

BRUNNELLA ALCANTARA CHAGAS DE FREITAS

**RESTRIÇÃO DO CRESCIMENTO EXTRAUTERINO, AMAMENTAÇÃO E  
AVALIAÇÃO DA ADESÃO E INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO COM  
MICRONUTRIENTES NAS PREVALÊNCIAS DE DEFICIÊNCIAS DE FERRO,  
ZINCO E VITAMINA A EM PREMATUROS**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

VIÇOSA  
MINAS GERAIS – BRASIL  
2015

Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da Universidade  
Federal de Viçosa - Câmpus Viçosa

T

FS66r  
2015

Freitas, Brunnella Alcantara Chagas de, 1974-

Restrição do crescimento extrauterino, amamentação e avaliação da adesão e influência da suplementação com micronutrientes nas prevalências de deficiências de ferro, zinco e vitamina A em prematuros / Brunnella Alcantara Chagas de Freitas. – Viçosa, MG, 2015.

x, 127f. : il. ; 29 cm.

Inclui anexos.

Orientador: Sylvia do Carmo Castro Franceschini.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Prematuro - Crescimento. 2. Prematuros - Nutrição.  
3. Amamentação. 4. Deficiência de zinco. 5. Vitamina A.  
6. Anemia ferropriva. I. Universidade Federal de Viçosa.  
Departamento de Nutrição e Saúde. Programa de Pós-graduação  
em Ciência da Nutrição. II. Título.

CDD 22. ed. 618.92011

BRUNNELLA ALCANTARA CHAGAS DE FREITAS

**RESTRIÇÃO DO CRESCIMENTO EXTRAUTERINO, AMAMENTAÇÃO E  
AVALIAÇÃO DA ADESÃO E INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO COM  
MICRONUTRIENTES NAS PREVALÊNCIAS DE DEFICIÊNCIAS DE FERRO,  
ZINCO E VITAMINA A EM PREMATUROS**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

APROVADA: 13 de novembro de 2015.

---

Bruno David Henriques

---

Maria Elisabeth Lopes Moreira

---

Luciana Moreira Lima  
(Coorientadora)

---

Silvia Eloiza Priore  
(Coorientadora)

---

Sylvia do Carmo Castro Franceschini  
(Orientadora)

## DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho à minha família.*

*Aos meus queridos pais, Edilson e Lucienne, por minha formação, incentivo, amor e apoio, pois sem eles com certeza eu não teria chegado até aqui.*

*Aos meus filhos amados, Ana Laura e Frederico, por toda a compreensão, amor e carinho.*

*À minha irmã, Brunna, tão querida e especial, e que, apesar de distante fisicamente, sempre me apoiou, incentivou e vibrou com minhas conquistas.*

*À minha madrinha querida e estimada, a “fada madrinha Geraldina”, por incansavelmente me ajudar e confortar em todos os momentos.*

*Ao meu marido e amor eterno, Luiz Frederico, por todo o carinho, paciência, tolerância, compreensão, força, incentivo e total apoio.*

*À minha sogra, Silvânia, pelos vários momentos em que rezou por meu sucesso.*

***“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é  
senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria  
menor se lhe faltasse uma gota.”***

Madre Teresa de Calcutá

## **AGRADECIMENTOS**

*A Deus, por guiar meus passos e me dar saúde e perseverança.*

*À minha família, que me deu suporte nesses momentos de instabilidade e ausência e compartilhou minhas expectativas e conquistas.*

*Aos meus amigos, que vibraram comigo e compreenderam minha ausência em diversos momentos.*

*Às professoras Sílvia do Carmo Castro Franceschini, Sílvia Eloiza Priore e Luciana Moreira Lima por todos os ensinamentos, trocas de experiências, motivação e por acreditarem no meu potencial e contribuírem para a realização deste trabalho.*

*Ao professores Bruno David Henriques e Ângela Barra, pelas contribuições ao trabalho, apoio e compreensão.*

*A toda a equipe do Centro Viva Vida de Referência Secundária, que me ajudou arduamente na coleta de dados deste trabalho, em especial a Carla Fernanda Lisboa Valente Carlos e Jusceli Souza Nogueira Sabino.*

*Aos meus colegas de doutorado, pelas trocas de experiências, estudos em grupo e momentos divertidos que passamos juntos.*

*A todos que contribuíram para a realização deste trabalho, por acreditarem em mim.*

