

Effects of the use of fortified raw maternal milk on very low birth weight infants

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

Evelyn C. Martins¹, Vera L. J. Krebs²

Resumo

Objetivo: Comparar o ganho pondero-estatural e a frequência de complicações clínicas em recém-nascidos pré-termo com peso inferior a 1.500 g, alimentados exclusivamente com leite humano cru da própria mãe com e sem aditivo até atingirem o peso de 1.800 g.

Métodos: Ensaio clínico prospectivo randomizado duplo-cego em 40 recém-nascidos pré-termo com peso de nascimento < 1.500 g e ≤ 34 semanas, internados em unidade de terapia intensiva neonatal no período de agosto de 2005 a abril de 2007. Foram randomizados em 2 grupos: controle (leite humano puro) e intervenção (leite humano com aditivo). A fortificação foi feita no leite humano cru ordenhado no momento da oferta, quando a dieta atingiu 100 mL/kg/dia (até os neonatos atingirem peso de 1.800 g). Foram comparados ganho de peso diário, crescimento e perímetro cefálico semanalmente, variáveis nutricionais e complicações clínicas.

Resultados: A fortificação resultou em melhor crescimento, com ganho de 1,09 e 0,87 cm/semana ($p = 0,003$) e perímetro cefálico observado de 0,73 e 1,02 cm/semana ($p = 0,0001$), respectivamente grupo intervenção e controle. O ganho de peso foi de 24,4 e 21,2 g/dia ($p = 0,075$). Quanto às complicações clínicas observadas, não houve diferença significante.

Conclusões: O uso de aditivo no leite humano cru da própria mãe proporcionou melhor crescimento, com aumento significativo do comprimento e do perímetro cefálico.

J Pediatr (Rio J). 2009;85(2):157-162: Leite humano enriquecido, recém-nascido de muito baixo peso, prematuro, crescimento.

Introdução

A nutrição do recém-nascido pré-termo de muito baixo peso representa um desafio para a equipe multiprofissional devido a condições especiais como metabolismo acelerado, diminuição das reservas orgânicas, maior risco de complicações associadas à imaturidade do sistema digestivo e capacidade reduzida de adaptação frente a situações de sobrecarga hidroeletrólítica^{1,2}.

Abstract

Objective: To compare the weight and height gain and the frequency of clinical complications in preterm newborns weighing less than 1,500 g, exclusively fed human milk or fortified human milk until reaching 1,800 g.

Methods: Prospective double-blind randomized controlled trial involving 40 preterm infants weighing < 1,500 g at birth and ≤ 34 weeks of gestational age, admitted to a neonatal intensive care unit from August 2005 to April 2007. Preterm infants were randomized into two groups: control (human milk) and intervention (fortified human milk). Fortifiers were added to manually expressed human milk when feeding volume reached 100 mL/kg/day until newborns reached 1,800 g. Daily weight gain, weekly length and head circumference gain, nutritional variables and clinical complications were compared.

Results: Human milk fortification resulted in better growth, with length gain of 1.09 and 0.87 cm/week ($p = 0.003$) and head circumference gain of 0.73 and 1.02 cm/week ($p = 0.0001$), respectively, for intervention and control groups. The weight gain was 24.4 and 21.1 g/day ($p = 0.075$). There were no significant clinical complications.

Conclusions: Human milk fortification resulted in better growth, significant increase in length and head circumference.

J Pediatr (Rio J). 2009;85(2):157-162: Human milk fortification, human milk, very low birth weight infant, premature, growth.

A preocupação em fornecer nutrientes ao pré-termo justifica-se pela necessidade de promover velocidade de crescimento físico e desenvolvimento semelhantes à da vida intrauterina na mesma idade gestacional³. Devido à maior concentração de proteínas, gorduras, calorias, eletrólitos e minerais, além da manutenção da função bioativa específica, proteção às infecções, função cognitiva, gastrointestinal e formação do vínculo afetivo mãe-recém-nascido, o leite humano

1. Mestre. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP. Nutricionista, Santa Casa de Misericórdia de Passos, Passos, MG. Docente, Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG), Belo Horizonte, MG.

2. Professora livre-docente, Pediatria, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP. Chefe, Berçário Anexo à Maternidade, Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Martins EC, Krebs VL. Effects of the use of fortified raw maternal milk on very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(2):157-162.

Artigo submetido em 15.10.08, aceito em 26.01.09.

doi:10.2223/JPED.1878

cru ordenhado da própria mãe e oferecido sem manipulação é considerado a melhor opção para alimentar o recém-nascido pré-termo de muito baixo peso⁴⁻⁶.

