

NUTRIÇÃO ENTÉRICA NA CRIANÇA NASCIDA PRÉ-TERMO: REVISÃO DO CONSENSO NACIONAL

ENTERAL NUTRITION IN PRETERM INFANTS: UPDATE OF THE NATIONAL CONSENSUS DOCUMENT

Luis Pereira-da-Silva¹, António Gomes², Israel Macedo³, Ana Margarida Alexandrino⁴, Susana Pissarra⁵, Manuela Cardoso³,
(em representação da Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria)

1. Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Lisboa

2. Hospital Garcia de Orta, EPE, Almada

3. Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Lisboa

4. Maternidade Júlio Dinis, Centro Hospitalar do Porto, EPE, Porto

5. Centro Hospitalar de S. João, EPE, Porto

Recomendação discutida e aprovada na III Reunião de Consensos em Neonatologia, da Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria, Leiria, 06/06/2014.

Acta Paediatr Port 2014;45:326-339

ABSTRACT

The present update of the guidelines on enteral nutrition in preterm infants from the Portuguese Neonatal Society focuses on the nutritional requirements of the preterm infant, particular aspects of enteral nutrition during stay in the neonatal unit, including when to initiate enteral feeding, how to advance, mode of feeding, characteristics and fortification of preterm human milk, nutrition in special conditions and nutrition after discharge. Information on the composition of special formulas, fortifiers and protein supplements for human milk on sale in Portugal is included.

Keywords: Consensus; Enteral nutrition; Fortifier; Human milk; Infant formula; Newborn.

ABREVIATURAS

BUN - blood urea nitrogen (ureia sérica)

ECN - enterocolite necrosante

GR - grau de recomendação

HC - hidratos de carbono

Ig - imunoglobulina

FPT - fórmula para pré-termo

LCPUFA - *long-chain polyunsaturated fatty acids* (ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa)

LD - leite de dadora

LH - leite humano

LIG - leve para a idade de gestação

LM - leite materno

NE - nível de evidência

Ca:P - relação cálcio:fósforo

P:E - relação proteína:energia

RCIU - restrição de crescimento intrauterino

RN - recém-nascido

nutrição entérica, como progredir, modo de administração, especificidades do leite humano pré-termo, sua fortificação, nutrição em situações particulares e nutrição após alta hospitalar. É incluída informação sobre a composição de fórmulas especiais, fortificante e suplemento proteico do leite humano comercializados em Portugal.

Palavras-chave: Consenso; Fórmula para pré-termo; Fortificante; Leite humano; Nutrição entérica; Recém-nascido.

INTRODUÇÃO

Em 2004 foi publicado o primeiro consenso nacional sobre nutrição entérica no recém-nascido (RN) pré-termo¹. A sobrevivência de RN cada vez mais imaturos, o avanço de conhecimentos e as novas estratégias nutricionais levaram à necessidade de atualizar o referido consenso. Esta atualização tem por objetivo providenciar linhas gerais que apoiem a prática clínica, sublinhando-se que a prescrição deve ser ponderada individualmente.

É conhecida a heterogeneidade na prática da nutrição entérica em cuidados intensivos neonatais^{2,3} e reconhecida a vantagem de pautar essa prática por normas de orientação e consensos³. Esta estratégia tem melhorado a mortalidade e morbidade, nomeadamente pela redução da utilização de nutrição parentérica, melhor crescimento, mais rápida passagem à nutrição entérica exclusiva e menor risco de enterocolite necrosante (ECN)⁴⁻⁶.

Na presente atualização da recomendação sobre nutrição entérica no recém-nascido pré-termo, da Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria, é dada especial relevância às necessidades nutricionais do recém-nascido pré-termo, aspetos particulares da nutrição entérica durante o internamento na unidade neonatal, nomeadamente em relação ao momento de iniciar a

As recomendações sobre a extração do leite materno (LM), sua conservação e manipulação, assim como as recomendações sobre suplementação entérica com multivitaminas e oligoelementos, consubstanciam outros documentos congêneres da Secção.

No final do presente documento são incluídas tabelas para consulta rápida, resumindo as principais recomendações, com indicação dos respetivos graus de recomendação e níveis de evidência⁷.

CONSENSOS

1. IMATURIDADE GASTROINTESTINAL NO RECÉM-NASCIDO PRÉ-TERMO

A partir das 24 - 25 semanas de gestação o feto já dispõe de um razoável equipamento enzimático gastrointestinal. Embora tenha uma importante imaturidade da lipase pancreática, de sais biliares e de lactase, a má-absorção clínica é um problema menos relevante do que o expectável. As principais dificuldades são a imaturidade motora, associada a atraso do esvaziamento gástrico com estase, diminuição do trânsito intestinal e escassez de microbiota intestinal ou microbiota anormal adquirida em cuidados intensivos, fatores predisponentes para a ECN^{8,9}.

A imaturidade morfológica e funcional do aparelho gas-

trointestinal e a excessiva permeabilidade da mucosa são proporcionais ao grau de prematuridade do RN, sendo avisado adequar a estratégia nutricional a estes aspetos⁸. Embora em neonatologia se defina extremo pré-termo como o RN nascido com menos de 28 semanas de gestação, na perspetiva de assistência nutricional, alguns autores preferem classificar os RN pré-termo como micro-pré-termo (< 30 semanas), muito pré-termo (≥ 30 e < 34 semanas) e pré-termo limiar (≥ 34 e < 37 semanas)^{10,11}.

2. NECESSIDADES SOB NUTRIÇÃO ENTÉRICA EXCLUSIVA (Tabela 1)

Foi publicada recentemente a posição da European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) relativa ao suporte entérico de RN pré-termo após a primeira semana pós-natal¹². Posteriormente, foram publicadas opiniões complementares por vários peritos^{10,11}.

Líquidos: ESPGHAN sugere o suprimento de 135 - 200 mL/kg/dia¹². O RN pré-termo saudável geralmente tolera o suprimento de 150 - 180 mL/kg/dia, mas no RN com doença pulmonar crónica o suprimento deve ser restrito a 120 - 140 mL/kg/dia¹¹.

Tabela 1. Necessidades sob nutrição entérica exclusiva (após a primeira semana pós-natal)

Nutriente	Observações	Aporte diário recomendado (/kg peso corporal)	GR	NE
Líquidos (ml)	Pré-termo saudável	150 – 180	B	2
	Doença pulmonar crónica	120 – 140	B	2
Energia (kcal)	≥ 30 semanas	110 – 135	B	2
	< 30 semanas	120 – 140	B	3
Proteína (g)	< 30 semanas	3,8 - 4,5	B	2
	≥ 30 e < 34 semanas	3,5 - 4,2	B	2
	≥ 34 semanas	3,0 - 3,6	B	2
Lípidos (g)	≥ 30 semanas	4,8 - 6,6	C	3
	< 30 semanas	5,0 - 7,0	C	3
HC (g)		11,6 - 13,2	C	3
Ca (mg)	< 30 semanas	120 – 180	B	2
	≥ 30 e < 34 semanas	120 – 160	B	2
	≥ 34 semanas	70 – 140	B	2
P (mg)		60 – 90	B	2
Ca:P		2	B	2
Na (mEq)		3,0 - 5,0	C	3
	< 30 semanas, D10 - 14	4,0 - 5,0	C	3
	< 30 semanas, > D14	2,5 - 3,0	C	3

GR, grau de recomendação (ordem decrescente de consistência: A, B ou C)⁷; NE, nível de evidência (por ordem decrescente: 1, 2 ou 3)⁷; HC, hidratos de carbono; Ca, cálcio; Ca:P, relação cálcio:fósforo; Na, sódio; P, fósforo.

Energia: ESPGHAN sugere o suprimento de 110 - 135 kcal/kg/dia¹². As necessidades podem ser maiores, na ordem de 120 - 140 kcal/kg/dia, em RN < 30 semanas¹¹.

Proteína: ESPGHAN sugere 4,0 - 4,5 g/kg/dia em RN < 1 kg e 3,5 - 4 g/kg/dia em RN com peso entre 1 - 1,8 kg¹². Especificando pelo grau de prematuridade, é sugerido por outros autores 3,8 - 4,5 g/kg/dia em RN < 30 semanas, 3,5 - 4,2 g/kg/dia em RN ≥ 30 e < 34 semanas e 3,0 - 3,6 g/kg/dia em RN ≥ 34 semanas^{10,11}.

