

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA

PRISCILLA ARAÚJO DUPRAT DE BRITTO PEREIRA

**O EFEITO DA NUTRIÇÃO ENTERAL PRECOCE NA EVOLUÇÃO
CLÍNICA DE RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO
DE MUITO BAIXO PESO AO NASCER**

UBERLÂNDIA
2018

PRISCILLA ARAÚJO DUPRAT DE BRITTO PEREIRA

**O EFEITO DA NUTRIÇÃO ENTERAL PRECOCE NA EVOLUÇÃO
CLÍNICA DE RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO
DE MUITO BAIXO PESO AO NASCER**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como exigência parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Vânia Olivetti Steffan Abdallah

Co-orientadores: Profa. Dra. Daniela Marques de Lima Mota Ferreira e Profa. Dra. Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo

UBERLÂNDIA - MG

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

P436e
2018

Pereira, Priscilla Araújo Duprat de Britto, 1986

O efeito da nutrição enteral precoce na evolução clínica de recém-nascidos pré-termo e muito baixo peso ao nascer / Priscilla Araújo Duprat de Britto Pereira. - 2018.

46 p. : il.

Orientadora: Vânia Olivetti Steffen Abdallah.

Coorientadora: Daniela Marques de Lima.

Coorientadora: Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2018.765>

Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas - Teses. 2. Leite humano - Teses. 3. Alimentação enteral - Teses. 4. Recém-nascidos - Peso baixo - Teses. I. Abdallah, Vânia Olivetti Steffen. II. Lima, Daniela Marques de. III. Azevedo, Vivian Mara Gonçalves de Oliveira. IV. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. V. Título.

CDU: 61

Angela Aparecida Vicentini Tzi Tziboy – CRB-6/947

PRISCILLA ARAÚJO DUPRAT DE BRITTO PEREIRA

**O EFEITO DA NUTRIÇÃO ENTERAL PRECOCE NA EVOLUÇÃO
CLÍNICA DE RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO
DE MUITO BAIXO PESO AO NASCER**

Dissertação aprovada para a obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia (MG), pela banca examinadora formada por:

Uberlândia, 17 de abril de 2018.

Profa. Dra. Vânia Olivetti Steffen Abdallah

Profa. Dra. Ana Elisa Madalena Rinaldi

Profa. Dra. Maria das Graças da Cunha Leite

AGRADECIMENTOS

A Deus e a Virgem Maria, que me fazem forte e capaz de vencer todos os obstáculos, e por terem me conduzido para chegar até aqui.

Aos bebês, juntamente com suas mães, que são exemplos diários de força e valentia, e me fazem querer, cada dia mais, ser melhor e dedicada a Neonatologia.

A minha orientadora Profa. Dra. Vânia Olivetti Steffen Abdallah, sempre exemplo de compromisso e amor pelo ensino e pela Neonatologia, pelos inúmeros ensinamentos desde a residência de Pediatria, passando pela Neonatologia e no Mestrado. Minha eterna gratidão por ter me guiado neste caminho.

A minha co-orientadora Profa. Dra. Daniela Marques de Lima Mota Ferreira, por ser sempre um exemplo de ética e compromisso, além da imensa contribuição para minha formação como neonatologista e na realização deste trabalho.

A minha co-orientadora Profa. Dra. Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo, pela disponibilidade, compromisso e amor pela pesquisa e ensino, na realização do trabalho e na minha formação de pesquisadora.

Aos meus queridos Chefes Médicos do Serviço de Neonatologia, Professores da prática da Neonatologia, pela paciência, pelo amor e exemplos de compromisso e conhecimento que me fizeram Neonatologista.

A Profa. Cláudia Lúcia Carneiro, em especial, nossa guia durante toda a Residência, pelos inúmeros ensinamentos, dentre eles o de competência, compromisso e compaixão no cuidado dos bebês.

A equipe multidisciplinar do Serviço de Neonatologia pelo incentivo e apoio.

Aos Professores do Departamento de Pediatria e Médicos do Serviço de Pediatria pelos ensinamentos. Aos Professores participantes do exame de qualificação, Profa. Dra. Ana Elisa Madalena Rinaldi e Profa. Dra. Marilia Martins Prado Bonini pelas importantes sugestões e correções.

Aos Professores participantes da comissão examinadora para defesa desta Dissertação, Profa. Dra. Ana Elisa Madalena Rinaldi, Profa. Dra. Maria das Graças da Cunha Leite e Profa. Dra. Marilia Martins Prado Bonini pela gentileza em aceitarem prontamente o convite e disponibilizarem parte do seu precioso tempo para colaborar conosco nesta avaliação.

Aos meus pais Sylvio e Tania que me ensinaram com seus exemplos grandes virtudes como o amor, a honestidade, a humildade, a perseverança, a ética e a busca pelo conhecimento.

Ao meu querido irmão Sylvio Adriano que sempre me incentiva, apoia e torce pelo meu sucesso.

Ao meu querido marido Celso, pelo incentivo diário, amor, companheirismo, paciência e compreensão.

A todos os amigos que direta e indiretamente contribuíram com esta conquista! Sem vocês não teria sido possível.

“Jamais considere seus estudos como uma obrigação, mas como uma oportunidade invejável para aprender a conhecer a influência libertadora da beleza do reino do espírito, para seu próprio prazer pessoal e para proveito da comunidade à qual seu futuro trabalho pertencer... Temos de fazer o melhor que podemos. Esta é a nossa sagrada responsabilidade humana.”

Albert Einstein

RESUMO

Introdução: O início da alimentação enteral nos recém-nascidos pré-termo, especialmente para os nascidos com muito baixo peso, ainda é um desafio nas unidades neonatais. O efeito preciso do início precoce da alimentação enteral ainda é difícil de ser determinado, uma vez que a maioria dos estudos avaliam um número limitado de crianças e adotam diferentes critérios e protocolos. *Objetivo:* Avaliar o efeito da nutrição enteral precoce na evolução clínica e nutricional em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso ao nascer durante o período de internação na unidade neonatal. *Materiais e Métodos:* Estudo retrospectivo realizado por meio da análise de prontuários dos recém-nascidos pré-termo, com idade gestacional \leq 32 semanas e peso de nascimento \leq 1500g, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015. De acordo com o tempo do início da dieta enteral os recém-nascidos pré-termo foram divididos em dois grupos: Grupo I – início até 48h de vida - nutrição enteral precoce, e Grupo II – início após 48h de vida - nutrição enteral tardia. Foram analisadas as características clínicas, nutricionais e o desfecho no período da internação. As análises foram realizadas utilizando os testes estatísticos Qui-Quadrado e exato de Fisher, regressão logística multivariada, odds ratio e a estatística de Wald. Considerou-se estatisticamente significante valores de $p < 0,05$. *Resultados:* Dos 339 prontuários analisados, 181 (53,4%) foram de recém-nascidos que receberam nutrição enteral precoce e 158 (46,6%) receberam nutrição enteral tardia. Após análise dos dados, no grupo de nutrição enteral precoce observou-se menor tempo de uso de nutrição parenteral ($p < 0,001$), recuperação mais rápida do peso de nascimento ($p < 0,001$), menor número de dias de internação hospitalar ($p = 0,031$), menor incidência de sepse neonatal ($p = 0,011$) e óbito ($p = 0,043$). *Conclusão:* No presente estudo foram evidenciados os benefícios da nutrição enteral precoce no recém-nascido pré-termo muito baixo peso, destacando-se menor número de dias de internação, menor incidência de sepse e óbito.

PALAVRAS-CHAVE: Nutrição enteral. Pré-termo. Leite humano. Modelo logístico.

ABSTRACT

Introduction: The onset of inbreeding in preterm infants, especially for very low birth weight infants, is still a challenge in neonatal units. The first round is an early trial, which is difficult to determine, since the largest number of studies available is the number of children adopted and the different species and protocols. *Objective:* To evaluate the effect of early and nutritional enteral nutrition in very low birth weight preterm infants during the period of hospitalization in the neonatal unit. *Materials and Methods:* Retrospective study by means of the results analysis of preterm newborns, with gestational age \leq 32 weeks and birth weight \leq 1500g, from January 2010 to December 2015. According to time O Early onset of diet entered the newborns into two groups: Group I - Beginning up to 48h of life - early enteral nutrition, and Group II - beginning after 48h of life - late enteral nutrition. Clinical, nutritional and outcome characteristics were analyzed during hospitalization. Blood and menstrual tensions decreased with multivariate logistic regression, odds ratio, and Wald statistics. Statistically significant values of $p < 0.05$ were considered. *Results:* Of the 339 medical charts evaluated, 181 (53.4%) were found to have received early precocious nutrition and 158 (46.6%) received late enteral nutrition. After analyzing the data, no early enteral nutrition group was observed for a shorter time of use of parenteral nutrition ($p < 0.001$), fewer days of hospital stay ($p = 0.001$), fewer days of hospital stay ($p = 0.001$) 0.031), lower incidence of neonatal sepsis ($p = 0.011$) and death ($p = 0.043$). *Conclusion:* In the present study, the benefits of early bowel nutrition in the preterm newborn were significantly underweight, with a lower number of days of hospitalization, a lower incidence of sepsis and death.

KEYWORDS: Enteral nutrition. Preterm. Human milk. Logistic model.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BLH	- Banco de Leite Humano
BP	- Baixo Peso
CD	- <i>Cluster of Differentiation</i>
cm	- Centímetro
DBP	- Displasia Broncopulmonar
ECN	- Enterocolite Necrosante
g	- Grama
h	- Hora
HC-UFU	- Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia
HPIV	- Hemorragia Peri-Intraventricular
IG	- Idade Gestacional
IgA	- Imunoglobulina A
IL	- Interleucina
Kg	- Quilograma
L	- Litro
LF	- Lactoferrina
LH	- Leite Humano
MBP	- Muito Baixo Peso
mL	- Mililitro
NEP	- Nutrição Enteral Precoce
NP	- Nutrição Parenteral
PICC	- Cateter Central Perifericamente Inserido
RCEU	- Restrição de Crescimento Extrauterino
RNPT	- Recém-Nascido Pré-Termo
ROP	- Retinopatia da Prematuridade
TGF- β	- <i>Transforming Growth Factor Beta</i>
TLRs	- <i>Toll-Like Receptor</i>
TNF	- Fator de Necrose Tumoral
UTIN	- Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

SUMÁRIO

I.	INTRODUÇÃO	10
1.	Epidemiologia da Prematuridade	11
2.	Nutrição do Recém-Nascido Pré-Termo	12
2.1	Nutrição Parenteral	13
2.2	Nutrição Enteral	14
3.	O Trato Gastrointestinal	14
3.1	Anatomia e Embriologia	14
3.2	Desenvolvimento da Motilidade Intestinal	15
4.	O Leite Humano na Nutrição do RNPT	17
4.1	O Microbioma Intestinal	18
4.2	Componentes Imunológicos do Leite Humano	18
4.2.1	IgA	19
4.2.2	Lactoferrina	19
4.2.3	Citocinas e Quimiocinas	20
5.	Outros Benefícios da Dieta Enteral com Leite Humano	20
6.	Dieta Enteral Precoce	21
II.	Objetivos.....	23
2.1	Objetivo Geral.....	23
2.2	Objetivos Específicos.....	23
Artigo	24	
III.	Referências Bibliográficas	38

I. INTRODUÇÃO

Já é bem estabelecido na literatura mundial que o leite humano é o alimento ideal para a nutrição não só do recém-nascido de termo como também do pré-termo (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1985). Além dos benefícios nutricionais, o mesmo possui fatores bioativos que atuam como parte do sistema imune inato do trato gastrintestinal. Alguns destes fatores têm propriedades intrínsecas que atuam como parte do sistema de defesa, enquanto outros aumentam a capacidade do trato gastrintestinal de defender o hospedeiro (GILL; WLODARSKA; FINLAY, 2010; NEWBURG, 2005).