Apesar das inúmeras vantagens do aleitamento materno, alguns estudos demonstraram que os recém-nascidos pré-termo alimentados exclusivamente com leite humano apresentaram taxas de crescimento mais baixas do que aquelas observadas na vida intrauterina⁷. A alimentação exclusiva de recém-nascidos pré-termo com peso de nascimento inferior a 1.500 g 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 enriquecido de nutrientes, até atingirem o peso de 1.800 g⁸. Por essa razão, vários autores recomendam o enriquecimento do leite humano com nutrientes, com a finalidade de atender às necessidades nutricionais⁹⁻¹² e prevenir a desmineralização óssea nessas crianças¹³.

Até o momento, não há estudos comparativos entre dois grupos que utilizaram exclusivamente leite humano cru da própria mãe durante todo o período de estudo. Tal fato deve-se à grande dificuldade de ordenha de leite humano cru da própria mãe em volume suficiente durante o período de internação do recém-nascido pré-termo de muito baixo peso e também pelo custo do aditivo.

O objetivo deste estudo é comparar o ganho pômdero-estatural e a frequência de complicações clínicas em recém-nascidos pré-termo com peso inferior a 1.500 g alimentados exclusivamente com leite humano cru da própria mãe, com e sem aditivo, até atingirem o peso de 1.800 g.

Métodos

Ensaio clínico prospectivo randomizado duplo-cego em 40 recém-nascidos pré-termo com peso de nascimento inferior a 1.500 g e idade gestacional \leq 34 semanas, internados em unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal no período de agosto de 2005 a abril de 2007. Os neonatos que atenderam aos critérios de inclusão, com leite humano cru da própria mãe disponível para ordenha, foram randomizados para receber leite humano puro exclusivo (grupo-controle) ou leite humano com aditivo (grupo intervenção). De 67 recém-nascidos pré-termo com peso de nascimento $<$ 1.500 g admitidos no período do estudo, 23 foram excluídos por receberem outro tipo de leite, três foram a óbito por sepse e um foi excluído por apresentar enterocolite necrosante antes de atingir dieta de 100 mL/kg/dia. Outros critérios de exclusão: comprometimento do trato gastrointestinal, malformação congênita e comprometimento neurológico. A randomização duplo-cego foi realizada mediante sorteio feito pelo(a) médico(a) plantonista, através da sequência de números de 1 a 20 para cada grupo. Essa denominação ficava arquivada, de modo que a pesquisadora não tomou conhecimento de qual recém-nascido era de qual grupo. As mães ordenharam o leite em uma sala exclusiva e, quando sorteado para grupo intervenção, o aditivo era adicionado na sala de ordenha, pela enfermagem responsável, seguindo protocolo do estudo (no

horário da oferta e concentração estabelecidos), e, a seguir, era passado para o recém-nascido na UTI. A pesquisadora não sabia qual recém-nascido era de qual grupo e não sabia qual estava recebendo leite puro ou leite com aditivo.

Baseando-se nas estimativas de Mukhopadhyay et al., para recém-nascidos pequenos para idade gestacional que possuem características semelhantes à população deste estudo, a diferença no ganho de peso foi de 3,0 g/kg/dia, desvio padrão ponderado de 4,0 g/kg/dia (4,3 para o grupo-controle e 3,6 para o grupo intervenção), nível de significância de 5% e poder de teste de 80%. A estimativa para o tamanho da amostra numa comparação de médias entre dois grupos (teste *t* de Student) foi de 20 em cada grupo¹⁴.

Os pais ou responsáveis assinaram o termo de consentimento esclarecido, tendo o presente estudo sido aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Passos, Passos (MG), 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).