Lípidos: ESPGHAN sugere 4,8 - 6,6 g/kg/dia¹². É sugerido por outros autores 5,0 - 7,0 g/kg/dia em RN < 30 semanas¹¹.

Hidratos de carbono: ESPGHAN sugere 11,6 - 13,2 g/kg/dia¹².

Cálcio (Ca) e fósforo (P): ESPGHAN sugere 120 - 140 mg/kg/dia de cálcio, 60 - 90 mg/kg/dia de fósforo e uma relação cálcio:fósforo (Ca:P) de 2¹². Especificando pelo grau de prematuridade, é sugerido por outros autores o suprimento entérico de Ca de 120 - 180 mg/kg/dia em

RN < 30 semanas, 120 - 160 mg/kg/dia em RN ≥ 30 e < 34 semanas e 70-140 mg/kg/dia em RN ≥ 34 semanas¹⁰.

Sódio (Na): ESPGHAN sugere 3,0 - 5,0 mEq/kg/dia¹². É sugerido por outros autores no RN < 30 semanas 4,0 - 5,0 mEq/kg/dia nos primeiros 10 - 14 dias pós-natais e 2,5 - 3,0 mEq/kg/dia posteriormente¹¹.

3. NUTRIÇÃO ENTÉRICA NA UNIDADE DE NEONATOLOGIA (Tabela 2)

A manifestação mais importante da imaturidade intestinal no RN pré-termo é a suscetibilidade à ECN⁸.

Existem questões sobre a nutrição entérica no RN pré-termo sob cuidados intensivos para as quais não existe evidência suficiente, resultando em práticas clínicas muito heterogêneas³, nomeadamente sobre quando iniciar, como administrar (de forma contínua ou intermitente), o que administrar (leite / fórmula), como progredir (volume) e quando suspender ou reduzir.

Tabela 2. Nutrição entérica na unidade de neonatologia

Observações	Recomendação	GR	NE	
Quando iniciar	Especialmente se LM	Nas primeiras 24 - 72 horas pós-natais	B	3
Ponderar adiar		< 24 - 25 semanas, RCIU grave, alteração de fluxo na artéria umbilical, instabilidade hemodinâmica requerendo inotrópicos	B	3
Como iniciar (nutrição trófica)		12-24 mL/kg/dia	A	1
Como administrar	À medida que amadurece, estimular a sucção e iniciar alimentação ao peito ou por tetina	Por débito contínuo ou por débito intermitente, de preferência. Intermitente: por <i>bolus</i> lento ou sonda-decive, (e.g. três em três, quatro em quatro ou seis em seis horas)	C	3
Como progredir		Aumento diário de 10 - 20 mL/kg	C	3
Intolerância alimentar		Resíduo gástrico > 2 - 3 mL/kg e/ou > 50% do volume administrado na refeição anterior	B	2
Quando interromper		Se sinais sugestivos clínicos de ECN, sobretudo associado a sinais radiológicos	B	2
O que administrar		Pela seguinte prioridade: 1) colostro / LM, 2) leite de dadora, 3) fórmula para pré-termo	A	2
Fortificação/suplementação proteica do LH	Início fortificação	Quando o volume de LH ³ 100 mL/kg/dia	A	1
	Fortificação padrão	Iniciar com metade da concentração recomendada (2,2 g/100 mL LH); se tolerar, passar à concentração recomendada (4,4 g/100 mL LH); uma colher-medida = 1,1 g	C	3
	Fortificação alvo	Ajustar a fortificação à densidade proteica do LH	B	2
	Fortificação ajustada	Ajustar a fortificação para garantir ureia sérica entre 9 - 14 mg/dL	B	2
Fórmulas para pré-termo	Suplemento modular de proteína	Adicionar suplemento proteico ao LH fortificado se o crescimento for deficitário, a densidade proteica do LH insuficiente para suprir as necessidades (Tabela 1), e/ou BUN < 9 - 14 mg/dL	B	2
	Indicação	Alimento preferencial no RN pré-termo, na indisponibilidade de LH	A	1
	Tipo	A nível hospitalar, preferir fórmulas para pré-termo em forma líquida, relativamente às apresentações em pó	B	3

GR – grau de recomendação (ordem decrescente de consistência: A, B ou C)⁷; NE – nível de evidência (por ordem decrescente: 1, 2 ou 3)⁷; BUN, ureia sérica; ECN, enterocolite necrosante; LH, leite humano; LM, leite materno; RCIU, restrição de crescimento intrauterino.

3.1. Quando iniciar (Tabela 2)

- Nas primeiras 24 - 72 horas pós-natais

No RN muito pré-termo e extremo pré-termo está recomendado iniciar-se precocemente a nutrição trófica (12 - 24 mL/kg/dia) com colostro, leite de dadora (LD), ou fórmula láctea^{9,13,14}. Deve ser iniciada logo que o RN esteja estável após o nascimento, de preferência nas primeiras 24 - 72 horas pós-natais, na presença de ruídos hidro-aéreos, na ausência de marcada distensão abdominal e de resíduo gástrico bilioso ou hemático^{8,13,15-17}. A doença das membranas hialinas por si só não é impedimento para iniciar a nutrição trófica¹⁶. Dispondo-se de colostro da mãe, deve iniciar-se logo nas primeiras 24 horas pós-natais; alguns autores defendem que o LD também confere segurança para o início precoce da nutrição trófica^{9,15,18-20}. Ao preferir-se exclusivamente o colostro materno, poderá ser necessário aguardar pelas primeiras 48 - 72 horas após o parto até que haja secreção suficiente^{11,21}. Existe, pois, toda a pertinência em oferecer às mães as devidas condições para apoiar a extração de colostro nas primeiras seis horas após o parto, mesmo que para obter pequenos volumes, pois são muito importantes para o início da nutrição entérica^{22,23}. Não está ainda esclarecida a segurança em iniciar a nutrição trófica nas primeiras 48 horas pós-natais em RN extremo pré-termo clinicamente instáveis¹⁷. Deve ponderar-se o adiamento do início de nutrição entérica em caso de prematuridade extrema (< 24 - 25 semanas), restrição de crescimento intrauterino (RCIU) grave, especialmente se associado a alterações pré-natais do fluxo na artéria umbilical e instabilidade hemodinâmica necessitando inotrópicos^{15,24}. Embora a asfixia perinatal pareça não ser um fator patogénico na ECN²⁵, há autores que sugerem adiar o início de nutrição entérica quando se regista um pH < 7,1 logo após o nascimento¹³.

3.2. Como iniciar: nutrição trófica ou nutritiva (Tabela 2)

- Com nutrição trófica: 12-24 mL/kg/dia

A nutrição trófica, também designada por nutrição entérica mínima ou não nutritiva, é definida como a administração precoce de pequena quantidade (12 - 24 mL/kg/dia) de colostro, de LD ou de fórmula láctea, mantendo este reduzido volume durante cerca de cinco a sete dias, dependendo da idade de gestação^{9,13,14}. Manter o volume reduzido durante alguns dias diminui a incidência de ECN, em relação a incrementar a quantidade (nutrição nutritiva) logo após iniciar a nutrição trófica¹⁰. Havendo resíduo gástrico importante, será preferível não exceder 10 mL/kg/dia⁸. Pode administrar-se o volume calculado por débito contínuo ou de modo intermitente, espaçando mais nos mais imaturos, e.g.

de três em três, de quatro em quatro, ou de seis em seis horas⁹.

Vantagens: Estudos em animais e na espécie humana demonstraram que a nutrição trófica com LH promove o desenvolvimento da mucosa, diminui a permeabilidade da mucosa e a inflamação, favorece a maturação da atividade motora, a secreção de gastrina, péptidos reguladores e hormonas, resultando em tolerância entérica mais rápida, melhor ganho ponderal, menor incidência de colestase, de hiperbilirrubinemia, de osteopenia e menor necessidade de cateter venoso central^{13,26}.

Receios: Vários estudos, incluindo uma metanálise, concluíram que em RN < 32 semanas a nutrição trófica, em relação à pausa alimentar, não aumenta o risco de ECN nem de sépsis tardia^{14,20,27,28}. Estas conclusões poderão não ser extrapoláveis para RN mais imaturos e com RCIU²⁷.