Apesar de todas as evidências dos benefícios do leite humano na nutrição do recém-nascido pré-termo (RNPT), na prática clínica a alimentação enteral é muitas vezes postergada, em especial nos RNPT muito baixo peso (MBP), em decorrência de várias situações como a asfixia perinatal, instabilidade hemodinâmica e sinais de intolerância alimentar como distensão abdominal, resíduos gástricos volumosos, biliosos ou hemorrágicos (CORPELEIJN et al., 2011; KIM et al., 2013).

Estudos mostram que o atraso ou a progressão lenta da alimentação enteral pode diminuir a adaptação funcional do trato gastrintestinal e alterar padrões de colonização microbiana (BERRINGTON et al., 2013; STEWART et al., 2013). A dismotilidade intestinal, que ocorre principalmente nos RNPT, pode exacerbar a intolerância alimentar levando a um atraso no estabelecimento da alimentação entérica, prolongando assim a duração da nutrição parenteral (NP), o que pode estar associado a maior incidência de doenças infecciosas e complicações metabólicas que aumentam a mortalidade e morbidade, prolongam a permanência no hospital, e afetam adversamente o crescimento e desenvolvimento do recém nascido (REES; PIERRO; EATON, 2007; RONNESTAD et al., 2005).

Outros estudos tem demonstrado os benefícios potenciais do início precoce da nutrição enteral como a diminuição da atrofia da mucosa intestinal e da capacidade de permeabilidade do intestino (ROUWET et al., 2002), o que tem sido associado com o menor índice de doenças do trato respiratório e urinário (JAKAITIS; DENNING, 2014). Ademais, dados recentes sugerem que a implementação de um protocolo de alimentação enteral precoce não só é seguro, mas pode também reduzir a incidência de enterocolite necrosante (ECN) e a mortalidade do RNPT (McCALLIE et al., 2011; PATOLE, 2005).

Por essas razões, tem sido proposto que a nutrição enteral nos RNPT seja feita de forma precoce. A nutrição enteral precoce (NEP) é definida como a introdução de pequenos volumes de leite via enteral (12-24 mL/Kg/dia), ofertados nos primeiros 1 ou 2 dias de vida (SIFT INVESTIGATORS GROUP, 2013). A Academia Americana de Pediatria reconheceu as vantagens da alimentação com leite humano, com a afirmação de que ele é o método de escolha para alimentação de todas as crianças, incluindo aqueles nascidos prematuramente (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1985; DE CURTIS; RIGO, 2012).

O efeito preciso da alimentação enteral precoce ainda é difícil de ser avaliado, porque os estudos realizados, além de serem com número limitado de crianças, adotam diferentes critérios e protocolos de alimentação (DE CURTIS; RIGO, 2012). Logo essa prática exige sabedoria dos profissionais de saúde, e maiores estudos para evidenciar seus benefícios a curto e médio prazo.

A Unidade Neonatal do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFG) é um serviço de referência regional para atendimento de RNPT, em especial, de MBP e apresenta protocolos clínicos elaborados pela equipe multidisciplinar de acordo com as melhores práticas estabelecidas pela medicina baseada em evidência. O uso do leite humano na alimentação do RNPT de forma precoce, nas primeiras 48h de vida, já faz parte do protocolo de assistência do Serviço de Neonatologia e o Banco de Leite Humano (BLH) do HC-UFG garante sua disponibilidade durante a internação.

Referencial Teórico Mestrado

1. Epidemiologia da Prematuridade

Cerca de 15 milhões de recém-nascidos nascem prematuramente todos os anos, o que representa mais do que 1 em cada 10 nascimentos (WHO, 2017). Aproximadamente 1 milhão de crianças morrem por ano devido a complicações do parto prematuro (LIU et al., 2016). Globalmente, a prematuridade é a principal causa de morte em crianças menores de 5 anos. Em quase todos os países com dados confiáveis, as taxas de parto prematuro estão aumentando. Nos países de baixa renda, em média, 12% dos recém-nascidos nascem prematuramente, em comparação com 9% em países de maior renda. O Brasil se encontra como o décimo país do mundo com maior número de partos prematuros. Existe uma desigualdade importante nas taxas de sobrevivência em todo o mundo. Em países

subdesenvolvidos, metade dos recém-nascidos com idade gestacional igual ou menor que 32 semanas morrem devido à falta de cuidados. Mais de três quartos dos RNPT poderiam ser salvos com cuidados viáveis e econômicos, como a administração de corticoide pré- natal, o método canguru e cuidados alimentares (WHO, 2017).

Todos os anos, mais de 20 milhões de crianças nascem pesando menos de 2,5Kg e mais de 96% delas em países em desenvolvimento. Esses recém-nascidos com baixo peso (BP) ao nascer apresentam maior risco de atraso no crescimento, doenças infecciosas, atraso no desenvolvimento neurológico e morte durante a infância. Aqueles com MBP ao nascer são ainda mais vulneráveis a esses efeitos adversos (WHO, 2017).

Os RNPT são definidos como bebês nascidos vivos antes de completarem 37 semanas de gestação. Existem subcategorias de RNPT, com base na idade gestacional que seriam pré-termo extremo com idade gestacional menor que 28 semanas, muito pré-termo com idade gestacional entre 28 e 32 semanas e pré-termo moderado a tardio de 32 a 37 semanas (WHO, 2017). Os recém-nascidos também são classificados quanto ao peso de nascimento em extremo baixo peso ao nascer com peso menor que 1.000g, muito baixo peso ao nascer com peso menor que 1.500g e baixo peso ao nascer com peso menor que 2.500g (WHO, 2011).

2. Nutrição do Recém-Nascido Pré-Termo

Os países podem reduzir suas taxas de mortalidade neonatal e infantil, ao propiciar investimentos que resultem em um melhor atendimento ao RNPT BP. A experiência de países desenvolvidos e de países de baixa e média renda mostrou claramente que a dispensação de cuidados apropriados para os lactentes com BP ao nascer, incluindo alimentação, manutenção de temperatura, cuidados com a pele, detecção precoce e tratamento de processos infecciosos podem reduzir substancialmente a mortalidade. As intervenções nutricionais como a nutrição enteral provavelmente melhoram a saúde e o bem-estar imediato e a longo prazo do recém-nascido e têm um impacto significativo na mortalidade neonatal e infantil a nível populacional (WHO, 2016). Na década de 1960, no Reino Unido, a melhora na nutrição enteral foi uma das primeiras intervenções no cuidado de RNPT que foi associada a baixa letalidade em ambientes hospitalares antes do advento da terapia intensiva (FRYER; ASHFORD, 1972).

Assim muitos estudos são realizados para determinar a melhor prática nutricional para os RNPT, avaliando-se os resultados sobre o crescimento, a composição

corporal e o desenvolvimento neurológico (DE CURTIS; RIGO, 2012). A meta nutricional sugerida para o RNPT é de que o mesmo deveria alcançar uma taxa de crescimento pós-natal que se aproxima daquela de fetos normais na mesma idade gestacional (IG) e obter um resultado funcional comparável a recém-nascidos a termo (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1985). Porem, apesar do grande número de estudos e grande esforço prático para melhorar a nutrição em RNPT e de BP, muitos não recebem ingestão de nutrientes adequados e desenvolvem déficit nutricional grave, o que pode afetar não só o seu peso, mas também comprimento e perímetro céfálico, levando assim a restrição de crescimento extrauterina (DE CURTIS; RIGO, 2004; RIGO et al., 1998).

2.1 Nutrição Parenteral

Com a finalidade de minimizar a interrupção de nutrientes que ocorre ao nascimento, e reduzir seus efeitos negativos para o crescimento e desenvolvimento dos RNPT, durante as primeiras semanas de vida, é preconizada uma abordagem nutricional "*agressiva*", a qual tem sido usada para propiciar adequado fornecimento de nutrientes de forma mais precoce possível. O objetivo desta abordagem é prevenir o estado catabólico nos primeiros dias de vida e assegurar um crescimento adequado (HARDING et al., 2017; WILSON et al., 1997; ZIEGLER; THUREEN; CARLSON, 2002). Como as exigências metabólicas e nutricionais não param no momento do nascimento a nutrição pela via intravenosa (Nutrição Parenteral-NP) sempre é indicada quando a nutrição enteral não é possível ou insuficiente para fornecer as necessidades nutricionais diárias do RNPT (DE CURTIS; RIGO, 2012).

A utilização da NP em RNPT, principalmente quando prolongada, pode causar efeitos adversos, como maior incidência de sepse neonatal, e lesão por extravasamento, devido a infiltração subcutânea de solução hipertônica e irritante causando ulceração cutânea local, infecção secundária e cicatrizes (McGUIRE; HENDERSON; FOWLIE, 2004). A maioria das NP são administradas através de um cateter venoso central, inserido na veia umbilical ou percutânea (PICC - cateter central perifericamente inserido). Os cateteres venosos umbilicais podem ser associados à trombose hepática, enquanto os PICCs também estão associados à infecções localizadas na pele, tromboflebite e sepse bacteriana e fúngica. Esta forma de nutrição também pode acarretar a administração inadvertida de substâncias potencialmente tóxicas, como o alumínio, que podem contaminar soluções (EMBLETON; SIMMER, 2014). Assim, a nutrição enteral deve ser iniciada, nos primeiros dias de vida, sendo um auxílio extremamente importante no suporte

nutricional na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN), pois pode trazer inúmeros benefícios como reduzir o número de dias de NP, de internação hospitalar, incidência de sepse e óbito, sem elevar a incidência de ECN (KARAGOL et al., 2013).

2.2 Nutrição Enteral

Na prática, a abordagem usual é iniciar a NP imediatamente após o nascimento e fornecer NP até ser alcançado volume enteral suficiente para as necessidades calóricas e proteicas do RNPT (HARDING et al., 2017). A nutrição enteral é frequentemente iniciada com volumes muito pequenos, como por exemplo 1mL a cada 4-12h, através de uma sonda oro-gástrica ou naso-gástrica e usualmente são aumentados de forma lenta (MORGAN; YOUNG; McGuire, 2014). Na prática clínica muitas vezes é oferecido os pequenos volumes iniciais durante vários dias, o que caracteriza a nutrição enteral mínima, antes do aumento progressivo do volume, apesar da falta de evidência de que o atraso na progressão melhora a evolução clínica (MORGAN; YOUNG; McGuire, 2014). A transição definitiva da NP para nutrição enteral completa pode variar muito devido a sintomas de intolerância alimentar, o que pode demorar de 7 a 14 dias ou mais (HARDING et al., 2017). Porem estudos recentes tem validado a dieta enteral de início precoce, nas primeiras 24-48h de vida, e sua progressão rápida demonstrando seus benefícios sem associação com aumento de intercorrências como ECN, fato demonstrado por Karagol et al. (2013) e pela revisão sistemática da Cochrane de 2017 (ODDIE; YOUNG; McGuire, 2017).

