Nutrição Parentérica Neonatal: Atualização da Recomendação da Sociedade Portuguesa de Neonatologia – 2018

Neonatal Parenteral Nutrition: Update of the Portuguese Neonatal Society Recommendation –- 2018

Luís Pereira-da-Silva[1-3], Susana Pissarra[1,4], Ana Margarida Alexandrino[5], Luísa Malheiro[6], Israel Macedo[3,7], Manuela Cardoso[8], Pedro Vieira da Silva[7,9], Simão Pedro Frutuoso[5], Helga Lau[10], Teresa Soares[11], em representação da Sociedade Portuguesa de Neonatologia.

1 – Comissão de Nutrição da Sociedade Portuguesa de Neonatologia

2 – UCIN, Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central EPE

3 – NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas, Universidade NOVA de Lisboa

4 – UCIN, Centro Hospitalar Universitário de São João EPE, Porto

5 – UCIN, Centro Materno-Infantil do Norte, Centro Hospitalar Universitário do Porto

6 – UCIN, Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães EPE

7 - UCIN, Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central EPE

8 - Unidade de Nutrição, Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central EPE

9 – Unidade de Neonatologia, Hospital Lusíadas, Lisboa

10 - Serviços Farmacêuticos, Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central EPE

11 - Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar Universitário de São João EPE, Porto

Resumo

Os avanços contínuos na nutrição parentérica neonatal motivaram a Sociedade Portuguesa de Neonatologia a proceder a nova atualização da sua recomendação, para apoio da prática clínica. Esta atualização abrange aspetos práticos gerais, como as indicações e as contraindicações, a formulação das misturas, a estimativa da osmolalidade, as vias de administração, a heparinização de cateteres centrais, as condições de armazenamento das soluções, as complicações e o controlo clínico e laboratorial. Particularmente para recém-nascidos muito e extremo pré-termo, são revistos os critérios de prescrição dos macro e micronutrientes, quer usando a prescrição individualizada com preparação em farmácia hospitalar, quer prescrevendo bolsas comerciais prontas a usar disponíveis. São revisitadas as adaptações da nutrição parentérica em situações clínicas particulares.

Palavras-chave: bolsas prontas a usar; nutrição parentérica neonatal; prescrição individualizada; recomendação

Abstract

The continuous advances in neonatal parenteral nutrition motivated the Portuguese Society of Neonatology to update its recommendation in order to support the clinical practice. This update covers general practical aspects, such as indications and contraindications, formulation of admixtures, estimate of osmolality, routes of administration, heparinization of central catheters, storage conditions of solutions, complications, and clinical and laboratorial control. Particularly for very and extremely preterm infants, the criteria for prescription of macro and micronutrients are reviewed, using either individualized prescription with compounding in hospital pharmacy, or available ready-to-use commercial bags. Adaptations of parenteral nutrition to particular clinical conditions are revisited.

Key-words: compounding; neonatal parenteral nutrition; ready-to-use bags; recommendation

Sumário

1. Introdução
2. Indicações
3. Contraindicações e limitações
4. Formulação das misturas
5. Prescrição e preparação individualizada ou bolsas comerciais de composição fixa
6. Estimativa da osmolalidade
7. Vias de administração
8. Heparinização de cateteres
9. Condições de armazenamento e administração
10. Complicações
11. Controlo clínico e laboratorial
12. Prescrição individualizada
    12.1. Líquidos
    12.2. Energia
    12.3. Glicose
    12.4. Aminoácidos
    12.5. Lípidos
    12.6. Sódio
    12.7. Cloro
    12.8. Potássio
    12.9. Cálcio e fósforo
    12.10. Magnésio
    12.11. Vitaminas hidrossolúveis
    12.12. Vitaminas lipossolúveis
    12.13. Oligoelementos
13. Bolsas comerciais prontas a usar
14. Situações Particulares
15. Conclusões

1. Introdução

A Sociedade Portuguesa de Neonatologia emitiu pela primeira vez em 2004 uma recomendação - antes designada "Consenso" - para a nutrição parentérica (NP) neonatal (Pereira-da-Silva et al. 2004). Em 2008, esta recomendação foi revista (Pereira-da-Silva et al. 2008), norteada por orientações contemporâneas de reconhecidas sociedades científicas (Mirtallo 2004, Koletzko 2005). Dez anos decorridos, os importantes avanços nesta área motivam nova atualização para apoio da prática clínica. Uma das novidades foi a recente disponibilidade em Portugal de bolsas comerciais de NP neonatal prontas a usar.

De salientar que as recomendações revistas em 2008 (Pereira-da-Silva et al. 2008) refletiram-se numa assinalável adesão dos neonatologistas e consequente melhoria da prática clínica. Um inquérito sobre as práticas de prescrição, respondido por 72% dos coordenadores de unidades neonatais portuguesas, revelou que 83% das unidades seguiam as recomendações nacionais, 87% iniciavam aminoácidos no primeiro dia pós-natal e 95% iniciavam lípidos nos primeiros três dias pós-natais (Neves AP 2014). Esta eficiência foi superior à reportada numa revisão sistemática contemporânea, que incluiu quatro inquéritos europeus e dois norte-americanos, em que apenas 24-54% das unidades iniciavam aminoácidos no primeiro dia pós-natal e 46-94% iniciavam lípidos nos primeiros três dias pós-natais (Lapillonne 2013). Talvez por não haver em Portugal recomendações sobre a preparação, tais como as de prescrição, foram detetados pontos débeis (*eg*, controlo de qualidade) noutro inquérito nacional contemporâneo feito aos responsáveis pela preparação de NP neonatal (Neves NH 2014).

Muito recentemente foi publicada a recomendação conjunta de quatro sociedades - European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN), European Society of Paediatric Research (ESPR) e Chinese Society of Parenteral and Enteral Nutrition (CSPEN), sobre NP neonatal, pediátrica e na adolescência (Mihatsch, Shamir ESPGHAN 2018).

Nesta atualização da recomendação nacional sobre NP neonatal, são revistos aspetos práticos gerais, como as indicações e contraindicações, a formulação das misturas, a

estimativa da osmolalidade, as vias de administração, a heparinização de cateteres centrais, as condições de armazenamento das soluções, as complicações e o controlo clínico e laboratorial. Particularmente para recém-nascidos muito e extremo pré-termo, são revistos os critérios de prescrição dos macro e micronutrientes, quer usando a prescrição individualizada com preparação em farmácia hospitalar, quer bolsas comerciais de composição fixa prontas a usar. São revisitadas as adaptações da NP em situações clínicas particulares.

São atribuídos graus de recomendação (GR) e níveis de evidência (NE) conferidos nas atuais recomendações da ESPGHAN (Mihatsch, Shamir ESPGHAN 2018), transcritos no Anexo I.

O Anexo II contém uma tabela para consulta rápida na prescrição de NP em recém-nascidos pré-termo.

2. Indicações

A NP está indicada sempre que não seja possível estabelecer uma nutrição entérica suficiente por período prolongado, nomeadamente nas seguintes situações (Kempley 2014, Alves 2016):

- Prematuridade (nomeadamente <32 semanas);
- Anomalias *major* do aparelho gastrointestinal ou que se reflitam no seu funcionamento, *eg*, atrésia do esófago, atrésia intestinal, gastrosquisis e hérnia diafragmática;
- Doenças que atinjam gravemente o tubo digestivo, *eg*, enterocolite necrosante e síndroma do intestino curto;
- Recém-nascidos muito pré-termo com restrição de crescimento intrauterino e alteração no Doppler;
- Asfixia perinatal grave;
- Cardiopatia congénita com compromisso da perfusão visceral e no pós-operatório precoce de cirurgia cardíaca.

3. Contraindicações e limitações

A NP não deve ser utilizada nas seguintes situações (Thureen 2005):

- Desidratação
- Acidose metabólica mantida
- Desequilíbrios hidroeletrolíticos e metabólicos persistentes, *eg*, acidose metabólica e alterações da natremia, calémia, glicémia e calcémia
- Insuficiência renal aguda
- Insuficiência hepática aguda
- Os oligoelementos devem ser reduzidos ou suspensos na insuficiência renal, na insuficiência hepática e na colestase (secção 12.13)

Em grande parte das situações associadas a *stress* (*eg*, cirurgia, sépsis), não está preconizado interromper a NP, mas sim proceder a ajustes individuais (Reynolds 2008, Lapillonne_ESPGHAN 2018).

4. Formulação das misturas

Geralmente são usadas misturas binárias de NP, isto é, duas misturas separadas, respetivamente uma solução hidroeletrolítica contendo glicose, aminoácidos, eletrólitos, vitaminas e oligoelementos e outra emulsão de lípidos e vitaminas lipossolúveis e porventura também hidrossolúveis (Boullata 2014, Blackmer 2015).

Por motivos económicos e de conveniência, há autores que propõem que as misturas preparadas em farmácia hospitalar sejam incluídas numa só bolsa (designada por mistura ternária ou "três-em-um"). Esta estratégia tem o inconveniente de poder alterar a estabilidade dos componentes e levar á sua precipitação não detetável, originar microêmbolos e aumentar a dimensão dos glóbulos de lípidos (Boullata 2014, Blackmer 2015).

5. Prescrição e preparação individualizadas ou bolsas de composição fixa

A prescrição de NP deve ser feita seguindo um método seguro, de modo a diminuir os erros (Pedrón Giner 2017). Na grande maioria das unidades neonatais portuguesas, a NP é prescrita com auxílio de suporte informático (Neves AP 2014), procedimento que melhora a eficiência da prescrição, reduz erros de prescrição e poupa muitos cálculos aos prescritores e preparadores (Riskin_ESPGHAN 2018).

A preparação da NP deve ser centralizada em farmácia hospitalar, para garantir as condições de assepsia e validar a compatibilidade, estabilidade e adequação dos suprimentos prescritos (Pedrón Giner 2017).

Muitas unidades portuguesas utilizam misturas de composição fixa preparadas em farmácia hospitalar, contendo glicose, cálcio e aminoácidos, com intuito de não privar deste último macronutriente os recém-nascidos internados ao fim-de-semana, quando não há possibilidade de preparar NP individualizada (Neves 2014).

Recentemente, foram comercializadas bolsas comerciais de NP neonatal com composição fixa e prontas a usar, com estabilidade garantida dos nutrientes (Riskin ESPGHAN 2018). Estas são abordadas adiante (secção 13) com detalhe.

Também recentemente foi autorizada pelo INFARMED a distribuição no mercado nacional de bolsas comerciais de NP neonatal (B Braun®) preparadas em unidade fabril em Espanha seguindo a prescrição individualizada.

A prescrição e preparação individualizadas em farmácia hospitalar deve ser preferida em recém-nascidos muito e extremo pré-termo com risco de desequilíbrios metabólicos, tais como hipo- e hiperglicemia, hipo- e hipernatremia e hipo- e hipercalemia (Riskin ESPGHAN 2018).

Nas bolsas de NP apenas se pode aditivar fármacos compatíveis com os componentes da NP e que não alterem a estabilidade da solução (Pedrón Giner 2017). Do mesmo modo, apenas se recomenda a administração de fármacos em sistema Y quando há estudos de compatibilidade (Pedrón Giner 2017).

6. Estimativa da osmolalidade

Ao serem prescritos por NP os nutrientes nas doses recomendadas (Patel 2017), a osmolalidade das soluções de NP neonatal rapidamente excede 900 mOsm/Kg (Pereira-da-Silva 2004).

A osmolalidade é expressa em mOsm/Kg de água (solvente) e a osmolaridade em mOsm/L de solução (soluto + solvente). Sendo a osmolalidade obtida por medição e a osmolaridade por cálculo (Gura 2009, de Sousa 2009), foi validada por osmometria uma equação simples para estimativa da osmolalidade de soluções de NP neonatal, baseada nas concentrações dos quatro componentes mais influentes: glicose,

aminoácidos, fósforo e sódio; as concentrações de glicose e aminoácidos são expressas em g/L, a de fósforo em mg/L e a de sódio em mEq/L (Pereira-da-Silva 2004): Osmolaridade (mOsm/L) = (aminoácidos x 8) + (glicose x 7) + (sódio x 2) + (fósforo x 0,2) – 50; equação equivalente foi disponibilizada com as concentrações molares de azoto, glicose, sódio e fósforo. A referida equação pode ser incorporada em folha de cálculo e em programas informáticos e mostrou boa correlação com equações propostas pela American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) (Zanuy 2015), tendo sido sugerida por vários autores (Valentine 2007, Gura 2009, Velaphi 2011, ElHassan 2011). Estando descrito que em concentrações elevadas a osmolaridade subestima a osmolalidade (Borenstein 2018), foram ulteriormente propostos equações e algoritmos que alegadamente estimam mais rigorosamente a osmolalidade de soluções de NP neonatal (de Sousa 2009, Borenstein 2018), incluindo um programa comercializado (Borenstein 2018).