Os recém-nascidos com peso ao nascer $<$ 1.500 g receberam nutrição parenteral no primeiro dia, cerca de 60 kcal/kg/dia e mantiveram sonda orogástrica aberta para drenagem de resíduos. Após, iniciou-se administração de 1 mL de leite materno de 3 em 3 horas, com aumento de 16 a 24 mL/dia quando as condições clínicas e aceitação da dieta o permitiam. Os recém-nascidos receberam nutrição mista (parenteral + enteral) até a nutrição enteral atingir 60 kcal/kg/dia. A partir daí, a nutrição parenteral foi suspensa, e a enteral evoluiu até atingir nutrição plena (160 mL/kg/dia). Os recém-nascidos foram pareados por gênero e idade, alimentados exclusivamente com leite humano cru da própria mãe e randomizados ao atingir oferta hídrica de 100 mL/kg/dia, quando iniciou-se aditivo para o grupo intervenção. O aditivo foi adicionado na concentração de 3% por 5 dias e, a seguir, 5% até que o neonato atingisse o peso de 1.800 g. Após atingirem esse peso, terminado o período de comparação e do uso do aditivo, os recém-nascidos permaneciam internados em um centro de cuidados intermediários, até atingirem peso de 2 kg e amamentação, critérios de alta hospitalar. O aditivo (*Fortified Milk 85*[®]) de composição vigente em 2005, 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. A composição em 20 mL de leite humano com 1 g de aditivo (5%), descrita na embalagem utilizada (fabricação em 2005), é de 0,4 g de proteína, 0,8 g de gordura, 2,1 g de carboidrato, 21 mg de cálcio, 12 mg de fósforo, 7 mg de sódio, 45 mcg de vitamina A, 9 mcg de ácido fólico, 3 mg de vitamina C, 0,46 mcg de vitamina K e 17 kcal (30% a mais que o leite humano puro). Foi utilizado 100% de leite materno cru da própria mãe, ordenhado manualmente no momento da oferta e/ou para, no máximo, três horários seguintes sob refrigeração, sendo tal procedimento

realizado na sala de ordenha manual do próprio serviço, seguindo normas pré-determinadas pelo Ministério da Saúde.

Foram analisadas as seguintes variáveis: ganho diário de peso, ganho semanal de comprimento e perímetro cefálico, intolerância digestiva (vômito e/ou resíduo gástrico), distensão abdominal, episódio de infecção, hipernatremia, icterícia, tempo em ventilação mecânica e tempo em: jejum, nutrição parenteral, nutrição mista (parenteral + enteral), nutrição enteral exclusiva, idade ao atingir dieta de 100 mL/kg/dia e idade ao atingir nutrição plena (160 mL/kg/dia). Considerou-se resíduo gástrico importante o volume maior que 50% do volume infundido. Episódio de infecção foi definido como a presença de sinais clínicos de infecção e cultura positiva (hemocultura ou urocultura). Considerou-se hipernatremia a concentração sérica de Na igual ou superior a 150 mEq/L¹⁵.

A avaliação ponderal foi realizada ao nascimento e diariamente, em balança neonatal digital, de marca Filizola™ modelo BP Baby, com precisão de 125 a 2.500 g. 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, 5 e 20 g do peso final. Os recém-nascidos foram acompanhados até atingirem o peso de 1.800 g.

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 flexão dos joelhos. O perímetro cefálico foi aferido pela própria pesquisadora semanalmente, a partir do ponto mais proeminente do occipício, com fita métrica inextensível.

Foram apresentadas as estatísticas descritivas de frequências, média e desvio padrão. Para análise de associações ou comparações das variáveis entre os grupos, foram utilizados os testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher. Para variáveis paramétricas foi utilizado teste t de Student, e para não-paramétricas, Mann-Whitney. Para valores de p < 0,05, consideramos a associação estatisticamente significativa.

Resultados

Foram estudados 40 recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso. Pelos critérios seletivos, foram excluídos 27 recém-nascidos, como consta na Figura 1. Os grupos foram semelhantes quanto ao peso de nascimento, comprimento, gênero e idade gestacional ao início do estudo (Tabela 1).

O grupo intervenção, que recebeu o aditivo, obteve um ganho de peso de 24,4 g/dia até atingir o peso de 1.800 g, comparado às 21,2 g/dia do grupo-controle, (p = 0,075). Houve diferença significativa no aumento médio de comprimento e no perímetro cefálico no grupo que recebeu o aditivo. A oferta hídrica de 100 mL/kg/dia foi atingida em média no 14º e 15º dia de internação, e a dieta plena (160 mL/kg/

