. Comparação da frequência de complicações entre os grupos de recém-nascidos pré-termo

COMPLICAÇÃO	GRUPO			p*
	CONTROLE	INTERVENÇÃO	TOTAL	
	(N =20) N (%)	(N =20) N (%)	(N=40) N (%)	
Infecção	5 (25)	4 (20)	9 (22,5)	1,000
Intolerância Digestiva	11 (28)	7 (18)	18 (45)	0,340
Dist. Abdominal	2 (10)	4 (20)	6 (15)	0,661
Hipernatremia	1 (5)	0 (0)	1 (2,5)	1,000
Icterícia	0 (0)	1 (5)	1 (2,5)	1,000

* Teste Exato de Fisher

Gráfico 1. Comparação do peso e comprimento entre os dois grupos no início da intervenção

Gráfico 2. Comparação entre as médias de ganho de peso (g/dia) entre os dois grupos

Gráfico 3. Comparação do ganho de comprimento (cm/sem) entre os dois grupos

5. DISCUSSÃO

Ao início do estudo os grupos foram semelhantes, não havendo diferença estatística significativa entre o peso de nascimento, comprimento e demais variáveis. O acréscimo do aditivo à dieta ocorreu, em média, no 14º e 15º dia de internação no grupo intervenção e controle, respectivamente, sem diferença significativa ($p=0,418$). Da mesma forma, o tempo de permanência hospitalar foi semelhante nos dois grupos (33,1 dias no grupo intervenção e 29,5 dias no grupo controle, $p=0,460$).

Analisando o ganho pondero-estatural, observamos que o ganho ponderal nos recém-nascidos que receberam leite humano cru da própria mãe com aditivo foi de 24,4g/dia e de 21,2g/dia no grupo que recebeu leite humano puro. Embora o ganho de peso tenha sido maior no grupo que recebeu aditivo, não houve diferença significativa ($p=0,075$). Com relação ao comprimento, houve aumento de 1,09 cm/semana no grupo que recebeu leite humano cru da própria mãe com aditivo e 0,87cm/semana no grupo que recebeu leite humano puro, com diferença estatística ($p=0,003$).

Vários autores demonstraram que o uso de aditivo ao leite humano cru e/ou processado em Banco de Leite resulta em maior ganho de peso e comprimento, em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso, além de prevenir a doença metabólica óssea (Carey, 1987; Pettifor et al., 1989; Loui et al, 2004; Camelo, 2005). No entanto, até o momento, na literatura consultada por nós, não há estudos sobre o ganho pondero-estatural de

recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso utilizando aditivos exclusivamente no leite humano cru da própria mãe. Os trabalhos publicados usam fórmula Láctea (Lucas, 1996; Mukhopadhyay et al., 2007) ou leite de banco para a complementação da dieta (Schanler et al., 1999; Porcelli et al., 2000; O'Connor et al., 2003). Este fato deve-se, provavelmente, à grande dificuldade de obtenção de leite cru da própria mãe, em volume suficiente, durante todo o período de internação do recém-nascido pré-termo.

Kuschel & Harding (2004), em revisão sistemática, avaliaram 13 estudos sobre o uso de aditivo no leite humano em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso. O objetivo principal dos autores foi determinar o impacto da suplementação láctea sobre o crescimento, o metabolismo ósseo e o desenvolvimento neurológico. Foram incluídos todos os estudos randomizados ou quase randomizados publicados predominantemente na língua inglesa. Os resultados mostraram que a suplementação do leite humano com diferentes tipos de aditivos associa-se ao aumento a curto prazo do ganho de peso, do crescimento e do perímetro cefálico. Não foram observadas alterações importantes nos níveis séricos de fosfatase alcalina nem efeitos claramente detectáveis na mineralização óssea. Houve aumento das concentrações sangüíneas de nitrogênio e uréia, além de diminuição discreta no pH, porém sem repercussões clínicas. Os autores concluem que o uso de aditivos no leite humano associa-se, a curto prazo, com a melhora do ganho de peso, do crescimento linear e do perímetro cefálico. Os dados obtidos nos 13 estudos, envolvendo cerca de 600 crianças, foram insuficientes para avaliar o desenvolvimento neurológico e o crescimento a

longo prazo, não sendo possível estabelecer evidências suficientes de benefícios ou de efeitos indesejáveis após o primeiro ano de vida.

