



ARTIGO DE REVISÃO

Alimentação do recém-nascido pré-termo

Nutrition of the preterm infant

Francisco Eulógio Martinez¹, José Simon Camelo Jr.²

Resumo

Objetivo: rever a literatura atual sobre a alimentação do recém-nascido pré-termo, enfocando os aspectos práticos relevantes para pediatras e neonatologistas.

Método: foi realizada revisão bibliográfica utilizando os bancos de dados Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews e Best Evidence.

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

Conclusão: apesar dos grandes avanços na área, ainda são necessários estudos básicos e clínicos para aprofundar a compreensão das necessidades nutricionais do recém-nascido pré-termo e da forma mais adequada de supri-las.

J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (Supl.1): S32-S40: alimentação parenteral, alimentação enteral, nutrição, leite humano, prematuridade, proteína, lipídios, calorias.

Abstract

Objective: to review the recent medical literature on nutrition of preterm infants, focusing on practical aspects that are relevant to pediatricians and neonatologists.

Sources: an extensive review of the related literature using Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews and Best Evidence was performed.

Summary of the findings: there is compelling evidence that early nutritional practices may affect short-term growth and developmental outcome in preterm infants. In addition, these practices have a determinant role in adult health. We still have to learn a lot about the safety and effectiveness of nutrient administration in preterm infants; about techniques targeted at assessing the effect of different nutritional strategies; and about the long term effects of these regimens on developmental outcome, growth and disease.

Conclusions: despite recent advances in neonatal nutrition, basic and clinical research is still necessary so that the nutritional needs of preterm infants can be better defined and adequately provided.

J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (Supl.1): S32-S40: parenteral nutrition, enteral nutrition, nutrition, human milk, prematurity, protein, lipids, calories.

Introdução

O nascimento de uma criança pré-termo representa uma urgência nutricional. Cálculos teóricos demonstram que estas crianças apresentam reservas nutricionais de poucos dias¹ e quanto menor o tamanho ao nascer, menor esta reserva. As crianças nascidas com 24 semanas chegam a possuir apenas 1 dia de reserva calórica². Os pré-termos com menos de 1.000g, mesmo com a alimentação parente-

ral iniciada no primeiro dia, chegam a perder 10% de seu peso e demoram cerca de 11 dias para recuperar o peso de nascimento³.

O manejo nutricional do pré-termo é uma área cheia de controvérsias, especialmente pela falta de estudos randomizados e controlados⁴. Os conhecimentos ficam ainda mais esparsos quando se trata de pré-termos doentes. A enorme variedade de propostas de esquemas alimentares que se encontra na literatura é uma clara demonstração da falta de conhecimentos sólidos sobre a nutrição dessas crianças.

É fácil reconhecer as conseqüências imediatas da deficiência nutricional nos pré-termos. No entanto, existem

1. Professor Associado do Depto. de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

2. Doutor em Pediatria pelo Depto. de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

muitas evidências de que a inadequação nutricional precoce também pode ter um impacto fortemente negativo no desenvolvimento em longo prazo. Por exemplo, a desnutrição durante o período em que o cérebro está se desenvolvendo resulta em menor número de células cerebrais, assim como em dificuldades de comportamento, de aprendizado e de memória⁵. A ingestão baixa de proteínas e alta de carboidratos, pela mãe, durante a gestação e a lactação, foi associada com o desenvolvimento, mais tarde, de obesidade, resistência à insulina, hipercolesterolemia, hiperlipidemia e diabetes na criança⁶. Em contraste, existem muito menos evidências de que a melhora da nutrição na fase precoce poderia ter impacto positivo importante no desenvolvimento da criança no futuro. Somente um estudo grande avaliou esta possibilidade. Neste estudo, os pré-termos foram randomizados para receberem uma fórmula desenhada para recém-nascidos a termo ao invés de fórmula para pré-termos, ou alimentados com leite da própria mãe, durante a hospitalização. As crianças alimentadas com fórmulas ficaram em nítida desvantagem aos 18 meses, especialmente as com retardo de crescimento intra-uterino⁷. Na idade escolar estas mesmas crianças apresentaram menor QI verbal e maior incidência de dificuldades evidentes na área cognitiva e motora⁸. Este único estudo, evidentemente, necessita de confirmação por outros estudos suficientemente grandes, mas fica a indicação da possibilidade de a nutrição inadequada, mesmo que por um período tão curto da vida, trazer influências importantes no futuro.

Essa maior consciência do impacto futuro da nutrição faz com que se modifique o objetivo básico da alimentação do pré-termo. Além de promover um crescimento adequado que espelhe o que haveria intra-útero, o que se deseja é nutrir um pré-termo de forma a garantir um bom desenvolvimento neurológico e, se possível, a ajudar a contornar os possíveis comprometimentos neurológicos que porventura tenham sido adquiridos no período periparto.

Desenvolvimento do trato-intestinal

O trato gastrointestinal é uma das primeiras estruturas possíveis de serem identificadas no embrião. O crescimento em comprimento ocorre especialmente no último trimestre de gestação, porém continua, apesar de em ritmo bem mais lento, até os 3 a 4 anos de vida⁹.

A maturidade bioquímica ocorre bem precocemente. No estômago, por exemplo, a bomba de prótons é discernível a partir de 13 semanas, e o fator intrínseco e a pepsina são secretados poucas semanas depois¹⁰, permitindo que o pH gástrico caia a 4 em pré-termos extremamente pequenos¹¹. Estudos utilizando refeições de teste demonstraram que a digestão de gordura, proteínas e carboidratos ocorre mesmo em pré-termos muito pequenos. A pouca produção de lipase pancreática é compensada por outras lipases¹².

A mobilidade do trato também está presente precocemente no desenvolvimento. O feto começa a engolir a partir de 16 semanas de gestação. Os volumes deglutidos vão

aumentando progressivamente, ocasionando ciclos de enchimento e esvaziamento gástrico de 45 minutos no fim do terceiro trimestre¹³. Estudos demonstram que a ausência de deglutição, por exemplo, na atresia esofágica sem fístula distal, leva à hipoplasia gástrica. O líquido deglutido apresenta em seu conteúdo fatores tróficos como o Fator de Crescimento Epidermal, possivelmente secretado pela membrana amniótica¹⁴. A coordenação adequada entre sucção, respiração e deglutição é melhor a partir de 32-34 semanas de gestação¹⁵.