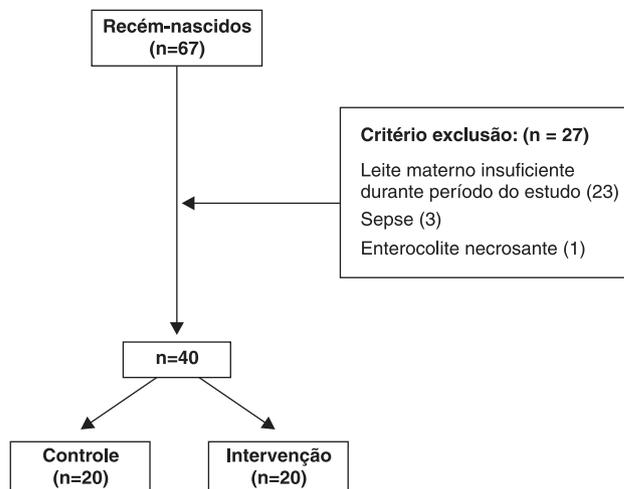


Figura 1 - Desenho do estudo

dia) ocorreu no 19º e 20º dia de internação, nos grupos intervenção e controle respectivamente. Para o tempo de internação, observamos que o grupo intervenção ficou 3 dias a mais que o grupo-controle até atingir o peso de 1.800 g. Tal fato é devido à média de peso do grupo intervenção ser menor ao início do estudo. Porém, ambas as variáveis não apresentaram diferença estatística, e esses 3 dias não foram considerados para as comparações feitas semanalmente (7 dias). Para as variáveis: jejum, nutrição parenteral, nutrição parenteral + enteral, nutrição enteral exclusiva e ventilação mecânica, os grupos não apresentaram diferença significativa (Tabela 2).

As complicações observadas nos grupos-controle e intervenção foram, respectivamente: intolerância digestiva, 28 e 18%; distensão abdominal, 10 e 20%; hipernatremia, 5 e 0%; episódios de infecção, 25 e 20% (Tabela 3).

Discussão

Ao início do estudo, os grupos foram semelhantes, não havendo diferença estatística significativa entre o peso de nascimento, comprimento e demais variáveis. Analisando o ganho pômbero-estatural, observamos que o ganho ponderal nos recém-nascidos que receberam leite humano cru da própria mãe com aditivo foi de 24,4 g/dia e de 21,2 g/dia no grupo que recebeu leite humano puro (p = 0,075). Com relação ao crescimento, houve aumento no comprimento de 1,09 cm/semana no grupo que recebeu leite com aditivo e 0,87 cm/semana no grupo que recebeu leite humano puro, com diferença estatística (p = 0,003). O aumento no perímetro cefálico foi de 0,73 e 1,02 cm/semana (p = 0,0001) nos grupos-controle e intervenção, respectivamente.

Vários autores demonstraram que o uso de aditivo no 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 óssea¹⁶⁻¹⁹. No entanto, até o momento, na literatura

Tabela 1 - Características dos grupos-controle e intervenção ao início do estudo

	Grupo-controle (n = 20) n (%)	Grupo intervenção (n = 20) n (%)	Total (n = 40) n (%)	p*
Feminino	9 (45)	8 (40)	17 (42,5)	0,749
Masculino	11 (55)	12 (60)	23 (57,5)	
PIG	7 (35)	9 (45)	16 (40)	0,519
AIG	13 (65)	11 (55)	24 (60)	
Peso (g) [†]	1.220±272,88	1.195,25±261,20	24,75±84,47	0,771
Comprimento (cm) [†]	38,25±2,56	36,9±3,10	1,35±0,90	0,141

AIG = adequado para idade gestacional; PIG = pequeno para idade gestacional.

* Teste do qui-quadrado de Pearson.

† Média ± desvio padrão.

Tabela 2 - Comparação (média ± desvio padrão) das variáveis antropométricas e nutricionais entre os grupos após período de intervenção

Variáveis	Grupo-controle	Grupo intervenção	p
Ganho de peso (g/dia)	21,2±5,5	24,4±5,6	0,075*
Ganho no comprimento (cm/ semana)	0,87±0,2	1,09±0,2	0,003*
Ganho no perímetro cefálico (cm/semana)	0,73±0,16	1,02±0,21	0,0001*
Idade ao atingir dieta de 100 mL/kg/dia	15,6±6,9	14,1±5,3	0,418*
Idade ao atingir nutrição plena (160 mL/kg/dia)	20,0±3,1	19,1±2,9	0,503*
Tempo de internação (dias)	29,5±14,0	33,1±16,0	0,464*
Jejum (dias)	1,4±1,19	1,4±0,69	0,461 [†]
Nutrição parenteral (dias)	1,6±1,19	2,4±3,22	0,706 [†]
Nutrição parenteral + enteral (dias)	7,6±3,55	6,3±3,44	0,265 [†]
Nutrição enteral exclusiva (dias)	33,0±18,2	39,2±15,3	0,252 [†]
Ventilação mecânica (dias)	17,9±13,5	15,5±11,5	0,541 [†]

* Teste t de Student.