Mukhopadhyay et al. (2007), em estudo prospectivo randomizado de 170 recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso, que receberam dieta contendo pelo menos 80% de leite materno, observaram ganho diário de peso de 15,1g e de 12,9g nos grupos com e sem aditivo, respectivamente. Em relação ao crescimento, os autores mostraram um crescimento linear significativamente maior no grupo que recebeu aditivo (1,04 cm/semana), quando comparado ao grupo controle (0,86 cm/semana).

Os resultados obtidos por nós assemelham-se aos estudos da literatura. No entanto, a utilização exclusiva de leite humano cru da própria mãe representa uma dificuldade na comparação com os trabalhos de outros autores em nosso estudo, já que nenhum recém-nascido recebeu leite de fórmula. Além disso, o tamanho relativamente pequeno da amostra pode ter contribuído para a ausência de diferença significativa no ganho ponderal entre os grupos.

Apesar do maior crescimento pondero-estatural observado a curto prazo nos prematuros que recebem aditivo, seu uso apresenta limitações, já que o produto preparado comercialmente não permite a adequação da suplementação de acordo com a necessidade de cada criança. Sabe-se que a variação na composição protéica do leite materno pode influenciar o crescimento do recém-nascido pré-termo. Além disso, a suplementação padronizada com aditivos pode resultar em carência ou sobrecarga de proteínas, associada à oferta calórica

insuficiente. Por esta razão, alguns autores apresentaram outras alternativas para a suplementação do leite humano.

Arslanoglu et al. (2006) em estudo prospectivo randomizado com 32 recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso, alimentados com leite da própria mãe ou de banco de leite, propõem a fortificação ajustada, que consiste em fornecer um aporte extra de proteínas à fortificação padrão, com controle da uréia nitrogenada plasmática. Os resultados mostraram que a maior ingestão protéica parece melhorar o crescimento linear no grupo que recebeu a fortificação ajustada, porém sem diferença significativa.

Halleux et al. (2007) propõem a fortificação individualizada, que consiste na análise da composição do leite humano da própria mãe e suplementação do mesmo com quantidades de nutrientes necessárias para aproximar a dieta às necessidades do pré-termo de muito baixo peso. Segundo estes autores, a fortificação individualizada permite estabelecer com maior exatidão o aporte calórico-protéico, diminuindo também o risco de hiperosmolaridade. Utilizando estes princípios, na nutrição de dez recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso, os autores obtiveram o mesmo ganho ponderal observado por nós, de 21g/dia.

Quanto às complicações clínicas, não houve diferença significativa entre os grupos com relação à intolerância digestiva, distensão abdominal, hipernatremia e episódios de infecção (tabela 11). Estes resultados são concordantes com os estudos de outros autores (Morales & Schanler, 2007).

Gathwala et al. (2008) destacaram a importância do tempo de esvaziamento gástrico, considerando este o principal fator na avaliação da

tolerância digestiva em recém-nascidos pré-termo. Estes autores compararam o tempo de esvaziamento gástrico em 25 recém-nascidos pré-termo, com ou sem o uso de aditivo no leite materno, através de ultrassonografia. O esvaziamento ocorreu em 24,0 minutos no grupo que recebeu leite materno puro e 24,4 minutos naquele que recebeu leite materno com aditivo, sem haver diferença significativa entre ambos.

Alguns autores destacam o maior risco de enterocolite necrosante em neonatos que recebem aditivo, devido ao aumento da osmolaridade (Agarwall et al., 2004). Devido ao seu teor osmótico, a atividade persistente da amilase presente no leite humano, mesmo após a pasteurização, aumenta significativamente a osmolaridade do leite materno fortificado. A experiência clínica mostra que este aumento da osmolaridade pode constituir um fator de risco para a enterocolite necrosante nos prematuros extremos (Hallstrom et al., 2003). Apesar disto, foi demonstrado que o risco de enterocolite em neonatos que recebem leite humano fortificado permanece inferior ao observado naqueles que recebem leite de fórmula (Heiman & Schanler, 2007).

Janjindamai et al. (2006), analisaram o efeito da osmolaridade no leite humano puro e fortificado armazenado gradualmente por 10 minutos, uma hora, duas horas e até 24 horas. Os autores constataram que há um aumento gradual da osmolaridade no leite materno armazenado, sendo que a oferta imediata após o acréscimo do aditivo pode minimizar estes efeitos. Porcelli et al. (2000) e Reis et al. (2000), com o objetivo de minimizar o aumento da osmolaridade, propuseram substituir a dextrina por gordura na

fórmula do aditivo, como substrato energético, sem alterar a estabilidade do leite materno cru e conservando a atividade da lipase.