O esfíncter esofágico inferior representa uma barreira anti-refluxo relativamente ineficaz no pré-termo. Enquanto este esfíncter resiste a pressão de 4 mmHg com 27-28 semanas, chega a 18 mmHg a termo¹⁶. Esta pressão é pouco reduzida pela sonda oro-gástrica e muito reduzida por cafeína¹⁷. Este fato leva frequentemente a refluxo gástrico-esofágico com toda a sua sintomatologia (vômitos, esofagite, apnéia recorrente, aspiração pulmonar, piora da displasia pulmonar, dificuldade de crescimento). Frente a pré-termos com os sintomas listados, deve-se sempre pensar na possibilidade de refluxo¹⁷.

O esvaziamento gástrico é lento no pré-termo, o que pode dificultar a tolerância por leite¹⁸. O esvaziamento ocorre mais rápido e a pressão intragástrica aumenta com a idade gestacional. O tempo para esvaziamento de meio volume com leite humano está entre 20 a 40 minutos, sendo que o esvaziamento torna-se mais lento com fórmula, maior osmolaridade e maior densidade calórica¹⁰.

O padrão amadurecido da motilidade do intestino delgado, com os complexos motores migrantes durante o jejum e a resposta coordenada na alimentação, não é visto antes de 32 a 34 semanas de gestação. Sabe-se, no entanto, que o amadurecimento da mobilidade, assim como a tolerância à alimentação é melhorada com a exposição prévia à alimentação enteral¹⁹. Este conhecimento levou à oferta de pequenas quantidades de nutrientes, visando ao amadurecimento mais rápido do intestino, a qual foi chamada de alimentação trófica.

O trânsito gastroanal é mais lento no recém-nascido pré-termo do que no de termo. O tempo de trânsito é de 1 a 5 dias, sendo mais rápido quando recebe leite¹⁹. Cerca de metade das crianças com menos de 28 semanas evacuem dentro de 3 dias²⁰.

Necessidades nutritivas do pré-termo

As necessidades de nutrientes são peculiares no recém-nascido pré-termo, variam com as diferentes idades gestacionais e são pouco conhecidas.

Necessidades de energia

A questão da avaliação das necessidades energéticas do pré-termo esbarra na metodologia adequada para a medida. Além da calorimetria indireta, outros métodos como a calorimetria direta, água duplamente marcada, monitoriza-

ção da frequência cardíaca e infusão de bicarbonato marcado, todos têm sérias limitações quando aplicados aos pré-termos.

As medidas de calorimetria indireta demonstram que as necessidades energéticas basais destas crianças variam de 60 a 75 kcal/kg/d²¹. Outra grande fonte de gasto de energia nestas crianças é o crescimento, ou seja, maior necessidade de síntese e tecidos novos. Acresce-se a isso a maior perda de calor e evaporação devido à pele fina e maior relação superfície/massa. Situações como dificuldade respiratória e sepse, assim como algumas medicações – entre elas, a cafeína, a insulina e a dexametasona – também parecem aumentar os gastos energéticos²². Existe aumento das necessidades metabólicas nos pré-termos ventilados, com aumento de 25% em relação aos controles²³. Assim, quando se tratar de pré-termos muito pequenos e doentes, o cálculo da necessidade de 110 a 150 kcal/kg/d previsto para os pré-termos pode ser insuficiente, devendo-se procurar atingir os limites superiores do proposto.

Freqüentemente a quantidade de energia recebida pelos pré-termos está muito abaixo de 120 kcal/kg/d²⁴. As razões para a inabilidade de se conseguir a ingestão adequada incluem a necessidade de restrição de líquidos, a intolerância à infusão das soluções de glicose e períodos freqüentes de limitação da ingestão de lipídios devido a preocupações com a função respiratória, a hiperbilirrubinemia e a sepsis. Também é comum que se atrase o início e se aumente o tempo para atingir a alimentação enteral total. Adicione-se a estes, outros problemas técnicos como a necessidade de infusão de líquidos não nutricionais com as drogas²⁵.

Glicose

A glicose é a principal fonte de energia para o feto e o recém-nascido no início da vida. O armazenamento de glicose se dá como glicogênio. Esses depósitos são limitados nos pré-termos, porque o feto não produz glicogênio até o terceiro trimestre. Assim, os pré-termos possuem pouca reserva de energia. Uma criança pesando 1.000g ao nascimento tem apenas 2% do seu peso como gordura e menos de 0,5% como glicogênio, em comparação com uma criança a termo, que possui 15% de gordura e 1,2% de glicogênio²⁶. Um pré-termo de 24 semanas teria energia para menos de 1 dia de vida². Assim, os pré-termos necessitam de fonte significativa e contínua de glicose para o seu metabolismo.

Um recém-nascido a termo necessita de cerca de 3 a 4 mg/kg/min (ou menos) de glicose para prevenir hipoglicemia. O pré-termo, freqüentemente, necessita de mais. No entanto, as reais necessidades de glicose, ou carboidratos, são provavelmente muito menores que o habitualmente oferecido a estas crianças. Muitas vezes oferece-se mais de 12 a 14 mg/kg/min como parte da alimentação parenteral ou enteral do pré-termo. A medida das necessidades de glicose para pré-termos, mesmo logo após o nascimento, aponta para valores entre 6 a 10 mg/kg/min²⁷. Estes níveis são um pouco acima dos de recém-nascidos a termo, em parte

porque a relação cérebro/corpo do pré-termo é maior e em parte devido a sua maior necessidade de energia.

A produção de glicose por glicogenólise e gliconeogênese inicia-se logo após o parto, mesmo para os pré-termos. Os níveis de produção e utilização estão por volta de 6 a 8 mg/kg/min. A infusão de glicose maior que estes níveis, no entanto, apenas adiciona tecido adiposo e aumenta a produção de dióxido de carbono. Não se sabe se essas consequências têm algum significado clínico ou se acarretam outras²⁸.

Na prática, grandes infusões de glicose estão limitadas pela baixa tolerância dessas crianças nos primeiros dias de vida, em que podem desenvolver hiperglicemia, com incidência variando de 20% a 85%²⁹. Os níveis mínimos de glicose toleráveis para os pré-termos ainda não estão adequadamente esclarecidos, porém as evidências mais recentes apontam para valores entre 45 e 55 mg/dl³⁰. Não se sabe se a adesão a estes valores poderia trazer benefícios para as crianças²⁸.