Segundo a Academia Americana de Pediatria (1985) a dieta enteral do RNPT deve ser estabelecida prioritariamente com leite humano, conclusão reafirmada pelo guideline de 2011 da Organização Mundial de Saúde, sobre otimização de dieta enteral em recém-nascidos de BP. Isso se deve aos vários benefícios a curto e longo prazo de alimentar os RNPT com leite humano. Entre estes estão as baixas taxas de sepse e ECN uma vez que o leite humano contribui para o sistema imunológico imaturo do RNPT (FURMAN et al., 2003; SCHANLER; SHULMAN; LAU, 1999; SULLIVAN et al., 2010).

3. O Trato Gastrointestinal

3.1 Anatomia e Embriologia

A formação do trato gastrointestinal se inicia na embriogênese e continua após o nascimento. No final da terceira semana de gestação, um tubo de intestino é formado do endoderma e o esôfago se desenvolve como um divertículo ventral medial juntamente com

o desenvolvimento da traquéia. Com cerca de 26 dias de IG, o desenvolvimento do esôfago e da traquéia se divergem passando a deglutição e o sistema respiratório a se desenvolverem independentemente. Ao mesmo tempo, o estômago se desenvolve posteriormente ao divertículo (LARSEN, 2001). O esôfago alonga-se rapidamente com o crescimento embrionário e tem um comprimento de 8-10cm no nascimento. O esfíncter esofágico superior é derivado de arcos branquiais do quarto ao sexto, o que explica sua inervação pelo nervo vago e laríngeo recorrente (KUO; URMA, 2006).

O estômago é originário de um divertículo fusiforme do intestino anterior com aproximadamente 4 semanas e com 20 semanas de gestação o estômago tanto macroscopicamente quanto microscopicamente assemelha-se ao do recém-nascido a termo (KELLY; NEWELL, 1994; LARSEN, 2001). O esfíncter pilórico, que está posicionado entre o estômago e o intestino delgado, regula a progressão do alimento no intestino e sua camada muscular lisa é controlada pelo simpático (efeito inibitório), parassimpático (efeito excitatório) e sistemas nervosos intrínsecos (UDAGER; PRAKASH; GUMUCIO, 2010). Sua camada longitudinal contém células intersticiais, que atuam como marcapassos. Com cerca de 7 a 8 semanas de gestação, as rotações do estômago dobram o duodeno em forma de C, posicionando a maior curvatura no lado direito e a curvatura menor para o lado esquerdo. A partir de 6 semanas IG em diante, o cólon ascendente é formado pelo alongamento do intestino médio (ROSS III, 2011). O intestino posterior dá origem à parte distal do cólon transverso, descendente, sigmóide, reto e a parte superior do canal anal. O reto e a parte superior do canal anal se desenvolvem na parte caudal dilatada do intestino posterior (cloaca) enquanto a parte inferior do canal anal deriva do proctodeum (poço anal). O canal anal é formado entre 5 e 10 semanas de IG e é separado do intestino posterior pela membrana anal que se rompe com cerca de 8 semanas de gestação (GODLEWSKI; PRUDHOMME, 2000).

3.2. Desenvolvimento da Motilidade Intestinal

A capacidade de engolir desenvolve-se no útero e contribui para a manutenção da homeostase do volume e composição do líquido amniótico. Os dados de estudos de ultrasonografia sugerem que o esôfago é capaz de ter peristaltismo desde o primeiro trimestre de gestação. A deglutição aparece no útero com aproximadamente 10-14 semanas de gestação, no entanto a sucção real começa a se desenvolver com 18-24 semanas, o que corresponde ao período de mielinização do tronco cerebral (MILLER; SONIES; MACEDONIA, 2003). Em RNPT maiores de 31 semanas de IG a coordenação da faringe,

propulsão e o relaxamento do esfíncter esofágiano superior tornam-se mais eficientes com aumento da IG corrigida. A aceitação da dieta melhora em RNPT nascidos entre 28-31 semanas até a idade de 36 semanas pós-menstrual (LAU et al., 2000; LAU; KUSNIERCZYK, 2001; MIZUNO; UEDA, 2003; ROMMEL et al., 2011).

Nesta população, engolir, ou seja, o peristaltismo induzido (primário) e a distensão do esôfago (o peristaltismo secundário) são responsáveis pela condução do bolo alimentar entre 26 e 32 semanas de gestação. O controle do peristaltismo induzido pela deglutição é totalmente desenvolvido com IG de 26 semanas (JADCHERLA et al., 2005; JADCHERLA; HOFFMANN; SHAKER, 2006; OMARI et al., 1999). Recém-nascidos pré-termo com IG maior que 28 semanas demonstram relaxamento transitório do esfíncter esofágiano inferior com características semelhantes às descritas em adultos (ROMMEL et al., 2011). Com 20 semanas de gestação, o esvaziamento gástrico começa e, por volta de 28 semanas, o antro gástrico pode exercer uma pressão de 25% da pressão exercida em um recém-nascido a termo (HYMAN et al., 1983).

Um estudo em 43 recém-nascidos com mais de 30 semanas de IG mostrou que mecanismos reguladores da coordenação, motilidade e o esvaziamento gástrico estão bem desenvolvidos por volta de 30 semanas de gestação. Também desmontraram que em RNPT, o esvaziamento gástrico parece ser adiado nas primeiras 12h após o nascimento (HASSAN et al., 2002). O peristaltismo no intestino delgado pode ser detectado a partir de 16 semanas de gestação, embora um padrão de motor peristáltico maduro não esteja estabelecido antes das 34 semanas de gestação. Isto é refletido pelo tempo de trânsito intestinal, que varia de 9h em um recém-nascido de 32 semanas de IG para apenas 4h em um com 40 semanas (BERSETH, 1996; BISSET et al., 1988; CLARK; MITCHELL, 2004). O padrão do motor peristáltico intestinal muda em resposta à alimentação. No estudo de Staiano e Boccia (2005) apenas 25% dos RNPT apresentaram padrão de motilidade semelhante ao adulto e em 75% uma interrupção abrupta da contração do peristaltismo foi observada após a alimentação. O reflexo inibitório reto-anal é um reflexo fisiológico que relaxa o esfíncter anal interno em resposta à distensão retal, e isso permite a defecação ocorrer. Estudos sugerem que este reflexo se desenvolve antes das 27 semanas de gestação (DE LORIJN et al., 2003, 2005).

O conhecimento da embriologia e fisiologia do trato gastrointestinal possibilita o entendimento de que a introdução precoce da nutrição enteral é possível. Tem sido demonstrado que a deglutição de líquido amniótico pelo feto não só prepara o trato

gastrointestinal para receber nutrientes como também tem efeito nutricional (WAGNER; TAYLOR; JOHNSON, 2008).

4. O Leite Humano na Nutrição do RNPT

Estudos demonstram que o leite de mães de RNPT apresenta maiores quantidades de compostos bioativos quando comparado às mães de recém-nascidos a termo. Os mecanismos responsáveis pela diferença na composição do leite ainda não estão estabelecidos. Tem-se sugerido que a situação desfavorável do RNPT devido à imaturidade do sistema imune precisa ser compensada através do aumento na proporção dos componentes bioativos no leite. Assim, o leite de mães de RNPT apresenta uma rápida adaptação imunológica às necessidades do recém-nascido (BALLARD; MORROW, 2013; LAWRENCE; LAWRENCE, 2011; SUNDEKILDE et al., 2016).

Os recém-nascidos nascem com deficiências no sistema imunológico (LAWRENCE; PANE, 2007). Os fagócitos têm função e resposta imatura e inadequada, a produção de anticorpos é limitada e atrasada, os níveis séricos de Imunoglobulina A (IgA) são muito menores do que nos adultos, tanto a imunidade clássica quanto as vias alternativas da cascata do complemento têm um desempenho reduzido (LAWRENCE; PANE, 2007). Adicionalmente aos componentes nutritivos, a ingestão de leite materno humano entrega inúmeros fatores bioativos antipatogênicos e anti-inflamatórios que fornecem proteção passiva ao recém-nascido e estimulam a maturação das defesas intestinais (GILL; WLODARSKA; FINLAY, 2010; NEU et al., 2013). Este processo é particularmente relevante para prematuros, cujas defesas imunes são mais imaturas do que neonatos a termo. O leite das mães que dão à luz a prematuros contém maiores quantidades de fagócitos e IgA, sendo então o leite materno capaz de modular diretamente o desenvolvimento do sistema imune (MEHTA; PETROVA, 2011). Outros estudos demonstram que em recém-nascidos amamentados há uma incidência reduzida de doenças alérgicas (SAARINEN; KAJOSAARI, 1995), doenças auto-imunes, tais como a doença de Crohn (KOLETZKO et al., 1989) e diabetes mellitus insulino dependente (MAYER et al., 1988). Estas propriedades coletivas que fazem do leite materno o padrão ouro para fornecer nutrientes e proteção para o recém-nascido (DE CURTIS; RIGO, 2012; HARDING et al., 2017; WALKER, 2010).

4.1. O Microbioma Intestinal

A colonização do intestino infantil com mais de 400 espécies de bactérias comensais estabelece a formação para uma microbioma saudável, o que contribui para a homeostase imune, a criação de uma relação simbiótica entre bactérias colonizadoras, células epiteliais e lâmina própria (McCRACKEN; LORENZ, 2001; WALKER, 2013). Essas possuem função de barreira, produção de mucina e secreção de IgA, processo anti-inflamatório e processos homeostáticos tais como a proliferação e apoptose celular (MIRPURI et al., 2010). A colonização começa no momento do nascimento com o parto normal, quando o recém-nascido é exposto as bactérias vaginais e do cólon materno. Este processo deve ser seguido de uma dieta exclusiva de leite humano, que contém fatores que promovem o crescimento de bactérias comensais. Diferenças entre a flora intestinal dos recém-nascidos que receberam leite materno e aqueles que não receberam já foram demonstradas (YOSHIOKA; ISEKI; FUJITA, 1983). Os oligossacarídeos são açúcares não digeríveis encontrados no leite materno e acredita-se que são responsáveis pela promoção do crescimento das bactérias de proteção no cólon (NEWBURG, 2009).

De modo geral, há uma multiplicidade de fatores bioativos que atuam em conjunto e permitem a colonização intestinal com o microbioma adequado. Além disso permitem o funcionamento adequado da barreira intestinal, inibem respostas inflamatórias epiteliais e induzem respostas antigênicas específicas adequadas, favorecendo a maturação do sistema imune a curto e longo prazo (TURFKRUYER; VERHASSELT, 2015).

4.2 Componentes Imunológicos do Leite Humano

Os fatores de defesa presentes no leite humano (LH) podem ser divididos em quatro grupos: antimicrobianos, anti-inflamatórios, imunomoduladores e leucocitários (neutrófilos, macrófagos e linfócitos) (GRASSI; COSTA; VAZ, 2001). Dentre estes estão a IgA, lactoferrina (LF), lisozima, oligossacarídeos, mucina, fibronectina e complemento constituem os principais fatores antimicrobianos do LH. As citocinas, os antioxidantes (catalase, lactoferrina, alfa-tocoferol, beta-caroteno), as antiproteases (alfa1 anti-tripsina e inibidor da elastase), os fatores de crescimento, prostaglandina E1 e E2 e alguns dos fatores com atividade antimicrobiana, são as principais substâncias com atividade anti- inflamatória. Os imunomoduladores são principalmente as citocinas, nucleotídeos, prostaglandina E2 e prolactina (ARAÚJO et al., 2005; CASTELLOTE et al., 2011; GRASSI; COSTA; VAZ, 2001).

