

Fractional sodium excretion, urinary osmolality and specific gravity in preterm infants fed with fortified donor human milk

Fração de excreção de sódio, osmolaridade e densidade urinária em recém-nascidos prematuros alimentados com leite humano de banco adicionado de suplemento

Atsuko Tanaka¹, Ligia M. S. S. Rugolo², Antero F. M. Miranda³, Cleide E. P. Trindade⁴

Resumo

Objetivo: Esta pesquisa teve como objetivo investigar, em recém-nascidos prematuros, os efeitos renais da adição de suplemento ao leite humano de banco.

Método: Ensaio clínico de intervenção, tipo antes e após, envolvendo 28 recém-nascidos prematuros distribuídos em dois grupos conforme a idade pós-concepção no início do estudo: GI < 34 semanas (n = 14) e GII ≥ 34 semanas (n = 14), avaliados em três momentos: M1 = uso do leite humano de banco sem suplemento; M2 = após 3 dias; e M3 = 10-13 dias de uso do leite com suplemento. Foram comparadas oferta alimentar, evolução ponderal, fração de excreção de sódio, osmolaridade e densidade urinária pela análise estatística *two-way ANOVA* para medidas repetidas.

Resultados: A oferta hídrica, energética e de sódio foi similar nos dois grupos, e a evolução ponderal foi satisfatória. Nos prematuros < 34 semanas de idade pós-concepção, o sódio sérico diminuiu ao final do estudo e a fração de excreção de sódio foi elevada no início e final do estudo (M₁ = 2,11±1,05; M₂ = 1,25±0,64; M₃ = 1,62±0,88), com diferença significativa em relação ao GII (M₁ = 1,34±0,94; M₂ = 0,90±0,54; M₃ = 0,91±0,82). Osmolaridade e densidade urinária foram normais, sem diferenças entre grupos e momentos.

Conclusão: Não foi detectado efeito adverso na função renal dos prematuros com o uso de leite humano de banco suplementado.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(5):335-40: Leite humano de banco, suplemento nutricional, função renal, recém-nascido prematuro.

Abstract

Objective: This research was performed with the objective of investigating the renal effects on premature newborn infants of fortifying banked donor human milk.

Methods: Clinical intervention trial, of the before-and-after type, involving 28 premature newborn infants split into two groups by postconceptional age at the start of the study: GI < 34 weeks (n = 14) and GII ≥ 34 weeks (n = 14), and assessed at three sample points: S1, on unfortified donor human milk, S2, after 3 days, and S3, after 10-13 days on fortified donor human milk. Nutrient intake, weight gain, fractional sodium excretion, urinary osmolality and specific density were compared with two-way ANOVA for repeated measures.

Results: Fluids, energy and sodium intakes were similar for both groups, and weight gain was satisfactory. Among the preterms with < 34 weeks postconceptional age, serum sodium was lower at the end of the study and the fractional sodium excretion was elevated at the start and at the end of the study (S1 = 2.11±1.05; S2 = 1.25±0.64; S3 = 1.62±0.88), with a significant difference in relation to GII (S1 = 1.34±0.94; S2 = 0.90±0.54; S3 = 0.91±0.82). Osmolality and urinary specific density were normal, with no differences between groups or collection dates.

Conclusions: No adverse effects on the renal function of these preterms were detected as a result of being fed fortified donor human milk.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(5):335-40: Human milk, nutritional supplementation, renal function, preterm infants.

1. Mestre. Assistente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina de Marília, Marília, SP.
2. Doutora. Professora assistente e chefe da Unidade Neonatal, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP.
3. Doutor. Professor assistente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Botucatu, SP.
4. Professora titular, Departamento de Pediatria, Disciplina de Neonatologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Botucatu, SP.

Artigo submetido em 24.11.05, aceito em 26.04.06.

Como citar este artigo: Tanaka A, Rugolo LM, Miranda AF, Trindade CE. Fractional sodium excretion, urinary osmolality and specific gravity in preterm infants fed with fortified donor human milk. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:335-40.