Uma conduta habitual é iniciar nos pré-termos infusão de glicose em torno de 4 a 6 mg/kg/min (6 a 9 g/kg/d), dose que costuma ser bem tolerada, e aumentá-la nos dias seguintes até níveis de 10 a 12 mg/kg/min (15 a 18g/kg/d), desde que não ocorra hiperglicemia. Infusões acima de 16 a 18 g/kg/d podem levar ao aumento de CO₂ no plasma.

Necessidades de aminoácidos e proteínas

A maior incorporação de proteína durante a vida ocorre antes de 32 semanas de gestação³¹. Os recém-nascidos com menos de 1.000g que recebem somente glicose como alimentação perdem cerca de 1,2 g/kg/d de proteínas endógenas. O oferecimento de aminoácidos, mesmo com a baixa ingestão de energia, economiza a proteína endógena por aumentar a síntese protéica, diminuindo assim a diferença entre proteólise e síntese de proteínas³². De uma maneira geral são necessárias de 1,5 a 2 g/kg/d para evitar o catabolismo, porém oferecendo-se quantidades baixas de aminoácidos por via parenteral, como 1,0 a 1,5 g/kg/d e 30 kcal/kg/d, modifica-se o balanço protéico de negativo para zero ou pouco positivo³³. Estes últimos valores podem ser considerados os limites inferiores para se iniciar a infusão parenteral de proteínas. Vários estudos demonstram que esta infusão pode ser iniciada já no primeiro dia de vida. Uma ingestão maior de calorias diminui a proteólise e maior ingestão dos dois, proteína e calorias, leva ao anabolismo³³. Em termos de limites superiores da ingestão protéica, se o objetivo é atingir os níveis de agregação protéica intra-uterinos, então as necessidades estimadas são de 3,85 g/kg/d em se tratando de recém-nascidos pré-termos pesando entre 700g e 1.000g³⁴. Os valores seriam possivelmente um pouco maiores para crianças menores do que 700g. Apesar dessas evidências, muitos pré-termos freqüentemente não recebem os aminoácidos e a energia necessários durante vários dias após o nascimento, assegurando um estado catabólico permanente. Por outro lado, mais estudos necessitam ser feitos para confirmar e avaliar os limites de ingestão protéica nos primeiros dias de vida.

Mesmo que o aporte de proteínas seja adequado, muitos outros fatores estão envolvidos e podem limitar a utilização da proteína. Um fator importantíssimo seria a limitação de ingestão de um único aminoácido essencial, ou condicionalmente essencial. Entre estes, se pode citar os seguintes: tirosina, cisteína, taurina, histidina, glicina, glutamina e arginina. Para manter o equilíbrio adequado de proteínas, também é necessária a disponibilidade de quantidade suficiente de todos aminoácidos não essenciais, porque, se não estiverem em quantidade suficiente, os essenciais serão desviados para a sua produção, diminuindo-se, assim, a síntese protéica. Portanto, não só a quantidade, mas a qualidade dos aminoácidos é importante para o crescimento adequado. Enquanto no leite humano a composição dos aminoácidos é adequada, nas fórmulas, a qualidade deles pode estar comprometida e, especialmente nas misturas parenterais, a proporção de aminoácido pode não estar adequada. Isso aumenta a possibilidade de desequilíbrio protéico nos primeiros dias de vida, quando a alimentação enteral é limitada, e as soluções parenterais são introduzidas como única fonte de proteína e aumentadas de forma gradual. Por exemplo, aminoácidos condicionalmente essenciais como glutamina, cistina, cisteína e tirosina não estão presentes nas misturas de aminoácido atualmente disponíveis²⁸. Glutamina, cistina e cisteína são instáveis em solução, mas poderiam ser oferecidas diariamente, fora da mistura, mas a tirosina é insolúvel. A quantidade necessária desses aminoácidos também é desconhecida^{35,38}. Mesmo que fosse conhecida, ainda restariam problemas sérios de estratégia que precisam ser definidos. Por exemplo, aumentando-se a ingestão de fenilalanina, seria possível aumentar a disponibilidade de tirosina, mas, por outro lado, isso poderia levar a hiperfenilalaninemia com seu potencial deletério no desenvolvimento cerebral. Substâncias como peptídeos de tirosina, como a gliciltirosina, são formas mais promissoras de tirosina solúvel, mas ainda não foram avaliadas em recém-nascido³⁶.

Por outro lado, foi demonstrado claramente que, em pré-termos, com uma mesma ingestão protéica, aumentos da ingestão de energia incrementam a agregação de proteínas até um limite de 100 a 120 kcal/kg/d. Esta correlação, no entanto, é curvilínea, ou seja, a maioria do ganho com o aumento das calorias se dá com ingestão de 50 a 60 kcal/kg/d. Em contraste, aumentando-se a ingestão protéica, ocorre aumento da agregação de proteína em todas as faixas de energia acima de 50 kcal/kg/d³¹. Nos primeiros dias de vida extra-uterina de um pré-termo, quando pode ocorrer intolerância à energia, a quantidade mínima de energia para metabolizar proteínas ainda não é conhecida.

Cálculos teóricos, baseados em crianças relativamente estáveis em ventilação mecânica nos primeiros dias de vida, indicam a necessidade de, pelo menos, 50 kcal/kg/d de ingestão de energia para a ingestão de aminoácidos de 2g/kg/d, e de 60 kcal/kg/d para a ingestão de aminoácido de 3g/kg/d³⁷. Estes cálculos teóricos sustentam a observação clínica de que a maioria das crianças se encontra em

equilíbrio protéico positivo, recebendo de 50 a 60 kcal/kg/d de energia. Esta energia pode ser conseguida com 10 mg/kg/min de glicose³⁷.

Na falta de ingestão protéica, a glicose é substrato energético mais efetivo que o lipídeo para prevenir a quebra de proteína. Quando são oferecidos aminoácidos, sabe-se que tanto a glicose como os lipídeos poupam o catabolismo protéico, mas a relação ótima de glicose/lipídeo para os pré-termos ainda é desconhecida³⁷.

Lipídios

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

A definição das necessidades de lipídios está restrita às necessidades de ácidos graxos essenciais como, por exemplo, de 1% a 4% da energia ingerida na forma de ácido linoléico (18:2w6), e aproximadamente 1% do total da energia ingerida como ácido α -linolênico (18:3w3)²⁴.