7. Vias de administração

Na NP binária, a solução hidroeletrolítica com aminoácidos é geralmente perfundida utilizando linha individual, à qual se liga a perfusão lipídica por conexão em Y, o mais próximo do local de venopunção ou da inserção de cateter (Mirtallho 2004).

A opção de administrar NP por via periférica ou por via central depende de vários fatores, como a duração prevista da NP e a osmolalidade da solução e da facilidade de acesso de uma via central. (Mirtallho 2004, Boullata 2014).

7.1. Periférica

- Indicações: quando é prevista NP <2 semanas, existem bons acessos periféricos e bom estado nutricional. Limitações: venopunções frequentes, suprimento insuficiente de energia e nutrientes, dado que soluções com teor adequado de nutrientes facilmente excedem 900 mOsm/Kg na solução final (Pereira-da-Silva 2004, Cies 2013, Hartman ESPGHAN 2018).

7.2. Central

- Indicações: quando é prevista NP por período prolongado, >900 mOsm/Kg ou concentração de glicose >12,5 g/dl na solução final (Gura 2009, Boullata 2014, Patel 2017). Limitações: impedimento de inserção de cateter, nomeadamente na fase aguda

de infeção. Mesmo por via central, na solução final a osmolalidade não deve exceder 1700 mOsm/Kg ou 15 g/dl de glicose (Boullata 2014, Admkin 2014).

- Tipos de cateter (Jackson 2004, Shahid 2014, Duesing 2016, Kolacek ESPGHAN 2018): 1) Venoso central, de inserção percutânea periférica (epicutâneo-cava); ou venoso de inserção percutânea central (*eg*, na veia subclávia, tipo Arrow®) – se previsão de NP <2-3 semanas; 2) Venoso central, com túnel (*eg*, tipo *Broviac*®) – se previsão de NP >2-3 semanas; Vasos umbilicais: Veia (extremidade do cateter idealmente à entrada da aurícula direita), especialmente em RN <1000 g, utilização por curto prazo (<5 dias) e via periférica não disponível; Artéria, apenas se não houver outra alternativa e a utilização for muito temporária (<48 h).

Em cateteres com mais do que um lúmen, um deve ser exclusivamente destinado para administração de NP (Kolacek ESPGHAN 2018).

8. Heparinização de cateteres

Existe controvérsia sobre a vantagem do uso de heparina para evitar a oclusão de cateteres centrais destinados à administração de NP neonatal. Atualmente, a ESPGHAN não recomenda o seu uso por rotina (NE 3, GR 0) (Kolacek ESPGHAN 2018) e a ASPEN tem atitude similar, embora reconheça que a recomendação é fraca (Boullta 2014). No entanto, uma revisão sistemática, que não foi considerada na atual recomendação da ESPGHAN (Kolacek ESPGHAN 2018), concluiu pela vantagem da adição de heparina à solução hidroeletrolítica (Bin-Nun 2016). Na dúvida, propõe-se tal adição na dose de 10-15 UI/Kg/d (Bin-Nun 2016). Uma dose diária aproximada e mais fácil de prescrever é de 0,5 UI/ml (Valentine 2007), embora esta possa exceder as 15 UI/Kg/d.

Procedimento preventivo alternativo ao uso de heparina por rotina, para promover a patência de cateteres acedidos intermitentemente, é a sua lavagem (*flushing*) semanal, lenta, com pequenos volumes de soro fisiológico heparinizado (5-10 UI/ml) (NE 2, GR 0) (Kolacek ESPGHAN 2018).

9. Condições de armazenamento e administração

Os dois principais fatores que determinam a estabilidade de soluções de NP durante o armazenamento são a temperatura e a exposição á luz (Boullata 2014, Puntis_ESPGHAN 2018).

Um estudo muito completo sobre a estabilidade físico-química de soluções de NP neonatal comprovou que estas se mantêm estáveis por 4 meses à temperatura de 4-8 ºC (Yailian 2018).

Todas as soluções de NP devem ser protegidas da luz natural e artificial (incluindo fototerapia), durante o armazenamento e a administração, para reduzir a degradação de algumas vitaminas e a formação de peróxidos de hidrogénio e lipídicos (Khashu 2009, Puntis_ESPGHAN 2018). Para o efeito, recomenda-se a utilização de bolsas multicamada (menos permeáveis ao oxigénio), sobrebolsa fotoprotetora e sistemas de perfusão opacos (Pedrón Giner 2017).

Com o objetivo de reter micropartículas ou precipitados, durante a administração é recomendado o uso de filtros de 1,2 micras na administração de misturas ternárias e de 0,22 micras para misturas binárias (Pedrón Giner 2017).

10. Complicações

As complicações mais frequentemente associadas à NP neonatal incluem (Modi 2009, Hartman ESPGHAN 2018):

- Sépsis relacionada com cateter central: deve suspeitar-se se temperatura >38,5º C, subida >1º C, taquicardia, hiperglicemia, instabilidade hemodinâmica, e/ou alteração de parâmetros clinico-laboratoriais. Está recomendada hemocultura central e periférica antes do início da antibioterapia empírica. Se houver boa reposta à antibioterapia em 48-72 h, a duração da antibioterapia deve ser de 10-14 dias; se houver deterioração clínica ou persistência de bacteriemia, o cateter deve ser removido.
- Oclusão trombótica do cateter central: recomendado o início imediato de trombolíticos, sendo o ativador do plasminogénio tecidular recombinante o mais indicado, podendo também ser usada a uroquinase; para manutenção do cateter também devem ser usados antitrombóticos.

- Extravasamento, migração e fratura do cateter central – recomendada a remoção do cateter e a remoção do fragmento fraturado assim que possível.
- Mais adiante são abordados aspetos sobre o suprimento mineral parentérico associado à doença metabólica óssea (secção 12.9) e o suprimento parentérico de outros nutrientes relacionados com a colestase associada à NP (secção 14.2).

11. Controlo clínico e laboratorial

11.1. Antropometria (Moyer-Mileur 2007, Puntis_ESPGHAN 2018)

- Diariamente: peso; Semanalmente: comprimento e perímetro cefálico. Para monitorizar a antropometria, em recém-nascidos pré-termo recomenda-se (Pereira-da-Silva et al. 2013) nos primeiros dias pós-natais as curvas de Ehrenkranz *et al.* (Ehrenkranz 1999), para médio prazo as de Fenton *et al.* (Fenton 2013) e para longo prazo as do INTERGROWTH21 para idades pós-menstruais >27 semanas (Villar 2015). Após a perda fisiológica inicial de peso, a velocidade de aumento ponderal em recém-nascidos muito e extremo pré-termo deve ser idealmente de 17-20 g/Kg/d (Joosten_ESPGHAN 2018)

11.2. Controlo laboratorial (Moyer-Mileur 2007, Puntis_ESPGHAN 2018)

Se o recém-nascido estiver predominantemente ou exclusivamente com NP (Moyer-Mileur 2007, Johnson 2014_29, Mesotten_ESPGHAN 2018):

- Na primeira semana pós-natal: Diariamente: glicemia (para conforto do recém-nascido, preferir as medições fornecidas pelo aparelho de gases), densidade urinária e pesquisa de glicosúria (*Mustistix*) (3x/dia), gases no sangue, ionograma sérico e calcémia; se NP exclusiva, avaliação de 3/3 dias de: hemograma, urémia (BUN) e creatininémia. Uma avaliação basal de fosforémia, fosfatase alcalina e magnesémia.
- Após a primeira semana**,** avaliação semanal: Análises anteriormente referidas + transaminases, fosfatase alcalina, bilirrubinas total e conjugada, γ-glutamil transpeptidase (γ-GT), albuminémia, e trigliceridémia. Com os micrométodos actualmente disponíveis, geralmente são suficientes 1-2 ml de sangue para realização destas análises.

Para evitar a espoliação excessiva, em recém-nascidos muito e extremo pré-termo, a periodicidade do controlo analítico pode ser alargada dependendo da situação clínica.

12. Prescrição individualizada

12.1. **Líquidos**

Tabela 1. Suprimento diário (ml/Kg) de líquidos, desde a primeira semana pós-natal (NE 4) (Koletzko 2005, Jochum ESPGHAN 2018).

ml/Kg	D1	D2	D3	D4	D5	≥D6
Termo	40-60	50-70	60-80	60-100	100-140	140–170
Pré-termo >1500 g	60–80	80–100	100–120	120–140	140–160	140–160
Pré-termo <1500 g	80–100	100–120	120 –140	140–160	160–180	140–160

Considerações:

- Nos primeiros dias pós-natais, os principais determinantes do balanço hídrico no recém-nascido muito e extremo pré-termo são a oligúria relativa e a perda transepidérmica de água (Chow 2008, Jochum ESPGHAN 2018). Para não exceder o suprimento hídrico recomendado, é necessário contrariar a perda transepidérmica de água providenciando humidade de 80-90% e temperatura neutra, preferencialmente em incubadora de dupla parede (Hartnoll 2003, Kim 2010, Oh 2012, Darmaun 2018, Jochum ESPGHAN 2018). Dado que a epiderme queratiniza rapidamente, a humidade deve ser diminuída rapidamente a partir dos 5 dias pós-natais, para evitar o risco de infeção (Jochum ESPGHAN 2018). Uma estratégia complementar para reduzir esta perda insensível é utilizar cobertor de plástico (Jochum ESPGHAN 2018). A seguir à fase de oligúria relativa, segue-se uma de diurese e natriurese, sendo adequado que o recém-nascido muito e extremo pré-termo perca 7-10% do peso ao nascer (NE 2^{++}, GR B) (Jochum ESPGHAN 2018). De anotar que recém-nascidos com restrição de crescimento intrauterino perdem menos peso que os eutróficos (Ehrenkranz 1999, Jochum ESPGHAN 2018).
- Poderá ser necessário aumentar o suprimento de líquidos (cerca de 10% das necessidades basais) se for usada incubadora aberta ou fototerapia (Grünhagen 2002,

Chow 2008, Jochum ESPGHAN 2018), embora na fototerapia seja controversa tal necessidade por rotina (Hartnoll 2003).

- Em recém-nascidos muito e extremo pré-termo, o suprimento excessivo de líquidos predispõe à persistência de canal arterial, doença pulmonar crónica e enterocolite necrosante (Oh 2012).

Parâmetros orientadores da prescrição:

- Densidade urinária – é desejável que se situe entre 1005-1010, o que corresponde aproximadamente a osmolalidades entre 100-300 mOsm/Kg (Hashim 2002).
- Natrémia – na primeira semana pós-natal reflete essencialmente o estado de hidratação: a hiponatremia indica híper hidratação e a hipernatremia desidratação (Elstgeest 2008).
- Diurese – é desejável que se situe entre 1-3 ml/Kg/h, sendo considerado oligúria <0,5-1 ml/Kg/h e poliúria >6-7 ml/Kg/h (Chow 2008, Jochum ESPGHAN 2018).
- Evolução ponderal – nos primeiros dias pós-natais, reflete o estado de hidratação. É expectável que os recém-nascidos muito e extremo pré-termo percam 7-10% do peso ao nascer (Jochum ESPGHAN 2018). Devem, pois, ser utilizadas curvas que considerem a perda ponderal fisiológica após o nascimento (Pereira-da-Silva 2013, Pereira-da-Silva 2014), como as de Ehrenkranz et al. (1999) ou de Rochow et al. (2016).

12.2. **Energia**

Tabela 2. Suprimento diário (Kcal/Kg) de energia recomendado por nutrição parentérica (Riskin 2015, Joosten_ESPGHAN 2018).

Dias pós-natais	D 1	D 2-6	≥ D 7
Termo	40	60-80	90-100
Pré-termo	45-55*	60-80	90-120**

* NE 2^{+}, GR 0; ** NE 2^{++}, GR B

Considerações:

- Um suprimento energético excessivo predispõe à acumulação exagerada de massa gorda, assim como um suprimento insuficiente predispõe à restrição de crescimento, compromisso do neurodesenvolvimento e alteração da imunidade (Mesotten_ESPGHAN 2018, Joosten_ESPGHAN 2018).
- Idealmente, a glicose deve contribuir com 45-55% da energia total, os lípidos com 30-40% e os aminoácidos com 10-15% (Riskin 2015, Patel 2017). Os lípidos não devem exceder 40-60% da energia não-proteica (Salama 2015).
- Cada g de glicose e aminoácidos fornece respectivamente 4 Kcal e cada g de lípidos 9 Kcal (Cormark 2016).