† Teste de Mann-Whitney.

consultada não há estudos sobre o ganho pômdero-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^{3,14} ou leite de banco para a complementação da dieta^{8,20}. Esse 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.

Em revisão sistemática²¹, foram avaliados 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 sobre 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. Por essa razão, tais variáveis não foram analisadas e não foram objeto de investigação neste estudo. Houve aumento das concentrações sanguíneas de nitrogênio

Tabela 3 - Comparação da frequência de complicações entre os grupos

Complicação	Grupo-controle n (%)	Grupo intervenção n (%)	Total n (%)	p*
Infecção	5 (25)	4 (20)	9 (22,5)	1,000
Intolerância digestiva [†]	11 (28)	7 (18)	18 (45)	0,340
Distensão 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.

† Vômito e/ou resíduo gástrico > 50% do volume infundido.

e ureia, além de diminuição discreta no pH, porém sem repercussões clínicas. Os autores concluíram que o uso de aditivos no leite humano associa-se, a curto prazo, à 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.

Em estudo prospectivo randomizado de 170 recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso, que receberam dieta contendo pelo menos 80% de leite materno, observou-se ganho diário de peso de 15,1 e 12,9 g 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)¹⁴.

Os resultados obtidos através do presente estudo assemelham-se aos estudos da literatura. No entanto, a utilização exclusiva de leite humano cru da própria mãe representa uma dificuldade na comparação entre os trabalhos de outros autores e este estudo, já que utilizaram, para complementar a dieta, leite de banco ou fórmula.

Apesar do maior crescimento pômbero-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 proteica 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 essa razão, alguns autores apresentaram outras alternativas para a suplementação do leite humano.

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, os autores propõem a fortificação ajustada, que consiste em fornecer um aporte

extra de proteínas à fortificação padrão, com controle da ureia nitrogenada plasmática. Os resultados mostraram que a maior ingestão proteica parece melhorar o crescimento linear no grupo que recebeu a fortificação ajustada, porém sem diferença significativa²².

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, é proposta em outro estudo²³. Segundo esses autores, a fortificação individualizada permite estabelecer com maior exatidão o aporte calórico-proteico, diminuindo também o risco de hiperosmolaridade. Utilizando tais princípios na nutrição de 10 recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso, os autores obtiveram o mesmo ganho ponderal observado por este estudo (21 g/dia).

Quanto às complicações clínicas, não houve diferença significativa entre os grupos. Alguns autores destacam o maior risco de enterocolite necrosante em neonatos que recebem aditivo, devido ao aumento da osmolaridade²⁴. 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 esse aumento da osmolaridade pode constituir um fator de risco para a enterocolite necrosante nos prematuros extremos²⁵. Apesar disso, foi demonstrado que o risco de enterocolite em neonatos que recebem leite humano fortificado permanece inferior ao observado naqueles que recebem leite de fórmula²⁶. Foi analisado o efeito da osmolaridade no leite humano puro e fortificado armazenado gradualmente por 10 minutos, 1 hora, 2 horas e até 24 horas²⁴. Os autores constataram que há aumento gradual da osmolaridade no leite materno armazenado, sendo que a oferta imediata após o acréscimo do aditivo, metodologia do presente estudo, pode minimizar tais efeitos²⁷. Neste estudo, não foi diagnosticada enterocolite necrosante após randomização.

Frente aos resultados obtidos, constata-se que a suplementação de aditivo na concentração de 5%, após a oferta

hídrica da dieta, atingir 100 mL/kg/dia, pode proporcionar incremento significativo no crescimento. Este é o primeiro estudo, feito no Brasil, com o uso de leite materno exclusivo cru da própria mãe em 100% da dieta ofertada, podendo ser estímulo a novas observações em outros centros. Há grande dificuldade em conseguir manter as mães no ambiente hospitalar, com leite materno disponível para ordenha manual, durante todo o período de internação, e isso só foi possível neste estudo porque foi oferecido às mães um alojamento durante todo o período, com acompanhamento nutricional, psicológico e de toda a equipe multiprofissional e interdisciplinar.

Apesar dos 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. Talvez novos trabalhos devam demonstrar resultados obtidos com aditivos extraídos do próprio leite humano.