4.2.1 IgA

Em geral os plasmócitos do intestino do recém-nascido, células responsáveis pela produção de IgA, estão ausentes por cerca de dez dias após o nascimento, e leva até trinta dias pós-parto para o intestino neonatal produzir níveis de IgA que são suficientes para a sua proteção (XANTHOU; BINES; WALKER, 1995). Para compensar essa deficiência, o leite materno contém grandes quantidades de IgA, que respondem por 90% de imunoglobulinas totais no leite. Mais de 50 anos atrás, descobriu-se que há até 12g/L de IgA no colostro humano e 1g/L no leite maduro (HANSON, 1961). Quando secretada pelo intestino da criança a IgA pode ser considerada uma parte do sistema imune inato, porém quando a IgA é ingerida do leite materno, funciona através de um sistema único de imunidade na qual a criança adquire proteção contra patógenos entéricos para os quais a mãe foi exposta (NEWBURG; WALKER, 2007).

4.2.2 Lactoferrina

O leite materno possui ainda alguns bioativos com atividade antipatogênica como a LF, uma glicoproteína de ligação de ferro que está presente no leite materno maduro em concentrações de 1 a 3g/L e no colostro a 7g/L (ADAMKIN, 2012). Vários mecanismos de ação da LF foram descritos, como o fato de proporcionar uma proteção para o recém-nascido, incluindo a sua elevada afinidade pelo ferro, o que pode limitar a quantidade de ferro disponível para as bactérias e outros microrganismos. Quando LF é exposta a pepsina no estômago, um potente agente antimicrobiano é produzido denominado lactoferricina, que é capaz de matar uma vasta gama de agentes patogênicos, em particular, atinge a membrana celular de bactérias gram-negativas (KUWATA et al., 1998). A LF passa intacta para o intestino delgado e pode ligar-se a vários receptores, incluindo TLRs (*toll-like receptor*) e CD14 (*cluster of differentiation 14*), bloqueando a adesão de agentes patogênicos ao epitélio intestinal (SHERMAN, 2013).

Outras ações benéficas da LF no intestino incluem a iniciação de apoptose de células infectadas do epitélio intestinal (MULLIGAN et al., 2006), promoção do crescimento de bactérias comensais (MANZONI; MOSTERT; STRONATI, 2011), estimulação da proliferação e diferenciação das células epiteliais do intestino (BUCCIGROSSI et al., 2007) e uma redução na produção de citocinas inflamatórias através da inibição do fator nuclear em monócitos (WALKER, 2010).

4.2.3 Citocinas e Quimiocinas

O intestino do recém-nascido não tem capacidade para responder de forma adequada aos agentes patogênicos. Há uma tendência para a sinalização inflamatória excessiva, tal como mostrado nas células epiteliais imaturas quando expostas a estímulos inflamatórios, tais como a interleucina 1B (IL-1B), fator de necrose tumoral (TNF) e lipopolissacáideos, com um aumento da liberação de interleucina 8 (IL-8) (CLAUD; SAVIDGE; WALKER, 2003; WALKER, 2010), uma quimiocina conhecida por estimular o recrutamento de neutrófilos (NEU et al., 2013). As citocinas são responsáveis por mediar a regulação e modulação da resposta imune. O leite humano contém uma quantidade significativa deste grupo diversificado de moléculas de sinalização, que ajudam a controlar a resposta inflamatória. Por exemplo, a TGF- β (*transforming growth factor beta*) da família de citocinas imunorreguladoras tem sido mostrada como envolvida em cicatrização de feridas, inibição da inflamação, diminuição da produção de pró-citocinas inflamatórias, bem como a regulação de linfócitos, células dendrítica, macrófagos e granulócitos (PENTTILA, 2010).

5. Outros Benefícios da Dieta Enteral com Leite Humano

Os benefícios da nutrição enteral com leite humano para os RNPT são notados também após a alta da UTIN havendo menor incidência de doenças no ano que se segue a alta hospitalar (VOHR et al., 2006, 2007). Além da redução da incidência de ECN a NEP reduz também as taxas de mortalidade, mas também redução de deficiências de crescimento e do desenvolvimento neurológico (HINTZ et al., 2005; SHAH et al., 2008). Estudos de longo prazo que acompanharam crianças nascidas prematuramente até a adolescência sugerem que aqueles que receberam leite humano possuem volume de substância branca e cerebral total maiores (ISAACS et al., 2010; LUCAS; MORLEY; COLE, 1998). Pré-termos extremos que receberam leite humano durante a internação na unidade neonatal tiveram pontuações significativamente maiores em avaliações de capacidade mental, motora e comportamental, avaliados com idade de 18 (VOHR et al., 2006) e 30 meses (VOHR et al., 2007).

Outro benefício demonstrado é a redução de gastos com saúde. Uma análise detalhada dos custos pediátricos concluiu que, se 90% das mães dos Estados Unidos cumprissem a recomendação de amamentar exclusivamente por 6 meses, haveria uma economia de US\$ 13 bilhões por ano. Esses dados ainda não incluem os gastos relacionados a redução da morte de adultos por doenças adquiridas na infância, como

asma, diabetes mellitus tipo 1 ou condições relacionadas à obesidade. Estratégias que aumentam o número de mães que amamentam exclusivamente por cerca de 6 meses seriam de grande benefício econômico (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2012).

6. Dieta Enteral Precoce

Tem sido evidenciado que o atraso na nutrição enteral aumenta o risco de infecções e distúrbios metabólicos, além de dificultar a adaptação funcional do trato gastrointestinal imaturo. Pode ainda aumentar a necessidade de nutrição parenteral o que promove disfunção do trato gastrointestinal (HADFIELD et al., 1995). Estudos mostram que a alimentação trófica, cujo volume da dieta enteral é muito pequeno (< 20mL/kg/dia), pode ajudar a promover o funcionamento intestinal adequado e a maturação do mesmo, aumentando assim a tolerância alimentar (ENGEL et al. 2003; PETROS; ENGELMANN, 2006).

Estudo recente que avaliou o efeito da introdução precoce da dieta enteral (< 24 horas após a admissão UTIN) e tardia (≥ 24 horas) e o impacto na evolução clínica dos pacientes recém-nascidos internados, concluiu que o déficit energético nos recém-nascidos criticamente doentes é frequente. A introdução da NEP se mostrou mais eficaz em comparação com a introdução tardia: menor tempo médio para iniciar o ganho ponderal, menor chance de receber NP, menor tempo de internação em UTIN, menos horas em ventilação mecânica e uma chance menor de desenvolver infecção pulmonar. O déficit acumulado de energia nos pacientes de início tardio de dieta enteral não consegue ser compensada pela nutrição subsequente (LIU et al., 2015).

Outro estudo recente com neonatos estáveis de peso ao nascer de 750 a 1.250g e idade gestacional < 32 semanas avaliou a NEP e sua evolução rápida (30mL/kg/dia) ou lenta (20mL/kg/dia). Os autores concluíram que aqueles com aumento rápido da dieta enteral levaram menor tempo para atingir 180mL/kg/dia, apresentaram menores taxas de sepse com cultura positiva, menor tempo de NP, menor duração da internação hospitalar e melhores resultados finais de crescimento. Apenas a incidência de ECN e intolerância alimentar não tiveram diferença significativa entre os dois grupos avaliados (KARAGOL et al., 2013).

Maas et al. (2018) mostraram o alcance precoce da dieta enteral plena no grupo com progressão mais rápida da dieta enteral, ao estudar RNPT com IG menor que 28 semanas, como também tiveram uma recuperação mais rápida do peso de nascimento e velocidade de crescimento de perímetro cefálico, com uma baixa taxa de ECN.

Nos RNPT, a alimentação enteral precoce é convencionalmente definida como a oferta de pequenos volumes de leite (12-24 mL/kg/dia), nos primeiros 1 ou 2 dias de vida (SIFT INVESTIGATORS GROUP, 2013). A Academia Americana de Pediatria reconheceu as vantagens da alimentação com leite humano, com a afirmação de que ele é o método de escolha para alimentação de todas as crianças, incluindo aquelas nascidas prematuramente, e que a alimentação enteral precoce tem benefícios na evolução clínica do RNPT (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1985; DE CURTIS; RIGO, 2012).

II. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O objetivo do presente estudo é avaliar a associação da introdução precoce da nutrição enteral em recém-nascidos pré-termo muito baixo peso.

2.2 Objetivos Específicos

1. Avaliar os RNPT MBP quanto a introdução precoce da nutrição enteral e a sua evolução nutricional por meio da avaliação dos seguintes dados em prontuário: duração total da nutrição parenteral, o menor peso atingido, idade do menor peso, idade de recuperação do peso de nascimento.
2. Avaliar os RNPT MBP quanto a introdução precoce da nutrição enteral e a sua evolução clínica durante a internação na unidade neonatal por meio da avaliação dos seguintes dados em prontuários: número de dias de internação hospitalar, restrição de crescimento extrauterino (RCEU), enterocolite necrosante (ECN), retinopatia da prematuridade (ROP), displasia broncopulmonar (DBP), hemorragia peri-intraventricular (HPIV) e sepse.
3. Avaliar os RNPT MBP quanto a introdução precoce da nutrição enteral e o desfecho de: alta ou óbito.

O Efeito da Nutrição Enteral Precoce na Evolução Clínica de Recém-Nascidos Pré-Termo de Muito Baixo Peso ao Nascer

RESUMO

Objetivo: Avaliar o efeito da nutrição enteral precoce e a evolução clínica dos recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso ao nascer durante o período de internação na unidade neonatal.

Métodos: Estudo retrospectivo realizado por meio da análise de prontuários dos recém-nascidos pré-termo com idade gestacional \leq 32 semanas e peso de nascimento \leq 1.500g, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015. De acordo com o tempo do início da dieta enteral os recém-nascidos pré-termo foram divididos em dois grupos: Grupo I – início até 48h de vida - nutrição enteral precoce, e Grupo II – inicio após 48h de vida - nutrição enteral tardia. Foram analisadas as características clínicas, nutricionais e o desfecho no período da internação. As análises foram realizadas utilizando os testes estatísticos Qui-Quadrado e exato de Fisher, regressão logística multivariada, odds ratio e a estatística de Wald. Considerou-se estatisticamente significante valores de $p < 0,05$. Resultados: Analisados 339 prontuários destes, 181 (53,39%) foram de recém-nascidos que receberam nutrição enteral precoce e os demais receberam nutrição enteral tardia. Após análise dos dados, no grupo de nutrição enteral precoce observou-se menor tempo de uso de nutrição parenteral ($p < 0,001$), recuperação mais rápida do peso de nascimento ($p < 0,001$) e menor tempo de internação hospitalar ($p=0,031$), menor incidência de sepse neonatal ($p=0,011$) e óbito ($p=0,043$; OR=4,1; IC=1,75-9,45)

Conclusão: No presente estudo foram evidenciados os benefícios da nutrição enteral precoce no recém-nascido pré-termo muito baixo peso.

PALAVRAS-CHAVE: nutrição enteral; pré-termo; leite humano; modelo logístico.