12.3. **Glicose**

Tabela 3. Suprimento diário (mg/Kg/min) de glicose recomendado por nutrição parentérica (NE 2^+, GR B) (CSPEN 2013, Patel 2017, Mesotten_ESPGHAN 2018)

- Início: termo 2,5-5 mg/kg/min; pré-termo 4-8 mg/kg/min
- Posteriormente, aumentar gradualmente 1-2 mg/Kg/min, ajustando a dose para manter glicemia entre 45-120 mg/dl
- Dose mínima: termo 2,5 mg/kg/min (3,6 g/Kg/d) e pré-termo 4 mg/kg/min (5,8 g/Kg/d)
- Dose máxima 12 mg/kg/min (17,3 g/Kg/d) no termo e pré-termo

Considerações:

- Embora a dose máxima recomendada de glicose seja de 12 mg/kg/min (17,3 g/Kg/d) (Mesotten_ESPGHAN 2018), a sua capacidade oxidativa máxima no recém-nascido pré-termo é de 8,3 mg/Kg/min (12 g/Kg/d) (Bolisetty 2014).
- Um suprimento exagerado de glicose deve ser evitado por poder promover a lipogénese com excessivo armazenamento de gordura, aumento da suscetibilidade para infeções e retinopatia da prematuridade (NE 2^+, GR B) (Johnson 2014_29, Bolisetty 2014, Mesotten_ESPGHAN 2018).
- Situações como *stress*, infeção e medicação com metilxantinas podem predispor à hiperglicemia (Asenault 2012). Na fase aguda de doença (*eg*, sépsis), o suprimento de glicose não deve exceder 5-7 mg/Kg/min no primeiro dia de doença (NE 4, GR PBP) (Mesotten_ESPGHAN 2018).

- Em caso de hiperglicemia (>145 mg/ dl), a dose de glicose deve ser diminuída. Poderá também ser necessário diminuir a dose de lípidos pelo seu efeito hiperglicemiante mediado pela neoglicogénese (Arsenault 2012). O início precoce de aminoácidos estimula a secreção endógena de insulina e pode evitar a hiperglicemia sem aumento do risco de hipoglicemia (ElHassan 2011, Velaphi 2011).
- O uso de insulina deve ser apenas considerado se a hiperglicemia persistir apesar de do suprimento de glicose ser reduzido para 4 mg/Kg/min (Patel 2017), e/ou se a glicemia for repetitivamente >180 mg/dl (NE 2^+, GR 0) (Mesotten_ESPGHAN 2018).

Parâmetros orientadores da prescrição:

- Glicemia venosa ou capilar: hiperglicemia se >145 mg/ dl e hipoglicemia se <40 mg/dl (Arsenault 2012, Mesotten_ESPGHAN 2018); idealmente, a glicemia deve ser determinada em equipamentos de análise dos gases no sangue (NE 2^+, GR B) (Mesotten_ESPGHAN 2018);
- Pesquisa de glicosúria (fitas reagentes).

12.4. **Aminoácidos**

Tabela 4. Suprimento diário (g/Kg) de aminoácidos recomendado por nutrição parentérica (van Goudoever_ESPGHAN 2018)

Dias pós-natais	D 1	≥ D 2	Máximo
Termo*	>1,5	2,5-3,0	3,0
Pré-termo**	>1,5	2,5-3,5	3,5

* NE 1^+, GR B; ** NE 1^{++}, GR A

Considerações:

- A administração parentérica de aminoácidos é menos fisiológica que a entérica, por ser feita diretamente para a circulação sistémica, sem passar pelo metabolismo hepático e esplâncnico (Darmaun 2018, van Goudoever_ESPGHAN 2018).
- Para promover a retenção azotada, o suprimento de energia não-proteica deve ser >65 Kcal/Kg/d (NE 1^+, GR A) (van Goudoever_ESPGHAN 2018). Se o suprimento de energia não-proteica for inferior, não se deve limitar a dose de aminoácidos, uma

vez que a quantidade que não é utilizada para a retenção azotada é oxidada para produção de energia (Josteen_ESPGHAN 2018).

- Duas revisões sistemáticas recentes concluíram que dose elevada (>3 g/Kg/d) e precoce (<24 h pós-natais) de aminoácidos é segura e bem tolerada, resultando em balanço azotado positivo, mas ainda com evidência limitada sobre as vantagens no crescimento, neurodesenvolvimento e retinopatia da prematuridade (Lennders 2018, Osborn 2018). De notar, que em recém-nascidos muito e extremo pré-termo, doses elevadas de aminoácidos e lípidos durante a primeira semana pós-natal (como atualmente recomendado) podem associar-se, de forma independente, à acidose metabólica não-lática (Bonsante 2017).
- Em recém-nascidos muito e extremo pré-termo, uma vantagem da administração parentérica de aminoácidos é a de estimular a secreção de insulina, o que contribui não só para a síntese proteica, mas possivelmente para a prevenção da hiperglicemia (ElHassan 2011, Velaphi 2011, Salama 2015).
- O padrão da composição das soluções de aminoácidos para NP geralmente baseia-se no perfil de aminoácidos do sangue do cordão umbilical (*eg*, Primene®, Baxter) ou no do plasma de recém-nascidos saudáveis amamentados (*eg*, Vaminolact®, Fresenius Kabi) (Embleton 2014, Riskin 2015, Darmaun 2018).
- Em recém-nascidos muito e extremo pré-termo serão preferíveis soluções mais concentradas (*eg*, 10%) por fornecerem a dose adequada em pouco volume (Johnson 2014_29, Patel 2017)
- Aminoácidos específicos (Morgan 2015, van Goudoever_ESPGHAN 2018): <u>Cisteína</u> – é um aminoácido semiessencial e a dose recomendada é de 50-75 mg/Kg/d; pela baixa solubilidade, poderá ter que ser adicionada à solução de NP antes da sua administração (NE 1^{+}, GR B); a título de exemplo, poderá ser necessária se usada a solução Vaminolact® (Fresenius Kabi) que contém 100 mg de cisteína/dl, mas não a solução Primene® (Baxter) que contém a dose suficiente de 189 mg de cisteína /dl; <u>Tirosina</u> – é outro aminoácido semiessencial, sendo recomendada a dose mínima diária de 18 mg/Kg em recém-nascidos pré-termo (NE 2^{++}, GR B) e de 94 mg/Kg nos de termo (NE 1^{+}, GR B); <u>Glutamina</u> - por ser instável, inviabiliza a sua inclusão nas soluções comerciais, estando desaconselhada

a sua adição às soluções de NP (NE 1^{++}, GR A); Arginina – poderá ser usada em recém-nascidos pré-termo para prevenção da enterocolite necrosante (NE 1, GR B).

Parâmetros orientadores da prescrição:

- Urémia e azoto ureico (BUN): valores de referência 5,5-22 mg/dl. Ao usar-se a ureia séria (urémia) como valor de referência, é preciso considerar que esta é 2.14 o valor de BUN (*eg*, 20 mg/dl de urémia equivalem a 9,3 mg/dl de BUN). O azoto ureico é um bom indicador do suprimento proteico, excetuando nos primeiros dias pós-natais, muito influenciados pelo estado de hidratação e função renal (Roggero 2010). Um valor baixo de BUN indica suprimento insuficiente, mas um valor no limiar superior pode apenas refletir uma eficiente oxidação dos aminoácidos e não sua intolerância (Adamkin 2014).
- Gases no sangue: durante a primeira semana pós-natal, por as doses de aminoácidos e lípidos atualmente recomendadas poderem associar-se a acidose metabólica (definida por excesso de base) (Bonsante 2017).

12.5. **Lípidos**

Tabela 5. Suprimento diário (g/Kg) de lípidos recomendado por nutrição parentérica (Lapillonne_ESPGHAN 2018)

- Início com 1-2 g/kg desde D1 (NE 1, GR A)
- Aumento diário de 0,5-1 g/kg até ao máximo de 4 g/Kg (NE 4)
- Administrar por perfusão contínua durante as 24 h (NE 2^{++}, GR B)

Considerações:

- As emulsões lipídicas são uma boa fonte de energia, de ácidos gordos essenciais e de substrato para acréscimo fisiológico de gordura especialmente em recém-nascidos muito e extremo pré-termo (Salama 2015, Darmaun 2018).
- Para evitar o défice de ácidos gordos essenciais, que ocorre ao fim de 72 h sem suprimento exógeno, é necessária a dose mínima de 1 g/Kg/d, usando as atuais emulsões lipídicas contendo óleo de soja, triglicéridos de cadeia média e/ou óleo de peixe (Lapillonne_ESPGHAN 2018). A dose mínima recomendada de ácido

linoleico é de 0,25 g/Kg/d em recém-nascidos de pré-termo (NE 2, GR 0) e 0,1 g/Kg/d nos de termo (NE 3-4, GR 0), variando o seu teor conforme o tipo de emulsão lipídica usada (Lapillonne_ESPGHAN 2018).

- Idealmente, a emulsão lipídica deve conter ácidos gordos n-6 e n-3 (óleo de peixe), substâncias com boa capacidade antioxidante (*eg*,, α–tocoferol e ácidos gordos monoinsaturados) e, porventura, ácidos gordos de cadeia média (menos dependentes da carnitina) (NE 1, GR A) (Salama 2015, Hartman ESPGHAN 2018). Uma revisão sistemática concluiu que emulsões lipídicas contendo óleo de peixe são eficazes em reverter a colestase associada à NP, mas não em preveni-la (Park 2015).
- Depuração sérica dos triglicéridos: Devem ser usadas emulsões a 20% (em vez de 10%), por conterem menor teor de fosfolípidos e resultarem na depuração mais eficiente dos triglicéridos (NE 1, GR B) (Salama 2015, Lapillonne_ESPGHAN 2018). A depuração sérica dos triglicéridos depende da atividade da lipoproteina lípase endotelial, a qual é estimulada pela heparina; no entanto, não há comprovação clínica de que o uso de heparina melhore a utilização dos lípidos endovenosos (Koletzko 2005). Num ensaio, uma emulsão contendo óleo de soja, óleo de peixe, triglicéridos de cadeia média e azeite, resultou em melhor depuração sérica dos triglicéridos do que emulsão contendo apenas óleo de soja e triglicéridos de cadeia média (Pereira-da-Silva 2017).
- Os corticóides e a anfotericina B lipossómica podem aumentar transitoriamente a trigliceridemia (Johnson 2014_29).
- Embora os recém-nascidos pré-termo sejam deficitários em carnitina (facilita o transporte dos ácidos gordos para o interior da mitocôndria onde são oxidados), a sua suplementação não mostrou vantagens (NE 3-4) (Van Aerde 2004).
- Uma vez que as emulsões lipídicas são isosmolares (Pereira-da-Silva 2002), podem ser administradas por via periférica (Lapillonne 2011, Patel 2017).
- Especialmente em recém-nascidos pré-termo, todo o sistema de perfusão (seringa, tubos) da emulsão lipídica deve estar protegido da luz, em especial da fototerapia, evitando a formação de peróxidos de lípidos e de hidrogénio e consequente lesão celular (NE 1, GR B) (Khashu 2009, Lapillonne_ESPGHAN 2018).
- Receios não comprovados do uso parentérico de lípidos, não se aconselhando a limitação da sua administração (Johnson 2014_29, Salama 2015): 1) Não está

comprovado que predisponha à doença pulmonar crónica ou à retinopatia da prematuridade; 2) Na trombocitopenia, pensa-se que outros cofatores são responsáveis pelos efeitos adversos atribuídos aos lípidos, como o défice de vitamina E (responsável pela redução do número de plaquetas) e a administração de heparina (interfere com a função plaquetar); 3) Estudos *in vitro* e *in vivo* não demonstraram claramente que os lípidos endovenosos interfiram negativamente com o sistema imune, nomeadamente com a atividade dos monócitos; e 4) A utilização de lípidos endovenosos pode predispor à sépsis por *Staphylococcus* coagulase negativo e *Candida*, mas as vantagens nutricionais da sua utilização são francamente superiores aos riscos.

- Na hiperbilirrubinémia não conjugada (secção 14.3), na fase aguda de sépsis (secção 14.1), na hipertensão pulmonar (secção 14.4) e na trombocitopenia grave e não explicada pode ser necessário reduzir a dose dos lípidos, porventura à dose mínima atrás referida para evitar o défice de ácidos gordos essenciais (Darmaun 2018, Lapillonne_ESPGHAN 2018).

Parâmetros orientadores da prescrição:

- Trigliceridémia: não deve exceder 265 mg/dl (NE 4) (Lapillonne_ESPGHAN 2018).
- Gases no sangue: durante a primeira semana pós-natal, as doses de lípidos e aminoácidos atualmente recomendadas podem associar-se a acidose metabólica (definida por excesso de base) (Bonsante 2017).