Colostro ou LD: Como atrás foi referido, no RN muito pré-termo e extremo pré-termo é mais seguro iniciar a nutrição trófica com colostro. Não havendo colostro, pode optar-se por LD se houver disponível^{9,13,14}.

3.3. Como administrar (Tabela 2)

- Intermitente (*bolus*) de preferência, ou por débito contínuo

Os RN muito pré-termo e extremo pré-termo não têm uma resposta eficiente de sucção-deglutição, pelo que o leite e/ou fórmula tem que ser administrado por sonda gástrica, quer por débito contínuo, quer por débito intermitente (e.g., de três em três horas) em *bolus* lento (e.g., em 30 minutos) ou *bolus* por sonda-declive^{9,13}.

Uma metanálise em RN < 1500 g, não demonstrou diferenças significativas no crescimento, risco de ECN e apneia entre a administração contínua e a intermitente²⁹.

A administração intermitente, nomeadamente em *bolus* por sonda-declive, tem as vantagens de requerer menos equipamento, diminuir a retenção de nutrientes no sistema de administração e ser mais fisiológica ao induzir a secreção pulsátil de entero-hormonas e promover maior massa e função intestinais^{13,21}. Tem como desvantagem associar-se, nos RN mais imaturos, a resíduo gástrico por atraso no esvaziamento ou motilidade paradoxal do duodeno⁸.

A administração por débito contínuo pode obviar as dificuldades relacionadas com a reduzida capacidade gástrica e esvaziamento lento no RN muito pré-termo e porventura favorecer a passagem mais rápida à nutrição entérica exclusiva; além disso, pode diminuir o risco de lesão hipoxico-isquémica do intestino do RN em estado crítico, especialmente nos leves para a idade de gesta-

ção (LIG)^{21,30}. Tem como desvantagens a não-homogeneização do leite humano (LH), levando à separação do soro e da gordura, a qual pode em parte ficar retida no sistema de administração com perda de nutrientes (incluindo gordura e Ca). Além disso, aumenta o risco de contaminação³¹.

À medida que o RN cresce e adquire maturidade, deve ser estimulada a sucção, iniciando-se progressivamente a alimentação por esta via, ao peito ou por tetina, dando preferência pela forma mais fisiológica¹³.

3.4. Como progredir (Tabela 2)

- Entre 10 - 20 mL/kg/dia

Quanto maior for a idade de gestação, mais rápida deve ser a passagem da nutrição trófica para a nutritiva⁹. Em RN muito pré-termo e sobretudo no extremo pré-termo, o aumento diário inferior a 10 - 20 mL/kg associa-se a menor risco de ECN³².

Não foi encontrado maior risco de ECN com avanço mais rápido (30 - 35 mL/kg/dia) em relação ao mais lento (15 - 20 mL/kg)^{14,33}. No entanto, esses ensaios não incluíram RN em estado mais crítico, devendo ser realizados mais estudos antes que se possa propor tal estratégia, especialmente em RN com prematuridade extrema^{14,15,17,33}.

3.5. Intolerância alimentar/quando interromper (Tabela 2)

- Resíduo gástrico > 2 - 3 mL/kg e/ou > 50% do volume administrado na refeição anterior (administração intermitente)

Embora não haja um critério validado, em termos de volume, é considerado significativo o resíduo (também designado por depósito) gástrico > 2 - 3 mL/kg e/ou > 50% do administrado na refeição anterior^{21,34,35}. Há uma grande discrepância no que é considerado significativo em relação ao volume de resíduo contabilizado nas 24 horas anteriores, variando entre 10 e 70% do total administrado²¹. A imaturidade da motilidade gastrointestinal no RN pré-termo associa-se frequentemente a resíduo gástrico, inclusive bilioso^{8,9,13,17}. Neste contexto, o resíduo gástrico volumoso que não seja acompanhado por sinais de ECN não deverá ser motivo para interromper total ou parcialmente a alimentação^{8,17}. Sugere-se um curto período de interrupção e recomeço se o RN se mantiver bem; na dúvida, deve optar-se por nutrição trófica e não interromper completamente³⁶.

A retorragia ligeira isolada, não acompanhada de sinais de doença, não deve ser interpretada como sinal de ECN. Esta associa-se a alimentação com fórmula láctea, hipertensão materna e uso de ibuprofeno^{37,38}. Nestes casos, a alimentação também não deve ser interrompida³⁷.

A administração de nutrição entérica deve ser interrom-

pida se houver sinais clínicos sugestivos de ECN, como resíduo gástrico hemático, ou vômito/resíduo gástrico bilioso associado a distensão abdominal marcada, alteração da cor da parede abdominal, silêncio abdominal, dor à palpação, retorragia, letargia, apneia e/ou instabilidade térmica, acidose metabólica e, sobretudo, se associado a sinais radiológicos de ECN^{17,21,28,35}.

3.6. O que administrar (Tabela 2)

- Pela seguinte ordem de prioridades: 1) colostro/LM, 2) LD, 3) fórmula para pré-termo (FPT)

Deve preferir-se o LM pelas suas conhecidas propriedades nutricionais, anti-infecciosas, imunológicas e biológicas^{13,22,23,39,40}. Estas propriedades conferem ao LM inequívocas vantagens em relação às fórmulas lácteas, sendo a redução do risco de ECN a principal^{11,40-42}. O LM está contraindicado na infeção materna pelo vírus de imunodeficiência humana, vírus tumorais, tuberculose ativa e bacteriemia materna não tratada¹¹.

Não havendo LM disponível, deve preferir-se o LD se este estiver disponível^{13,23,39,43}. A pasteurização e a congelação levam à perda de algumas propriedades protetoras mas, em relação às fórmulas lácteas, mantêm-se muitas vantagens do LM, como a redução do risco de ECN, intolerância gástrica e porventura diminuição do risco de sépsis nosocomial²¹.

Quando não há disponível LM ou LD, estão recomendadas fórmulas para pré-termo (FPT) concebidas especialmente para esta população^{13,39,44}.

3.6.1. Promoção do aleitamento materno

No RN pré-termo, a utilização do LM tem primordial importância pelas propriedades atrás referidas^{13,22,23,39,42}.

A Iniciativa Hospitais Amigos dos Bebés, patrocinada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), estipulou dez medidas para o sucesso da amamentação exclusiva no RN pré-termo⁴³. Algumas medidas com vantagens comprovadas merecem maior relevo.

A formação dos profissionais e a sua intervenção junto das mães mostraram-se eficazes no sucesso da extração de LM e na amamentação logo que o RN adquire maturidade e competências^{22,23,43}.

O método de canguru, baseado no maior contacto cutâneo possível entre a mãe e o RN pré-termo suficientemente estável, promove a amamentação exclusiva^{22,23}. Quando a mãe não dispõe de leite, o LD é a melhor alternativa, sempre que disponível⁴³.

3.6.2. Leite humano pré-termo

O LM pré-termo tem importantes vantagens não nutritivas, nomeadamente propriedades imunológicas e fatores que promovem a maturação intestinal^{3,11,45-50}.

Comparativamente com o LH de termo, o de pré-termo tem maior teor de fator de crescimento epidérmico e de imunoglobulina A (IgA) secretora e maior concentração de fagócitos⁵¹.

Nos primeiros dias após o parto, o LH pré-termo tem maior concentração de proteína, sódio e cloro, menor concentração de lactose e menor osmolalidade⁵². No entanto, após algum período de cerca de duas semanas, face à demanda do crescimento, o LH pré-termo torna-se geralmente insuficiente para suprir as necessidades em proteína, Ca, P, Na, ferro, cobre, zinco, vitaminas (C, A, riboflavina), associando-se a risco de défice de crescimento e nutricional (osteopenia, anemia, hipovitaminose)^{39,52}, motivo pelo qual deve ser fortificado^{8,53}.

3.6.3. Leite de dadora

Quando o leite da própria mãe não está disponível, deve usar-se, se estiver acessível, o LD^{40,54,55}. Este é proporcionado por bancos de leite certificados⁵⁶ e o leite é geralmente doado por mães de RN de termo, ocasionalmente por mães de RN pré-termo, que mantêm uma amamentação regular e excedente de leite após a alta domiciliária dos filhos^{9,57,58}.