Frente aos resultados obtidos, constatamos que a suplementação de aditivo na concentração de 5%, após a oferta hídrica da dieta atingir 100 ml/Kg/dia, proporcionou maior ganho de peso no grupo que recebeu aditivo, embora sem diferença significativa. Com relação ao comprimento, houve incremento significativo no grupo que recebeu aditivo quando comparado ao que recebeu leite humano cru puro. Não foram observadas complicações clínicas relacionadas ao uso de aditivo.

Apesar destes resultados favoráveis ao uso de aditivo, pesquisas adicionais são necessárias para aperfeiçoar e individualizar a nutrição do recém-nascido pré-termo de muito baixo peso, considerando-se a composição do leite da própria mãe e as necessidades de cada neonato. Em nossa opinião, a suplementação realizada com nutrientes obtidos do próprio leite humano, estocado em banco, seria mais apropriada para a nutrição destes recém-nascidos.

6. CONCLUSÕES

O presente estudo nos permitiu chegar às seguintes conclusões:

- ❖ A suplementação de aditivo no leite humano cru da própria mãe, na concentração de 5%, após a oferta hídrica da dieta atingir 100 ml/Kg/dia e até o recém-nascido apresentar peso de 1800g, proporcionou maior ganho ponderal (24,4g/dia), em relação ao grupo controle (21,2g/dia), embora sem diferença significativa.
- ❖ Com relação ao comprimento, houve incremento significativo no grupo que recebeu aditivo (1,09 cm/semana) quando comparado ao grupo que recebeu leite humano cru puro (0,87 cm/semana).
- ❖ Não foram observadas complicações clínicas relacionadas ao uso de aditivo no leite humano cru da própria mãe do recém-nascido pré-termo.

7. ANEXOS

ANEXO 1 – Protocolo de Pesquisa

EFEITOS DO USO DE ADITIVO NO LEITE HUMANO CRU DA PRÓPRIA MÃE EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO DE MUITO BAIXO PESO

Pesquisadora responsável: Evelyn Conti Martins

Orientador: Prof^a. Dr^a. Vera Lúcia Jornada Krebs

Nome:	Prontuário:	Data de Internação:
Sexo:	Data de nascimento:	Procedência:
IG:	Peso ao nascer:	Comprimento:
Pré-natal:	Tipo de parto:	
HD:		

Grupo: Controle () Intervenção ()

Data:										
Prescrição Nutricional:										
Peso(g)										
Comprimento: (cm)										
Glicemia										
VRG (ml)										
Fezes:										
Diurese:										
Hemoglobina:										
Hematocrito:										
Cálcio:										
Fósforo:										
Uréia:										
Creatinina:										

Data ao atingir 1800g:

Alta Hospitalar/Peso(g):

Evolução:

Intercorrências:

ANEXO 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1. Responsável:
2. Título do trabalho:

Acredito ter sido suficientemente informado sobre as considerações que li ou foram lidas para mim, descrevendo o estudo “ Avaliação de recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso alimentados com leite cru da própria mãe com ou sem suplementação de aditivos”.

Discuti com a pesquisadora/nutricionista sobre minha decisão em permitir a participação de meu filho(a) neste estudo. Ficaram-me claros seus propósitos, os procedimentos a serem realizados, as garantias de confidencialidade e esclarecimento permanente.

Ficou-me claro que o estudo não acarreta risco para o meu filho(a)/paciente.

Assim, concordo voluntariamente na publicação dos dados deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

_____	____/____/____
Assinatura do responsável legal	data

_____	____/____/____
Assinatura de testemunha	data

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente para a participação na pesquisa.