INTRODUÇÃO

O início da alimentação enteral nos recém-nascidos pré-termo (RNPT), especialmente para os nascidos com muito baixo peso (MBP), ainda é um desafio nas unidades neonatais. O atraso ou a progressão lenta da alimentação enteral diminui a adaptação funcional do trato gastrointestinal e altera padrões de colonização microbiana^{1,2}. A dismotilidade intestinal, que ocorre principalmente nos RNPT, exacerba a intolerância alimentar e, consequentemente, adia o início da alimentação entérica e aumenta o tempo de nutrição parenteral. O prolongamento da nutrição parenteral está associado a maior incidência de doenças infecciosas e complicações metabólicas, além de prolongar o tempo de permanência hospitalar e afetar adversamente o crescimento e desenvolvimento do recém-nascido^{3,4}.

Nos últimos anos, têm-se demonstrado os benefícios do início precoce da nutrição enteral, como a redução da atrofia da mucosa, a melhor capacidade de permeabilidade intestinal⁵ e a diminuição da incidência de doenças do trato respiratório e urinário⁶. Benefícios estes maiores quando utilizado o leite humano, o que já é bem estabelecido na literatura mundial, especialmente o da própria mãe, como o alimento ideal para a nutrição de recém-nascidos, mesmo para os nascidos prematuramente^{7,8}. Seus benefícios vão além dos nutricionais, pois contém fatores bioativos que atuam como parte do sistema imune do recém-nascido^{9,10}. Além do mais, estudos mostram que a implementação de um protocolo de alimentação enteral precoce não só é segura, mas também reduz a incidência de enterocolite necrosante e a mortalidade no RNPT^{11,12}.

Segundo Rigo & Curtis (2012)⁸ o efeito exato do início precoce da alimentação enteral é difícil de ser determinado, uma vez que a maioria dos estudos avaliaram um número limitado de crianças e adotaram diferentes critérios e protocolos. Klingenberg et al. (2012)¹³, ao avaliarem a introdução da nutrição enteral nas primeiras 24h de vida observaram diferenças entre as 124 unidades neonatais participantes quanto ao inicio da dieta enteral em relação a idade gestacional, velocidade de progressão da dieta, momento de acrescentar o fortificante do leite humano e fatores que levaram a adiar a introdução da dieta nos RNPT com idade gestacional < 31 semanas.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a associação do início precoce da dieta enteral na evolução clínica de RNPT MBP durante o período de internação na unidade

neonatal de um Hospital Federal Universitário.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo realizado por meio da análise de prontuários e banco de dados da unidade neonatal. Foram incluídos os RNPT com idade gestacional (IG) \leq 32 semanas e peso de nascimento (PN) \leq 1.500g, admitidos na UTI Neonatal de um Hospital Federal Universitário, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015. Foram excluídos os recém-nascidos com malformações congênitas, gemelares, peso de nascimento menor que 500g, os que evoluíram para óbito com menos de 72h de vida e aqueles cujos prontuários não continham os dados necessários. Do total de 608 RNPT MBP nascidos no período, 339 foram analisados (Figura 1). De acordo com o tempo do inicio da dieta enteral os RNPT foram divididos em dois grupos: GRUPO I – inicio até 48h de vida - nutrição enteral precoce (NEP), e GRUPO II – inicio após 48h de vida - nutrição enteral tardia (NET).

De acordo com o protocolo da unidade neonatal, todo RNPT MBP recebe nutrição parenteral, iniciada nas primeiras 24h de vida. A nutrição enteral é iniciada com leite humano da própria mãe ou de doadoras no volume de 10-20 mL/Kg/dia, com progressão diária até se alcançar o volume de 150-160 mL/Kg/dia. Ao se atingir 100 mL/Kg/dia é adicionado fortificante; na falta do leite humano é oferecido fórmula específica para alimentação de RNPT. Até alcançar o volume total de nutrição enteral, o que depende da aceitação e da evolução clínica do RNPT, é mantida nutrição parenteral complementar.

Foram analisadas as características clínicas dos RNPT ao nascimento como peso, idade gestacional, sexo, escore de Apgar e *Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension* (SNAP-PE). A evolução nutricional foi avaliada por meio da idade da introdução da dieta enteral, duração total da nutrição parenteral (NP), o menor peso atingido, idade do menor peso, idade de recuperação do peso de nascimento. Para a análise da evolução clínica foram levantados os diagnósticos de restrição de crescimento extrauterino (RCEU), enterocolite necrosante (ECN), retinopatia da prematuridade (ROP), displasia broncopulmonar (DBP), hemorragia peri-intraventricular (HPIV), sepse, número de dias de internação hospitalar e o desfecho (alta ou óbito).

CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde o estudo foi realizado (número de protocolo 1.674.128).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises foram realizadas utilizando o software R - a *Language and Environment for Statistical Computing* (2015) e SISVAR (2007). Para a análise das variáveis foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para verificar a normalidade dos dados e o teste Qui- Quadrado e exato de Fisher para independência entre as variáveis. Os resultados foram expressos em média (normal) e mediana (não normal). Foi realizado também regressão logística multivariada, odds ratio e a estatística de Wald, a qual teve como finalidade aferir o grau de significância de cada coeficiente da equação de regressão logística. As variáveis foram selecionadas a partir do critério de stepwise. Considerou-se estatisticamente significante valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram analisados os prontuários de 339 RNPT MBP, dos quais 181 (53,4%) receberam NEP (Grupo I), e 158 (46,6%) receberam NET (Grupo II).

Na Tabela 1 encontram-se as características clínicas, nutricionais e o tempo de internação dos RNPT avaliados no estudo. As variáveis estatisticamente significantes, com maiores valores no grupo NEP foram: idade gestacional ao nascimento e escore de Apgar no 1º e 5º min. As variáveis de menores valores foram: SNAP-PE, número de dias de NP, idade do menor peso, idade de recuperação do peso e duração da internação hospitalar.

Na Tabela 2 estão descritas as complicações e o desfecho durante a evolução clínica na unidade neonatal. Foram observadas diferenças estatisticamente significantes no número de diagnósticos de sepse e no desfecho para óbito, sendo estes menores no grupo NEP.

A NEP foi associada a menor número de dias de NP, de recuperação do peso de nascimento e menor risco de óbito (Tabela 3). O odds ratio para número de dias de NP foi de 0,94, ou seja, cada unidade de incremento no dia de NP, reduziu a chance de ter recebido NEP, em média, 6%. O mesmo ocorreu para os dias de menor peso, sendo o odds de 0,80, ou seja, cada unidade de incremento no dia de menor peso, reduziu a chance de ter recebido NEP, em média, 20%. Já ao analisarmos o desfecho óbito, observou-se um odds de 4,1, portanto, a chance de um paciente que não foi a óbito ter recebido NEP foi aproximadamente 4 vezes maior do que os que foram a óbito.

DISCUSSÃO

No presente estudo os RNPT MBP que receberam NEP apresentaram menor número de dias de NP, recuperação mais rápida do PN, menor número de dias de internação, menor número de casos de sepse e menor risco de óbito durante o período de internação.

As vantagens da introdução da dieta enteral precoce para RNPT MBP têm sido descritas na literatura mundial^{5,6,7,8}. Estudos que analisaram a introdução da NEP, nas primeiras 24-48h de vida, em RNPT com características semelhantes ao do nosso estudo, observaram que o grupo de NEP apresentou menor perda de peso e recuperação mais rápida do PN, além de redução no número de dias de internação¹⁴ e de nutrição parenteral^{14,15} quando comparado ao grupo NET. No presente estudo, a redução da idade do menor peso e do número de dias de NP apresentou significância estatística na regressão logística multivariada. Sabe-se que o menor tempo de internação traz benefícios não só para o RNPT e família^{3,4} como também para a instituição e o sistema de saúde, com redução dos gastos hospitalares^{16,17}.

Outro dado observado foi o menor número de sepse durante a internação na unidade neonatal no grupo NEP. A sepse neonatal é uma causa importante de morbi-mortalidade nesse grupo de pacientes^{1,3}. Stefanescu et al. (2016)¹⁸ realizaram um estudo que avaliou a implementação de um protocolo de nutrição enteral precoce, iniciada nas primeiras 24h de vida, em RNPT com IG < 34 semanas e PN < 1.500g. Corroborando com os nossos achados, também observaram menor incidência de sepse neonatal no grupo NEP, o que foi atribuído ao menor tempo de acesso central e ao melhor estado nutricional dos RNPT^{9,19}.

Uma preocupação frequentemente questionada é se a introdução precoce da dieta estaria associada ao maior risco para ECN^{20,21}. Maas et al. (2018)²² avaliaram a introdução da NEP nas primeiras 24h de vida e sua progressão rápida de 25-30 mL/Kg/dia em RNPT MBP, e evidenciaram uma recuperação mais rápida do peso de nascimento, sem aumento da incidência de ECN. No presente estudo, não foi observada diferença estatisticamente significante entre os grupos estudados em relação ao número de casos de ECN. Na unidade onde foi realizada a pesquisa, a prevalência de ECN é baixa comparado à descrita por outros autores^{20,21}. Num total de 339 prontuários avaliados, em apenas 10 (2,9%) foi referido o diagnóstico. Este achado poderia ser decorrente da existência de um Banco de Leite Humano no próprio hospital e o protocolo de alimentação enteral da unidade neonatal preconizar a utilização exclusiva de leite humano, seja de doadora ou da própria mãe, para todos os RNPT menores de 1.500g, até se atingir volume de pelo menos 100mL/Kg/dia. Na revisão sistemática da Cochrane Database (2017)¹¹, também não foi descrito aumento da ECN com a dieta enteral, mesmo em estudos com sua progressão rápida, assim como o atraso da dieta enteral foi associado ao aumento do risco de processos infecciosos.

Ao avaliarmos as características dos RNPT MBP, observamos piores condições clínicas (menor IG, menores notas no Boletim de Apgar nos 1º e 5º minutos de vida e maior nota no escore de gravidade - SNAP-PE) no grupo NET em comparação ao grupo NEP, o que pode ter influenciado o início tardio da dieta enteral no grupo NET. No entanto, após realizada a análise de regressão logística multivariada e o teste de Wald, considerando NEP a variável dependente, foi constatado que as variáveis que apresentaram associação significativa com a introdução precoce da dieta enteral foram dias de NP, idade do menor peso e óbito (Tabela 3).

Já ao analisarmos o desfecho óbito, foram encontrados valores estatisticamente significantes

tanto no teste Qui-Quadrado quanto na regressão logística multivariada. Foi também demonstrada associação por meio do odds ratio que a chance de um paciente que não foi a óbito ter recebido NEP é aproximadamente 4 vezes maior do que os que foram a óbito. Como demonstrado também por Meinzen-Derr et al. (2009)²³ que avaliaram RNPT menores que 1.000g e a relação entre volume de LH recebido e incidência de ECN e óbito, concluíram que a probabilidade de ECN ou óbito após 14 dias foi diminuída em 0,83 para cada aumento de 10% no volume de LH recebido. Esses resultados são semelhante a revisão de McNelis et al. (2017)²⁴ ao avaliarem a nutrição enteral em RNPT.

O presente estudo possui limitações por ser retrospectivo, o que dificulta a coleta de dados. Porém, apesar da exclusão de 269 prontuários, este estudo foi realizado com um número importante de pacientes ($n = 339$). Além disso, foi reduzida a chance de variáveis confundidoras com a realização de análises estatísticas multivariadas. Os pacientes do estudo receberam leite humano até o volume de 100ml/kg/dia e a instituição onde este foi realizado possui Banco de Leite.