As dadoras e o leite doado são rastreados e excluídos no caso de doenças infecciosas, consumo de drogas ou de alguma medicação, tabaco, álcool e chás⁵⁶⁻⁵⁸. O leite é armazenado congelado, analisado bacteriologicamente e tratado termicamente. O processo de tratamento térmico mais divulgado é a pasteurização com aquecimento a 62,5 °C durante 30 minutos, seguido de arrefecimento a 6 °C e posterior congelação a -20 °C⁵⁶⁻⁵⁸.

A pasteurização inativa vírus e a maioria das bactérias termossensíveis. Também são inativados os linfócitos B e T, macrófagos, neutrófilos, assim como a lipoproteína lipase, a lipase ativada pelos sais biliares e as IgM. Conserva-se 40% da lactoferrina, 75% da lisozima, 70 - 80% da IgA e da IgG. Ficam praticamente inalterados os ácidos gordos, nomeadamente os essenciais e os polinsaturados de cadeia longa (LCPUFA), e os triglicéridos. Não são afetados os oligossacáridos, as proteínas e a maioria das vitaminas e minerais⁵⁵⁻⁶¹.

Estão em investigação processos de tratamento do leite que garantam a pureza bacteriológica e viral com o mínimo efeito nos componentes enzimáticos e imunologicamente ativos^{62,63}.

Comparação entre LH e FPT: em RN pré-termo, o LD pasteurizado é menos eficaz que o LM cru na prevenção da ECN e da sépsis nosocomial. Contudo, por motivos éticos, não são adequados estudos na espécie humana comparando o LM com FPT, só havendo estudos observacionais com LM³². As metanálises e ensaios aleatorizados controlados concluíram que nos RN pré-termo

alimentados com LD, em relação a FPT, há uma redução significativa na incidência de ECN^{32,64} e de intolerância alimentar^{32,64,65}. Em contrapartida, parece haver melhor crescimento nos alimentados com FPT, embora os resultados sejam muito heterogéneos³². Os RN pré-termo alimentados com LM cru têm melhor crescimento relativamente aos alimentados com LD⁶⁶. No entanto, não há ainda dados suficientes comparando LD fortificado (prática atual na maioria das unidades neonatais) com as FPT, quer em relação à incidência de ECN quer ao crescimento somático de RN pré-termo^{65,66}.

3.6.4. Fortificação e suplementação proteica do leite humano (Tabela 2)

Fortificação do LH

Vantagens da fortificação: Sabendo-se da insuficiência do LH pré-termo face às necessidades do RN pré-termo em crescimento, atrás referida¹¹, foram concebidos fortificantes do LH no sentido de colmatar tais deficiências, aproveitando as propriedades biológicas do LH^{8,41}. Em RN < 1500 g, o LH suplementado com fortificantes multicomponentes, relativamente ao não fortificado, reduz o risco de restrição de crescimento, osteopenia, hiponatremia, anemia, défice de zinco e outras manifestações de défice de vitaminas e oligoelementos^{8,67}.

Composição dos fortificantes: Os fortificantes multicomponentes do LH, comercializados em pó ou sob forma líquida, contêm macronutrientes, Ca, P, Na, vitaminas lipossolúveis, riboflavina, ácido fólico e zinco^{11,68,69}. Existem comercializados fortificantes multicomponentes de origem bovina e de origem humana (menos disponíveis e mais dispendiosos)^{66,70}.

Receios associados aos fortificantes: A fortificação do LH parece não aumentar o risco de intolerância alimentar ou ECN¹³. Comparando os tipos de fortificante, os fabricados a partir de LH associam-se a menor risco de ECN do que os de origem bovina^{40,70}.

Quando iniciar a fortificação: um dos critérios mais usados é o volume de LH atingir 100 mL/kg/dia⁸.

Estão descritos diferentes métodos de fortificação: padrão, alvo e ajustada⁷¹.

Fortificação padrão: concentração recomendada 4,4 g/100 mL LH (colher-medida = 1,1 g). Embora não esteja comprovada a vantagem de aumentar progressivamente a concentração, alguns autores admitem iniciar com metade da concentração recomendada, *i.e.*, 2,2 g/100 mL LH e ir aumentado de acordo com a tolerância^{13,21}. Pela presença de hidratos de carbono (HC) de cadeia longa nos fortificantes (maltodextrina) e de amilase no LH, a fortificação deve ser efetuada com o LH à temperatura ambiente, imediatamente antes da sua administração, preferencialmente em *bolus*,

com o objetivo de obter a melhor homogeneização e a menor osmolalidade possíveis⁷². Uma metanálise em RN pré-termo mostrou que o LH fortificado pelo método padrão, em comparação com o não fortificado, melhorou a curto prazo o crescimento e a retenção azotada, mas não o crescimento e neurodesenvolvimento a longo prazo⁷³. Este resultado pode relacionar-se com o método empírico da fortificação padrão, levando à baixa concentração proteica no LH fortificado. Foram, por isso, propostos dois métodos de individualização da fortificação, a fortificação alvo e a fortificação ajustada. Fortificação alvo: a composição do LH é analisada periodicamente e a quantidade de fortificante ajustada à sua densidade proteica, visando adequar este suprimento e o rácio proteína:energia (P:E) e reduzir assim o risco de subnutrição proteica⁷⁴.

Fortificação ajustada: a ureia sérica (*blood urea nitrogen*, BUN) é doseada periodicamente e o suprimento proteico ajustado à resposta metabólica do RN, no sentido de manter um valor de BUN entre 9 e 14 mg/dL⁶⁷.

Fortificante de leite materno atualmente comercializado em Portugal: Aptamil FMS® (Milupa Danone), em pó, reconstituição recomendada 1,1 g (uma colher-medida) em 25 mL de LH, o que acrescenta, a cada 100 mL de LH, 15 kcal, proteína hidrolisada 1,1 g, HC 2,7 g, minerais, vitaminas e oligoelementos.

Suplementação proteica do LH

Pressuposto: Sabendo-se que a densidade proteica do LM pré-termo, após três semanas de lactação é semelhante à do LM de termo, de 0,9 - 1,2 g/100 mL^{15,41}, assume-se que o LH fortificado tenha uma densidade proteica de 3,1 g/100 kcal, valor inferior ao recomendado pela ESPGHAN para RN pré-termo (Tabela 1)¹². Num estudo em RN < 31 semanas de gestação, a utilização de um fortificante do LH com densidade proteica mais elevada melhorou o crescimento⁷⁵ sem perturbação metabólica. Estudo idêntico em RN pré-termo LIG revelou resultados similares⁷⁶.

O crescimento de RN muito pré-termo é muitas vezes deficitário, mesmo quando nutrido com LH fortificado pelo método da fortificação padrão, como atrás referido. Neste caso, pode aumentar-se o suprimento proteico por adição de suplemento modular de proteína ao LH fortificado^{75,77}. A melhor atitude será prevenir o défice de crescimento por este método. Sugere-se que se analise o teor proteico do LH (necessário dispor de um analisador de LH), ou que se determine regularmente o BUN. Uma baixa densidade proteica do LH e/ou níveis de BUN < 9 - 14 mg/dL (à semelhança dos métodos das fortificações alvo e ajustada⁶⁷), serão critério para adicionar suplemento modular de proteína ao

LH fortificado, suprimindo especificamente o que está em défice, em alternativa a aumentar a concentração do fortificante multicomponente.

Suplemento modular proteico atualmente comercializado em Portugal: Aptamil Suplemento Proteico® (Milupa Danone), específico para RN pré-termo, contendo, por 100 g, proteína hidrolisada 82,1 g, HC 2,2 g, Ca 524 mg, P 516 mg, Na 33,7 mEq e potássio 34,5 mEq.

3.6.5. Fórmulas para pré-termo (Tabelas 2 e 3)

Vantagens das FPT: na indisponibilidade completa ou parcial de LH, existem fórmulas adequadas para a nutrição de RN pré-termo¹³. Estas, em relação às fórmulas para lactente de termo, são mais adequadas às necessidades do RN pré-termo em crescimento, por conterem maior densidade energética e proteica, P:E, proporção de polímeros de glicose em relação à lactose, proporção de triglicéridos de cadeia média, concentração de LCPUFA e vitamina E, concentração de Na, Ca, P, vitaminas e oligoelementos⁴⁴. A sua composição proporciona também melhor capacidade digestiva no sistema digestivo imaturo^{13,21}.