Introdução

A otimização da nutrição no início da vida é um dos maiores desafios para o neonatologista, visando benefícios a curto e longo prazo, mas o regime alimentar ideal para os pequenos prematuros ainda é controverso¹. Embora o uso de leite humano adicionado de suplemento seja prática bem estabelecida no manejo nutricional de prematuros de muito baixo peso²⁻⁴, os estudos sobre a composição do suplemento, a época de iniciar e suspender a suplementação, o método de adicionar o suplemento ao leite, bem como os potenciais efeitos adversos do suplemento do leite humano,

especialmente na função renal do prematuro ainda são escassos para que se possa afirmar o que é ideal no uso de leite humano adicionado de suplemento^{5,6}.

A preocupação com potenciais efeitos adversos da dieta na função renal do prematuro justifica-se, pois o marco da maturidade renal situa-se em torno de 34 semanas de idade gestacional, e os prematuros menores que essa idade são os que necessitam da suplementação do leite materno. Dentre as várias limitações da função renal do prematuro, destacam-se: o desequilíbrio da função glomérulo-tubular, caracterizado pela baixa taxa de filtração glomerular e diminuição ainda mais acentuada na capacidade de reabsorção tubular; a elevada fração de excreção de sódio (FeNa) e; a limitada capacidade de concentração urinária^{7,8}.

Considerando que vários aspectos da eficácia e segurança dos suplementos do leite humano para os prematuros ainda não estão totalmente esclarecidos, além da escassez de estudos sobre os efeitos da dieta na função renal desses recém-nascidos, esta pesquisa teve como objetivo investigar os efeitos renais da adição de suplemento ao leite humano de banco, comparando a FeNa, osmolaridade e densidade urinária em prematuros menores *versus* maiores ou iguais a 34 semanas de idade pós-concepção (IPC).

Método

Estudo de intervenção do tipo ensaio clínico não controlado, no qual o paciente é avaliado antes e depois da intervenção.

O tamanho da amostra foi calculado utilizando o programa estatístico Sigma Stat, sendo proposto detectar uma diferença de 20% na FeNa entre os dois grupos estudados, tendo como base os valores de referência da FeNa para prematuros de 30-34 semanas de idade gestacional⁸. Aceitando-se erro $\alpha = 5\%$ e $\beta = 10\%$, foi estimado o número de 13 prematuros em cada grupo.

O estudo foi realizado na Unidade de Cuidados Intermediários do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Marília, no ano de 2003, após aprovação pelo comitê de ética em pesquisa da instituição.

Após obtenção do consentimento materno, foram estudados recém-nascidos com idade gestacional inferior a 34 semanas, alimentados exclusivamente com leite humano de banco e selecionados quando atingiram a ingestão de 100 mL/kg/dia via sonda orogástrica. Como critérios de inclusão, deveriam ter nascido na instituição, ser conceito único, sem má-formação e sem infecção congênita, com Apgar maior que 5 no 5º minuto e não ter recebido infusão de fluídos e eletrólitos além da primeira semana de vida. Foram excluídos os prematuros que apresentaram: sepse; distúrbios respiratórios com necessidade de ventilação mecânica; uso de drogas vasoativas, aminoglicosídeos, diuréticos, indometacina e xantinas; patologias cirúrgicas; impossibilidade de realização de todas as dosagens previstas no estudo; e os que foram alimentados regularmente ao seio materno.

A idade gestacional foi avaliada pela data da última menstruação, quando a gestante tinha certeza desta; caso contrário, utilizou-se o método New Ballard⁹. Durante o estudo, foi considerada a IPC, ou seja, idade gestacional acrescida da idade pós-natal (em semanas).

A alimentação enteral foi iniciada nos primeiros dias de vida, logo que os prematuros apresentassem estabilidade hemodinâmica. Apenas os prematuros com pesos menores ou iguais a 1.000 g receberam alimentação parenteral na primeira semana de vida. Os recém-nascidos foram alimentados exclusivamente com leite humano de banco, via gavagem intermitente a cada 2 horas, e o volume de leite foi aumentado gradativamente, a critério médico, conforme a tolerância do recém-nascido.