_____	____/____/____
Assinatura do responsável pela pesquisa	data

ANEXO 3 – Variáveis analisadas do grupo controle

GRUPO CONTROLE					Inicial	Dias	Dias	Dias	Dias	Dias
Nome	Gênero	PN(g)	IG (s)	Classif	Est(cm)	Jejum	NPT	NPP+NE	NE	VO
1	F	1280	34	PIG	37,5	2	1	10	29	5
2	M	1280	32	AIG	39,0	1	1	11	22	2
3	F	955	28	PIG	35,0	1	3	17	36	5
4	F	1255	32	AIG	42,0	1	1	5	38	3
5	M	1170	28	AIG	37,0	1	3	8	58	3
6	F	1150	30	PIG	37,5	0	2	7	39	2
7	M	1130	30	PIG	35,0	0	4	8	45	5
8	F	1070	27	PIG	36,0	3	3	6	49	1
9	M	950	27	PIG	35,0	3	1	5	71	1
10	F	1300	30	AIG	36,5	1	2	10	21	1
11	M	1435	34	AIG	40,0	1	1	6	22	1
12	F	1440	34	AIG	40,0	0	0	0	0	21
13	M	1405	32	AIG	40,0	1	0	4	15	1
14	M	1385	29	AIG	41,0	5	0	8	25	3
15	F	1430	32	AIG	38,0	1	2	8	26	11
16	F	1330	30	AIG	37,0	1	1	10	48	1
17	M	1395	33	AIG	38,0	1	2	5	17	1
18	M	1445	33	AIG	39,5	1	2	6	23	3
19	M	1400	33	AIG	37,5	2	0	6	14	3
20	M	695	25	PIG	31,0	2	3	12	63	4

ANEXO 4 – Variáveis analisadas do grupo intervenção

GRUPO INTERVENÇÃO	Gênero	PN(g)	IG(s)	Classif	Inicial Est(cm)	Dias Jejum	Dias NPT	Dias NPP+NE	Dias NE	Dias VO
1	F	970	30	PIG	39,0	1	3	7	36	5
2	F	705	28	PIG	31,0	1	2	10	73	3
3	F	695	25	PIG	30,0	3	2	10	61	3
4	M	975	30	PIG	39,0	1	2	5	30	2
5	M	975	32	PIG	38,0	1	2	5	41	1
6	M	1000	28	PIG	35,0	3	2	9	54	5
7	M	1040	26	PIG	35,1	2	7	7	65	8
8	M	1180	32	AIG	38,0	1	2	5	41	1
9	M	1280	32	AIG	37,0	1	0	8	24	2
10	M	1300	30	AIG	37,0	1	5	5	27	2
11	F	1310	33	AIG	38,0	1	2	4	31	5
12	M	1405	32	AIG	38,0	1	0	0	20	1
13	F	1400	33	AIG	37,0	2	0	0	25	2
14	M	1400	32	AIG	39,0	1	0	6	35	1
15	F	1385	32	AIG	40,5	2	1	5	19	2
16	F	1330	32	AIG	38,5	1	0	5	23	2
17	M	865	28	PIG	32,0	2	1	15	49	1
18	M	820	26	PIG	33,0	1	2	10	46	2
19	M	1230	29	AIG	37,0	2	14	5	44	2
20	F	1170	32	AIG	33,0	1	2	6	41	2

ANEXO 5 – Ganho de peso médio no grupo controle após período de intervenção

GRUPO CONTROLE	Ganho de peso (g/dia) após atingir 100ml/Kg/dia
1	24,4
2	19,2
3	25,6
4	17,8
5	17,3
6	26,4
7	21,9
8	20,3
9	14,1
10	23,0
11	18,8
12	25,2
13	27,5
14	15,5
15	32,6
16	14,1
17	22,5
18	12,8
19	29,2
20	15,8

ANEXO 6 – Ganho de peso médio no grupo intervenção após período de suplementação com aditivo.

GRUPO INTERVENÇÃO	Ganho de peso (g/dia) após atingir 100ml/Kg/dia
1	28,2
2	16,9
3	17,3
4	33,0
5	23,4
6	25,4
7	13,4
8	22,0
9	27,3
10	25,0
11	24,2
12	30,0
13	26,6
14	18,5
15	35,0
16	24,1
17	17,0
18	28,3
19	27,2
20	25,6

ANEXO 7 – Idade gestacional (s) ao nascer e no início do período de intervenção no grupo controle.