Tipo de FPT: a nível hospitalar, é preferível usar fórmulas para pré-termo sob forma líquida, relativamente às apresentações em pó, por reduzir os riscos relacionados com erros de reconstituição e contaminação bacteriana, sabendo-se que as fórmulas lácteas industriais não são estéreis¹³.

A revisão recente das fórmulas infantis comercializadas em Portugal inclui as FPT⁷⁸.

Na Tabela 4 é apresentada parte da composição das FPT atualmente comercializadas em Portugal.

3.7. Situações particulares

Presença de cateter na artéria umbilical

Em teoria, a presença de cateter na aorta pode alterar o fluxo sanguíneo intestinal e aumentar o risco de isquemia²⁶. No entanto, vários estudos sugerem não haver associação entre a ECN e a administração de nutrição entérica na presença de cateter na artéria umbilical, especialmente quando se trata de nutrição trófica⁷⁹.

Canal arterial patente

O canal arterial hemodinamicamente significativo e seu tratamento com indometacina reduzem o fluxo sanguíneo mesentérico, com risco de alterar a função intestinal e associar-se a translocação bacteriana pela mucosa intestinal⁸⁰.

Os ensaios realizados para avaliar a associação entre canal arterial patente tratado medicamente e a ECN têm tido resultados controversos^{81,82}. Perante essa controvérsia, a maioria das unidades prefere suspender a nutrição

entérica enquanto o RN tem canal arterial hemodinamicamente significativo⁸³. Um estudo observacional mostrou que a presença de canal arterial hemodinamicamente significativo leva a atrasar a passagem à nutrição entérica exclusiva, especialmente em RN < 29 semanas, sobretudo se associado a sépsis⁸⁰. Um ensaio em RN muito pré-termo sugere que ocorre passagem mais rápida à nutrição entérica exclusiva quando se administra nutrição trófica durante o tratamento com indometacina ou ibuprofeno, em comparação com a pausa alimentar⁸⁴.

Transfusão de concentrado de eritrócitos

A transfusão de concentrado de eritrócitos é um fator de risco independente de ECN em RN pré-termo^{85,86}. A etiopatogénese relaciona-se com um insuficiente aporte de oxigénio por anemia e lesão por reperfusão, associado a mecanismos imunológicos, aumento da viscosidade sanguínea, diminuição do fluxo na artéria mesentérica superior e reação imunológica à exposição a mediadores ativos^{17,86}.

Um estudo caso-controlo mostrou que RN que receberam nutrição entérica nas 48 horas prévias à transfusão têm uma predisposição oito vezes superior para desenvolver ECN do que os que não se submeteram a este procedimento⁸⁵. No entanto, uma metanálise incluindo 12 estudos não conseguiu demonstrar uma relação causal, provavelmente pela coexistência de outros fatores predisponentes⁸⁷.

Não é conhecido se o risco de ECN está relacionado com a nutrição entérica administrada antes, durante ou após a transfusão¹⁷. Muitas unidades optam por suspender a nutrição entérica durante a transfusão de concentrado de eritrócitos^{17,86}.

Restrição de crescimento intrauterino

Alguns autores sugerem que na RCIU muito grave, especialmente se associada a prematuridade extrema, alterações de fluxo na artéria umbilical e instabilidade hemodinâmica necessitando inotrópicos, seja adiado o início de nutrição entérica¹⁵.

A este respeito, há estudos com resultados pouco concordantes. Um ensaio mostrou que em RN com < 35 semanas de gestação, LIG e com fluxometria pré-natal anormal na artéria umbilical, a introdução precoce (20 - 48 horas pós-parto) de nutrição entérica *versus* tardia (120 - 144 horas pós-parto), não aumentou o risco de ECN e favoreceu a passagem mais rápida à nutrição entérica exclusiva¹⁸. Outro ensaio, pelo contrário, mostrou que RN mais imaturos (< 29 semanas), também LIG e com fluxometria pré-natal anormal na artéria umbilical, toleraram pior o início da nutrição entérica, sugerindo um avanço mais lento pelo risco de ECN²⁴.

Tabela 3. Composição das fórmulas para pré-termo atualmente comercializadas em Portugal. Composição por 100 mL, quer nas formas líquidas, quer em pó seguindo a reconstituição recomendada (cerca de uma medida rasa por 30 mL de água)

Marca	Aptamil Prematil*	Miltina 0**	Miltina 0 VLB*†	Pre Nan Stage 1*
Fabricante	Milupa Danone	Humana	Humana	Nestlé
Apresentação	Líquido e pó	Líquido e pó	Líquido	Líquido
Concentração reconstituído (g/100 mL)	16,9	13,4	-	-
Composição por 100 mL				
Energia (kcal)	80	77	83	80
Proteína (g)	2,6	2,1	3,0	2,88
P:E	3,25	2,7	3,6	3,6
HC (g)	8,4	7,8	8,8	8,41
Lípidos (g)	3,9	4,0	3,9	4,0
Ca (mg)	100	100	105	116
P (mg)	56	60	61	77
Ca:P	1,78	1,66	1,7	1,5
Na (mEq)	3,0	1,4	2,3	2,2

Ca, cálcio; Ca:P, relação cálcio:fósforo; HC, hidratos de carbono; Na, sódio; P, fósforo; P:E, relação proteína:energia. Indicado em RN com: * > 1500 g e † < 1500 g.

Enterocolite necrosante

A pausa alimentar faz parte da terapêutica conservadora na ECN, geralmente com uma duração de uma a três semanas¹³. Após este período, havendo melhoria, a nutrição entérica é iniciada gradualmente, de preferência com LH, ou com fórmula extensamente hidrolisada; em caso de intolerância a esta, existe a alternativa de fórmula à base de aminoácidos¹³.

Esta prática foi questionada num estudo retrospectivo, que mostrou que na ECN (estadio II de Bell), a pausa alimentar inferior a cinco dias *versus* superior a cinco dias, associou-se menor morbidade e a menor frequência de sépsis relacionada com cateter central⁸⁶.

Doença pulmonar crónica e cardiopatia congénita

Na doença pulmonar crónica e na cardiopatia congénita congestiva está recomendada a restrição de líquidos na ordem de 120 - 140 mL/kg/dia^{11,13}. Em tão pouco líquido torna-se muito difícil providenciar o suprimento adequado de energia e nutrientes, mesmo utilizando LH fortificado e fórmulas para pré-termo, cuja densidade energética é de cerca de 80 kcal/100 mL. Não dispondo de fórmulas com maior densidade energética e de macronutrientes⁷⁸, há autores que optam por suplementar as fórmulas com suplementos de polímeros de glicose e de triglicéridos de cadeia média⁸⁹. Com este tipo de manipulação de fórmulas para pré-termo, concebidas para garantir um determinado equilíbrio dos componentes, é necessário ter em conta o risco de hiperosmolalidade e o desequilíbrio P:E⁹⁰. Recentemente, foram comercializados suplementos modulares de proteína⁷⁷ que poderão trazer vantagens nestes casos.

Síndrome de intestino curto

A síndrome do intestino curto resulta de ressecção intestinal por ECN ou por anomalia congénita do tubo digestivo^{9,91}. Por vezes, o intestino restante não é anatomicamente curto, mas comporta-se como tal⁹¹. A preservação da válvula ileocecal, entre outras vantagens, promove a absorção de nutrientes no íleo adjacente^{9,92}. Não há consenso sobre a estratégia ideal da nutrição entérica na síndrome do intestino curto⁹¹.

Após cirurgia, a nutrição entérica é melhor tolerada se for administrada por débito contínuo, maximizando o contacto com a mucosa e a absorção de nutrientes no intestino comprometido anatómica e funcionalmente^{13,91}. O volume administrado inicialmente deve ser pequeno e o aumento muito gradual, em função de sinais de má-absorção que possam surgir, como dejeções muito líquidas e abundantes associadas a perda de peso ou evolução ponderal insuficiente e a eritema peri-estoma^{91,93}.

O tipo de leite / fórmula láctea mais indicado não é consensual. O LH oferece vantagens tróficas, não obstante requerer o mínimo de capacidades digestiva e de absorção, que podem estar comprometidas no intestino ultra-curto⁹³. Como alternativa, são usadas fórmulas extensamente hidrolisadas ou semi-elementares; em caso de intolerância a estas, recorre-se a fórmulas à base de aminoácidos livres^{91,93}.