Como rotina do serviço, ao atingir a ingestão de 100 mL/kg/dia de leite humano, este era acrescido de suplemento comercial (FM85[®], Nestlé), na proporção de 5 g para cada 100 mL de leite humano, obtendo-se oferta adicional de 1 g de proteína; 3,4 g de carboidratos; 20 mg de sódio; 75 mg de cálcio; e 45 mg de fósforo, conforme informação do fabricante. Para o cálculo da quantidade ingerida de sódio, considerou-se o valor médio de 15 mg/dL de sódio no leite humano de banco¹⁰ mais a oferta do suplemento FM 85[®]. Portanto, o total estimado de sódio em 100 mL de leite humano suplementado foi de 35 mg.

Amostras de sangue e urina foram coletadas em três diferentes momentos: M1, imediatamente antes do início da suplementação; M2, após 3 dias de uso do leite humano suplementado; M3, após 10-13 dias de suplementação. Após a terceira coleta, iniciou-se a transição da dieta para via oral, sendo o recém-nascido alimentado ao seio materno.

Em cada momento do estudo, nas amostras de sangue e de urina, foram determinadas as concentrações de sódio pelo método do eletrodo íon-seletivo, e de creatinina pelo método do picrato alcalino. Essas determinações foram utilizadas para o cálculo da FeNa. Avaliaram-se também a densidade urinária por refratômetro e a osmolaridade urinária pelo método do abaixamento crioscópico. As amostras urinárias corresponderam ao volume de uma micção.

Para avaliar a influência da suplementação na FeNa, densidade e osmolaridade urinárias, consideramos a IPC de 34 semanas como o marco da maturidade renal^{7,8,11}. Dessa forma, na evolução da pesquisa, os prematuros foram divididos em dois grupos, assim representados: GI prematuros < 34 semanas IPC e GII \geq 34 semanas IPC.

Foi realizada estatística descritiva com cálculo da média e desvio padrão, mediana e percentis, valores mínimos e máximos.

Para a comparação dos resultados nos dois grupos e nos três momentos de avaliação, utilizou-se a análise de variância com dois fatores e medidas repetidas (*two-way*, ANOVA *repeated measures*) com o programa Sigma Stat 3.01. O nível de significância foi de 5%.

Resultados

Foram incluídos no estudo 30 recém-nascidos prematu-

ros, porém dois foram excluídos, pois passaram a ser alimentados regularmente no seio materno antes da terceira avaliação.

Dos 28 prematuros estudados, 14 iniciaram o estudo (M1) com IPC igual ou maior que 34 semanas e 14 prematuros não atingiram esse marco de maturidade renal (34 semanas) durante todo o período de estudo.

As médias de idade gestacional e do peso ao nascer foram menores em GI do que em GII (31±0,7 *versus* 33±0,4 semanas; $p < 0,001$ e 1354±241 g *versus* 1610±202 g; $p = 0,005$). Houve predomínio de peso adequado para a idade gestacional no GI (65%) em relação ao GII (35%), mas sem significância estatística ($p = 0,053$). O uso de corticóide antenatal foi freqüente nos dois grupos (GI = 64% e GII = 57%; $p = 0,699$).

O estudo iniciou-se no final da primeira semana e teve duração média de 11 dias nos dois grupos.

Os valores médios do volume de leite ingerido e das quantidades estimadas de sódio e energia na dieta ofertada aos dois grupos de prematuros encontram-se na Tabela 1. Nenhum recém-nascido apresentou sinais de intolerância alimentar ou qualquer intercorrência durante o estudo.

As médias de incremento diário de peso não diferiram entre os grupos e os momentos. Entre M1 e M2, os prematuros de GI ganharam, em média, 15 g/dia e os de GII aumentaram 20,5 g/dia ($p = 0,193$). Entre M2 e M3, os incrementos médios foram de 23 g/dia e 24 g/dia ($p = 0,867$)

em GI e GII, respectivamente. Nos dois grupos, houve incremento significativo de peso desde M1 (1230±220 g em GI *versus* 1514±203 g em GII) até M3 (1445±278 g em GI *versus* 1763±240 g em GII). Nos três momentos do estudo, os prematuros de GI tiveram médias de peso inferiores aos de GII.

Os valores de sódio sérico (mEq/L) nos prematuros < 34 semanas IPC (GI) foram significativamente menores no final em relação ao início do estudo (M3 < M1), enquanto que, em GII, não houve diferença significativa nos três momentos do estudo. Ao comparar os dois grupos em cada momento, os valores de GI sempre foram menores que os de GII, com significância estatística em M2 e M3 (Tabela 2).