GRUPO CONTROLE	IG(s) ao nascer	IG (s) início intervenção
1	34	35
2	32	34
3	28	31
4	32	32
5	28	30
6	30	32
7	30	32
8	27	29
9	27	31
10	30	31
11	34	35
12	34	34
13	32	32
14	29	30
15	32	34
16	30	32
17	33	34
18	33	35
19	33	34
20	25	26

ANEXO 8 – Idade gestacional (s) ao nascer e no início do período de suplementação no grupo intervenção

GRUPO INTERVENÇÃO	IG(s) ao nascer	IG (s) início intervenção
1	30	32
2	28	29
3	25	26
4	30	31
5	32	33
6	28	30
7	26	28
8	32	33
9	32	34
10	30	31
11	33	32
12	32	33
13	33	34
14	32	33
15	32	33
16	32	33
17	28	30
18	26	28
19	29	32
20	32	34

**ANEXO 9 – Comprimento inicial (cm), ganho no comprimento (cm/sem)
no início do período de intervenção e comprimento ao final
do estudo no grupo controle.**

Comp. inicial (cm)	Comp. início intervenção (cm)	Ganho comp. (cm/sem)	Comp. final (cm)
37,5	38,5	0,6	41,0
39,0	41,5	1,0	43,5
35,0	38,0	0,8	41,0
42,0	42,5	0,8	46,5
37,0	38,5	0,9	45,5
37,5	39,0	0,9	42,5
35,0	37,0	1,1	42,5
36,0	38,0	0,8	42,0
35,0	38,0	0,8	44,0
36,5	37,0	0,7	39,0
40,0	40,5	0,6	42,0
40,0	40,8	0,9	43,5
40,0	41,0	1,5	44,0
41,0	42,0	1,1	46,0
38,0	39,5	1,0	41,5
37,0	39,0	0,7	42,5
38,0	39,5	0,7	41,0
39,5	40,5	0,6	41,5
37,5	38,5	0,8	40,0
31,0	31,5	0,8	38,0

ANEXO 10 – Comprimento inicial (cm), ganho no comprimento (cm/sem) no início do período de intervenção e comprimento ao final do estudo no grupo intervenção.

Comp. inicial (cm)	Comp. início intervenção (cm)	Ganho comp. (cm/sem)	Comp. Final (cm)
39,0	40,0	1,1	44,0
31,0	32,0	0,9	39,5
30,0	31,0	1,0	40,5
39,0	40,0	1,0	43,0
38,0	39,0	0,7	42,5
35,0	36,5	1,0	43,5
35,1	37,0	0,9	44,0
38,0	40,0	1,2	45,0
37,0	39,0	1,6	43,0
37,0	39,0	1,3	43,0
38,0	39,0	1,2	44,0
38,0	39,0	1,0	40,0
37,0	38,0	1,3	41,0
39,0	40,0	1,0	44,0
40,5	41,0	0,8	42,5
38,5	39,0	0,7	41,0
32,0	34,0	1,5	43,0
33,0	34,5	1,0	40,5
37,0	41,0	1,0	46,0
33,0	36,0	1,2	38,5

8. REFERÊNCIAS

De acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Agarwall R, Singhal A, Deoarari AK, Paul VK. Effect of fortification with human milk fortifier and other fortifying agent on osmolality of preterm breast milk. *Indian Pediatr.* 2004;41:63-7.

Agostoni C. Small for gestational-age infants need dietary quality more than quantity for their development the role of human milk. *Pediatrics.* 2005;94:827-9.

American Academy of Pediatrics. *Guidelines for perinatal care.* 5th ed. New York: CV Mosby; 2002.

American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition: Nutritional needs of low birthweight infants. *Pediatrics.* 2004;75:976-86.

American Academy of Pediatrics. Work group on breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2005;115:496-506.

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

Atkinson AS, Bryan MH, Anderson GH. Human milk: difference in nitrogen concentrations in milk from mother of term and premature infants. *J Pediatr.* 1978;3:67-9.

Atkinson AS. Human milk feeding in premature infants, protein, fat and carbohydrate balance um the first two weeks of life. *J Pediatr.* 1981;99:617-24.

Berseth CL, Van Aerde JE, Gross S, Stolz SI, Harris CL, Hansen JW. Growth, efficacy, and safety of feeding an iron-fortified human milk fortifier. *Pediatrics*. 2004;114:699-706.

Camelo Jr.JS, Martinez FE. Dilemas nutricionais no pré-termo extremo e repercussões na infância, adolescência e vida adulta. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:33-42.

Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr*. 1978;93:120-2.