Assim, é possível concluir com nossos resultados que os RNPT MBP que receberam NEP apresentaram menor número de dias de NP e recuperação do peso de nascimento mais rápida. Além de redução dos dias de internação, de sepse neonatal e do risco de óbito, o que reforça os benefícios desta terapia. A nutrição enteral precoce em RNPT MBP é uma intervenção simples e importante à disposição dos neonatologistas, na sua prática diária, que contribui para uma melhor evolução clínica desta população de alto risco.

REFERÊNCIAS

1. Berrington JE, Stewart CJ, Embleton ND, Cummings SP. Gut microbiota in preterm infants: assessment and relevance to health and disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(4):286-90.
2. Newburg DS. Neonatal protection by an innate immune system of human milk consisting of oligosaccharides and glycans. *J Anim Sci.* 2009;87(13):26–34.

3. Ronnestad A, Pbrahamsem TG, Medbo S. Late-onset septicemia in a Norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. *Pediatrics* 2005;115:269–76.
4. Rees CM, Pierro A, Eaton S. Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(3):193-8.
5. Rouwet EV, Heineman E, Buurman WA, Ter Riet G, Ramsay G, Blanco CE. Intestinal permeability and carrier-mediated monosaccharide absorption in preterm neonates during the early postnatal period. *Pediatric Rev.* 2002;51(1):64-70.
6. Brett M, Jakaitis MD, Patricia W, Dening MD. Human breast milk and the gastrointestinal innate immune system. *Clin Perinatol.* 2014;41(2):423-35.
7. Harding JE, Cormack BE, Alexander T, Alsweiler JM, Bloomfield FH. Advances in nutrition of the newborn infant. *Lancet* 2017;389:1660–8.
8. Rigo J, De Curtis M. The nutrition of preterm infants. *Early Hum Dev.* 2012;88:5–7.
9. Neu J, Mihatsch WA, Zegarra J, Supapannachart S, Ding ZY, Murguía-Peniche T. Intestinal mucosal defense system, Part 1. Consensus recommendations for immunonutrients. *J Pediatr.* 2013;162(3):56–63.
10. Gill N, Włodarska M, Finlay BB. The future of mucosal immunology: studying an integrated system-wide organ. *Nat Immunol.* 2010;11(7):558–60.
11. Oddie SJ, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2017 Aug 30;8:CD001241.

12. McCallie KR, Lee HC, Mayer O, Cohen RS, Hintz SR, Rhine WD. Improved outcomes with a standardized feeding protocol for very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2011;31(1):61-7.
13. Klingenberg C, Embleton ND, Jacobs SE, et al. Enteral feeding practices in very preterm infants: an international survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97(1):F56–61.
14. Belma SK, Aysegul Z, Nurullah O, Richard A. Polin. Randomized Controlled Trial of Slow vs Rapid Enteral Feeding Advancements on the Clinical Outcomes of Preterm Infants With Birth Weight 750–1250 g. *JPEN.* 2013;37(2):223-8.
15. 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(5):1260-8.
16. Viswanathan S, McNelis K, Super D, Einstadter D, Groh-Wargo S, Collin M. A Standardized slow enteral feeding protocol and the incidence of necrotizing enterocolitis in extremely low birth weight infants. *JPEN.* 2015 Aug;39(6):644-54.
17. 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(11):851–7.
18. Stefanescu BM, Gillam-Krakauer M, Stefanescu AR, Markham M, Kosinski JL. Very low birth weight infant care: adherence to a new nutrition protocol improves growthoutcomes and reduces infectious risk. Early Hum Dev. 2016;94:25-30.
19. Dvorak B. Milk epidermal growth factor and gut protection. *J Pediatr.* 2010; 156(2):S31–5.
20. Quigley MA, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 22;(4):CD002971.

21. Patole SK, De Klerk N. Impact of standardized feeding regimens on incidence of neonatal necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:147-51.
22. Maas C, Franz AR, Von Krogh S, Arand J, Poets CF. Growth and morbidity of extremely preterm infants after early full enteral nutrition. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018;103(1):79-8.
23. Meinzen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, et al. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol.* 2009;29(1):57–62.
24. McNelis K, Fu TT, Poindexter B. Nutrition for the extremely preterm infant. *Clin Perinatol.* 2017;44(2):395–406.

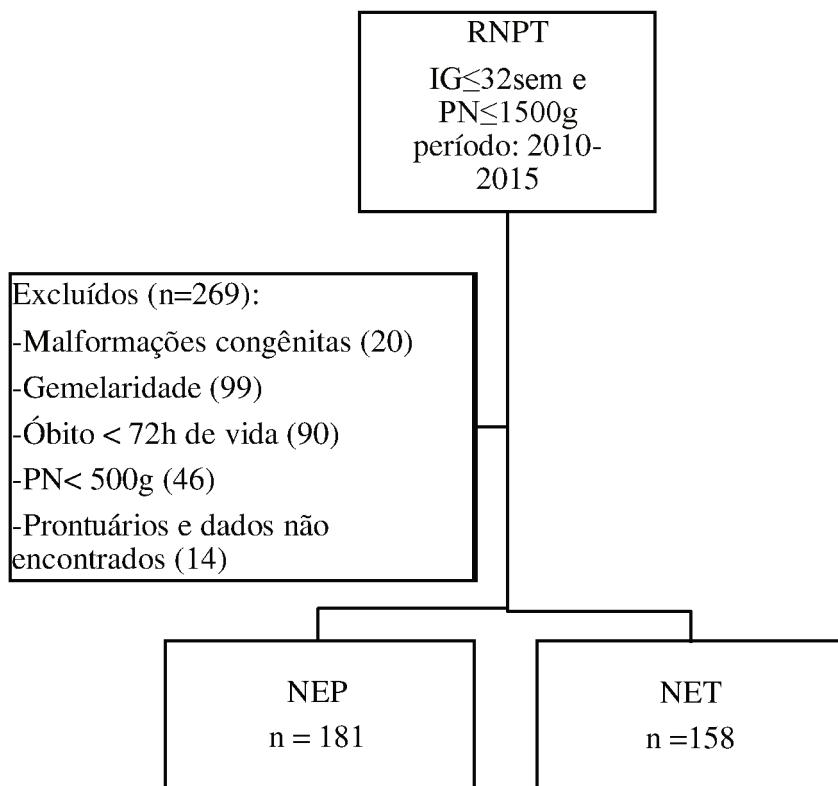


Figura 1. Fluxograma da seleção dos pacientes e critérios de exclusão

RNTP: recém-nascidos pré-termo, IG: idade gestacional, PN: peso de nascimento,

NEP: nutrição enteral precoce, NET: nutrição enteral tardia.

Tabela 1. Características clínicas e nutricionais dos RNPT MBP de acordo com o início da dieta enteral.

Variáveis	NEP (n = 181)	NET (n = 158)	p
Características clínicas			
IG ao Nascimento (semanas) ¹	30,0 (30-31)	30,0 (29-31)	<0,001*
Peso nascimento (gramas) ¹	1240,3 (1203,1-1277,4)	1175,1(1121,7-1228,6)	0,475
Sexo ²			
masculino	34,3 (26,5-42,7)	22,4 (15,8-30,1)	0,489
feminino	28,6 (21,4-36,8)	14,7 (9,3-21,6)	
Apgar 1º min ¹	7,0 (7-8)	6,0 (5-8)	<0,001*
Apgar 5º min ¹	9,0 (9-9)	9,0 (8-9)	<0,001*
SNAP-PE ¹	25,2 (22,55-28,00)	33,5 (30,08-36,99)	0,002 *
Tempo de Internação (dias) ¹	48,5 (46-53)	52,0 (44-61)	0,031*
Características nutricionais			
Número de dias NP ¹	12,0 (11-13)	15,0 (13-16)	<0,001*
Menor peso (gramas) ¹	1099,0 (1018-1140)	1000,0 (920-1088)	0,042*
Idade do menor peso (dias) ¹	3,0 (3-4)	4,0 (4-5)	<0,001*
Idade de recuperação do Peso de nascimento (dias) ¹	13,0 (12-14)	14,5 (13-17)	<0,001*

NEP: Nutrição Enteral Precoce, NET: Nutrição Enteral Tardia , IG: Idade gestacional, NP: nutrição parenteral, SNAP-PE: Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension .Valor de peso apresentado em média e intervalo de confiança (IC) e demais valores apresentados em mediana e IC. ¹Teste de Shapiro-Wilk para normalidade; ²Teste de qui-quadrado e exato de Fisher. *p < 0,05.

Tabela 2 –Complicações e desfechos dos RNPT MBP no período de internação na unidade neonatal segundo o tempo de recebimento de nutrição enteral.

VARIÁVEIS	NEP	NET	p
	n=181	n=158	
HPIV			
Grau 0	46,1 (37,8-54,7)	21,7 (15,2-29,3)	
Grau 1	10,5 (6,0-16,7)	9,1 (4,9-15,0)	
Grau 2	4,2 (1,5-8,9)	3,5 (1,1-8,0)	0,298
Grau 3	2,1 (0,4-6,0)	2,8 (0,8-7,0)	
Grau 4	0,0 (0,0-2,5)	0,0 (0,0-2,5)	
SEPSE			
sim	12,6 (7,6-19,2)	14,7 (9,3-21,6)	0,011*
não	50,3 (41,9-58,8)	22,4 (15,8-30,1)	
ECN			
sim	0,7 (0,02-3,8)	0,0 (0,0-2,5)	0,441
não	62,2 (53,7-70,2)	37,1 (29,1-45,5)	
ROP			
Grau 0	57,3 (48,8-65,6)	32,2 (24,6-40,5)	
Grau 1	3,5 (1,1-8,0)	3,5 (1,1-8,0)	
Grau 2	1,4 (0,2-5,0)	1,4 (0,2-5,0)	0,645
Grau 3	0,7 (0,02-3,8)	0,0 (0,0-2,5)	
DBP			
sim	10,5 (6,0-16,7)	10,5 (6,0-16,7)	0,099
não	52,4 (43,9-60,8)	26,6 (19,5-34,6)	
RCEU			
sim	19,6 (13,4-27,0)	11,9 (7,1-18,3)	
não	43,4 (35,1-51,9)	25,1 (18,3-33,1)	0,905
Óbito			
sim	0,7 (0,02-3,8)	2,8 (0,8-7,0)	0,043*
não	62,2 (53,7-70,2)	34,3 (26,5-42,7)	

NEP: Nutrição Enteral Precoce, NET: Nutrição Enteral Tardia, HPIV: Hemorragia Peri-Intraventricular, ECN: Enterocolite Necrosante, ROP: Retinopatia da Prematuridade , DBP: Displasia Broncopulmonar, RCEU: Restrição de Crescimento Extra Uterino. Valores em porcentagem e intervalo de confiança. Teste qui-quadrado e exato de Fisher. *p < 0,05.

Tabela 3 – Resultados dos modelos de regressão logística para a variável dependente NEP em relação às variáveis independentes (características gerais, nutricionais e complicações clínicas durante internação).