12.6. **Sódio**

Tabela 6. Suprimento diário (mEq/Kg) recomendado de sódio (NE 4) (Jochum ESPGHAN 2018).

Dias pós-natais (D)	D 1-3	D 4 e 5	D ≥6
Termo	0-2	1-3	2-3
Pré-termo >1500 g	0-2 [a]	2-5	3-5
Pré-termo <1500 g	0-2 [a,b]	2-5 [b]	3-5 [b]

Pode vir a necessitar: [a] 3 mEq/Kg/d; [b] 7 mEq/Kg/d

Considerações:

- Sódio (Na): 1 mmol = 1 mEq = 23 mg (Johnson 2014_155).
- Iniciar sódio preferencialmente após perda > 6% do peso ao nascer, em presença de 80-90% de humidade na incubadora (Kim 2010, Oh 2012, Kelly 2013, Jochum ESPGHAN 2018).
- Em recém-nascidos pré-termo, nos primeiros dias pós-natais deve permitir-se o balanço negativo fisiológico de sódio, sob pena de predispor à morbilidade, nomeadamente persistência do canal arterial e displasia broncopulmonar (Valentine 2007, Oh 2012). Embora alguns autores tenham descrito que a administração de sódio por NP desde o primeiro dia pós-natal não se associa a hipernatremia (Elstgeest 2008, Darmaun 2018, Bustos Lozano 2018), as sociedades científicas (Bolisetty 2014, Darmaun 2018, Jochum ESPGHAN 2018) recomendam que se protele a administração ou não se exceda 2 mEq/Kg/d até que ocorra perda > 6% do peso ao nascer, que indica o estabelecimento de natriurese suficiente (Oh 2012, Jochum ESPGHAN 2018). Tal interpretação pode ser enviesada se a perda de peso resultar da perda transepidérmica de água (e não da natriurese), ao não ter sido providenciada a adequada de humidade na incubadora (Lorenz 2008, Kim 2010, Oh 2012) (secção 12.1).
- Durante a primeira semana pós-natal, a natrémia reflete o estado de hidratação; posteriormente, indica também a reserva de sódio (Oh 2012, Johnson 2014_155).
- A hipernatremia, nos primeiros dias pós-natais pode resultar de desidratação por exagerada perda transepidérmica de água ou de inadequado suprimento de sódio (Jochum ESPGHAN 2018). A hiponatremia pode resultar de hemodiluição por oligúria, perda renal no caso de recém-nascidos muito e extremo pré-termo, ou do uso de diuréticos e cafeína (Darmaun 2018, Jochum ESPGHAN 2018).
- Ao calcular-se o suprimento de sódio, deve contabilizar-se a quantidade deste ião veiculada por fármacos (Kelly 2013, Darmaun 2018).
- Se as necessidades de sódio forem superiores às recomendadas, o suprimento basal deve ser fornecido por NP e o suplementar por perfusão independente em Y de solução com sódio, usando por exemplo NaCl 20% (1 ml = 3,4 mEq); este método permite ajustar de forma conveniente a dose em função da natrémia.

Parâmetro orientador da prescrição:

- Natrémia: valores de referência 135-145 mEq/L (Johnson 2014_155).

12.7. **Cloro**

Tabela 7. Suprimento diário (mEq/Kg) recomendado de cloro (NE 4) (Jochum ESPGHAN 2018).

Dias pós-natais (D)	D 1-3	D 4 e 5	D ≥6
Termo e Pré-termo	0-3	2-5	2-5

Considerações:

- Cloro (Cl): 1 mmol = 1 mEq = 35,5 mg (Johnson 2014_155).
- O suprimento de cloro geralmente acompanha o de sódio e a dose não deve exceder a de sódio e de potássio para evitar a acidose metabólica hiperclorémica (Darmaun 2018).
- Em recém-nascidos muito e extremo pré-termo, o suprimento excessivo de cloro associa-se à acidose metabólica hiperclorémica (>114 mEq/L) (Bolisetty 2014, Jochum ESPGHAN 2018). Isto pode ser prevenido ou resolvido substituindo parcialmente o cloro por acetato; por exemplo, administrando os primeiros 3 mmol/L de anião como cloro e os 6 mmol/L seguintes como acetato e, se necessário mais anião, adicionando novamente cloro (Bolisetty 2014). Outra alternativa, é administrar 70% de anião como cloro e 30% como acetato, anotando-se que inicialmente os recém-nascidos muito e extremo pré-termo possam necessitar da totalidade de anião sob a forma de acetato (Johnson 2014_155).
- O uso prolongado de diuréticos de ansa pode originar hipoclorémia (Stewart 2011).
- A excreção de cloro pode ocorrer em equilíbrio com os níveis de bicarbonato; a alcalose metabólica pode indicar défice de cloro e a acidose associar-se a hipercloremia (Bolisetty 2014).

Parâmetros orientadores da prescrição:

- Cloremia: valores de referência 96-106 mEq/L (Johnson 2014_155).
- Gases no sangue: para vigilância de alcalose (Bolisetty 2014).

12.8. **Potássio**

Tabela 8. Suprimento diário (mEq/Kg) recomendado de potássio (NE 4) (Johnson 2014_155, Bolisetty 2014, Darmaun 2018).

- Iniciar ≥ D2 se diurese ≥1 ml/Kg/h
- Necessidades de acordo com a maturidade e peso Termo: 1-3 mEq/kg Pré-termo >1500 g: 1-3 mEq/kg Pré-termo <1500 g: 1-2 mEq/kg

Considerações:

- Potássio (K): 1 mmol = 1 mEq = 39 mg (Johnson 2014_155).
- Embora alguns autores refiram que a administração de potássio por rotina desde o primeiro dia pós-natal não se associa hipercalémia (Elstgeest 2008), as sociedades científicas recomendam que seja iniciada a sua administração assim que a diurese seja ≥1 ml/Kg/h e na ausência de hipercalemia (Bolisetty 2014, Darmaun 2018, Jochum ESPGHAN 2018). Cumprindo estes critérios, o potássio pode ser iniciado cuidadosamente desde o 1º dia pós-natal, sobretudo em recém-nascidos pré-termo (Jochum ESPGHAN 2018).
- Em recém-nascidos ventilados, as alterações súbitas da calémia podem resultar de variações do equilíbrio ácido-base: a acidose metabólica com acidemia associa-se à hipercalemia e a alcalose metabólica à hipocalemia (Aronson 2011).
- A hipercalemia em particular pode ocorrer associada ou não a oligúria. A hipercalemia não-oligúrica pode ocorrer associada a hematoma, hemólise e falta de administração de corticóides pré-natais em recém-nascidos muito e extremo pré-termo (Jochum ESPGHAN 2018). Nestes, a hipocalemia pode resultar de suprimento insuficiente face à elevada demanda, perda renal ou uso de diuréticos e cafeína (Stewart 2011, Jochum ESPGHAN 2018).
- Ao calcular-se o suprimento de potássio, deve contabilizar-se a quantidade deste ião veiculada por fármacos (Jochum ESPGHAN 2018).
- Se as necessidades de potássio forem superiores às recomendadas, o suprimento basal deve ser fornecido por NP e o suplementar por perfusão independente em Y

de solução com potássio, usando por exemplo KCl 7,5% (1ml = 1 mEq); este método permite ajustar de forma conveniente a dose em função da calémia.

Parâmetros orientadores da prescrição:

- Calémia (ou caliemia): valores de referência 3,5-4,5 mEq/L (Johnson 2014_155).
- Diurese (Elstgeest 2010).

12.9. **Cálcio e Fósforo**

Tabela 9. Suprimento diário (mg/Kg) de cálcio e fósforo recomendado por nutrição parentérica (NE 2,3,4, GR 0) (Mihatsch ESPGHAN 2018).

	Termo	Pré-termo 1ª semana pós-natal	Pré-termo >1ª semana pós-natal
Cálcio			
mg/kg	30 - 60	32 - 80	100 – 140
mmol/Kg	0,8 – 1,5	0,8 - 2,0	1,6 - 3,5
Fósforo			
mg/kg	20 - 40	31 - 62	77 – 108
mmol/Kg	0,7 – 1,3	1,0 - 2,0	1,6 - 3,5
Rácio Ca:P			
mg:mg	1,3 - 1,7	1,3	1,3 - 1,7
molar	1,0 - 1,3	1,0	1,0 - 1,3

Considerações:

- Cálcio (Ca): 1 mmol = 2 mEq = 40 mg; Fósforo (P): 1 mmol = 31 mg; a valência do fósforo varia conforme esteja na forma de fosfato monobásico ou dibásico (Johnson 2014_155, Pereira-da-Silva 2015).
- Em relação à anterior recomendação da ESPGHAN (Koletzko 2005), na atual são propostas doses muito superiores de cálcio e fósforo em recém-nascidos pré-termo em crescimento (Mihatsch ESPGHAN 2018), o que levanta preocupações com a sua solubilidade nas soluções de NP e risco de precipitação (Maruyama 2018).
- Entre os fatores determinantes para a boa compatibilidade de cálcio e fósforo nas soluções de NP, destacam-se a utilização de sais orgânicos de cálcio e fósforo e pH

<7,1 na solução final por promover a formação de fosfato de cálcio dibásico (60 vezes mais compatível que o monobásico) (Pereira-da-Silva 2015, Maruyama 2018, Mihatsch ESPGHAN 2018).

- Vários estudos avaliaram a compatibilidade de cálcio e fósforo nas soluções de NP neonatal (Pereira-da-Silva 2003, Chaieb 2006, Bouchoud 2010, Maruyama 2018), embora a boa compatibilidade em solução não seja garantia de boa deposição óssea (Pereira-da-Silva 2015). Sobre a avaliação imagiológica da mineralização óssea de diferentes doses parentéricas de cálcio e fósforo, só existem três ensaios, respetivamente sobre a eficácia de diferentes doses parentéricas (Prestridge 1993, Pereira-da-Silva 2011) e de diferentes rácios Ca:P (Pelegano 1991); esta escassez de estudos explica porque são demasiado amplas as doses parentéricas sugeridas em recém-nascidos pré-termo (Tabela 9).
- Utilizando o rácio Ca:P de mg:mg 1,7:1 (molar 1,3:1) anteriormente recomendado pela ESPGHAN (Koletzko 2005) em recém-nascidos muito e extremo pré-termo, era frequente ocorrer hipercalcemia, hipofosforemia e hipocalemia em presença de doses recomendadas de aminoácidos (>2,5 g/Kg/d) (Bonsante 2013, Law 2015). Isto era devido ao crescimento celular induzido pelo bom suprimento de aminoácidos, o que originava a mobilização intracelular de potássio e fósforo, consequente hipocaliemia e hipofosforemia, com mobilização óssea de cálcio em resposta à hipofosforemia (Bonsante 2013). Um estudo recente em recém-nascidos muito pré-termo (Mulla 2017) mostrou que, durante a primeira semana pós-natal, a utilização do rácio Ca:P mg:mg de 1,3:1 (ou equimolar de 1:1), à custa do aumento da dose de fósforo, obvia o problema (NE 2, GR B); as concentrações equimolares de 1,7 mmol/ dl, na solução final de NP, corresponderam a 68 mg/dl de cálcio e 52,7 mg/dl de fósforo.
- Baseado no recente estudo de Mulla et al (2017) e noutros anteriores (Pereira-da-Silva 2011), sugere-se iniciar pela dose de cálcio de 68-75 mg/Kg/d e dose de fósforo que garanta o rácio Ca:P molar de 1 ou de 1,3:1 em mg. Sublinha-se que não há ou escasseiam estudos que tenham testado quer a compatibilidade mineral nas soluções de NP neonatal quer o equilíbrio iónico sérico, usando as elevadas doses de cálcio e fósforo atualmente recomendadas (Mihatsch ESPGHAN 2018) (Tabela 9) e utilizando os diversos sais de cálcio e fósforo disponíveis no mercado (Pereira-da-Silva 2015).

- Ao optar-se por administrar fósforo nos primeiros dias pós-natais, é preciso contabilizar a quantidade apreciável de sódio contida na maioria dos sais de fósforo, *eg*, 2 mEq de sódio por 1 ml de glicerofosfato de sódio.
- Soluções com elevada concentração de cálcio devem ser administradas por cateter central, pelo risco de necrose tecidular quando há extravasamento ao ser usada a via periférica (Doellman 2009).
- É recomendado o acondicionamento de gluconato de cálcio em embalagens de polietileno e não de vidro, por estas se associarem á contaminação com alumínio (NE 3, GR B) (Mihatsch ESPGHAN 2018).