Carey DE, Rowe JC, Goetz CA, Horak E, Clark RM, Goldberg B. Growth and phosphorus metabolism in premature infants fed human milk, fortified human milk, or special premature formula. Use of serum procollagen as a marker of growth. *Am J Dis Child*. 1987;141:511-5.

Carver JD, Wu PY, Hall RT, Ziegler EE, Sosa R, Jacobs J, Baggs G, Auestad N, Lloyd B. Growth of preterm infants fed nutrient-enriched or term formula after hospital discharge. *Pediatrics*. 2001;107:683-9.

Chan GM, Borschel MW, Jacobs JR. Effects of human milk or formula feeding on the growth, behavior, and protein status of preterm infants discharged from the newborn intensive care unit. *Am J Clin Nutr*. 1994;60:710-6.

Gathwala G, Shaw C, Yadav S, Sen J. Human milk fortification and gastric emptying in the preterm neonate. *J Clin Pract*. 2008;10:1-5.

Giugliani ERJ. Rede nacional de bancos de leite humano no Brasil: tecnologia para exportar. *J Pediatr(Rio J)*. 2002;78:183-4.

Greer FR, McCormick A. Improved bone mineralization and growth in premature infants fed fortified own mother's milk. *J Pediatr*. 1988;112:961-9.

Greer F. Do breastfed infants need supplemental vitamins?. *Pediatr Clin North Am*. 2001;48:415-23.

Gross SJ. Bone mineralization in preterm infants fed human milk with and without mineral supplementation. *J Pediatr*. 1987;111:450-8.

Halleux V, Close A, Stalport S, Studzinski F, Habibi F, Rigo J. Intérêt de la supplémentation du lait maternel à la carte. *Archives de pédiatrie*. 2007 ;14 :5-10.

Hallstrom M, Koivisto AM, Janas M, et al. Frequency of and risk factors for necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation. *Acta Paediatr*. 2003;92:111-3.

Hawthorne K, Abrams S. Safety and efficacy of human milk fortification for very low birth weight infants. *Nutrition Reviews*. 2004;62:482-9.

Heiman H, Schanler RJ. Enteral nutrition for premature infants: The role of human milk. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine Nutrition* 2007;12:26-34.

Henderson TR, Fay TN, Hamosh M. Effect of pasteurization on long chain polyunsaturated fatty acid level and enzyme activities of human milk. *J Pediatr*. 1998;132:876-8.

Howard C. Xenobiotic and breastfeeding. *Pediatr Clin North Am*. 2001;48:485-504..

Janjindamai W, Chotsampancharoen T. Effect of fortification on the osmolality of human milk. *J Med Assoc Thailand*. 2006;89:1400-3.

Jocson MA, Mason EO, Schanler RJ. The effect of nutrient fortification and varying storage conditions on host defense properties of human milk. *Pediatrics*. 1997;100:240-3.

Kashyap S, Schulze KF, Forsyth M, Dell RB, Ramakrishnan R, Heird WC. Growth, nutrient retention, and metabolic response of low-birth-weight infants fed supplemented and unsupplemented preterm human milk. *Am J Clin Nutr*. 1990;52:254-62.

Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;CD000343.

Loui A, Raab A, Wagner M, Weigel H, Kieslich A, Bratter P, Obladen M. Nutrition of very low birth weight infants fed human milk with or without supplemental trace elements: a randomized controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:346-53.

Lucas A, Fewtrell MS, Morley R, Lucas PJ, Baker BA, Lister G, Bishop NJ. Randomized outcome trial of human milk fortification and developmental outcome in preterm infants. *Am J Clin Nutr*. 1996;64:142-51.

Mancini PG, Melendez GV. Aleitamento materno exclusivo na alta de recém-nascidos internados em berçário de alto risco e os fatores associados a essa prática. *J Pediatr(Rio J)*. 2004;80:241-8.

McClure RJ, Newell SJ. Effect of fortifying breast milk on gastric emptying. *Arch Dis Child*. 1996;74:60-2.

Mondanlou HD, Lim MO, Hansen JW, Sickles V. Growth, biochemical status, and mineral metabolism in very-low-birth-weight infants receiving fortified preterm human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1986;5:762-7.

Morales Y, Schanler RJ. Human milk and clinical outcomes in VLBW infants: how compelling is the evidence of benefit?. *Seminars in Perinatology*. 2007;31:83-8.

Morely R, Lucas A. Randomized diet in the neonatal period and growth performance until 7,5 – 8 years of age in preterm children. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:822-8.