O aporte mínimo de lipídios deve ser calculado tendo como base a prevenção da deficiência de ácidos graxos essenciais e deve servir para cobrir a falta de calorias, caso não seja possível obtê-las de outras fontes. É imperativo que se evite a deficiência de ácido linoléico e ácido linolênico, tendo em vista que exercem papéis críticos no desenvolvimento cerebral dos pré-termos. De fato, os pré-termos podem desenvolver deficiência de ácidos graxos essenciais em 72h, se não os receberem de fonte exógena³⁸. Isso ocorre especialmente na situação de baixa ingestão calórica, quando os lípidos são oxidados para gerar energia. A deficiência de ácidos graxos essenciais pode ser prevenida com quantidades endovenosas de lípidos entre 0,5 a 1,0 g/kg/d.

O Comitê de Nutrição da Academia Americana de Pediatria recomenda que a infusão máxima de lípidos seja de 0,25 g/kg/d²⁴. A infusão durante 24 h, neste ritmo, seria equivalente à ingestão de 6g/kg/d. A recomendação habitual é que se aumente progressivamente o aporte de lipídios, até o máximo de 3g/kg/d³⁷.

A quantidade máxima de triglicérides plasmática que pode ser tolerada deve estar abaixo de 150 mg/dl a 200 mg/dl³⁹. O clareamento plasmático dos lípidos administrados depende da atividade da lipase no endotélio capilar e tecidos extra-hepáticos, da lipase hepática no endotélio dos capilares hepáticos, e da aciltransferase lecitina colesteral. Estas enzimas têm tanto menos ação quanto menor for a idade gestacional, sendo especialmente baixas abaixo de 26 semanas⁴⁰. Depende também do ritmo de infusão do lipídeo; assim, o clareamento é maximizado se a infusão for feita em 24 h. O clareamento de quantidades equivalentes de triglicérides é mais lento se infundido por soluções a

10% que a 20%. As soluções a 10% não têm sido utilizadas devido à interferência dos fosfolípedes, que estão relativamente em maior quantidade nas soluções a 10%⁴¹.

Para se conseguir o aporte energético adequado para sustentar o crescimento normal, é necessária a ingestão de altas quantidades de lipídios. Apesar dos lipídios serem responsáveis por cerca de 50% da energia não protéica tanto do leite humano como das fórmulas, ambos contendo ácido linoléico e ácido linolênico, as limitações habituais da ingestão enteral acabam por fazer com que se utilize pouco destas fontes de ácidos graxos essenciais.

As emulsões de lipídios parenterais também podem suprir as calorias e os ácidos graxos essenciais. No entanto, o uso destas emulsões em pré-termos freqüentemente é atrasado e limitado por preocupações com a intolerância aos lipídios, seja por diminuição de clareamento (aumento da concentração plasmática de triglicérides) ou diminuição da utilização (aumento da concentração plasmática de ácidos graxos livres), ambas situações mais comuns em pré-termos e crianças com retardo de crescimento intra-uterino, que poderiam ter efeitos adversos. Entre as preocupações mais comuns estão descritas dificuldades de oxigenação, função pulmonar prejudicada por alteração da relação ventilação-perfusão, aumento de risco de doença pulmonar (particularmente displasia broncopulmonar), prejuízo na função imune e aumento da bilirrubina livre do plasma²⁸.

Vários estudos examinaram os efeitos das emulsões lipídicas na incidência e severidade da morbidade respiratória. Alguns não demonstraram efeitos, porém outros demonstraram efeitos danosos²⁸. Num estudo com 11 crianças prematuras com dificuldade respiratória, demonstrou-se aumento da resistência pulmonar com o aumento do lipídio de 1,5g para 3,0g/kg/d⁴². Estes dados dão indicação de que se deve infundir os lipídios com cautela em crianças com hipertensão pulmonar.

O efeito dos lipídios na função imune também não é certo, já que não existe evidência de efeitos deletérios *in vivo*⁴³, pois foram observados somente *in vitro*. A preocupação com a toxicidade da bilirrubina, atribuída ao aumento de ácidos graxos não esterificados no plasma, é baseada na potencialidade de o ácido graxo deslocar a bilirrubina da albumina e, assim, aumentar a bilirrubina livre do plasma e o conseqüente risco de encefalopatia bilirrubínica. No entanto, o deslocamento da bilirrubina da albumina é mínimo em relações ácidos graxos/albumina (< 4,1) e relações maiores são muito improváveis. Além disso, estudos clínicos demonstraram que ritmos de infusão de até 3g/kg/d não aumentam os níveis plasmáticos de ácidos graxos livres e bilirrubina livre⁴⁴.

As soluções de lipídios disponíveis atualmente contêm grande proporção de ácido linoléico e ácido linolênico. A falta de ingestão de ácido linoléico resulta em sinais bioquímicos de deficiência dentro de 72h³⁸, mas isso pode ser evitado com a administração de quantidades tão pequenas quanto 0,5 g/kg/d de solução parenteral. Essas soluções não contêm ácido aracdônico (AA 20:4w6) e docosahexaenói-

co (ADH 22:6w3). Esse fato levantou preocupações quanto ao adequado desenvolvimento do sistema nervoso central destas crianças. A este respeito, os níveis plasmáticos e do fígado, pulmões e rins de ácido aracdônico e docosahexaenóico caem durante a infusão de lipídios, mas os efeitos a curto prazo nos lipídios cerebrais são muito pequenos⁴⁵. Os efeitos, a longo prazo, da baixa ingestão de ácido aracdônico e docosahexaenóico no desenvolvimento cerebral são desconhecidos, mas devem ser avaliados, já que a contribuição destes ácidos graxos é muito grande no crescimento e desenvolvimento cerebral, especialmente nesta fase precoce.

É preciso lembrar a possibilidade de ocorrerem efeitos adversos das emulsões lipídicas parenterais, secundários à composição inadequada de ácidos graxos⁴⁶. Infelizmente não existe um consenso sobre a composição adequada dessas emulsões. Isso é ruim porque a gordura da dieta é um determinante importante da composição lipídica da membrana, de uma variedade de funções associadas à membrana, ao metabolismo dos eicosanóides e, possivelmente, ao desenvolvimento do sistema nervoso central. Outros problemas, por exemplo, a peroxidação lipídica e a formação de radicais livres, atribuídas ao aumento de incorporação de ácidos graxos poliinsaturados como o ácido aracdônico e o ácido linolênico nos lipídeos dos tecidos, também são possíveis e necessitam ser mais bem avaliados²⁸.