Parâmetros orientadores da prescrição:

- Fosforémia e fosfatase alcalina: uma revisão sistemática concluiu que não há marcadores bioquímicos precoces fiáveis da doença metabólica óssea da prematuridade (Visser 2012). No entanto, dos marcadores bioquímicos mais usados, a hipofosforémia (<5,5 mg/dl ou <1,8 mmol/L) e a elevação da fosfatase alcalina (>900 UI/L), particularmente a combinação de ambos, são os marcadores com maior sensibilidade e especificidade, sendo a calcémia um mau marcador (Visser 2012, Manfredini 2015).
- Calcémia e calémia: no recém-nascido muito e extremo pré-termo, se forem usadas as doses recomendadas de aminoácidos associadas a rácios Ca:P mg:mg >1,3:1 (ou molar >1:1), é necessário vigiar hipocalémia, hipofosforémia e hipercalcémia (Bonsante 2013).

12.10. **Magnésio**

Tabela 10. Suprimento diário de magnésio recomendado por nutrição parentérica (NE 2,3,4, GR 0) (Mihatsch ESPGHAN 2018).

	Termo	Pré-termo 1ª semana pós-natal	Pré-termo >1ª semana pós-natal
Magnésio			
mg/kg	2,4 – 5,0	2,0 – 5,0	5,0 – 7,5
mmol/Kg	0,1 – 0,2	0,1 – 0,2	0,2 – 0,3
mEq/Kg	0,2 – 0,4	0,2 – 0,4	0,4 – 0,6

Considerações:

- Magnésio (Mg): 1 mmol = 2 mEq = 24 mg (Johnson 2014_155).
- A suplementação parentérica de magnésio só deve ser iniciada quando a magnesémia estiver dentro dos limites normais (Johnson 2014_155), especialmente em recém-nascidos pré-termo nos primeiros dias pós-natais, quer pela baixa taxa de filtração glomerular e limitada capacidade da sua excreção renal, quer por possível exposição pré-natal a sulfato de magnésio usado como tocolítico (NE 2, GR B) (Mihatsch ESPGHAN 2018).

Parâmetro orientador da prescrição:

- Magnesémia – valores de referência para recém-nascidos de termo e pré-termo 0,7-1,5 mEq/L (Mihatsch ESPGHAN 2018).

12.11. **Vitaminas hidrossolúveis**

Tabela 11. Suprimento diário de vitaminas hidrossolúveis recomendado por nutrição parentérica para recém-nascidos de termo e pré-termo (Bronsky ESPGHAN 2018).

Vitamina	Dose/Kg
Vitamina C (ácido ascórbico), mg *	15 - 25
Tiamina (vitamina B_1), mg	0,35 - 0,5
Riboflavina (vitamina B_2), mg	0,15 - 0,2
Piridoxina (vitamina B_6), mg	0,15 - 0,2
Niacina (nicotinamida ou vitamina B_3), mg	4,0 - 6,8
Vitamina B_{12} (cobalamina), µg	0,3
Ácido pantoténico (vitamina B_5), mg	2,5
Biotina (vitamina B_7), µg	5,0 - 8,0
Ácido fólico, µg *	56

* (NE 3, GR 0)

Considerações:

- Embora a dose parentérica ideal da maioria das vitaminas não tenha sido ainda determinada em recém-nascidos, a Tabela 11 indica as doses recomendadas das hidrossolúveis (Bronsky ESPGHAN 2018).
- As vitaminas devem ser administradas diariamente (NE 4, GR 0) (Bronsky ESPGHAN 2018).
- As vitaminas hidrossolúveis podem ser adicionadas à solução hidroeletrolítica ou à emulsão lipídica por esta aumentar a sua estabilidade (NE 4, GR 0) (Bronsky ESPGHAN 2018). Ao adicionar-se à emulsão lipídica pode existir limitação utilizando a solução de vitaminas hidrossolúveis Soluvit N® (Fresenius Kabi) e lipossolúveis Vitalipid N Infantil® (Fresenius Kabi): seguindo as instruções do fabricante, o conteúdo de um frasco de Soluvit N® deve ser primeiro dissolvido em 10 ml de Vitalipid N Infantil® e depois adicionado à emulsão lipídica, um constrangimento para recém-nascidos <2,5 Kg nos quais a dose recomendada de Vitalipid N Infantil® é <10 ml (secção 12.12).
- Sugestão: Soluvit N® (Fresenius Kabi), dose diária de 1 ml/kg, contendo cada 1 ml: vitamina C 11,3 mg, tiamina 0,31 mg, riboflavina 0,49 mg, niacina 4,0 mg, piridoxina 0,49 mg, vitamina B_{12} 0,5 µg, ácido pantoténico 1,65 mg, biotina 6,0 µg e ácido fólico 40 µg.

12.12. **Vitaminas lipossolúveis**

Tabela 12. Suprimento diário de vitaminas lipossolúveis recomendado por nutrição parentérica em recém-nascidos de termo e pré-termo (Bronsky ESPGHAN 2018).

Vitamina		Termo	Pré-termo
Vitamina A (retinol) *			
	UI	150–300/Kg ou 697/dia	227–455/dia ou 700-1500/Kg
	µg	2300/dia	227-455/Kg
Vitamina D (calciferol) *			
	UI	40-150/Kg ou 400/dia	80-400/Kg ou 200-1000/dia
Vitamina E (α-tocoferol) **			
	UI	2,8-3,5/Kg	2,8-3,5/Kg

	mg	2,8-3,5/Kg [a]	2,8-3,5/Kg [a]
Vitamina K, (fitomenadiona) *			
	µg	10/Kg [b]	10/Kg [b]

* (NE 3, GR 0), ** (NE 2^+, GR B), [a] máximo 11 mg/dia; [b] as soluções multivitamínicas atuais fornecem dose superior

Considerações:

- Vitamina A 1 µg = 3,33 UI; Vitamina D 1 µg = 40 UI; Vitamina E 1 mg = 1 UI (Working Group 2013).
- As vitaminas devem ser administradas diariamente (NE 4, GR 0) (Bronsky ESPGHAN 2018).
- A solução de vitaminas lipossolúveis deve ser administrada conjuntamente com a emulsão lipídica por esta aumentar a estabilidade das vitaminas (NE 4, GR 0) (Bronsky ESPGHAN 2018).
- A dose de vitamina K_1 fornecida pela solução de vitaminas lipossolúveis pressupõe que esta tenha esta sido administrada no primeiro dia pós-natal para prevenção da doença hemorrágica do recém-nascido (Bronsky ESPGHAN 2018).
- Sugestão: Vitalipid N Infantil® (Fresenius Kabi): se peso <2,5 Kg, a dose diária é de 4 ml/kg; se peso >2,5 Kg, a dose diária não deve exceder 10 ml; cada 1 ml de Vitalipid N Infantil® (Fresenius Kabi), contém: vitamina A 69 µg (230 UI), vitamina D_2 1 µg (40 UI), vitamina E 0,64 mg (0,64 UI) e vitamina K_1 20 µg.

12.13. **Oligoelementos**

Tabela 13. Suprimento diário (µg/Kg) de oligoelementos recomendado por nutrição parentérica (NE 4, GR 0) (Domellöf ESPGHAN 2018).

Dose diária (µg/Kg)	Termo	Pré-termo
Zinco	250	400 - 450
Cobre	20	40
Selénio	2 – 3	7
Crómio	0	0
Manganésio	1	1
Molibdénio	0,25	1

Iodo	1 - 10	1
Ferro	50 - 100	200

Considerações:

- A grande transferência dos oligoelementos para o feto ocorre no terceiro trimestre. Embora a dose parentérica ideal da maioria dos oligoelementos não tenha ainda sido determinada em recém-nascidos pré-termo, a Tabela 13 indica as recomendadas (Working Group 2013, Domellöf ESPGHAN 2018).
- Sugere-se que o zinco seja administrado desde o início da NP (Koletzko 2005).
- As usuais soluções de oligoelementos incluem manganésio e molibdénio, cuja suplementação parentérica só está recomendada se a NP for prolongada (>2 semanas) (Domellöf ESPGHAN 2018).
- Não há recomendações sobre a suplementação parentérica de fluor em recém-nascidos (Finch 2015).
- As soluções de NP estão geralmente contaminadas com alumínio e crómio, o que perfaz as necessidades, não sendo necessária a sua suplementação parentérica (Domellöf ESPGHAN 2018).
- No caso particular do ferro, por contribuir para o *stress* oxidativo, é preferível que a suplementação seja feita por via entérica, ou parentérica se a NP exclusiva se prolongar por mais de 3 semanas (NE 3, GR 0) (Domellöf ESPGHAN 2018).
- Para evitar a toxicidade, na colestase e na insuficiência hepática as doses de cobre e manganésio devem ser reduzidas (NE 3, GR 0). Na insuficiência renal aguda, deve ser reduzida a dose selénio (NE 4, GR 0); o mesmo estaria indicado para o crómio, mas este não entra na composição nas usuais soluções de oligoelementos para recém-nascidos (Patel 2017). Ao reduzir ou suspender a solução completa de oligoelementos, deve ajustar-se a dose de zinco (Patel 2017).
- <u>Sugestão</u>: Suplementar com gluconato de zinco 0,1% (1ml = 1000 µg de zinco) desde o início da NP. A partir das 2 semanas de NP, usar a solução completa de oligoelementos, *eg*, Peditrace® (Fresenius Kabi) 1 ml/Kg, contendo cada 1 ml (µg): Zn 250, cobre 20, manganésio 1, selénio 2, iodo 1 e flúor 57. Em recém-nascidos pré-termo, é necessário adicionar gluconato de zinco 0,1% para perfazer a dose recomendada de zinco (Domellöf ESPGHAN 2018). Se for mesmo necessária a

suplementação parentérica de ferro, a dose diária recomendada em recém-nascidos de termo é de 50-100 µg/Kg e em pré-termo de 200-259 µg/Kg (Domellöf ESPGHAN 2018).

13. Bolsas comerciais prontas a usar

Como alternativa à prescrição individualizada de NP com preparação em farmácia hospitalar (*compounding*), passaram a estar disponíveis bolsas comerciais de NP neonatal de composição fixa e prontas a usar (Riskin ESPGHAN 2018). Entre as potenciais vantagens destas bolsas, incluem-se a melhoria da estabilidade físico-química das soluções, do suprimento de macro e micronutrientes, do custo-efetividade, da redução dos erros de prescrição e contaminação bacteriana e a sua disponibilidade durante 24 horas, em qualquer dia da semana, sem a dependência dos serviços farmacêuticos (Bolisetty 2014, Riskin ESPGHAN 2018). Por estes motivos, está recomendada a utilização destas bolsas em relação à prescrição e preparação individualizada em farmácia hospitalar, inclusive em recém-nascidos pré-termo, desde que estejam estáveis e as bolsas sejam usadas por períodos inferiores a 2-3 semanas, com a devida monitorização laboratorial (Riskin ESPGHAN 2018). Tais bolsas não devem ser usadas em recém-nascidos muito e extremo pré-termo com risco de desequilíbrios metabólicos, como hipo- e hiperglicemia, hipo- e hipernatremia e hipo- e hipercalemia, em que há a necessidade de serem ajustados os suprimentos de macro e micronutrientes até à estabilização metabólica (Riskin ESPGHAN 2018).
Em Portugal, encontram-se comercializadas as bolsas de NP neonatal prontas a usar Numeta® (Baxter), tendo as Pediaven NN® (Fresenius Kabi) Autorização de Introdução no Mercado (INFARMED).

<u>Bolsas Numeta® (Baxter)</u>

Um estudo avaliou o impacto dos custos associados à utilização das bolsas Numeta® (Baxter) e concluiu que poupa recursos humanos, embora tenha ficado por comprovar a vantagem económica (Kreissl 2016).

Segundo o fabricante, a Numeta G13%E® (Baxter) (Tabela 14), está indicada para recém-nascidos pré-termo e a Numeta G16%E® (Baxter) (Tabela 15), para os de termo. São bolsas tricompartimentadas, contendo respetivamente uma solução de glicose, uma de aminoácidos (Primene®, Baxter) com eletrólitos e uma emulsão de lípidos. No

momento da administração, ativa-se a remoção do selo entre os compartimentos de glicose e de aminoácidos/eletrólitos e, ao pretender administrar-se também lípidos, ativa-se a remoção do selo do respetivo compartimento.

Tabela 14. Composição de Numeta G13%E® (Baxter).

Por 100 ml	Sem lípidos	Com lípidos
Energia total (kcal)	82	91
Aminoácidos (g)	3,9	3,1
Glicose (g)	16,7	13,3
Lípidos (g)	0	2,5
Sódio (mEq)	2,7	2,2
Cloro (mEq)	3,9	3,1
Potássio (mEq)	2,6	2,1
Magnésio (mmol) (mEq)	0,2 0,4	0,16 0,32
Cálcio (mmol) (mg)	1,6 64	1,3 52
Fósforo (mmol) (mg)	1,3 40,3	1,3 40,3
Osmolaridade aproximada (mOsm/L)	1400	1150

Tabela 15. Composição de Numeta G16%E® (Baxter).