A Tabela 3 apresenta os resultados da FeNa, que, nos prematuros < 34 semanas IPC (GI), foi maior no início (M1) do que nos demais momentos do estudo, enquanto que, em GII, não houve diferença significativa nos três momentos. Ao se comparar os dois grupos em cada momento, houve diferença significativa nos três momentos do estudo: GI > GII.

A densidade urinária manteve-se estável e normal durante o estudo, sem diferenças entre grupos ($p = 0,311$) e entre momentos ($p = 0,901$). Em GI, a média foi de 1.004 nos três momentos; em GII, foi de 1.005 em M1 e 1.006 nos demais momentos. Os valores da osmolaridade urinária não diferiram entre os dois grupos ($p = 0,946$) nem entre os três momentos da avaliação ($p = 0,077$), como se observa na Figura 1.

Tabela 1 - Valores médios do volume de leite (mL/kg/dia) e quantidades estimadas de sódio (mEq/kg/dia) e energia (kcal/kg/dia) ingeridos pelos dois grupos de prematuros, nos três momentos da avaliação

Momentos/Dieta	GI, n = 14	GII, n = 14	ANOVA <i>repeated measures</i>
			GI <i>versus</i> GII
			p
M1 - LHB			
Volume (mL/kg/dia) média ± DP	138±11 *	140±15 *	0,665
Sódio (mEq/kg/dia) média ± DP	0,90±0,07 *	0,91±0,10 *	0,697
Energia (kcal/kg/dia) média ± DP	92±7 *	94±10 *	0,716
M2 - LHB + suplemento			
Volume (mL/kg/dia) média ± DP	179±10 †	183±9	0,278
Sódio (mEq/kg/dia) média ± DP	2,72±0,15 †	2,78±0,13	0,255
Energia (kcal/kg/dia) média ± DP	152±8,5 †	156±7,7	0,541
M3 - LHB + suplemento			
Volume (mL/kg/dia) média ± DP	186±5	188±5	0,653
Sódio (mEq/kg/dia) média ± DP	2,84±0,09	2,86±0,07	0,504
Energia (kcal/kg/dia) média ± DP	158±4	160±4	0,424

DP = desvio padrão; LHB = leite humano de banco.

Comparação entre momentos ANOVA *repeated measures*: * GI e GII, M1 < M2 < M3, $p < 0,001$; † GI, M2 < M3, $p < 0,05$; GII, M2 *versus* M3, não significante.

Tabela 2 - Sódio sérico (mEq/L) nos dois grupos de prematuros e nos três momentos da avaliação (média ± DP, mínimo e máximo)

Momentos/Dieta	GI, n = 14	GII, n = 14	ANOVA <i>repeated measures</i> GI versus GII
M1 - LHB			p = 0,059
Média ± DP	136±3,2 *	138±3,4	
Mínimo-máximo	131-144	132-144	
M2 - LHB + suplemento			p = 0,013
Média ± DP	134±3,7	138±6,3	
Mínimo-máximo	129-142	129-155	
M3 - LHB + suplemento			p < 0,001
Média ± DP	133±3,5	137±3,0	
Mínimo-máximo	128-143	132-143	

DP = desvio padrão; LHB = leite humano de banco.

Comparação entre momentos ANOVA *repeated measures*: * GI, M1 > M3, p = 0,003; GII, M1 versus M2 versus M3, não significante.

Tabela 3 - Fração de excreção de sódio (%) nos dois grupos de prematuros e nos três momentos da avaliação (média ± DP, mínimo e máximo)

Momentos/Dieta	GI, n = 14	GII, n = 14	ANOVA <i>repeated measures</i> GI versus GII
M1 - LHB			
Média ± DP	2,11±1,05 *	1,34±0,94	p = 0,016
Mínimo-máximo	0,81-4,72	0,42-4,30	
M2 - LHB + suplemento			
Média ± DP	1,25±0,64	0,90±0,54	p = 0,337
Mínimo-máximo	0,42-2,47	0,26-1,91	
M3 - LHB + suplemento			
Média ± DP	1,62±0,88	0,91±0,82	p = 0,026
Mínimo-máximo	0,67-3,29	0,07-2,77	

DP = desvio padrão; LHB = leite humano de banco.