Minerais

As necessidades de sódio dos pré-termos varia de 1 a 7 mEq/kg/d, o que significa que freqüentemente a quantidade oferecida por leite humano ou mesmo fórmulas é inadequada, tendo sido relatados casos de hiponatremia⁴⁷. A ingestão de 200 a 250 mg/kg/d de cálcio e de 110 a 125 mg/kg/d de fósforo possibilitaria a deposição óssea desses minerais em recém-nascidos prematuros semelhante à que ocorre intra-útero⁴⁸. A taxa de acúmulo de magnésio no feto, no último trimestre de gestação, é de 3,5 mg/kg/d⁴⁹. Recomenda-se a suplementação via oral de ferro na dose de 2 mg/kg/d durante todo o primeiro ano de vida, iniciando-se antes do segundo mês. As crianças muito pequenas provavelmente precisarão de doses maiores de ferro, e o seguimento clínico e laboratorial evidenciará as que necessitam de doses entre 3 a 4 mg/kg/d. Oferecendo-se 90 ug de cobre por 100 kcal de dieta, cobrem-se as necessidades do recém-nascido pré-termo, evitando-se a sintomatologia de deficiência que exclui anemia, leucopenia, osteoporose, diminuição da pigmentação de pele e cabelos, dermatite, diarreia, hepatoesplenomegalia, apnéia, hipotonia e retardo psicomotor. Da mesma forma que o cobre, o Zn, o Se, o Co e o Mn são necessários, especialmente entre as crianças nascidas com menos de 32 semanas de vida⁵⁰. A importância de I, Mn, Mo, Cr, F e Co também já foi reconhecida, mas suas carências não são problemas importantes. Va, Bo, Ar, Si, Pb e Ni podem ser importantes, mas as necessidades não foram estabelecidas. As necessidades de Zn estão em estu-

do e parecem ser maiores nos pré-termos que nos a termo, mas os teores do leite humano parecem suficientes⁵¹. A suplementação materna durante a gestação parece diminuir a incidência de prematuridade⁵².

Sugestões para a alimentação parenteral do pré-termo

Como se pode depreender do exposto, são muitos os aspectos desconhecidos da alimentação dos pré-termos. Dessa forma, nem sempre as propostas alimentares são exclusivamente baseadas em evidências, mesmo porque, muitas vezes, elas não existem, o que leva à grande variabilidade de propostas disponíveis na literatura. Um esquema que apresentou bons resultados é o que segue⁵³:

1) Iniciar a infusão de líquidos entre 60 a 70 ml/kg/d no primeiro dia e aumentar em torno de 15 a 20 ml/kg/d com base na queda de peso e aumento do sódio plasmático. Incubadora com umidade máxima e proteção gordurosa na pele diminuem as necessidades hídricas. Chegar a volumes máximos entre 160 e 180 ml/kg/d. Procurar evitar queda de peso maior que 10% e alterações importantes do sódio plasmático.

2) Iniciar aminoácidos no dia 1, com 1 g/kg/d, e aumentar progressivamente (de 0,5 a 1 g/kg/d) até o máximo de 3 g/kg/d, ou talvez 4 g/kg/d para os pré-termos com menos de 700g.

3) Lípides endovenosos a partir do dia 2, começando com 1 g/kg/d e aumentando progressivamente (0,5 a 1,0 g/kg/d) até o máximo de 3 g/kg/d, desde que as concentrações de triglicérides permaneçam normais (< 150 a 200 mg/dl).

4) Começar com aporte calórico total de 27 kcal/kg/d (6 g/kg/d de glicose e 1 g/kg/d de aminoácidos), controlado pelos níveis de glicemia. Aumentar cerca de 10 kcal/kg/d até atingir cerca de 100 kcal/kg/d.

5) Iniciar no dia 1 volumes de 10 a 20 ml/kg/d de leite humano (de preferência da própria mãe), a cada duas ou três horas, conforme tolerância da criança. Aumentos diários de cerca de 20 ml/kg/d, com diminuição concomitante da infusão da parenteral.

6) Introduzir Na e K quando os níveis plasmáticos começarem a cair. Iniciar cálcio a partir do primeiro dia.

Alimentação enteral

Não existem informações adequadas sobre a melhor época para introduzir o leite para o pré-termo doente. A maioria dos autores sugere que a criança deve estar estável ou previsível⁵⁴.

O recém-nascido pré-termo com 34 semanas de gestação ou mais geralmente apresenta reflexo de sucção eficiente e boa coordenação sucção-deglutição. Não havendo contra-indicações, inicia-se a alimentação por via oral logo após o parto. A criança pode ir ao seio materno, ou se houver algum impedimento, o leite materno pode ser oferecido por copo ou por sonda. Inicia-se a alimentação com

volumes menores que 24 a 30 ml/kg/d e aumenta-se o volume nesta proporção, já que aumentos rápidos podem aumentar o risco de enterocolite. Em nosso serviço, habitualmente utilizamos 20 ml/kg/d sempre segundo a tolerância da criança, até atingir o volume de 140 a 160 ml/kg/d.

A maioria dos pré-termos nascidos com menos de 34 semanas de gestação, por suas limitações de sincronia sucção-deglutição-respiração, são alimentados por sonda naso ou orogástrica. A sonda nasogástrica é mais fácil de fixar, porém obstrui uma das narinas. A orogástrica, por sua vez, é mais difícil de se manter, porém não ocupa as vias aéreas. Costumamos utilizar sonda orogástrica nos primeiros dias, e assim que ocorre estabilidade respiratória, passamos para a nasogástrica. A infusão contínua ou em *bolus* não apresentou muitas diferenças de resultados entre os estudos⁵⁵. Se houver problema com um desses tipos de nutrição, vale a pena avaliar a outra opção. A introdução do leite na presença de cateter arterial, ou de cateter venoso, não aumentou a incidência de enterocolite necrosante⁵⁴. Durante a infusão do leite, a sucção não nutritiva foi associada com menor estada no hospital⁵⁶.

É possível a oferta enteral de leite mesmo nas crianças menores. Nestas crianças muito pequenas a alimentação parenteral, que é instituída logo ao nascer, gradualmente é substituída pela alimentação enteral. Mesmo que a ingestão de volumes significativos de leite não seja tolerada pela criança, deve-se procurar manter a oferta mínima de leite, entre 10 a 20 ml/kg/d, a fim de aproveitar dos efeitos tróficos de sua ingesta mínima. Entre as vantagens descritas na alimentação enteral mínima estão a promoção da motilidade intestinal, melhor tolerância alimentar, redução da incidência de sepse e indução da atividade da lactase¹⁹. Essas vantagens não estão completamente confirmadas após metanálise da literatura disponível⁵⁷.