Por 100 ml	Sem lípidos	Com lípidos
Energia total (kcal)	96	103
Aminoácidos (g)	3,4	2,6
Glicose (g)	20,6	15,5
Lípidos (g)	0	3,1
Sódio (mEq)	3,1	2,4
Cloro (mEq)	3,7	2,8
Potássio (mEq)	3	2,3
Magnésio (mmol) (mEq)	0,4 0,8	0,3 0,6

Cálcio (mmol)	0,82	0,62
(mg)	32,8	24,8
Fósforo (mmol)	0,85	0,87
(mg)	26,4	27,0
Osmolaridade aproximada (mOsm/L)	1585	1230

Considerações:

- As bolsas Numeta® (Baxter) não contêm vitaminas nem oligoelementos, os quais têm que ser aditivados quando se decide a sua administração.
- Numeta G13%E® (Baxter): estará concebida para providenciar nutrição agressiva em pouco volume (cerca de 140 ml/Kg/d) em recém-nascidos muito e extremo pré-termo. Nestes casos, ao exceder-se tal volume, excede-se também o suprimento recomendado de nutrientes. Ao administrar-se 140 ml/Kg/d, mesmo usando o compartimento com lípidos, é atingido o suprimento máximo recomendado de aminoácidos, podendo ser excedida a dose máxima recomendada de glicose (secções 12.3 e 12.4); *eg*, se o peso for 1000 g, a dose administrada de aminoácidos será de 4,34 g/Kg/d (*vide* secção 12.4) e a de glicose de 12,9 mg/Kg/min (*vide* secção 12.3).
- Na utilização das bolsas Numeta G13%E® e G16%E® (Baxter), está contemplada a aditivação de água destilada ou de outra solução para reduzir a concentração exagerada de determinado nutriente (*eg*, glicose), mas isto tem a inerente desvantagem de diluir e diminuir o suprimento desejável de outros nutrientes, para além dos inconvenientes relacionados com a própria manipulação.
- As Numeta G13%E® e G16%E® (Baxter) contêm quantidade apreciável de sódio, cloro e potássio, pelo que se desaconselha ou aconselha-se a sua utilização muito criteriosa no primeiro ou primeiros dias pós-natais, especialmente em recém-nascidos pré-termo (secções 12.6, 12.7 e 12.8).

<u>Bolsas Pediaven® (Fresenius Kabi)</u>

- Para neonatologia, foram concebidas a Pediaven NN1® (Fresenius Kabi) (Tabela 16) e a Pediaven NN2® (Fresenius Kabi) (Tabela 17). Ambas bolsas não contêm lípidos, pelo que a emulsão lipídica tem que ser administrada por conexão em Y (secção 7). As bolsas contêm oligoelementos, mas não vitaminas, que têm que ser

aditivadas quando se decide a sua administração. Os aminoácidos têm o perfil de Vaminolact® (Fresenius Kabi). Ambas as formulações têm osmolaridades que permitem a sua administração por via periférica.

- Segundo o fabricante, a Pediaven NN1® (Fresenius Kabi) está indicada em recém-nascidos pré-termo e de termo nas primeiras 24 horas a 48 horas de vida. Não contém potássio nem fósforo e tem quantidade residual de sódio. A Pediaven NN2® (Fresenius Kabi) está indicada em recém-nascidos pré-termo e de termo com mais de dois dias pós-natais.

Tabela 16. Composição de Pediaven® NN1 (Fresenius Kabi).

Por 100 ml	
Energia total (kcal)	46
Aminoácidos (g)	1,5
Glicose (g)	10
Sódio (mEq)	0,45
Cloro (mEq)	0,5
Potássio (mEq)	0
Magnésio (mmol) (mEq)	0,21 0,42
Cálcio (mmol) (mg)	0,94 37,7
Fósforo (mmol) (mg)	0 0
Osmolaridade aproximada (mOsm/L)	715

Tabela 17. Composição de Pediaven® NN2 (Fresenius Kabi).

Por 100 ml	
Energia total (kcal)	47
Aminoácidos (g)	1,7
Glicose (g)	10
Sódio (mEq)	2

Cloro (mEq)	2,6
Potássio (mEq)	1,7
Magnésio (mmol) (mEq)	0,16 0,32
Cálcio (mmol) (mg)	0,76 30,5
Fósforo (mmol) (mg)	0,91 28,2
Osmolaridade aproximada (mOsm/L)	790

Considerações:

- As Pediaven NN1® e Pediaven NN2® (Fresenius Kabi) foram introduzidas muito recentemente no mercado e um estudo clínico mostrou que são seguras (Lapillonne 2018). Além disso, tendo ambas osmolaridade <800 mOsm/L, têm a vantagem de poderem ser administradas por via periférica (Lapillonne 2018).
- Ao serem as mesmas bolsas concebidas para recém-nascidos pré-termo e de termo, providenciam doses inferiores às recomendadas (Mihatsch, Shamir ESPGHAN 2018) de certos nutrientes a recém-nascidos muito e extremo pré-termo; *eg*, num recém-nascido com 1000 g, 150 ml/Kg/d de Pediaven NN2® fornece 2,55 g/Kg/d de aminoácidos (*vide* secção 12.4) e 45,75 mg/Kg/d de cálcio (*vide* secção 12.9).

14. Situações Particulares

14.1. Sépsis

Na fase aguda da sépsis, pode ocorrer hiperglicémia por aumento da resistência à insulina (Thureen 2000) e hipertrigliceridémia por elevação das catecolaminas e cortisol e diminuição da atividade da lipoproteína lípase (Thureen 2000). Ao complicar-se com trombocitopenia, não há comprovação de que os lípidos endovenosos diminuam o número ou função das plaquetas, que parecem dever-se respetivamente a défice de vitamina E e perfusão de heparina. Na fase aguda da sépsis não está demonstrado que haja maior necessidade de aminoácidos, anotando-se que o excesso de nutrientes na fase catabólica pode ser contraproducente (Ramel 2014). Na enterocolite necrosante, em

particular, as taxas do metabolismo energético e proteico são similares às dos recém-nascidos estáveis (Powis 1999).

Atitude: 1) a glicose deve ser a fonte energética preferencial; se ocorrer hiperglicemia (>145 mg/dl), o suprimento de glicose deve ser reduzido, se necessário até 2,5 mg/Kg/min no recém-nascido de termo e 4 mg/Kg/min no pré-termo (Freitas 2011, Mesotten_ESPGHAN 2018); 2) se ocorrer hipertrigliceridémia (>265 mg/dl), o suprimento de lípidos deve ser reduzido, se necessário para 1 g/Kg/d para evitar o défice de ácidos gordos essenciais, com aparente vantagem das emulsões contendo óleo de peixe (Lapillonne_ESPGHAN 2018); e 3) na fase aguda da sépsis, deve ser garantido o suprimento diário de pelo menos 60 Kcal/Kg e 2,5 g/Kg de aminoácidos (Premer 1999).

14.2. **Colestase**

No recém-nascido, a colestase associada à NP é multifactorial, tendo uma análise multivariável identificado como fatores independentes a duração da NP e a dose elevada de glicose, mas não a dose de lípidos ou de aminoácidos (Jolin-Dahel 2013). Uma revisão sistemática em recém-nascidos e crianças, também corrobora que a duração da NP é um fator preponderante (Lauriti 2014). Quanto aos componentes das emulsões lipídicas, parece que o elevado teor em fitoesteróis e ácidos gordos n-6 e o baixo teor em α-tocoferol predispõem à colestase associada à NP, enquanto o elevado teor em óleo de peixe protege (Jolin-Dahel 2013, Burrin 2014).

É preciso considerar a potencial toxicidade do cobre e manganésio na colestase, pela dificuldade da sua excreção pela bílis (Koletzko 2005, Patel 2017).

Atitude: como forma de prevenir ou mitigar a colestase associada à NP (bilirrubina conjugada >2 mg/dl), recomenda-se: 1) reduzir a dose de glicose, porventura para níveis que não excedam a sua capacidade oxidativa (secção 12.3); 2) aumentar a nutrição entérica e reduzir/ suspender a NP tanto quanto possível; 3) preferir emulsões lipídicas que contenham óleo de peixe e α-tocoferol (secção 12.5); e 4) conforme a gravidade da colestase, suspender ou reduzir a dose da solução de oligoelementos por conterem cobre e manganésio (secção 12.13).

14.3. **Hiperbilirrubinémia não conjugada**

Em recém-nascidos pré-termo, há controvérsia sobre a possibilidade de os ácidos gordos livres resultantes da hidrólise dos triglicéridos deslocarem a bilirrubina ligada à albumina, elevando a fração livre de bilirrubina para níveis neurotóxicos (Johnson 2014_29, Salama 2015). Isto parece não ocorrer se o rácio molar ácidos gordos livres: albuminénia for <6 (Salama 2015), ou seja, menos provável se os níveis de albuminénia estiverem dentro dos limites de referência. Na dúvida, alguns autores propõem reduzir a dose de lípidos quando a bilirrubinemia não conjugada excede 10 mg/dl (Working Group 2013, Riskin 2015).

Atitude: Em recém-nascidos pré-termo reduzir a dose de lípidos se bilirrubinemia não-conjugada for >10 mg/dl.

14.4. **Hipertensão pulmonar**

Em recém-nascidos de termo e pré-termo, a perfusão endovenosa de lípidos pode agravar a hipertensão pulmonar, com efeito dose e tempo dependente (Salama 2015).

Atitude: na hipertensão pulmonar grave é prudente suspender temporariamente os lípidos ou diminuir até 1 g/Kg/d (Lapillonne_ESPGHAN 2018).

14.5. **Grande cirurgia**

Os recém-nascidos submetidos a grande cirurgia, devidamente anestesiados e analgesiados, quando muito terão necessidade de ligeiro acréscimo do suprimento energético (cerca de 15%) no pós-operatório imediato (cerca de 4 h após a cirurgia) (Hill 1998). Durante este período, também está comprovado que o *turnover* proteico não aumenta significativamente (Powis 1999).

No caso de recessões extensas de intestino, a ranitidina é eficaz em reduzir a hipersecreção gástrica que pode causar desequilíbrio hidroeletrolítico (Jochum ESPGHAN 2018).

Atitude: Nos primeiros dias de pós-operatório não há necessidade de aumentar o suprimento energético-proteico se a analgesia for adequada. Em caso de recessão extensa do intestino, deve ser prescrita ranitidina 10-15 mg/Kg/d.

15. Conclusões

O recém-nascido total ou parcialmente impossibilitado de usar a via entérica deve ser nutrido por via parentérica. A NP é especialmente importante em recém-nascidos muito e extremo pré-termo, por terem sido privados do terceiro trimestre de gestação, em que ocorre importante transferência de nutrientes.

Nas primeiras horas pós-natais é importante providenciar dose adequada de aminoácidos. Os lípidos, além de serem uma fonte energética, fornecem ácidos gordos essenciais. A investigação tem contribuído para que as doses de cálcio e fósforo e o rácio entre ambos se compatibilizem nas soluções de NP e estes minerais se depositem no esqueleto.

Há situações particulares, como a fase aguda da sépsis, a hipertensão pulmonar e a colestase associada à NP, em que a dose dos nutrientes deve ser adaptada.

Em alternativa à prescrição individualizada de NP com preparação em farmácia hospitalar, passaram a estar disponíveis soluções comerciais prontas a usar, com compatibilidade dos nutrientes testada, evitando os erros de preparação e contaminação microbiana. Estas bolsas têm sido recomendadas em relação á prescrição individualizada, mas têm o inconveniente de ser frequentemente necessária a aditivação de soluções para correcção de desequilíbrios iónicos e metabólicos, com todos os inerentes inconvenientes.

Esta recomendação é uma norma geral para apoio da prática clínica, a qual deve ajustar-se a cada caso particular.

Conflitos de interesses

Luis Pereira-da-Silva e Pedro Vieira da Silva, participaram em reuniões científicas, com honorários, organizados pela Baxter Médico Farmacêutica Lda.