Variáveis	Odds ratio	95% IC		p
		LI	LS	
IG ao Nascimento(semanas)	-	-	-	0,673
Peso nascimento (gramas)	-	-	-	0,092
Sexo (masculino/ feminino)	-	-	-	0,229
Apgar 1º min	-	-	-	0,082
Apgar 5º min	-	-	-	0,163
SNAP-PE	-	-	-	0,168
Número de dias NP	0,94	0,91	0,97	<0,001*
Menor peso (gramas)	-	-	-	0,054
Idade do menor peso (dias)	0,80	0,70	0,91	0,001*
Idade de recuperação	-	-	-	0,232
Peso de nascimento (dias)				
Pior grau de HPIV	-	-	-	0,892
Sepse	-	-	-	0,088
ECN	-	-	-	0,186
Pior grau de ROP	-	-	-	0,798
DBP	-	-	-	0,232
RCEU	-	-	-	0,531
Óbito	4,10	1,75	9,45	0,018*

NEP: Nutrição Enteral Precoce , IG: Idade gestacional, NP: nutrição parenteral, SNAP-PE: Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension, HPIV: Hemorragia Peri-Intraventricular, ECN: Enterocolite Necrosante, ROP:Retinopatia da Prematuridade , DBP: Displasia Broncopulmonar, RCEU: Restrição de Crescimento Extra Uterino. LI: limite inferior; LS: limite superior, IC: intervalo de confiança. *p < 0,05, Teste de Regressão Logística e Odds Ratio

III. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹

ADAMKIN, D. H. Mother's milk, feeding strategies, and lactoferrin to prevent necrotizing enterocolitis. **J PEN J. Parenter. Enteral Nutr.**, Thorofare (NJ), v. 36, 1Suppl., p. 25S- 29S, Jan. 2012.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on Nutrition. Nutritional needs of low-birth-weight infants. **Pediatrics**, Springfield (IL), v. 76, p. 976-986, 1985.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Section on Breastfeeding. Policy statement: breastfeeding and the use of human milk. **Pediatrics**, Springfield (IL), v. 129, n. 3, p. e827-e841, 2012.

ARAÚJO, E. D. et al. Evaluation of the secretory immunoglobulin A levels in the colostrum and milk of mothers of term and pre-term newborns. **Braz. J. Infect. Dis.**, Salvador, v. 9, n. 5, p. 357-362, Oct. 2005.

BALLARD, O.; MORROW, A. L. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. **Pediatr. Clin. North Am.**, Philadelphia (PA), v. 60, n. 1, p. 49-74, Feb. 2013.

BERRINGTON, J. E. et al. Gut microbiota in preterm infants: assessment and relevance to health and disease. **Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.**, London, v. 98, n. 4, p. F286-F290, July 2013.

BERSETH, C. L. Gastrointestinal motility in the neonate. **Clin. Perinatol.**, Philadelphia (PA), v. 23, n. 2, p. 179-190, June 1996.

BISSET, W. M. et al. Ontogeny of fasting small intestinal motor activity in the human infant. **Gut**, London, v. 29, n. 4, p. 483-488, Apr. 1988. <https://doi.org/10.1136/gut.29.4.483>

BUCCIGROSSI, V. et al. Lactoferrin induces concentration-dependent functional modulation of intestinal proliferation and differentiation. **Pediatr. Res.**, Basel (Suiça), v. 61, n. 4, p. 410-414, Apr. 2007.

CASTELLOTE, C. et al. Premature delivery influences the immunological composition of colostrum and transitional and mature human milk. **J. Nutr.**, Rockville (MD), v. 141, n. 6, p. 1181-1187, June 2011.

CLARK, D. A.; MITCHELL, A. L. Development of gastrointestinal function: risk factors for necrotizing enterocolitis. **J. Pediatr. Pharmacol. Ther.**, Littleton (CO), v. 9, n. 2, p. 96-103, Apr. 2004.

CLAUD, E. C.; SAVIDGE, T.; WALKER, W. A. Modulation of human intestinal epithelial cell IL-8 secretion by human milk factors. **Pediatr. Res.**, Basel (Suiça), v. 53, n. 3, p. 419- 425, Mar. 2003.

¹ De acordo com a ABNT NBR 6023, de agosto de 2002 (FUCHS; FRANÇA; PINHEIRO, 2013).

- CORPELEIJN, W. E. et al. Feeding very-low-birth-weight infants: our aspirations versus the reality in practice. **Ann. Nutr. Metab.**, Basel (Suiça), v. 58, suppl 1, p. 20-29, 2011.
- DE CURTIS, M.; RIGO, J. Extrauterine growth restriction in very-low-birthweight infants. **Acta Paediatr.**, Oslo, v. 93, n. 12, p. 1563-1568, Dec. 2004.
- DE CURTIS, M.; RIGO, J. The nutrition of preterm infants. **Early Hum. Dev.**, Amsterdam, v. 88, Suppl 1, p. S5-S7, Mar. 2012.
- DE LORIJN, F. et al. Assessment of the rectoanal inhibitory reflex in preterm infants with delayed meconium passage. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, New York (NY), v. 40, n. 4, p. 434-437, Apr. 2005.
- DE LORIJN, F. et al. Maturation of the rectoanal inhibitory reflex in very premature infants. **J. Pediatr.**, St. Louis (MO), v. 143, n. 5, p. 630-633, Nov. 2003.
- EMBLETON, N. D.; SIMMER, K. Practice of parenteral nutrition in VLBW and ELBW infants. **World Rev. Nutr. Diet.**, Basel (Suiça), v. 110, p. 177-189, 2014.
- ENGEL, J. M. et al. Enteral nutrition practice in a surgical intensive care unit: what proportion of energy expenditure is delivered enterally? **Clin. Nutr.**, Edinburgh (NY), v. 22, n. 2, p. 187-192, Apr. 2003.
- FRYER, J. G.; ASHFORD, J. R. Trends in perinatal and neonatal mortality in England and Wales 1960-69. **Br. J. Prev. Soc. Med.**, London, v. 26, n. 1, p. 1-9, Feb. 1972.
- FUCHS, A. M. S.; FRANÇA, M. N.; PINHEIRO, M. S. F. **Guia para normalização de publicações técnico-científicas**. Uberlândia: EDUFU, 2013. 286p.
- FURMAN, L. et al. The effect of maternal milk on neonatal morbidity of very low-birth-weight infants. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, Chicago (IL), v. 157, n. 1, p. 66-71, Jan. 2003.
- GILL, N.; WLODARSKA, M.; FINLAY, B. B. The future of mucosal immunology: studying an integrated system-wide organ. **Nat. Immunol.**, New York (NY), v. 11, n. 7, p. 558-560, Jul. 2010.
- GODLEWSKI, G.; PRUDHOMME, M. Embryology and anatomy of the anorectum. Basis of surgery. **Surg. Clin. North Am.**, Philadelphia (PA), v. 80, n. 1, p. 319-343, Feb. 2000.
- GRASSI, M. S.; COSTA, M. T. Z.; VAZ, F. A. C. Fatores imunológicos do leite humano. **Pediatria**, São Paulo, v. 23, n. 3, p. 258-263, 2001.
- HADFIELD, R. J. et al. Effects of enteral and parenteral nutrition on gut mucosal permeability in the critically ill. **Am. J. Resp. Crit. Care Med.**, New York (NY), v. 152, n. 5 Pt 1, p. 1545-1548, Nov. 1995.
- HANSON, L. A. Comparative immunological studies of the immune globulins of human milk and of blood serum. **Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.**, Basel (Suiça), v. 18, p. 241-267, 1961.
- HARDING, J. E. et al. Advances in nutrition of the newborn infant. **Lancet**, London, v. 389, n. 10079, p. 1660-1668, Apr. 2017. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30552-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30552-4)

HASSAN, B. B. et al. Patterns of antropyloric motility in fed healthy preterm infants. **Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.**, London, v. 87, n. 2, p. F95-F99, Sept. 2002. <https://doi.org/10.1136/fn.87.2.F95>

HINTZ, S. R. et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. **Pediatrics**, Springfield (IL), v. 115, n. 3, p. 696-703, Mar. 2005. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0569>

HYMAN, P. E. et al. Effect of enteral feeding on the maintenance of gastric acid secretory function. **Gastroenterology**, Baltimore (MD), v. 84, n. 2, p. 341-345, Feb. 1983.

ISAACS, E. B. et al. Impact of breast milk on intelligence quotient, brain size, and white matter development. **Pediatr. Res.**, Basel (Suiça), v. 67, n. 4, p. 357-362, Apr. 2010.

JADCHERLA, S. R. et al. Characteristics of upper oesophageal sphincter and oesophageal body during maturation in healthy human neonates compared with adults. **Neurogastroenterol. Motil.**, Oxford, v. 17, n. 5, p. 663-670, Oct. 2005.

JADCHERLA, S. R.; HOFFMANN, R. G.; SHAKER, R. Effect of maturation of the magnitude of mechanosensitive and chemosensitive reflexes in the premature human esophagus, **J. Pediatr.**, St Louis (MS), v. 149, n. 1, p. 77-82, July 2006.

JAKAITIS, B. M.; DENNING, P. W. Human breast milk and the gastrointestinal innate immune system. **Clin. Perinatol.**, Philadelphia (PA), v. 41, n. 2, p. 423-435, June 2014.

KARAGOL, B. S. et al. Randomized controlled trial of slow vs rapid enteral feeding advancements on the clinical outcomes of preterm infants with birth weight 750-1250 g. **JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.**, Thorofare (NY), v. 37, n. 2, p. 223-228, Mar. 2013.

KELLY, E.; NEWELL, S. J. Gastric ontogeny: clinical implications. **Arch. Dis. Child.**, London, v. 71, n. 2, p. F136-F141, Sept. 1994.

KIM, J. H. et al. Challenges in the practice of human milk nutrition in the neonatal intensive care unit. **Early Hum. Dev.**, Limerick [Amsterdam], v. 89, Suppl. 2, p. S35-S38, Oct. 2013.

KOLETZKO, S. et al. Role of infant feeding practices in development of Crohn's disease in childhood. **BMJ**, London, v. 298, n. 6688, p. 1617-1618, June 1989. <https://doi.org/10.1136/bmj.298.6688.1617>

KUO, B.; URMA, D. **Esophagus** - anatomy and development, GI Motil. online (2006) Publ. online 16 May 2006. Disponível em: <https://www.nature.com/gimo/contents/pt1/fig_tab/gimo6_F10.html>. Acesso em: 12 de março de 2018.

KUWATA, H. et al. Direct evidence of the generation in human stomach of an antimicrobial peptide domain (lactoferricin) from ingested lactoferrin. **Biochim. Biophys. Acta**, Amsterdam, v. 1429, n. 1, p. 129-141, Dec. 1998.

LARSEN, W. J. Development of the gastrointestinal tract. In: SHERMAN, L. S.; POTTER,

S. S.; SCOTT, W. J. (Eds.). **Human Embryology**, 3rd edition, Philadelphia: Churchill Livingstone. 2001, p. 133-134.

LAU, C. et al. Characterization of the developmental stages of sucking in preterm infants during bottle feeding. **Acta Paediatr.**, Oslo, v. 89, n. 7, p. 846-852, July 2000.

LAU, C.; KUSNIERCZYK, I. Quantitative evaluation of infant's nonnutritive and nutritive sucking, **Dysphagia**, New York (NY), v. 16, n. 1, p. 58-67, Winter, 2001.