Quanto ao leite a ser utilizado, a literatura atual fornece quase unanimidade em apresentar o leite da própria mãe como o ideal para o pré-termo⁵⁸. A literatura da última década tem apresentado um grande número de informações a respeito de estudos de acompanhamento do impacto, a longo prazo, do leite humano nas aquisições intelectuais e no desenvolvimento da visão segundo o método de alimentação⁵⁹.

As vantagens acarretadas pelo uso do leite humano vão muito além de seus constituintes nutricionais. A proteção contra infecções gastrintestinais está muito bem documentada. A proteção contra infecções do trato respiratório alto e baixo, assim como do trato urinário, é igualmente impressionante, e só mais recentemente pôde ser bem documentada⁶⁰. Estudos epidemiológicos comparando crianças com aleitamento natural às com aleitamento artificial mostram importante diminuição da necessidade de consultas médicas, de uso de antibióticos e de hospitalização por doenças infecciosas entre as crianças alimentadas ao seio, com importante redução dos custos médicos⁶¹. Além de todos os benefícios nutricionais e da diminuição da incidência de doenças infecciosas, doenças crônicas, alergia, doenças

imunológicas, bem como do melhor desempenho cognitivo⁶², deve-se atentar para os benefícios para a mãe, que não devem ser menosprezados. Inclui-se aí a redução de risco de câncer de ovário e de câncer de seio pré-menopausa⁶³. A mulher volta ao seu estado original pré-gestação muito mais rapidamente e diminui a incidência de obesidade. O risco de osteoporose é diminuído. A lactação estimula a absorção de cálcio, assim como estimula a produção de calcitriol e de hormônio da paratireóide⁵⁹.

Outro ponto interessante é o fato de que a política de uso do leite humano na alimentação do pré-termo trouxe a mãe para dentro da unidade neonatal. Passou-se a estimular a mãe a participar ativamente na alimentação de seu recém-nascido, mesmo nas fases em que não está sendo alimentado ao seio. Este envolvimento pode ser um estímulo positivo à manutenção da lactação, que é extremamente difícil neste tipo de população⁶⁴.

Durante o acompanhamento dos pré-termos, constata-se que são sujeitos ao desmame precoce. Apresentam muitas dificuldades em relação ao aleitamento materno, sendo algumas inerentes à própria prematuridade e outras, decorrentes da manutenção da lactação e cuidados maternos. Frequentemente, existe um longo período de separação mãe-filho, o que pode afetar a habilidade da mãe em amamentar⁶⁵. Em nosso meio, entre as crianças nascidas com menos de 1.500 g, 58,3% não foram amamentadas, e a prevalência do aleitamento materno foi menor do que 20%, no 3º mês de vida⁶⁴. Torna-se assim importante a utilização de técnicas de incentivo à amamentação desde o início da hospitalização do bebê, visto que a mãe da criança prematura se depara com limitações pela própria condição de nascimento da criança.

O leite humano habitualmente é adequado para pré-termos com mais de 1.500 g. No entanto, para pré-termos menores, é baixa a densidade de alguns nutrientes como proteína, sódio, cálcio e fósforo. Para as crianças menores, deve-se adaptar o leite às suas maiores necessidades. O cálcio e o fósforo do leite humano representam apenas 25% das necessidades para o crescimento ósseo adequado do pré-termo. Assim, existe a necessidade de adição desses minerais. A questão é definir o quanto deveria ser adicionado⁶⁶. Os diversos suplementos disponíveis hoje apresentam composições diferentes, porém são todos compostos de diversos nutrientes^{67,68}. A composição ideal desses preparados está por ser definida. Já existe evidência suficiente, na literatura, demonstrando os benefícios a curto prazo desses suplementos. Habitualmente, o suplemento é adicionado ao leite humano assim que a ingestão atinge pelo menos 100 ml/kg/d.

Com a presença mais constante das mães na Unidade, especialmente pelo estímulo dado à ordenha de seu leite para a alimentação do seu pequeno pré-termo, tem sido possível procurar métodos de estreitar os laços de união entre mãe e filho. Uma das possibilidades para tal é estimular o contato pele a pele, ou técnica da mãe canguru.

Este método foi desenvolvido para aquecer os pré-termos em unidades onde os equipamentos não eram disponíveis⁶⁹. O contato pele a pele entre mãe e pré-termo acabou por demonstrar que a técnica promove melhor desenvolvimento, crescimento e bem estar das crianças. Dados mais recentes indicam que o contato pele a pele aumenta a produção de leite e o tempo de aleitamento⁷⁰. Foi feita uma comparação randomizada entre colocar a criança em contato pele a pele, na posição ortostática, só com fraudas, entre os seios desnudos da mãe e coberta por lençol, e o contato habitual de segurar a criança envolta em coberta. O grupo que manteve contato pele a pele apresentou melhor oxigenação durante as mamadas, e o tempo de aleitamento foi mais longo neste grupo⁷¹.

Diversos autores têm avaliado os efeitos de diferentes formas de oferecer o leite aos recém-nascidos. Os neonatos alimentados ao seio exibem diferença na organização fisiológica, com relação à mamadeira. Quando estão ao seio, detecta-se menor frequência cardíaca, maior variabilidade do período cardíaco e elevado tônus vagal, com padrões de oxigenação mais estável. A justificativa para tal é encontrada no fato de que os recém-nascidos têm maior habilidade em controlar o fluxo de leite durante a amamentação ao seio, do que na alimentação por mamadeira. A liberação de maior fluxo de leite, que ocorre na alimentação por mamadeira, ocasionaria uma significativa redução na ventilação por minuto. Foi observado também que o pré-termo se utiliza de dois recursos para proteger as vias respiratórias durante o ato alimentar: alterna sucções vigorosas com pausas respiratórias e períodos respiratórios enquanto impede a progressão do fluxo alimentar⁷². A criança tem dificuldades em apresentar esta técnica quando o leite é oferecido por mamadeira.

O uso do copo como método artificial seguro de alimentar crianças pré-termo e de baixo peso tem sido descrito por alguns autores e recomendado, pela OMS, para uso em bebês doentes e de baixo peso ao nascer, entre outros itens da Iniciativa Hospital Amigo da Criança⁷³. Em recente estudo desenvolvido em nosso meio, o uso do copo não chegou a trazer vantagens evidentes sobre a mamadeira, em termos de aumento da incidência de aleitamento materno⁷⁴. Em crianças com problemas pulmonares, o acompanhamento da pulso-oximetria durante a mamada pode minimizar os episódios de hipóxia⁷⁴.