Fontes de Financiamento

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

Referências

1. Adamkin DH, Radmacher PG. Current trends and future challenges in neonatal parenteral nutrition. J Neonatal Perinatal Med. 2014;7:157-64.
2. Alves FMS, Miranda ME, de Aguiar MJ, Bouzada Viana MC. Nutritional management and postoperative prognosis of newborns submitted to primary surgical repair of gastroschisis. J Pediatr (Rio J). 2016;92:268-75.Blackmer AB, Partipilo ML. Three-in-one parenteral nutrition in neonates and pediatric patients: risks and benefits. Nutr Clin Pract. 2015;30:337-43.
3. Aronson PS, Giebisch G. Effects of pH on potassium: new explanations for old observations. J Am Soc Nephrol. 2011;22:1981-9.
4. Arsenault D, Brenn M, Kim S, Gura K, Compher C, Simpser E; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Board of Directors, Puder M. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: hyperglycemia and hypoglycemia in the neonate receiving parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2012;36:81-95.
5. Bin-Nun A, Wasserteil N, Nakhash R, Hammerman C. Heparinization of long indwelling lines in neonates: systematic review and practical recommendations. Isr Med Assoc J. 2016;18:692-6.
6. Blackmer AB, Partipilo ML. Three-in-one parenteral nutrition in neonates and pediatric patients: risks and benefits. Nutr Clin Pract. 2015;30:337-43.
7. Bolisetty S, Osborn D, Sinn J, Lui K, and the Australasian Neonatal Parenteral Nutrition Consensus Group. Standardised neonatal parenteral nutrition formulations - an Australasian group consensus 2012. BMC Pediatr. 2014;14:48.
8. Bonsante F, Gouyon JB, Robillard PY, Gouyon B, Iacobelli S. Early optimal parenteral nutrition and metabolic acidosis in very preterm infants. PLoS One. 2017;12:e0186936.
9. Bonsante F, Iacobelli S, Latorre G, Rigo J, De Felice C, Robillard PY, et al. Initial amino acid intake influences phosphorus and calcium homeostasis in preterm infants--it is time to change the composition of the early parenteral nutrition. PLoS One. 2013;8:e72880.

10. Borenstein S, Mack E, Palmer K, Cat T, Gibson LC, Sandhu M, et al. A new model for non-lipid compounded neonatal parenteral nutrition solution osmolality. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2018, accepted
11. Bouchoud L, Fonzo-Christe C, Sadeghipour F, Bonnabry P. Maximizing calcium and phosphate content in neonatal parenteral nutrition solutions using organic calcium and phosphate salts. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2010;34:542-5.
12. Boullata JI, Gilbert K, Sacks G, Labossiere RJ, Crill C, Goday P, et al; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. A.S.P.E.N. clinical guidelines: parenteral nutrition ordering, order review, compounding, labeling, and dispensing. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014;38:334-77.
13. Bronsky J, Campoy C, Braegger C, et al.; ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Vitamins. Clin Nutr 2018, in press, https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.951.
14. Burrin DG, Ng K, Stoll B, De Pipaón MS. Impact of new-generation lipid emulsions on cellular mechanisms of parenteral nutrition–associated liver disease. Adv Nutr. 2014;5:82–91.
15. Bustos Lozano G, Soriano-Ramos M, Pinilla Martín MT, Chumillas Calzada S, García Soria CE, Pallás-Alonso CR. Early hypophosphatemia in high-risk preterm infants: efficacy and safety of sodium glycerophosphate from first day on parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2018, in press, https://doi: 10.1002/jpen.1426.
16. Chaieb SD, Chaumeil J-C, Jebnoun S, Khrouf N, Hedhili A, Sfar S. Calcium and phosphate compatibility and stability studies in different neonatal parenteral nutrition mixtures. Eur J Hosp Pharm Sci. 2006;12:35-40.
17. Chow JM, Douglas D. Fluid and electrolyte management in the premature infant. Neonatal Netw. 2008;27:379-86.
18. Cies JJ, Moore WS 2nd. Neonatal and pediatric peripheral parenteral nutrition: what is a safe osmolarity? Nutr Clin Pract. 2014;29:118-24.
19. Cormack BE, Embleton ND, van Goudoever JB, Hay WW Jr, Bloomfield FH. Comparing apples with apples: it is time for standardized reporting of neonatal nutrition and growth studies. Pediatr Res. 2016;79:810-20.
20. Darmaun D, Lapillonne A, Simeoni U, Picaud JC, Rozé JC, Saliba E, et al.; Committee on Nutrition of the French Society of Pediatrics (CNSFP), and French

Society of Neonatology (SFN). Parenteral nutrition for preterm infants: Issues and strategy. Arch Pediatr. 2018;25:286-94.

21. de Sousa AB, Sakai MC, da Silva AG, Brassica SC, Gastaldi M. Validation of an equation to estimate the osmolarity of parenteral nutrition. Rev Bras Nutr Clin. 2009;24:121-4.
22. Doellman D, Hadawa L, Bowe-Geddes LA, et al. Infiltration and extravasation: update on prevention and management. J Infus Nurs. 2009;32:203–11.
23. Domellöf M, Szitanyi P, Simchowitz V, Franz A, Mimouni F, et al.; ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Iron and trace minerals, Clin Nutr 2018, in press, https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.949.
24. Duesing LA, Fawley JA, Wagner AJ. Central venous access in the pediatric population with emphasis on complications and prevention strategies. Nutr Clin Pract. 2016;31:490-501.
25. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. Pediatrics 1999;104:280-9.
26. ElHassan NO, Kaiser JR. Parenteral Nutrition in the Neonatal Intensive Care Unit. NeoRev 2011;12;e130-e140.
27. Elstgeest LE, Martens SE, Lopriore E, Walther FJ, te Pas AB. Does parenteral nutrition influence electrolyte and fluid balance in preterm infants in the first days after birth? PLoS One. 2010;5:e9033.
28. Embleton ND, Morgan C, King C. Balancing the risks and benefits of parenteral nutrition for preterm infants: can we define the optimal composition? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2015;100:F72-5.
29. Ertl T, Gyarmati J, Gaál V, Szabó I. Relationship between hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. Biol Neonate. 2006;89:56-9.
30. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatr. 2013;13:59.
31. Finch CW. Review of trace mineral requirements for preterm infants: what are the current recommendations for clinical practice? Nutr Clin Pract. 2015;30:44-58.
32. Freitas BAC, Leão RT, Gomes AP, Siqueira-Batista R. Nutrition therapy and neonatal sepsis. Rev Bras Ter Intensiva. 2011;23:492-8.

33. Grünhagen DJ, de Boer MG, de Beaufort AJ, Walther FJ. Transepidermal water loss during halogen spotlight phototherapy in preterm infants. Pediatr Res 2002;51:402-5.
34. Gura KM. Is there still a role for peripheral parenteral nutrition? Nutr Clin Pract. 2009;24:709-17.
35. Hartman C, Shamir R, Simchowitz V, Lohner S, Cai W, Decsi T, et al.; ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Complications. Clin Nutr 2018, in press, https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.956.
36. Hartnoll G. Basic principles and practical steps in the management of fluid balance in the newborn. Semin Neonatol. 2003;8:307-13.
37. Hashim MJ, Guillet R. Common issues in the care of sick neonates. Am Fam Physician. 2002;66:1685-92.
38. Hill AG, Hill GL. Metabolic response to severe injury. Br J Surg. 1998;85:884-90.
39. Jackson JK, Biondo DJ, Jones JM, Moor PJ, Simon SD, Hall RT, et al. Can an alternative umbilical arterial catheter solution and flush regimen decrease iatrogenic hemolysis while enhancing nutrition? A double-blind, randomized, clinical trial comparing an isotonic amino acid with a hypotonic salt infusion. Pediatrics. 2004;114(2):377-83.
40. Jochum F, Moltu SJ, Senterre T, Nomayo A, Iacobelli A; ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes. Clin Nutr 2018, in press, https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.948.
41. Johnson PJ. Review of macronutrients in parenteral nutrition for neonatal intensive care population. Neonatal Netw. 2014;33:29-34.
42. Johnson PJ. Review of micronutrients in parenteral nutrition for the NICU population. Neonatal Netw. 2014;33:155-61.
43. Jolin-Dahel K, Ferretti E, Montiveros C, Grenon R, Barrowman N, Jimenez-Rivera C. Parenteral nutrition-induced cholestasis in neonates: where does the problem lie? Gastroenterol Res Pract. 2013;2013:163632.
44. Joosten K, Embleton N, Yan W, Senterre T; ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy. Clin Nutr 2018, in press, https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.944.
45. Kelly D. NICU Sodium administration to extremely low birth weight infants: relationships with recommendations and growth. MSc Thesis 2013. Open Access Master's Theses. Paper 126. http://digitalcommons.uri.edu/theses/126.

46. Kempley S, Gupta N, Linsell L, Dorling J, McCormick K, Mannix P, et al.; ADEPT Trial Collaborative Group. Feeding infants below 29 weeks' gestation with abnormal antenatal Doppler: analysis from a randomized trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014;99:F6-F1.
47. Khashu M, Harrison A, Lalari V, Lavoie JC, Chessex P. Impact of shielding parenteral nutrition from light on routine monitoring of blood glucose and triglyceride levels in preterm neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009;94:F111–F115.
48. Kim SM, Lee EY, Chen J, Ringer SA. Improved care and growth outcomes by using hybrid humidified incubators in very preterm infants. Pediatrics. 2010;125:e137-45.
49. Kolacek S, Puntis J, Hojsak I; ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Venous access: Clin Nutr 2018, in press, https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.952
50. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. 1. Guidelines on Pediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Pediatric Research (ESPR). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005,41:S1-S4.
51. Kreissl A, Repa A, Binder C, Thanhaeuser M, Jilma B, Berger A, et al. Clinical experience with Numeta in preterm infants: impact on nutrient intake and costs. JPEN J Parent Enteral Nutr. 2016;40:536-42.
52. Lapillonne A, Berleur M-P, Brasseur Y, Calvez S. Safety of parenteral nutrition in newborns: Results from a nationwide prospective cohort study. Clin Nutr. 2018;37:624-9.
53. Lapillonne A, Fellous L, Kermorvant-Duchemin E; French neonatal departments. Use of parenteral lipid emulsions in French neonatal ICUs. Nutr Clin Pract. 2011;26:672-80.
54. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, van den Akker C, Wu J, Koletzko B; ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. Clin Nutr 2018, in press, https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.946.
55. Lapillonne A, Kermorvant-Duchemin E. A systematic review of practice surveys on parenteral nutrition for preterm infants. J Nutr. 2013;143(12 Suppl):2061S-2065S.
56. Lauriti G, Zani A, Aufieri R, Cananzi M, Chiesa PL, Eaton S, Pierro A. Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition–associated cholestasis and

intestinal failure–associated liver disease in infants and children: a systematic review. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014;38:70-85.

57. Law KS, Chab LG. Early aggressive total parenteral nutrition to premature infants in neonatal intensive care unit. J Pediatr Sci 2015;7:e242.
58. Leenders EKSM, de Waard M, van Goudoever JB. Low- versus high-dose and early versus late parenteral amino-acid administration in very-low-birth-weight infants: a systematic review and meta-analysis. Neonatology. 2018;113:187-205.
59. Lorenz JM. Fluid and electrolyte therapy in the very low-birthweight neonate. NeoReviews. 2008;9:e102-8.
60. Manfredini VA, Cerini C, Giovanettoni C, Brazzoduro EA, Rezzonico RM. Metabolic bone disease of prematurity: a review of minerals supplementation and disease monitoring. J Neonatal Biol 2015;4:1000187.
61. Maruyama H, Saito J, Nagai M, Mochizuki M, Ishikawa Y, Ito Y. Maximization of calcium and phosphate in neonatal total parenteral nutrition. Pediatr Int. 2018 Apr 13. [Epub ahead of print]
62. Mesotten D, Joosten K, van Kempen A, Verbruggen S; ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Carbohydrates. Clin Nutr 2018, in press, http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.947.
63. Mihatsch W, Fewtrell M, Goulet O, Molgaard C, Picaud J-C, Senterre T, et al.; ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Calcium, phosphorus and magnesium. Clin Nutr 2018, in press, https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.950.
64. Mihatsch W, Shamir R, van Goudoever JB, Fewtrell M, Lapillonne A, Lohner S, et al.; ESPEN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Guideline development process for the updated guidelines. Clin Nutr 2018, in press, https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.943.
65. Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Petersen C, Sacks G, et al.; Task Force for the Revision of Safe Practices for Parenteral Nutrition. Safe practices for parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2004;28:S39-S70.
66. Modi N, Doré CJ, Saraswatula A, et al. A case definition for national and international neonatal bloodstream infection surveillance. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009;94(01):F8–F12