LAWRENCE, R. A.; LAWRENCE, R. M. Premature infants and breastfeeding. In: _____. **Breastfeeding: a guide for the medical profession**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2011. p. 515-549. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0788-5.10015-X>

LAWRENCE, R. M.; PANE, C. A. Human breast milk: current concepts of immunology and infectious diseases. **Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care**, St Louis (MS), v. 37, n. 1, p. 7-36, Jan. 2007.

LIU, J. et al. Optimal timing for introducing enteral nutrition in the neonatal intensive care unit. **Asia Pac. J. Clin. Nutr.**, London, v. 24, n. 2, p. 219-226, 2015.

LIU, L. et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. **Lancet**, London, v. 388, n. 10063, p. 3027-3035, Dec. 2016. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31593-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31593-8)

LUCAS, A.; MORLEY, R.; COLE, T. J. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. **BMJ**, London, v. 317, n. 7171, p. 1481-1487, Nov. 1998.

MAAS, C. et al. Growth and morbidity of extremely preterm infants after early full enteral nutrition. **Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.**, London, v. 103, n. 1, p. F79-F78, Jan. 2018.

MANZONI, P.; MOSTERT, M.; STRONATI, M. Lactoferrin for prevention of neonatal infections. **Curr. Opin. Infect. Dis.**, London, v. 24, n. 3, p. 177-182, June 2011.

MAYER, E. J. et al. Reduced risk of IDDM among breast-fed children. The Colorado IDDM Registry. **Diabetes**, New York (NY), v. 37, n. 12, p. 1625-1632, Dec. 1988.

McCALLIE, K. R. et al. Improved outcomes with a standardized feeding protocol for very low birth weight infants. **J. Perinatol.**, Philadelphia (PA), v. 31, Suppl 1, p. S61-S67, Apr. 2011.

McCRACKEN, V. J.; LORENZ, R. G. The gastrointestinal ecosystem: a precarious alliance among epithelium, immunity and microbiota. **Cell Microbiol.**, Oxford, v. 3, n. 1, p. 1-11, Jan. 2001.

McGUIRE, W.; HENDERSON, G.; FOWLIE, P. W. Feeding the preterm infant. **BMJ**, London, v. 329, n. 7476, p. 1227-1230, Nov. 2004. <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7476.1227>

MEHTA, R.; PETROVA, A. Biologically active breast milk proteins in association with very

preterm delivery and stage of lactation. **J. Perinatol.**, Philadelphia, v. 31, n. 1, p. 58-62, Jan. 2011.

MILLER, J. L.; SONIES, B. C.; MACEDONIA, C. Emergence of oropharyngeal, laryngeal and swallowing activity in the developing fetal upper aerodigestive tract: an ultrasound evaluation. **Early Hum. Dev.**, Amsterdam, v. 71, n. 1, p. 61-87, Feb. 2003.

MIRPURI, J. et al. Commensal *Escherichia coli* reduces epithelial apoptosis through IFN- alpha A-mediated induction of guanylate binding protein-1 in human and murine models of developing intestine. **J. Immunol.**, Baltimore (MD), v. 184, n. 12, p. 7186-7195, June 2010.

MIZUNO, K.; UEDA, A. The maturation and coordination of sucking, swallowing, and respiration in preterm infants. **J. Pediatr.**, St Louis (MS), v. 142, n. 1, p. 36-40, Jan. 2003.

MORGAN, J.; YOUNG, L.; McGUIRE, W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. **Cochrane Database Syst. Rev.**, Oxford, n. 12, 2014.

MULLIGAN, P. et al. Breast milk lactoferrin regulates gene expression by binding bacterial DNA CpG motifs but not genomic DNA promoters in model intestinal cells. **Pediatr. Res.**, Basel (Suiça), v. 59, n. 5, p. 656-661, May 2006. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000214958.80011.e1>

NEU, J. et al. Intestinal mucosal defense system, Part 1. Consensus recommendations for immunonutrients. **J. Pediatr.**, St Louis (MS), v. 162, n. 3 Suppl., p. S56-S63, Mar. 2013.

NEWBURG, D. S. Innate immunity and human milk. **J. Nutr.**, Rockville (MD), v. 135, n. 5, p. 1308-1312, May 2005.

NEWBURG, D. S. Neonatal protection by an innate immune system of human milk consisting of oligosaccharides and glycans. **J. Anim. Sci.**, Champaign (IL), v. 87, n. 13 Suppl., p. 26-34, Apr. 2009.

NEWBURG, D. S.; WALKER, W. A. Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk. **Pediatr. Res.**, Basel (Suiça), v. 61, n. 1, p. 2-8, Jan. 2007.

ODDIE, S. J.; YOUNG, L.; McGUIRE, W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. **Cochrane Database Syst. Rev.**, Oxford, n. 8, Aug. 2017.

OMARI, T. I. et al. Characterization of esophageal body and lower esophageal sphincter motor function in the very premature neonate. **J. Pediatr.**, St Louis (MS), v. 135, n. 4, p. 517- 521, Oct. 1999.

PATOLE, S. Prevention of necrotising enterocolitis: year 2004 and beyond. **J. Matern. Fetal Neonatal Med.**, Boca Raton, v. 17, n. 1, p. 69-80, Jan. 2005.

PENTTILA, I. A. Milk-derived transforming growth factor-beta and the infant immune response. **J. Pediatr.**, St Louis (MS), v. 156, n. 2 Suppl., p. 21-25, Feb. 2010.

PETROS, S.; ENGELMANN, L. Enteral nutrition delivery and energy expenditure in medical intensive care patients. *Clin. Nutr.*, Edinburgh (NY), v. 25, n. 1, p. 51-59, Feb. 2006.

ROSS III, A. J. Organogenesis of the gastrointestinal tract. In: POLIN, R. A.; FOX, W. W.; ABMAN, S. H. **Fetal and neonatal physiology**. 4th ed. Philadelphia: Elsevier, 2011, p. 1188–1195. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-3479-7.10109-0>

REES, C. M.; PIERRO, A.; EATON, S. Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, London, v. 92, n. 3, p. F193-F198, May 2007. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.099929>

RIGO, J. et al. [Surveillance of the very-low birthweight infant: growth and nutrition]. *Arch. Pediatr.*, Paris, v. 5, n. 4, p. 449-453, Apr. 1998.

ROMMEL, N. et al. Development of pharyngo-esophageal physiology during swallowing in the preterm infant. *Neurogastroenterol. Motil.*, v. 23, n. 10, p. e401-e408, Oct. 2011. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01763.x>

RONNESTAD, A. et al. Late-onset septicemia in a Norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. *Pediatrics*, Springfield (IL), v. 115, n. 3, p. e269-e276, Mar. 2005. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1833>

ROUWET, E. V. et al. Intestinal permeability and carrier-mediated monosaccharide absorption in preterm neonates during the early postnatal period. *Pediatric Res.*, Basel (Suiça), v. 51, n. 1, p. 64-70, Jan. 2002.

SAARINEN, U. M.; KAJOSAARI, M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet*, London, v. 346, n. 8982, p. 1065-1069, Oct. 1995. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91742-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91742-X)

SCHANLER, R. J.; SHULMAN, R. J.; LAU, C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics*, Springfield (IL), v. 103, n. 6 Pt 1, p. 1150-1157, June 1999.

SHAH, D. K. et al. Adverse neurodevelopment in preterm infants with postnatal sepsis or necrotizing enterocolitis is mediated by white matter abnormalities on magnetic resonance imaging at term. *J. Pediatr.*, St Louis (MS), v. 153, n. 2, p. 170-175, Aug. 2008.

SHERMAN, M. P. Lactoferrin and necrotizing enterocolitis. *Clin. Perinatol.*, Philadelphia (PA), v. 40, n. 1, p. 79-91, Mar. 2013.

SIFT INVESTIGATORS GROUP. Early enteral feeding strategies for very preterm infants: current evidence from Cochrane reviews. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, London, v. 98, n. 6, p. F470-F472, Nov. 2013.

STAIANO, A.; BOCCIA, G. Development of motility. *Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program.*, Vevey (Switzerland), v. 56, p. 85-93, 2005.

STEWART, C. J. et al. Bacterial and fungal viability in the preterm gut: NEC and sepsis. **Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.**, London, v. 98, n. 4, p. F298-F303, July 2013.

SULLIVAN, S. 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.**, St Louis (MS), v. 156, n. 4, p. 562-567, Apr. 2010.

SUNDEKILDE, U. K. et al. The effect of gestational and lactational age on the human milk metabolome. **Nutrients**, Basel (Suiça), v. 8, n. 5, p. 1-15, May 2016.

TURFKRUYER, M.; VERHASSELT, V. Breast milk and its impact on maturation of the neonatal immune system. **Curr. Opin. Infect. Dis.**, London, v. 28, n. 3, p. 199-206, Jun. 2015.

UDAGER, A.; PRAKASH, A.; GUMUCIO, D. L. Dividing the tubular gut: generation of organ boundaries at the pylorus. **Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.**, Amsterdam, v. 96, p. 35-62, 2010. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381280-3.00002-6>

VOHR, B. R. et al. Beneficial effects of breast milk in the neonatal intensive care unit on the developmental outcome of extremely low birth weight infants at 18 months of age. **Pediatrics**, Springfield (IL), v. 118, n. 1, p. e115-e123, July 2006. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2382>

VOHR, B. R. et al. Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age. **Pediatrics**, Springfield (IL), v. 120, n. 4, p. e953-959, Oct. 2007. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-3227>

WAGNER, C. L.; TAYLOR, S. N.; JOHNSON, D. Host factors in amniotic fluid and breast milk that contribute to gut maturation. **Clin. Rev. Allergy Immunol.**, Totowa (NJ), v. 34, n. 2, p. 191-204, Apr. 2008.

WALKER, A. Breast milk as the gold standard for protective nutrients. **J. Pediatr.**, St Louis (MS), v. 156, n. 2 Suppl., p. S3S7, Feb. 2010.

WALKER, W. A. Initial intestinal colonization in the human infant and immune homeostasis. **Ann. Nutr. Metab.**, Basel (Suiça), v. 63, Suppl 2, p. 8-15, 2013.

WHO. World Health Organization. **Guidelines on optimal feeding of low birth-weight infants in low- and middle-income countries**. 2011. Disponível em: <http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/infant_feeding_low_bw/en/>. Acesso em: 12 de março de 2018.

WHO. World Health Organization. **Micronutrient supplementation in low-birth-weight and very-low-birth-weight infants**. 2016. Disponível em: <http://www.who.int/elenas/titles/supplementation_lbw_infants/en/>. Acesso em: 12 de março de 2018.

WHO. World Health Organization. **Preterm birth**. Fact sheet N°363. Updated November 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>>. Acesso em: 12

de março de 2018.

WILSON, D. C. et al. Randomized controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. **Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.**, London, v. 77, n. 1, p. F4-F11, July 1997.

XANTHOU, M.; BINES, J.; WALKER, W. A. Human milk and intestinal host defense in newborns: an update. **Adv. Pediatr.**, New York (NY), v. 42, p. 171-208, 1995.

YOSHIOKA, H.; ISEKI, K.; FUJITA, K. Development and differences of intestinal flora in the neonatal period in breast-fed and bottle-fed infants. **Pediatrics**, Springfield (IL), v. 72, n. 3, p. 317-321, Sept. 1983.

ZIEGLER, E. E.; THUREEN, P. J.; CARLSON, S. J. Aggressive nutrition of very low birthweight infant. **Clin. Perinatol.**, Philadelphia (PA), v. 29, n. 2, p. 225-244, June 2002.