Referências

- Ziegler E, O'Donnel AM, Nelson SE, Formon SJ. [Body composition of the reference fetus](#). *Growth*. 1976;40:329-41.
- Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, Naylor AJ, O'Hare D, Schanler RJ, et al. [Breastfeeding and the use of human milk](#). *Pediatrics*. 2005;115:496-506.
- Morley R, Lucas A. [Randomized diet in the neonatal period and growth performance until 7.5-8 y of age in preterm children](#). *Am J Clin Nutr*. 2000;71:822-8.
- [Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. WHO Collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding on the Prevention of Infant Mortality](#). *Lancet*. 2000;355:451-55.
- Vieira AA, Moreira ME, Rocha AD, Pimenta HP, Lucena SL. [Análise do conteúdo energético do leite humano administrado a recém-nascidos de muito baixo peso ao nascimento](#). *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80:490-4.
- Atkinson SA, Bryan MH, Anderson GH. [Human milk feeding in premature infants, protein, fat and carbohydrate balances in the first two weeks of life](#). *J Pediatr*. 1981;99:617-24.
- Schanler RJ. [Suitability of human milk for the low-birthweight infant](#). *Clin Perinatol*. 1995;22:207-22.
- Schanler R. [The use of human milk for premature infants](#). *Pediatr Clin North Am*. 2001;1:207-19.
- Narayanan I, Prakash K, Bala S, Verma RK, Gujral VV. [Partial supplementation with expressed breast-milk for prevention of infection in low-birth-weight infants](#). *Lancet*. 1980;2:561-3.
- Schanler RJ, Garza C, Nichols BL. [Fortified mothers' milk for very low birth weight infants: results of growth and nutrient balance studies](#). *J Pediatr*. 1985;107:437-45.
- Steichen JJ, Krug-Wispé SK, Tsang RC. [Breastfeeding the low birth weight preterm infant](#). *Clin Perinatol*. 1987;14:131-71.
- Mussi-Pinhata MM, Rego MA. [Immunological peculiarities of extremely preterm infants: a challenge for the prevention of nosocomial sepsis](#). *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:S59-68.
- 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.
- Mukhopadhyay K, Narnag A, Mahajan R. [Effect of human fortification in appropriate for gestation and small for gestation preterm babies: a randomized controlled trial](#). *Indian Pediatr*. 2007;44:286-90.
- Kuzma-O'Reilly B, Duenas ML, Greecher C, Kimberlin L, Mjusz D, Miller D, et al. [Evaluation, development, and implementation of potentially better practices in neonatal intensive care nutrition](#). *Pediatrics*. 2003;111:e461-70.
- 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.
- Pettifor JM, Rajah R, Venter A, Moodley GP, Opperman L, Cavaleros M, et al. [Bone mineralization and mineral homeostasis in very low-birth-weight infants fed either human milk or fortified human milk](#). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1989;8:217-24.
- Loui A, Raab A, Wagner M, Weigel H, Grüters-Kieslich A, Bratter P, et al. [Nutrition of very low birth weight infants fed human milk with or without supplemental trace elements: a randomized controlled trial](#). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:346-53.
- Camelo Jr. JS, Martinez FE. [Nutritional dilemmas in extremely low birth weight infants and their effects on childhood, adolescence and adulthood](#). *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:33-42.
- O'Connor DL, Jacobs J, Hall R, Adamkin D, Auestad N, Castillo 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.
- Kuschel CA, Harding JE. [Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants](#). *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;CD000343.
- Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. [Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference?](#) *J Perinatol*. 2006;26:614-21.
- de Halleux V, Close A, Stalport S, Studzinski F, Habibi F, Rigo J. [Intérêt de la supplémentation du lait maternel « à la carte »](#). *Arch Pediatr*. 2007;14:5-10.
- Agarwal R, Singal A, Aggarwal R, Deorari AK, Paul VK. [Effect of fortification with human milk fortifier \(HMF\) and other fortifying agents on the osmolality of preterm breast milk](#). *Indian Pediatr*. 2004;41:63-7.
- Hallstrom M, Koivisto AM, Janas M, Tammela O. [Frequency of and risk factors for necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation](#). *Acta Paediatr*. 2003;92:111-3.
- Heiman H, Schanler RJ. [Enteral nutrition for premature infants: the role of human milk](#). *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007;12:26-34.
- Janjindamai W, Chotsampancharoen T. [Effect of fortification on the osmolality of human milk](#). *J Med Assoc Thai*. 2006;89:1400-3.

Correspondência:

Evelyn Conti Martins
Rua Via Láctea, 50, CEP 37904-046 - Passos, MG
Tel.: (22) 9285.9729, (35) 9106.8336
E-mail: evbil@uol.com.br