Quando a má absorção, depende do volume administrado, uma das estratégias consiste em aumentar a concentração da fórmula, mantendo o volume. Atingida a concentração recomendada pelo fabricante, pode ainda aumentar-se a densidade de energia e nutrientes recorrendo a suplementos modulares⁹¹. Neste caso, o aumento da osmolalidade é um dos riscos principais⁹⁴, sendo sugerido que na síndrome do intestino curto o limite de tolerância é de apenas 310 mOsm/kg⁹³.

É preciso ter em atenção que o reinício da nutrição entérica associa-se geralmente a hipersecreção gástrica, podendo ser necessário administrar inibidores da secreção ácida⁹¹. Enquanto não está indicado o início de alimentação por via oral, é importante ir estimulando a sucção não nutritiva⁹¹.

No caso particular da gastrosqu岸is, a nutrição trófica iniciada aos cinco dias após reconstrução cirúrgica, associou-se à passagem mais rápida para a nutrição entérica exclusiva e à menor incidência de sépsis nosocomial⁹⁵.

A revisão recente das fórmulas infantis comercializadas em Portugal inclui as extensamente hidrolisadas, semi-elementares e à base de aminoácidos livres⁷⁸.

Actualmente, não há fórmulas testadas para pré-termo semi-elementares, o que seria vantajoso em crianças nascidas pré-termo sujeitas a extensa ressecção do intestino⁹¹. A fórmula comercializada em Portugal que mais se aproxima é o Infantrini Peptisorb® (Nutricia Danone), sob forma líquida com proteína extensamente hidrolisada e elevado teor energético, tendo, por 100 mL, 100 kcal, proteína 2,6 g, HC 10,3 g, lípidos 5,4 g, Ca 80 mg, P 40 mg e Na 1,4 mEq.

4. ALIMENTAÇÃO APÓS ALTA (Tabelas 4 e 5)

A ESPGHAN emitiu um parecer sobre a alimentação após alta de crianças nascidas pré-termo⁹⁶.

Na Europa, a taxa de amamentação de crianças nascidas muito pré-termo, no momento da alta, é baixa⁹⁷. Por isso, a amamentação deve ser mais promovida e preferida no momento da alta, pois associa-se a melhor prognóstico no neurodesenvolvimento, mesmo que associada a evolução ponderal não ideal⁹⁸.

Quando a amamentação é insuficiente ou indisponível, existem comercializadas “fórmulas para após alta” para crianças nascidas pré-termo (*postdischarge for-*

mulas, PDF), enriquecidas em energia, macronutrientes e micronutrientes, com concentrações que se situam entre as fórmulas para pré-termo e as fórmulas para lactente (de termo). Estas fórmulas suprem a médio prazo as necessidades de crianças nascidas pré-termo em crescimento^{13,27,96}. Um ensaio recente, com medição da composição corporal, mostrou que lactentes nascidos pré-termo alimentados com “fórmula para após alta” (*versus* fórmula para lactente), desde a alta e até aos 6 meses de idade pós-menstrual, têm melhor crescimento associado a incremento de massa isenta de gordura e melhor perímetro cefálico⁹⁹.

De acordo com a sugestão da ESPGHAN⁹⁶, no momento de alta:

- Se a criança tiver nascido com peso adequado à idade de gestação e estiver exclusivamente amamentada ou alimentada com LH fortificado, deve ter alta exclusivamente amamentada, vigiando-se regularmente o crescimento¹⁰⁰, anemia e sinais de osteopenia⁹⁶. Este é o cenário mais frequente¹³. Se a amamentação exclusiva vier a mostrar-se insuficiente, deve passar a alimentação mista ou exclusiva com “fórmula para após alta”. Atingidas as 40 a 52 semanas de idade pós-menstrual, deve optar-se por fórmula para lactente (de termo) enriquecida com LCPUFA⁹⁶.

Tabela 4. Alimentação após alta da unidade de neonatologia

Durante o internamento	No momento da alta	A médio / longo prazo	GR	NE
Nascido com peso adequado à idade de gestação, com amamentação exclusiva ou LH fortificado	Amamentação exclusiva	Se a amamentação exclusiva se tornar insuficiente, substituir por alimentação mista ou exclusivamente com “fórmula para após alta”. Neste caso, atingidas as 40 a 52 semanas pós-menstruais, mudar para fórmula para lactente suplementada com LCPUFA	B	2
Nascido LIG e/ou com crescimento insuficiente	LH fortificado e/ou com “fórmula para após alta”	Assim que recupere o crescimento, substituir por fórmula para lactente suplementada com LCPUFA	B	2

GR, grau de recomendação (ordem decrescente de consistência: A, B ou C)⁷; LCPUFA, ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa; LH, leite humano; LIG, leve para a idade de gestação; NE, nível de evidência (por ordem decrescente: 1, 2 ou 3)⁷.

Tabela 5. Composição das “fórmulas para após alta” para pré-termo atualmente comercializadas em Portugal. Composição por 100 mL quer nas formas líquidas, quer em pó seguindo a reconstituição recomendada (cerca de uma medida rasa por 30 mL de água)

Marca	Aptamil PDF®	Pre Nan Stage 2 - PDF®
Fabricante	Milupa Danone	Nestlé
Apresentação	Líquido e pó	Pó
Concentração reconstituído (g/100 mL)	15,3	14,4
Composição por 100 mL		
Energia (kcal)	75	73
Proteína (g)	2,0	2,0
P:E	2,66	2,7
HC (g)	7,5	7,7
Lípidos (g)	4	3,8
Ca (mg)	87	80
P (mg)	47	48
Ca:P	1,85	1,66
Na (mEq)	1,2	1,6

Ca, cálcio; Ca:P, relação cálcio:fósforo; HC, hidratos de carbono; Na, sódio; P, fósforo; P:E, relação proteína:energia.

- Se a criança tiver nascido LIG e/ou mantiver crescimento deficitário durante o internamento¹⁰⁰, deve ter alta alimentada com LH fortificado e/ou com “fórmula para após alta”⁹⁶. Assim que recupere o crescimento, deve passar a ser alimentada com fórmula para lactente (de termo) enriquecida com LCPUFA⁹⁶. Uma metanálise recente, porém, não foi conclusiva relativamente às vantagens após a alta do LH fortificado em comparação com a amamentação exclusiva¹⁰¹. Além disso, os fortificantes do LH não são geralmente comercializados ao público, pelo risco de toxicidade ao exceder-se o suprimento de certos nutrientes¹⁰².

A revisão recente das fórmulas infantis comercializadas em Portugal inclui as “fórmulas para após alta” para pré-termo e as fórmulas para lactente enriquecidas com LCPUFAs⁷⁸.

Na Tabela 5 é apresentada parte da composição das

fórmulas para após alta comercializadas atualmente em Portugal.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

CORRESPONDÊNCIA

Prof. Dr. Luís Pereira da Silva
l.pereira.silva@netcabo.pt

Recebido: 19/07/2014

Aceite: 15/08/2014

REFERÊNCIAS

- Gomes A. Nutrição entérica do recém-nascido prétermo. Seção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria. *Consensos Nacionais em Neonatologia*. Coimbra, 2004;109-112.
- Klingenberg C, Embleton ND, Jacobs SE, O’Connell LA, Kuschel CA. Enteral feeding practices in very preterm infants: an international survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F56-F61.
- Cormack B, Sinn J, Lui K, Tudehope D. Australasian neonatal intensive care enteral nutrition survey: implications for practice. *J Paediatr Child Health* 2013;49:E340-E347.
- Hanson C, Sundermeier J, Dugick L, Lyden E, Anderson-Berry AL. Implementation, process, and outcomes of nutrition best practices for infants <1500g. *Nutr Clin Pract* 2011;26:614-624.
- Butler TJ, Szekely LJ, Grow JL. A standardized nutrition approach for very low birth weight neonates improves outcomes, reduces cost and is not associated with increased rates of necrotizing enterocolitis, sepsis or mortality. *J Perinatol* 2013;33:851-857.
- Loomis T, Byham-Gray L, Ziegler J, Parrott JS. The impact of standardized feeding guidelines on enteral nutrition administration, growth outcomes, metabolic bone disease and cholestasis in a neonatal intensive care unit. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:93-98.
- Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician* 2004;69:548-556.
- Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab* 2011;58:8-18.
- Ditzenberger G. Nutritional support for premature infants in the neonatal intensive care unit. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2014;26:181-198.
- Berseth CL, Uauy R. Symposium summary: looking back