Comparação entre momentos ANOVA *repeated measures*: * GI, M1 > M2, p = 0,009; GII, M1 versus M2 versus M3, não significante.

Discussão

É inquestionável a preferência pelo uso do leite da mãe do prematuro em relação ao leite humano de banco, pois este último, principalmente se for *pool* de doadoras de termo, é nutricionalmente inadequado ao prematuro^{2,12-14}. Entretanto, à medida que se prolonga a internação, aumenta a dificuldade materna em participar diariamente dos cuidados ao seu filho. Nessa situação, a opção nutricional para o prematuro, neste estudo, passou a ser o leite

humano de banco. Isso representou uma limitação na qualidade da dieta, mas teve como vantagem metodológica a relativa estabilidade na composição do leite ofertado, o que não seria possível com o uso do leite da própria mãe, cuja composição se altera com o progredir da lactação^{2,13}.

Tem sido atualmente recomendado o suporte nutricional agressivo para prematuros, com investimento precoce na nutrição enteral e uso limitado de nutrição parenteral¹⁵, o que se confirmou nesta casuística, que, no final da primeira

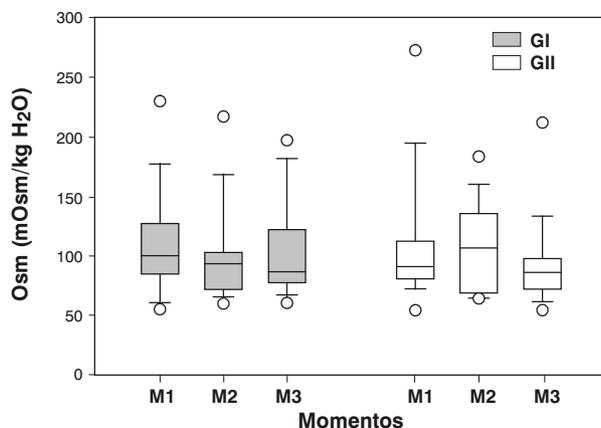


Figura 1 - Box plot dos valores da osmolaridade urinária (mOsm/kg H₂O) nos dois grupos de prematuros e nos três momentos da avaliação

semana, recebia, em média, 140 mL/kg/dia de dieta enteral. O ganho de peso diário foi satisfatório, porém aquém do referido em outros estudos sobre estratégias alimentares para prematuros, principalmente quando alimentados com o leite da própria mãe ou fórmulas para prematuros¹⁴, o que pode ser devido a diferenças metodológicas, incluindo idade de início e tempo do estudo, tipo de leite e de suplementos utilizados^{12,14,16-19}.

Vários estudos sobre o uso de suplementos de leite humano avaliam parâmetros bioquímicos séricos e mostram que estes são normais. Entretanto, os parâmetros avaliados são basicamente cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e uréia. Raramente o sódio sérico é avaliado. Em estudo com o uso de suplementos obtidos de proteína humana ou de soro bovino, iniciando a suplementação no final da terceira semana de vida e mantendo-a por 20 a 40 dias, documentou-se que os valores de sódio sérico ao final do estudo foram normais: 138 ± 2 e 136 ± 3 mEq/L com o suplemento humano e bovino, respectivamente¹².

No presente estudo, os valores de sódio sérico nos prematuros menores que 34 semanas de IPC foram decrescentes e relativamente baixos, apesar da oferta estimada ter sido adequada frente à recomendação de 2,5-4 mEq/kg/dia para prematuros estáveis em crescimento^{2,20}. Isso sugere a ocorrência de perda renal aumentada, o que é uma peculiaridade desses prematuros^{8,21,22}, e nos leva a questionar a adequação da suplementação do sódio no leite humano de banco, bem como o significado biológico desse achado bioquímico. Esses aspectos merecem ser investigados em novos estudos.

Segundo Al-Dahhan et al., devido à imaturidade glomérulo-tubular, a necessidade mínima de sódio nos primeiros 15 dias de vida, para prematuros entre 30-35 semanas de idade gestacional, seria de 4 mEq/kg/dia²³.