Existe um longo caminho de aprendizado sobre a segurança e eficácia dos nutrientes administrados para os pré-termos, sobre as técnicas para avaliar as diferentes estratégias alimentares e sobre os efeitos, a longo prazo, desses regimes no desenvolvimento, crescimento e aparecimento de doenças.

Referências bibliográficas

1. Heird WC, Dricoll JM, Schullinger JN, Grebin B, Winter RW. Intravenous alimentation in paediatric patients. *J Pediatr* 1972;80:351-72.

2. Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ. Body composition of the reference fetus. *Growth* 1976;40:329-41.
3. Pauls J, Bauer K, Versmold H: Postnatal body weight curves for infants below 1,000g birth weight receiving early enteral and parenteral nutrition. *Eur J Pediatr* 1998;157:416-21.
4. Heird WC. Parenteral feeding. In: Sinclair JC, Bracken MB, eds. *Effective care of the newborn infant*. Oxford: Oxford University Press;1992. p.141-60.
5. Dobbing J. Nutritional growth restriction and the nervous system. In: Davison AN, Thompson RHS, eds. *The Molecular Basis of Neuropathology*. London UK, 1981;221-3.
6. Lucas A. Role of nutritional programming in determining adult morbidity. *Arch Dis Child* 1994;71:288-90.
7. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Gore SM, Lucas PJ, Crowle P, et al. Early diet in preterm babies and developmental status at 18 months. *Lancet* 1990;335:1477-81.
8. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet* 1992;339:261-4.
9. Weaver LT, Austin S, Cole TJ: Small intestinal length: A factor essential for gut adaptation. *Gut* 1991;32:1321-3.
10. Kelly EJ, Newell SJ. Gastric ontogeny: Clinical implications. *Arch Dis Child* 1994;71:F136-F141.
11. Kelly EJ, Newell SJ, Brownlee KG, Primrose JN, Dean PR. Gastric acid secretion in preterm infants. *Early Hum Dev* 1993;35:215-20.
12. McClean P, Weaver LT. Ontogeny of human pancreatic exocrine function. *Arch Dis Child* 1993;68:62-5.
13. Devane SP, Soothill PW, Candy DCA. Temporal changes in gastric volume in human fetus in late pregnancy. *Early Hum Dev* 1993;33:109-16.
14. Kelly EJ, Newell SJ, Brownlee KG, Farmery SM, Cullinane C, Reid WA et al. Role of epidermal growth factor and transforming growth factor in the developing stomach. *Arch Dis Child* 1997;76:F158-F162.
15. Bu'Lock F, Woolridge MW, Baum JD. Development of coordination of sucking, swallowing and breathing: ultrasound study of term and preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 1990;32:669-78.
16. Omari TI, Miki K, Fraser R, et al. Esophageal body and lower esophageal sphincter function in healthy premature infants. *Gastroenterology* 1995;109:1757-64.
17. Newell SJ, Booth IW, Morgan ME, Durbin GM, McNeish AS. Gastro-oesophageal reflux in preterm infants. *Arch Dis Child* 1989;64:780-6.
18. Carlos MA, Babyn PS, Marcon MA, Moore AM. Changes in gastric emptying in early postnatal life. *J Pediatr* 1997;130:931-7.
19. McClure RJ, Newell SJ. Randomised controlled trial of trophic feeding and gut motility. *Arch Dis Child* 1999;80:F54-F58.
20. Weaver LT, Lucas A. Maturation of large bowel function in relation to gestational and postnatal age, feed volumes and composition in the newborn. *Pediatr Rev Comm* 1990;4:250-6.
21. Sauer PJJ, Dane HJ, Visser HKA. Longitudinal studies on metabolic rate, heat loss and energy cost of growth in low birth weight infants. *Pediatr Res* 1984;18:254-9.
22. Wahlig TM, Gatho CW, Boros SJ, Mammel MC, Mills MM, Georgieffe MK. Metabolic response of preterm infants to variable degrees of respiratory illness. *J Pediatr* 1994;124:283-8.
23. Wilson DC, McClure G. Energy requirements in sick preterm babies. *Acta Paediatrica* 1994;405:60-4.
24. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Nutritional needs of low birthweight infants. *Pediatrics* 1985;75:976-86.
25. Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge JA. Randomised controlled trial of a aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1997;77:F4-F11.
26. Frank L, Sosenko IRS. Under nutrition as a major contributing factor in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:725-9.
27. Sunehag A, Ewald U, Larsson A, Gustafsson J. Glucose production rate in extremely immature neonates (<28 weeks) studied by use of deuterated glucose. *Pediatr Res* 1993;33:97-100.
28. Hay WW, Lucas A, Heird WC, Ziegler E, Levin E, Grave GD, et al. Workshop summary: Nutrition of the extremely low birth weight infant. *Pediatrics* 1999;104:1360-8.
29. Louik C, Mitchell AA, Epstein MF. Risk factors for neonatal hyperglycemia associated with 10% dextrose infusion. *Am J Dis Child* 1985;139:783-5.
30. Marconi AM, Paoline C, Buscaglia M, Zerbe G, Battaglia FC, Pardi G. The impact of gestational age and fetal growth on the maternal-fetal glucose concentration difference. *Obstet Gynecol* 1996;87:937-42.
31. Micheli JL, Schutz Y. Protein. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy R, et al., eds. *Nutritional needs of the preterm infant, scientific basis and practical guidelines*. Pawling, NY: Caduceus Medical Publishers;1993.p.29-42.
32. Van Goudoever J, Colen T, Wattimena J, Huijman J, Carnielli VP, Sauer P. Immediate commencement of amino acid supplementation in preterm infants: effect on serum amino acid concentration and protein kinetics on the first day of life. *J Pediatr* 1995;127:458-65.
33. Denne S, Karn C, Ahlrichs J, Dorotheo A, Wang J, Liechty E. Proteolysis and phenylalanine hydroxylation in response to parenteral nutrition in extremely premature and normal newborns. *J Clin Invest* 1996;97:746-54.
34. Ziegler EE. Protein in premature feeding. *Nutrition* 1994;10:69-72.
35. Keshen TH, Jaksic T, Jahoor F. De novo synthesis of cysteine in premature neonates. *Surg Forum* 1997;48:639-41.
36. Fürst P, Stehle P. The potential use of parenteral dipeptides in clinical nutrition. *Nutr Clin Pract* 1993;8:106-14.
37. Thureen P, Hay W. Intravenous nutrition and postnatal growth of the micropremie. *Clin Perinatol* 2000;27:197-219.
38. Foote KD, MacKinnon MJ, Innis S. Effect of early introduction of formula versus fat free parenteral nutrition on essential fatty acid status of preterm infants. *Am J Clin Nutr* 1992;54:93-7.
39. Poindexter BB, Karn CA, Denne SC. Exogenous insulin reduces proteolysis and protein synthesis in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 1998;132:948-53.
40. Mitton SG. Amino acids and lipid in total parenteral nutrition for the newborn. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:25-31.
41. Haumont D, Richelle M, Deckelbaum RJ, Coussant E, Carpentier YA. Effect of liposomal content of lipid emulsions on plasma lipid concentrations in low birth weight infants receiving parenteral nutrition. *J Pediatr* 1992;121:759-63.
42. Prasertsom W, Phillipos EZ, Van Aerde JE, Robertson M. Pulmonary vascular resistance during lipid infusion in neonates. *Arch Dis Child* 1996;74:F95-F98.
43. Helms RA, Herrod HG, Burckart GJ, Christensen ML. E-rosette formation, total T-cells, and lymphocyte transformation in infants receiving intravenous safflower oil emulsion. *JPEN* 1983;7:541-5.
44. Rubin M, Naor N, Sirota L, et al. Are bilirubin and plasma lipid profiles of premature infants dependent on the lipid emulsion infused? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:25-30.