- and looking forward. *J Pediatr* 2013;162:S115-S116.
- Tudehope D, Fewtrell M, Kashyap S, Udaeta E. Nutritional needs of the micropreterm infant. *J Pediatr* 2013;162:S72-S80.
- Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:85-91.
- Groh-Wargo S, Sapsford A. Enteral nutrition support of the preterm infant in the neonatal intensive care unit. *Nutr Clin Pract* 2009;24:363-376.
- SIFT Investigators Group. Early enteral feeding strategies for very preterm infants: current evidence from Cochrane reviews. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98:F470-F472.
- King C. What’s new in enterally feeding the preterm infant? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:F304-F308.
- Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, Potemkin AK, Mitchell PD, Nedder AP, et al., American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. clinical guidelines: Nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36:506-523.
- Parker LA, Neu J, Torrazza RM, Li Y. Scientifically based strategies for enteral feeding in premature infants. *NeoReviews* 2013;14:e350-e359.
- Leaf A, Dorling J, Kempley S, McCormick K, Mannix P, Linsell L, et al., Abnormal Doppler Enteral Prescription Trial Collaborative Group. Early or delayed enteral feeding for preterm growth-restricted infants: a randomized trial. *Pediatrics* 2012;129:e1260-e1268.
- Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3:CD000504. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000504.pub4>
- Hamilton E, Massey C, Ross J, Taylor S. Early enteral feeding

- in very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 2014;90:227-230.
21. Fanaro S. Feeding intolerance in the preterm infant. *Early Hum Dev* 2013;89 Suppl 2:S13-S20.
22. Edmond K, Bahl R. *Optimal feeding of low-birth-weight infants. Technical review*. Geneva: World Health Organization; 2006.
23. Bahl R, Casanovas C, Daelmans B, Lincetto O, Mari J, Martinez J, et al.. *Guidelines on optimal feeding of low birth-weight infants in low- and middle-income countries*. Geneva: World Health Organization; 2011.
24. Kempley S, Gupta N, Linsell L, Dorling J, McCormick K, Manix P, et al., ADEPT Trial Collaborative Group. Feeding infants below 29 weeks' gestation with abnormal antenatal Doppler: analysis from a randomised trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99:F6-F11.
25. Chen AC, Chung MY, Chang JH, Lin HC. Pathogenesis implication for necrotizing enterocolitis prevention in preterm very-low-birth-weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:7-11.
26. Uhing MR, Das UG. Optimizing growth in the preterm infant. *Clin Perinatol* 2009;36:165-176.
27. Morgan JA, Young L, McCormick FM, McGuire W. Promoting growth for preterm infants following hospital discharge. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F295-F298.
28. Kasivajjala H, Maheshwari A. Pathophysiology and current management of necrotizing enterocolitis. *Indian J Pediatr* 2014;81:489-497.
29. Premji SS, Chessell L. Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1500 grams. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11:CD001819. [http://dx.doi.org/ 10.1002/14651858.CD001819.pub2](http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001819.pub2)
30. Dani C, Pratesi S, Barp J. Continuous milk feeding versus intermittent bolus feeding in preterm infants. *Early Hum Dev* 2013;89:S11-S12.
31. Rogers SP, Hicks PD, Hamzo M, Veit LE, Abrams SA. Continuous feedings of fortified human milk lead to nutrient losses of fat, calcium and phosphorous. *Nutrients* 2010;2:230-240.
32. Henderson G, Craig S, Brocklehurst P, McGuire W. Enteral feeding regimens and necrotising enterocolitis in preterm infants: a multicentre case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F120-F123.
33. Karagol BS, Zenciroglu A, Okumus N, Polin RA. Randomized controlled trial of slow vs rapid enteral feeding advancements on the clinical outcomes of preterm infants with birth weight 750-1250g. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37:223-228.
34. Mihatsch WA, von Schoenaich P, Fahnenstich H, Dehne N, Ebbecke H, Plath C, et al. The significance of gastric residuals in the early enteral feeding advancement of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2002;109:457-459.
35. Moore TA, Wilson ME. Feeding intolerance: a concept analysis. *Adv Neonatal Care* 2011;11:149-154.
36. Senterre T. Practice of enteral nutrition in very low birth weight and extremely low birth weight infants. *World Rev Nutr Diet* 2014;110:201-214.
37. Maayan-Metzger A, Ghanem N, Mazkereth R, Kuint J. Characteristics of neonates with isolated rectal bleeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F68-F70.
38. Oulmaati A, Hays S, Ben Said M, Maucourt-Boulch D, Jordan I, Picaud JC. Risk factors of mild rectal bleeding in very low birth weight infants: a case control study. *BMC Pediatr* 2013;13:196. [http://dx.doi.org/ 10.1186/1471-2431-13-196](http://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-13-196)
39. Arslanoglu S, Ziegler EE, Moro GE; World Association of Perinatal Medicine Working Group on Nutrition. Donor human milk in preterm infant feeding: evidence and recommendations. *J Perinat Med* 2010;38:347-351.
40. Ahrabi AF, Schanler RJ. Human milk is the only milk for premies in the NICU! *Early Hum Dev* 2013;89:S51-S53.
41. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition. Nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin N Am* 2013;60:49-74.
42. Jakaitis BM, Denning PW. Human breast milk and the gastrointestinal innate immune system. *Clin Perinatol* 2014;41:423-435.
43. Nyqvist KH, Häggkvist AP, Hansen MN, Kylberg E, Frandsen AL, Maastrup R, et al., Baby-Friendly Hospital Initiative Expert Group. Expansion of the baby-friendly hospital initiative ten steps to successful breastfeeding into neonatal intensive care: expert group recommendations. *J Hum Lact* 2013;29:300-309.
44. Klein CJ. Nutrient requirements for preterm infant formulas. *J Nutr* 2002;132:1395S-577S.
45. Bhatia J. Human milk and the premature infant. *Ann Nutr Metab* 2013;62:8-14.
46. Torrazza RM, Ukhanova M, Wang X, Sharma R, Hudak ML, Neu J, et al. Intestinal microbial ecology and environmental factors affecting necrotizing enterocolitis. *PLoS One* 2013;8:e83304. [http://dx.doi.org/ 10.1371/journal.pone.0083304](http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0083304)
47. Meier PP, Bode L. Health, nutrition, and cost outcomes of human milk feedings for very low birthweight infants. *Adv Nutr* 2013;4:670-671.
48. Lu P, Sodhi CP, Hackam DJ. Toll-like receptor regulation of intestinal development and inflammation in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pathophysiology* 2014;21:81-93.
49. Cetin I, Assandro P, Massari M, Sagone A, Gennaretti R, Donzelli G, et al. Breastfeeding during pregnancy: position paper of the Italian Society of Perinatal Medicine and the Task Force on Breastfeeding, Ministry of Health, Italy. *J Hum Lact* 2014;30:20-27.
50. Gephart SM, Weller M. Colostrum as oral immune therapy to promote neonatal health. *Adv Neonatal Care* 2014;14:44-51.
51. Walker A. Breast milk as the gold standard for protective nutrients. *J Pediatr* 2010;156:S3-S7.
52. Tudehope DI. Human milk and the nutritional needs of preterm infants. *J Pediatr* 2013;162:S17-S25.
53. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Preterm infants fed fortified human milk receive less protein than they need. *J Perinatol* 2009;29:489-492.
54. Schanler RJ. Outcomes of human milk-fed premature infants. *Semin Perinatol* 2011;35:29-33.
55. Bertino E, Giuliani F, Baricco M, Di Nicola P, Peila C, Vas-