Mukhopadhyay K, Narang A, Mahajan R. Effect of human fortification in appropriate for gestation and small for gestation preterm babies: a randomized controlled trial. *Indian Pediatrics*. 2007;44:286-90.

Mussi-Pinhata MM, Rego MA. Particularidades imunológicas do pré-termo extremo: um desafio para a prevenção da sepse hospitalar. *J Pediatr(Rio J)*. 2005;81:59-68.

Nascimento MBR, Issler, H. Breastfeeding: making the difference in the development, health and nutrition of term and preterm newborns. *Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo*. 2003;58:49-60.

Narayanan I, Prakash K, Bala S. Partial supplementation with expressed breast-milk for prevention of infection in low-birth-weight infants. *Lancet*. 1980;5:613-4.

Nicholl RM, Gamsu HR. Changes in growth and metabolism in very low birthweight infants fed with fortified breast milk. *Acta Paediatr*. 1999;88:1056-61.

O'Connor DL, Jacobs J, Hall R, Adamkin D, Auestad N, Castillo M. Growth and development of premature infants fed predominantly human milk, predominantly premature infant formula, or a combination of human milk and premature formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37:437-46.

Pettifor JM, Rajah R, Venter A, Moodley GP, Opperman L, Cavaleros M, Ross FP. Bone mineralization and mineral homeostasis in very low-birth-weight infants fed either human milk or fortified human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1989;8:217-24.

Porcelli P, Schanler R, Greer F. Growth in human milk-fed very low birth weight infants receiving a new human milk fortifier. *Ann Nutr Metab.* 2000;44:2-10.

Ramos JLA. *Avaliação do crescimento intra-uterino por medidas antropométricas do recém-nascido* [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;1983.

Reis BB, Hall RT, Schanler RJ, Berseth CL, Chan G, Ernst JA, Lemons J, Adamkin D, Baggs G, O'Connor D. Enhanced growth of preterm infants fed a new powdered human milk fortifier: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2000;106:581-8.

Sacramento ADL. *Avaliação do processo de manipulação e do conteúdo energético do leite humano administrado em recém natos prematuros nas maternidades públicas do município do Rio de Janeiro* (dissertação). Rio de Janeiro: Instituto Fundação Fiocruz; 2002.

Schanler RJ. Fortified mother's milk for very low birthweight infants: Results of growth and nutrition balance studies. *J Pediatr.* 1985;107:437-45.

Schanler RJ. Suitability of human milk for the low birthweight infant. *Clin Perinatol.* 1995;22:207-22.

Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics.* 1999;103:1150-7.

Schanler RJ. The use of human milk for premature infants. *Pediatr Clin North Am*. 2001;48:207-19.

Steichen J. Breastfeeding the low birth weight preterm infant. *Clin Perinatol*. 1987;14:131-41.

Vieira A. Análise do conteúdo energético do leite humano administrado a recém-nascidos de muito baixo peso ao nascimento. *J Pediatr(Rio J)*. 2004;4:342-5.

Wang CD, Chu OS, Mellen BG, Shenai JP. Creamatocrit and the nutrient composition of human milk. *J Perinatol*. 1999;19:343-6.

Wauben IP, Atkinson SA, Grad TL, Shan JK, Paes B. Moderate nutrient supplementation of mother's milk for preterm infants supports adequate bone mass and short-term growth: a randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 1998;67:465-72.

Weber A, Loui A, Jochum F, Buhrer C, Obladen M. Breast milk from mothers of very low birthweight infants: variability in fat and protein content. *Acta Paediatr*. 2001;90:772-5.

Wight, N. Management of common breastfeeding issues. *Pediatrics*. 2001;48:321-43.

World Health Organization (WHO). Collaborative study team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infections disease in less developed countries: a pooled analysis. *Lancet*. 2000;355:451-5.

Ziegler EE., O'Donnel AM. Body composition of the reference fetus growth. *Pediatrics*. 1976;40:329-41.

Ziegler EE. Breast-milk fortification. *Acta Paediatr.* 2001;90:720-3.

Zuppa AA, Girlando P, Scapillati ME, Maggio L, Romagnoli C, Tortorolo G. Effects on growth, tolerability and biochemical parameters of two different human milk fortifiers in very low birth-weight newborns. *Pediatr Med Chir.* 2004; 26:45-9.