45. Friedman Z, Frolich JC. Essential fatty acids and the major urinary metabolites of the E prostaglandins in thriving neonates and in infants receiving parenteral fat emulsions. *Pediatr Res* 1979;13:932-6.
46. Innis SM, Sprecher H, Hachey D, Edmond J, Anderson R. Neonatal polyunsaturated fatty acid metabolism. *Lipids* 1993;34:139-49.
47. Fomon SJ, Ziegler EE, Vazquez HD. Human milk and the small premature infant. *Am J Dis Child* 1977;131:463-7.
48. Steichen JJ, Gratton TL, Tsang RC. Osteopenia of prematurity: the cause and possible treatment. *J Pediatr* 1980;96:528-34.
49. Senterre J, Rigo J. Nutritional needs and assessment of normal growth. New York: Nestlé Nutrition;1985.
50. O'Dell BL, Sunde RA, eds. *Handbook of Nutritionally Essential Mineral Elements*. New York, NY: Marcel Dekker Inc;1997.
51. Wauben I, Gibson R, Atkinson S. Premature infants fed mothers' milk to 6 months corrected age demonstrate adequate growth and zinc status in the first year. *Early Hum Dev* 1999;54:181-94.
52. Tamara T, Goldenberg RL. Zinc nutrition and pregnancy outcome. *Nutr Res* 1996;16:139-81.
53. Pauls J, Bauer K, Versmold H. Postnatal body weight curves for infants below 1,000g birth weight receiving early enteral and parenteral nutrition. *Eur J Pediatr* 1998;157:416-21.
54. Newell SJ. Enteral feeding of the micropremie. *Clin Perinatol* 2000;27:221-34.
55. Toce SS, Keenan WJ, Homan SM. Enteral feeding in very low birth weight infants: A comparison of two nasogastric methods. *Am J Dis Child* 1987;141:439-44.
56. Steer PA, Lucas A, Sinclair JC. Feeding the low birthweight infant. In: Sinclair JC, Bracken MB, eds. *Effective care of the newborn infant*. Oxford: Oxford University Press;1992.p94-140.
57. Tyson JE, Kennedy KA. Minimal enteral nutrition for promoting feeding tolerance and preventing morbidity in parenterally fed infants. [Review] *Cochrane Database of Systematic Reviews* [computer file];2000.
58. Atkinson AS. Human milk feeding of the micropremie. *Clin Perinatol* 2000;27:235-47.
59. Lawrence RA, Howard CR. Given the benefits of breastfeeding, are there any contraindications? *Clin Perinatol* 1999;26:479-90.
60. Beudry M, Dufour R, Marcoux S. Relation between infant feeding and infections during the first six months of life. *J Pediatr* 1995;126:191-7.
61. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. 1997 Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics;1997.
62. Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;70:525-35.
63. Brinton LA, Potischman NA, Swanson CA. Breastfeeding and breast cancer risk. *Cancer Causes Control* 1995;6:199-208.
64. Xavier CC, Jorge SM, Gonçalves AL. Prevalência do aleitamento materno em recém-nascidos de baixo peso. *Rev Saude Publica* 1991;25:181-7.
65. Procianny RS, Fernandes Filho PH, Lazaro L, Sartorin N. Influência de fatores neonatais sobre o aleitamento materno. *J Pediatr (Rio J)* 1982;53:327-9.
66. Nutrition Committee, Canadian Pediatric Society. Nutrient needs and feeding of premature infants. *Can Med Assoc J* 1995; 152: 1765-85.
67. Santos MM, Martinez FE. Human milk concentrate for preterm infants. *Nutrition Research* 1996;16:769-72.
68. Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [computer file]. (2):CD000343, 2000.
69. Whitelaw A, Sleath K. Myth of the marsupial mother: Home care of very low birthweight babies in Bogota, Colombia. *Lancet* 1985;2:1206-9.
70. Hurst N, Valentine C, Renfro L, et al. Skin-to-skin holding in the neonatal intensive care unit influences maternal milk volume. *J Perinatol* 1997;17:213-7.
71. Bier JB, Ferguson AE, Morales Y, et al. Comparison of skin-to-skin contact with standard contact in low-birth-weight infants who are breast-fed. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:1265-9.
72. Meier PP. Bottle and breast-feeding. Effects on transcutaneous oxygen pressures and temperature in preterm infants. *Nurse Res* 1988;37:36-41.
73. Lang S, Lawrence CJ, Orme R. Cup feeding: An alternative method of infant feeding. *Arch Dis Child* 1994;71:365-69.
74. Rocha NMN, Martinez FE, Jorge SM. Cup or bottle for preterm infants: Effects on oxygen saturation, weight gain and breast-feeding. *J Hum Lact (in press)*.

Endereço para correspondência:

Dr. Francisco Eulógio Martinez
 Rua Bernardino de Campos 65, apto. 1600
 CEP 14015-130 – Ribeirão Preto, SP
 Fone: (16) 602.2808 – Fax: (16) 602.2700
 E-mail: femartin@fmrp.usp.br