- sia C, *et al.* Benefits of donor milk in the feeding of preterm infants. *Early Hum Dev* 2013;89:S3-S6.
56. Colaizy TT. Donor human milk for preterm infants: what it is, what it can do, and what still needs to be learned. *Clin Perinatol* 2014;41:437-450.
57. Van GM, Cossey V, Fieuws S, Schuermans A. Impact of pasteurization on the antibacterial properties of human milk. *Eur J Pediatr* 2012;171:1231-1237.
58. Chang JC, Chen CH, Fang LJ, Tsai CR, Chang YC, Wang TM. Influence of prolonged storage process, pasteurization, and heat treatment on biologically-active human milk proteins. *Pediatr Neonatol* 2013;54:360-366.
59. Silvestre D, Miranda M, Muriach M, Almansa I, Jareno E, Romero FJ. Antioxidant capacity of human milk: effect of thermal conditions for the pasteurization. *Acta Paediatr* 2008;97:1070-1074.
60. Silvestre D, Ruiz P, Martinez-Costa C, Plaza A, López MC. Effect of pasteurization on the bactericidal capacity of human milk. *J Hum Lact* 2008; 24:371-376.
61. Ley SH, Hanley AJ, Stone D, O'Connor DL. Effects of pasteurization on adiponectin and insulin concentrations in donor human milk. *Pediatr Res* 2011;70:278-281.
62. Permanyer M, Castellote C, Ramirez-Santana C, Audi C, Pérez-Cano J, Castell M, *et al.* Maintenance of breast milk immunoglobulin A after high-pressure processing. *J Dairy Sci* 2010;93:877-883.
63. Chantry CJ, Wiedeman J, Buehring G, Peerson JM, Hayfron K, K'Aluoch O, *et al.* Effect of flash-heat treatment on antimicrobial activity of breastmilk. *Breastfeed Med* 2011;6:111-116.
64. Cristofalo EA, Schanler RJ, Blanco CL, Sullivan S, Trawoeger R, Kiechl-Kohlendorfer U, *et al.* Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants. *J Pediatr* 2013;163:1592-1595.
65. Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD002971. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002971.pub3>
66. Abrams SA, Schanler RJ, Lee ML, Rechtman DJ. Greater mortality and morbidity in extremely preterm infants fed a diet containing cow milk protein products. *Breastfeed Med* 2014;9:281-285.
67. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE, and the World Association of Perinatal Medicine Working Group on Nutrition. Optimization of human milk fortification for preterm infants: new concepts and recommendations. *J Perinat Med* 2010;38:233-238.
68. Moya F, Sisk PM, Walsh KR, Berseth CL. A new liquid human milk fortifier and linear growth in preterm infants. *Pediatrics* 2012;130:e928-e935.
69. Thoene M, Hanson C, Lyden E, Dugick L, Ruybal L, Anderson-Berry A. Comparison of the effect of two human milk fortifiers on clinical outcomes in premature infants. *Nutrients* 2014;6:261-275.
70. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U, *et al.* An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr* 2010;156:562-567.
71. Adamkin DH, Radmacher PG. Fortification of human milk in very low birth weight infants (VLBW <1500 g birth weight). *Clin Perinatol* 2014;41:405-421.
72. Pearson F, Johnson MJ, Leaf AA. Milk osmolality: does it matter? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98:F166-F169.
73. Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD000343.
74. de Halleux V, Rigo J. Variability in human milk composition: benefit of individualized fortification in very-low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr* 2013;98:529S-535S.
75. Miller J, Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Stanford TE, Morris S, *et al.* Effect of increasing protein content of human milk fortifier on growth in preterm infants born at < 31 wk gestation: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012;95:648-655.
76. de Boo HA, Cranendonk A, Kulik W, Harding JE, Lafeber HN. Whole body protein turnover and urea production of preterm small for gestational age infants fed fortified human milk or preterm formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:81-87.
77. Barrus DM, Romano-Keeler J, Carr C, Segebarth K, Claxton B, Walsh WF, *et al.* Impact of enteral protein supplementation in premature infants. *Research and Reports in Neonatology* 2012;2:25-31.
78. Rêgo C, Teles A, Nazareth M, Guerra A. Leites e fórmulas infantis: a realidade portuguesa revisitada em 2012. *Acta Pediatr Port.* 2013;44:S50-S93.
79. Havranek T, Johanboeke P, Madramootoo C, Carver JD. Umbilical artery catheters do not affect intestinal blood flow responses to minimal enteral feedings. *J Perinatol* 2007;27:375-379.
80. Patole SK, Kumaran V, Travadi JN, Brooks JM, Doherty DA. Does patent ductus arteriosus affect feed tolerance in preterm neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F53-F55.
81. Madan JC, Kendrick D, Hagadorn JI, Frantz ID III, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Patent ductus arteriosus therapy: impact on neonatal and 18-month outcome. *Pediatrics* 2009;123:674-681.
82. Mirea L, Sankaran K, Seshia M, Ohlsson A, Allen AC, Aziz K, *et al.*, Canadian Neonatal Network. Treatment of patent ductus arteriosus and neonatal mortality/morbidities: adjustment for treatment selection bias. *J Pediatrics* 2012;161:689-694.
83. Gregory KE, Connolly TC. Enteral feeding practices in the NICU: results from a 2009 Neonatal Enteral Feeding Survey. *Adv Neonatal Care* 2012;12:46-55.
84. Clyman R, Wickremasinghe A, Jhaveri N, Hassinger DC, Attridge JT, Sanocka U, *et al.*, DAFFII Investigators. Enteral feeding during indomethacin and ibuprofen treatment of a patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 2013;163:406-411.
85. Wan-Huen P, Bateman D, Shapiro DM, Parravicini E. Packed red blood cell transfusion is an independent risk factor for necrotizing enterocolitis in premature infants. *J Perinatol* 2013;33:786-790.

86. Markel TA, Engelstad H, Poindexter BB. Predicting disease severity of necrotizing enterocolitis: how to identify infants for future novel therapies. *J Clin Neonatol* 2014;3:1-9.
87. Mohamed A, Shah PS. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: A meta-analysis of observational data. *Pediatrics* 2012;129:529-540.
88. Brotschi B, Baenziger O, Frey B, Bucher HU, Ersch J. Early enteral feeding in conservatively managed stage II necrotizing enterocolitis is associated with a reduced risk of catheter-related sepsis. *J Perinat Med* 2009;37:701-705.
89. Romera G, Figueras J, Rodríguez-Miguélez JM, Ortega J, Jiménez R. Energy intake, metabolic balance and growth in preterm infants fed formulas with different nonprotein energy supplements. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:407-413.
90. Pereira-da-Silva L, Dias MP, Virella D, Moreira AC, Serelha M. Osmolality of preterm formulas supplemented with non-protein energy supplements. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:274-278.
91. Wessel JJ, Kocoshis SA. Nutritional management of infants with short bowel syndrome. *Semin Perinatol* 2007;31:104-111.
92. Gutierrez IM, Kang KH, Jaksic T. Neonatal short bowel syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16:157-163.
93. Goulet O, Ruemmele F, Lacaille F, Colomb V. Irreversible intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:250-269.
94. Pereira-da-Silva L, Pitta-Grós Dias M, Virella D, Serelha M. Osmolality of elemental and semi-elemental formulas supplemented with nonprotein energy supplements. *J Hum Nutr Diet* 2008;21:584-590.
95. Walter-Nicolet E, Rousseau V, Kieffer F, Fusaro F, Bourdaud N, Oucherif S, *et al.* Neonatal outcome of gastroschisis is mainly influenced by nutritional management. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:612-617.
96. ESPGHAN Committee on Nutrition, Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, De Curtis M, Goulet O, Hernell O, *et al.* Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:596-603.
97. Bonet M, Blondel B, Agostino R, Combier E, Maier RF, Cuttini M, *et al.*, MOSAIC research group. Variations in breastfeeding rates for very preterm infants between regions and neonatal units in Europe: results from the MOSAIC cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F450-F452.
98. Rozé JC, Darmaun D, Boquien CY, Flamant C, Picaud JC, Savagner C, *et al.* The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. *BMJ Open* 2012;2:e000834. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-000834>
99. Roggero P, Gianni ML, Amato O, Liotto N, Morlacchi L, Orsi A, *et al.* Growth and fat-free mass gain in preterm infants after discharge: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2012;130:e1215-e1221.
100. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013;13:59. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-13-59>
101. Young L, Embleton ND, McCormick FM, McGuire W. Multinutrient fortification of human breast milk for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD004866. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004866.pub4>
102. Nzegwu NI, Ehrenkranz RA. Post-discharge nutrition and the VLBW infant: to supplement or not supplement?: A review of the current evidence. *Clin Perinatol* 2014;41:463-474.