67. Morgan C, McGowan P, Herwitker S, Hart AE, Turner MA. Postnatal head growth in preterm infants: a randomized controlled parenteral nutrition study. Pediatrics. 2014;133:e120-8.
68. Moyer-Mileur LJ. Anthropometric and laboratory assessment of very low birth weight infants: the most helpful measurements and why. Semin Perinatol. 2007;31:96-103.
69. Mulla S, Stirling S, Cowey S, Close R, Pullan S, Howe R, Radbone L, Clarke P. Severe hypercalcaemia and hypophosphataemia with an optimised preterm parenteral nutrition formulation in two epochs of differing phosphate supplementation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017;102:F451-F455.
70. Neves A, Pereira-da-Silva L, Fernandez-Llimos F. [Neonatal parenteral nutrition prescription practices in Portugal]. An Pediatr (Barc). 2014;80:98-105.
71. Neves A, Pereira-da-Silva L, Fernandez-Llimos F. [Practice of compounding parenteral nutrition in Portugal; comparison with the Spanish guidelines]. Nutr Hosp. 2014;29:1372-9.
72. Oh W. Fluid and electrolyte management of very low birth weight infants. Pediatr Neonatol. 2012;53:329-33.
73. Osborn DA, Schindler T, Jones LJ, Sinn JK, Bolisetty S. Higher versus lower amino acid intake in parenteral nutrition for newborn infants. Cochrane Database Syst Rev. 2018;3:CD005949.
74. Park HW, Lee NM, Kim JH, Kim KS, Kim SN. Parenteral fish oil-containing lipid emulsions may reverse parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: a systematic review and meta-analysis. J Nutr. 2015;145:277-83.
75. Patel P, Bhatia J. Total parenteral nutrition for the very low birth weight infant. Semin Fetal Neonatal Med. 2017;22:2-7.
76. Pedrón Giner C, Cuervas-Mons Vendrell M, Galera Martínez R, Gómez López L, Gomis Muñoz P, Irastorza Terradillos I, et al; Grupo de Estandarización de la SENPE. Guía de práctica clínica SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. Nutr Hosp. 2017;34:745-758.
77. Pelegano JF, Rowe JC, Carey DE, LaBarre DJ, Edgren KW, Lazar AM, Horak E. Effect of calcium/phosphorus ratio on mineral retention in parenterally fed premature infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1991;12:351-5.
78. Pereira-da-Silva L, Castela J, Malheiro L, Nona M, Macedo I, Rocha G, Rosa ML, Paulino E, Alexandrino AM, em representação da Secção de Neonatologia da SPP.

Nutrição parentérica no recém-nascido: 1ª revisão do consenso nacional, 2008. Acta Pediatr Port. 2008;39:125-34.

79. Pereira-da-Silva L, Castela J, Malheiro L, Nona M. Nutrição parentérica no recém-nascido. In: Consensos Nacionais em Neonatologia. ed. Secção de Neonatologia da SPP 2004;127-33.
80. Pereira-da-Silva L, Costa A, Pereira L, Filipe A, Virella D, Leal E, et al. Early high calcium and phosphorus intake by parenteral nutrition prevents short-term bone strength decline in preterm infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;52:203-9.
81. Pereira-da-Silva L, Henriques G, Videira Amaral JM, Rodrigues R, Ribeiro L, Virella D. Osmolality of solutions, emulsions and drugs that may have a high osmolality. Aspects of their use in neonatal care. J Matern Fetal Neonatal Med 2002;11:333-8.
82. Pereira-da-Silva L, Macedo I, Rosa ML, Bridges KM. Calcium and phosphorus intake by parenteral nutrition in preterm infants. In: Rajendran R, Preedy VR, Patel VB, eds. Diet and Nutrition in Critical Care. Springer Science+Business Media, New York, 2015;1817-29.
83. Pereira-da-Silva L, Nóbrega S, Rosa ML, Alves M, Pita A, Virella D, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis and triglyceridemia in surgical term and near-term neonates: A pilot randomized controlled trial of two mixed intravenous lipid emulsions. Clin Nutr ESPEN. 2017;22:7-12.
84. Pereira-da-Silva L, Nurmamodo A, Amaral JM, Rosa ML, Almeida MC, Ribeiro ML. Compatibility of calcium and phosphate in four parenteral nutrition solutions for preterm neonates. Am J Health Syst Pharm. 2003;60:1041-4.
85. Pereira-da-Silva L, Rocha G, Pissarra S, Cunha M, Alexandrino AM, Braga AC, Virella D, Frutuoso S, em representação da Secção de Neonatologia da SPP. Recomendação de curvas de crescimento para crianças nascidas pré-termo. Acta Pediatr Port. 2013;44:94-99.
86. Pereira-da-Silva L, Virella D, Henriques G, Rebelo M, Serelha M, Videira Amaral JM. A simple equation to estimate the osmolarity of neonatal parenteral nutrition solutions. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2004;28:34-7.
87. Pereira-da-Silva L, Virella D. Is intrauterine growth appropriate to monitor postnatal growth of preterm neonates? BMC Pediatr. 2014;14:14.

88. Powis MR, Smith K, Rennie M, Halliday D, Pierro A. Characteristics of protein and energy metabolism in neonates with necrotizing enterocolitis - a pilot study. J Pediatr Surg. 1999;34:5-12.
89. Prestridge LL, Schanler RJ, Shulman RJ, Burns PA, Laine LL. Effect of parenteral calcium and phosphorus therapy on mineral retention and bone mineral content in very low birth weight infants. J Pediatr. 1993;122(5 Pt 1):761-8.
90. Puntis J, Hojsak I, Ksiazyk J, et al.; ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Organisational aspects. Clin Nutr 2018, in press, https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.953.
91. Ramel SE, Brown LD, Georgieff MK. The impact of neonatal illness on nutritional requirements - one size does not fit all. Curr Pediatr Rep. 2014;2: 248–54.
92. Reynolds RM, Bass KD, Thureen PJ. Achieving positive protein balance in the immediate postoperative period in neonates undergoing abdominal surgery. J Pediatr 2008;152:63-7.
93. Riskin A, Hartman C, Shamir R. Parenteral nutrition in very low birth weight preterm infants. Isr Med Assoc J. 2015;17:310-5.
94. Riskin A, Picaud JC, Shamir R; ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Standard versus individualized parenteral nutrition. Clin Nutr. 2018, in press, https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.955
95. Rochow N, Raja P, Liu K, Fenton T, Landau-Crangle E, Göttler S, et al. Physiological adjustment to postnatal growth trajectories in healthy preterm infants. Pediatr Res. 2016;79:870-9.
96. Roggero P, Giannì ML, Morlacchi L, Piemontese P, Liotto N, Taroni F, Mosca F. Blood urea nitrogen concentrations in low-birth-weight preterm infants during parenteral and enteral nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010;51:213-5.
97. Salama GS, Kaabneh MA, Almasaeed MN, Alquran MIa. Intravenous lipids for preterm infants: a review. Clin Med Insights Pediatr. 2015;9:25-36.
98. Shahid S, Dutta S, Symington A, Shivananda S; McMaster University NICU. Standardizing umbilical catheter usage in preterm infants. Pediatrics. 2014;133:e1742-52.
99. Stewart A, Brion LP, Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(9):CD001817.

100. Thureen PJ, Hay WW Jr. Intravenous nutrition and postnatal growth of the micropremie. Clin Perinatol. 2000;27:197-219.

101. Thureen PJ, Hay WW. Conditions requiring special nutritional management. In: Tsang RC, Uauy R, Koletzko B, Zlotkin SH, eds. Nutrition of the preterm infant, Cincinnati, Digital Educational Publishing, 2005:83-411.

102. Valentine CJ, Puthoff TD. Enhancing parenteral nutrition therapy for the neonate. Nutr Clin Pract. 2007;22:183-93.

103. Van Aerde JE. In preterm infants, does the supplementation of carnitine to parenteral nutrition improve the following clinical outcomes: Growth, lipid metabolism and apneic spells?: Part B: Clinical commentary. Paediatr Child Health. 2004;9:573.

104. van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D, Sainz de Pipaon S; ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. Clin Nutr 2018, in press, https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.945.

105. Velaphi S. Nutritional requirements and parenteral nutrition in preterm infants. S Afr J Clin Nutr. 2011;24: S27-S31.

106. Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC, et al.; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21(st) Century (INTERGROWTH-21(st)). Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. Lancet Glob Health. 2015;3:e681-91.

107. Visser F, Sprij AJ, Brus F. The validity of biochemical markers in metabolic bone disease in preterm infants: a systematic review. Acta Paediatr. 2012;101:562-8.

108. Working Group of Pediatrics Chinese Society of Parenteral And Enteral Nutrition, Working Group of Neonatology Chinese Society of Pediatrics, Working Group of Neonatal Surgery Chinese Society of Pediatric Surgery. CSPEN guidelines for nutrition support in neonates. Asia Pac J Clin Nutr. 2013;22:655-63.

109. Yailian A-L, Serre C, Fayard J, Faucon M, Thomaré P, Filali S, et al. Production and stability study of a hospital parenteral nutrition solution for neonates. J Pharm Anal. 2018, in press.

110. Zanuy MAV, Bravo SP, Cebas AL, Sánchez JG, Muñóz PG, Villares JMM, et al. Agreement between different equations to estimate osmolarity of parenteral nutrition solutions. Nutr Hosp. 2015;32:2757-62.

ANEXO I

Níveis de Evidência e Graus de Recomendação

Níveis de evidência (NE) (Mihatsch, Shamir ESPGHAN 2018)

NE	Tipo de evidência
1^{++}	Meta-análises e revisões sistemáticas de ensaios aleatorizados controlados (EACs) de elevada qualidade, ou EACs com baixo risco de enviesamento
1^{+}	Meta-análises, revisões sistemáticas de EACs bem conduzidos, ou EACs com baixo risco de enviesamento
1^{-}	Meta-análises, revisões sistemáticas de EACs, ou EACs com elevado risco de enviesamento
2^{++}	Revisões sistemáticas de estudos de casos e controlos ou estudos de coorte de elevada qualidade. Estudos de casos e controlos ou estudos de coorte, de elevada qualidade e com baixo risco de confundimento ou enviesamento e elevada probabilidade de a relação ser causal
2^{+}	Estudos de casos e controlos ou estudos de coorte bem conduzidos, com baixo risco de confundimento ou enviesamento e moderada probabilidade de a relação ser causal
2^{-}	Estudos de casos e controlos ou estudos de coorte com elevado risco de confundimento ou enviesamento e risco significativo de a relação não ser causal
3	Estudos não analíticos, como sejam relatos de casos e séries de casos
4	Opinião de peritos

Graus de recomendação (GR) em função do nível de evidência (NE) (Mihatsch, Shamir ESPGHAN 2018)

GR	NE
A	Pelo menos uma meta-análise, revisão sistemática ou EAC classificados como 1^{++} e diretamente aplicável à população-alvo. Evidência baseada principalmente em estudos classificados como 1^{++}, diretamente aplicáveis à população-alvo e demonstrando globalmente consistência dos resultados

B	Evidência baseada em estudos classificados como 2^{++}, diretamente aplicáveis à população-alvo; ou estudos com estas características, demonstrando globalmente consistência dos resultados; ou evidência extrapolada de estudos classificados como 1^{++} ou 1^{+}
0	NE 3 ou 4; ou evidência extrapolada de estudos classificados como 2^{++} ou 2^{+}
PBP	Pontuação por boas práticas (PBP): recomendação de boa prática baseada na experiência clínica de grupo incumbido de elaborar norma de orientação (*guideline*)

ANEXO II

Consulta rápida – Doses diárias em recém-nascidos pré-termo

	1º dia pós-natal	**Incremento diário**	**Máximo**
Líquidos (ml/kg/d)	60 – 100 humidade 80-90%	10 – 15	160-180
Energia (Kcal/Kg/d)	45-55	-	90 -120
Glicose (mg/Kg/min)	4 – 8	q.b. para glicémia 45-120 mg/dL	12
Aminoácidos (g/kg/d)	>1,5	0,5 - 1	3,5
Lípidos (g/kg/d)	1 - 2	0,5 - 1	4
Na (mEq/ kg/d)	0 - 2 após perda >6% peso nascimento	-	3 – 5 (até 7)
Cl (mEq/kg/d)	Idêntica ao Na	-	Idêntica ao Na
K (mEq/kg/d)	1 - 3 após diurese >1ml/Kg/h	-	1 - 3
Ca (mg/kg/d)	32 – 80	-	100 – 140 (iniciar com 68 -75)
P (mg/kg/d)	Dividir dose Ca por 1,3	Dividir dose Ca por 1,3	Dividir dose Ca por 1,3
Mg (mEq/kg/d)	0,2 – 0,4	-	0,4 – 0,6
Vitaminas hidrossolúveis (ml/kg/d) (Soluvit N Infantil ®)	1	-	1
Vitaminas lipossolúveis (ml/kg/d) (Vitalipid N Infantil®)	1-2	1	4

Oligoelementos			
< 2 semanas NP	Zn 400-450 µg/Kg/d	-	Zn 400-450 µg/Kg/d
> 2 semanas NP	-	-	*Peditrace*® 1ml/Kg/d + Zn (para perfazer 400-450 µg/Kg/d)