Os resultados da FeNa nos prematuros menores que 34 semanas IPC corroboram a explicação aventada para os menores níveis séricos de sódio nesse grupo, pois seus

valores de FeNa foram mais elevados em comparação aos prematuros de GII. Interessante que, no grupo menor que 34 semanas IPC, a FeNa diminuiu de M1 para M2, mas permaneceu inalterada entre o segundo e o terceiro momentos do estudo, enquanto que o esperado seria sua diminuição em função da maturação com a idade pós-natal, conforme documentado por Delgado et al.²⁴, que mostraram diminuição na FeNa de 1,2% por semana em prematuros menores que 30 semanas e de 0,4% por semana naqueles entre 30-31 semanas. Entretanto, nesse estudo, os prematuros receberam nutrição parenteral e não há referência ao tipo de dieta utilizada, o que pode ter contribuído para a diferença nos resultados.

É pouco estudada a capacidade do prematuro em manipular diferentes ofertas de sódio. Costarino et al. documentaram balanço positivo de sódio em prematuros de muito baixo peso, com a oferta de 3-4 mEq/kg/dia²⁵. Em prematuros menores que 30 semanas, verificou-se que a suplementação precoce de sódio atrasou a perda fisiológica de peso, mas o balanço de sódio permaneceu negativo e a FeNa não diferiu em relação aos prematuros com suplementação tardia²⁶.

Há grande preocupação com a homeostasia do sódio em prematuros, pois a oferta insuficiente pode comprometer o crescimento pós-natal e a excessiva pode alterar a composição corporal, promovendo expansão do volume de líquido extracelular²⁶. Ainda, a limitada capacidade tubular para reter sódio pode facilitar a perda renal de cálcio, propiciando a hipercalemiúria²⁷.

A osmolaridade urinária é resultante da carga renal de solutos, que compreende eletrólitos e produtos finais do metabolismo protéico²⁸. A adição do suplemento ao leite humano eleva em quase 50% a osmolaridade do leite, aumentando, conseqüentemente, a carga potencial de solutos ao rim. O suplemento aumenta discretamente a oferta de cloreto e potássio, mas a quantidade de proteína dobra e o sódio e o fósforo aumentam cerca de três vezes¹⁸. Assim, a hipótese deste estudo foi de aumento na osmolaridade urinária com o uso do leite humano suplementado, o que não se confirmou.

A osmolaridade urinária não diferiu entre os dois grupos de prematuros e manteve-se estável nos três momentos do estudo, o que corrobora os resultados de Ziegler & Ryu²⁸, que mostraram que a carga real de solutos é menor que a carga potencial, pois aproximadamente metade do que é oferecido pela dieta é incorporado em tecido novo. No presente estudo, os prematuros estavam em fase de ganho de peso, portanto a incorporação de proteína em tecido novo deve ter colaborado para diminuir a carga renal de solutos e manter a osmolaridade urinária normal. Entretanto, algumas limitações deste estudo precisam ser consideradas, pois não realizamos avaliação bioquímica do leite humano utilizado nem dos prematuros para documentar seu crescimento, e as dosagens urinárias foram realizadas em amostras isoladas.

A densidade urinária não é referida nos estudos que avaliam os efeitos da dieta na função renal de prematuros. Tem significado semelhante ao da osmolaridade urinária,

pois traduz o peso dos solutos presentes na urina. Assim, neste estudo, não se alterou em função da dieta, mantendo-se estável e dentro dos valores de normalidade nos dois grupos estudados.

Finalizando, este estudo pode contribuir em nossa prática diária, proporcionando maior informação sobre o uso do leite humano de banco suplementado. Não foram evidenciados efeitos indesejáveis na função renal dos prematuros, o que aumenta a segurança ao prescrever esse tipo de dieta. Por outro lado, os valores decrescentes do sódio sérico nos prematuros menores que 34 semanas de IPC, apesar da suplementação, alertam para a necessidade de monitorização desse parâmetro bioquímico e realização de mais estudos para melhor investigação desse dado.

Referências

- Camelo JS Jr., Martinez FE. Dilemas nutricionais no pré-termo extremo. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:S33-42.
- Yu VY. Enteral feeding in the preterm infant. *Early Hum Dev*. 1999;56:89-115.
- Schanler RJ. The use of human milk for premature infants. *Pediatr Clin North Am*. 2001;48:207-19.
- Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;1:CD000343.
- Chan GM. Effects of powdered human milk fortifiers on the antibacterial actions of human milk. *J Perinatol*. 2003;23:620-3.
- Hawthorne KM, Griffin IJ, Abrams SA. Current issues in nutritional management of very low birth weight infants. *Minerva Pediatr*. 2004;56:359-72.
- Norero C, Maturana A. Fisiología renal en el recién-nacido. *Rev Chil Pediatr*. 1994;65:234-40.
- Feld LG, Corey HE. Renal transport of sodium during early development. In: Polin RA, Fox WW, Abman SH, editors. *Fetal and neonatal physiology*. 3rd ed. Pennsylvania: Saunders; 2004. p. 1267-77.
- Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr*. 1991;119:417-23.
- Vinagre RD, Diniz EM. O leite humano e sua importância na nutrição do recém-nascido prematuro. São Paulo: Atheneu; 2002.
- Aperia A, Broberger O, Elinder G, Herin P, Zetterstrom R. Postnatal development of renal function in preterm and full-term infants. *Acta Paediatr Scand*. 1981;70:183-7.
- Polberger SK, Axelsson IA, Raiha NC. Growth of very low birth weight infants on varying amounts of human milk protein. *Pediatr Res*. 1989;25:414-9.
- Atkinson SA. Human milk feeding of the micropremie. *Clin Perinatol*. 2000;27:235-47.
- Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, Smith EO. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mother's own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics*. 2005;116:400-6.
- Newell SJ. Enteral feeding of the micropremie. *Clin Perinatol*. 2000;27:221-34, viii.
- Reis BB, Hall RT, Schanler RJ, Berseth CL, Chan G, Ernst JA, et al. Enhanced growth of preterm infants fed a new powdered human milk fortifier: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2000;106:581-8.
- O'Connor DL, Jacobs J, Hall R, Adamkin D, Auestad N, Castilho M, et al. 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.
- 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.
- Ehrenkranz, RA Growth outcomes of very low birth weight infants in the newborn intensive care unit. *Clin Perinatol*. 2000;27:325-45.
- Costa, HPF. Alimentação enteral no recém-nascido pré-termo. In: Rugolo LMSS, editor. *Manual de neonatologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo*. 2nd ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2000. p. 85-92.
- Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Oliveros R, Castillo G. Renal handling of sodium in premature and full-term neonates: a study using clearance methods during water diuresis. *Pediatr Res*. 1983;17:1013-6.
- Bueva A, Guignard JP. Renal function in preterm neonates. *Pediatr Res*. 1994;36:572-7.
- Al-Dahhan J, Haycock GB, Chantler C, Stimmler L. Sodium homeostasis in term and preterm neonates. I. Renal aspects. *Arch Dis Child*. 1983;58:335-42.
- Delgado MM, Rohatgi R, Khan S, Holtzman IR, Satlin LM. Sodium and potassium clearances by the maturing kidney: clinical-molecular correlates. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:759-67.
- Costarino AT Jr, Gruskay JA, Corcoran L, Polin RA, Baumgart S. Sodium restriction versus daily maintenance replacement in very low birth weight premature neonates: a randomized, blind therapeutic trial. *J Pediatr*. 1992;120:99-106.
- Hartnoll G, Bétrémieux P, Modi N. Randomised controlled trial of postnatal sodium supplementation on body composition in 25 to 30 week gestational age infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;82:F24- 8.
- Bert S, Gouyon JB, Semama DS. Calcium, sodium and potassium urinary excretion during the first five days of life in the very preterm infants. *Biol Neonate*. 2004;85:37-41.
- Ziegler EE, Ryu JE. Renal solute load and diet in growing premature infants. *J Pediatr*. 1976;89:609-11.

Correspondência:

Ligia M. S. S. Rugolo
 Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina de Botucatu,
 UNESP
 Distrito Rubião Júnior, s/nº
 CEP 18618-000
 Tel.: (14) 3811.6274
 E-mail: ligiasr@fmb.unesp.br