## ÍNDICE

<b>RESUMO.....</b>	<b>VII</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>IX</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>3</b>
2.1. IDADE GESTACIONAL, IDADE CRONOLÓGICA, IDADE CORRIGIDA PARA A PREMATURIDADE E CLASSIFICAÇÃO DO RECÉM-NASCIDO PREMATURO .....	3
2.2. CARÊNCIAS NUTRICIONAIS DE PREMATUROS NO PERÍODO HOSPITALAR .....	4
2.3. CRESCIMENTO DO PREMATURO.....	5
2.4. ALEITAMENTO MATERNO E INTRODUÇÃO DE ALIMENTAÇÃO COMPLEMENTAR. 6	
2.5. ANEMIA E DEFICIÊNCIA DE FERRO EM PREMATUROS .....	9
2.6. DEFICIÊNCIA DE VITAMINA A EM PREMATUROS .....	13
2.7. DEFICIÊNCIA DE ZINCO EM PREMATUROS .....	15
2.8. RECOMENDAÇÕES DO DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE NEONATOLOGIA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA PARA SUPLEMENTAÇÃO DE FERRO, POLIVITAMÍNICO E ZINCO EM PREMATUROS .....	16
2.9. EVENTOS ADVERSOS GASTROINTESTINAIS AOS SUPLEMENTOS DE MICRONUTRIENTES .....	17
2.10. AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO USO DOS SUPLEMENTOS PRECONIZADOS .....	17
<b>3. APRESENTAÇÃO DA TESE .....</b>	<b>19</b>
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>20</b>
4.1. CONTEXTUALIZAÇÃO DO ESTUDO .....	20
4.2. DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	20
4.3. VARIÁVEIS EXPLICATIVAS.....	21
4.4. VARIÁVEIS DESFECHOS .....	23
4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	24
4.6. ASPECTOS ÉTICOS .....	24
<b>5. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>26</b>
<b>6. OBJETIVOS .....</b>	<b>27</b>
6.1. OBJETIVO GERAL.....	27
6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	27
<b>7. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>28</b>
<b>8. RESULTADOS .....</b>	<b>41</b>
8.1. ARTIGO 1 – RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO EXTRAUTERINO: PROBLEMA UNIVERSAL ENTRE OS PREMATUROS .....	41

8.2. ARTIGO 2 – DURAÇÃO DO ALEITAMENTO MATERNO EM PREMATUROS ACOMPANHADOS EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA SECUNDÁRIO.....	62
8.3. ARTIGO 3 – AVALIAÇÃO DA ADESÃO E INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO COM MICRONUTRIENTES NAS PREVALÊNCIAS DE ANEMIA, DEFICIÊNCIA DE FERRO, ZINCO E VITAMINA A EM CRIANÇAS PREMATURAS AOS SEIS MESES DE IDADE CORRIGIDA ....	87
<b>9. CONCLUSÕES GERAIS .....</b>	<b>117</b>
<b>10. ANEXOS .....</b>	<b>119</b>
10.1. ANEXO A - APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA...	119
10.2. ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	125
10.3. ANEXO C – TABELA DE ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE CARACTERÍSTICAS DOS PREMATUROS QUE PARTICIPARAM DA COORTE E QUE A ABANDONARAM. VIÇOSA-MG, 2014. ....	127

## RESUMO

FREITAS, Brunnella Alcantara Chagas de, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, novembro de 2015. **Restrição do crescimento extrauterino, amamentação e avaliação da adesão e influência da suplementação com micronutrientes nas prevalências de deficiências de ferro, zinco e vitamina A em prematuros.** Orientador: Sylvia do Carmo Castro Franceschini. Coorientadores: Luciana Moreira Lima e Silvia Eloiza Priore.

*Objetivos:* analisar o crescimento de prematuros nas primeiras semanas de vida e fatores associados à restrição de crescimento extrauterino; identificar e analisar as variáveis associadas à menor duração do aleitamento materno em prematuros acompanhados em serviço secundário de referência; analisar o grau de adesão à suplementação preconizada de ferro, polivitamínico e zinco para prematuros, os fatores associados e sua influência nas prevalências de anemia e deficiências de ferro, zinco e vitamina A. *Métodos:* para o primeiro objetivo, realizou-se estudo transversal com prematuros em unidade de terapia intensiva (n=254). Construíram-se curvas de medianas de peso para as quatro primeiras semanas de vida de acordo com a idade gestacional. Definiu-se a restrição de crescimento extrauterino pelos escores z do peso  $\leq -2$  para a idade corrigida na alta hospitalar e analisou-se sua associação com variáveis perinatais, assistenciais e morbidades pela regressão de Poisson. Para o segundo objetivo, realizou-se coorte retrospectiva de prematuros acompanhados em centro de referência secundária (n=103). A duração do aleitamento materno e os fatores associados foram analisados pela regressão de Cox. Para o terceiro objetivo, realizou-se coorte prospectiva com prematuros acompanhados em serviço de saúde de referência secundária (n=58). A adesão à suplementação de micronutrientes, sua influência nas prevalências de anemia e deficiências de ferro, zinco e vitamina A e os fatores associados foram analisados pela regressão de Poisson. *Resultados:* no primeiro artigo, a restrição de crescimento extrauterino acometeu 24% dos prematuros. Aqueles com idade gestacional superior a 32 semanas concentraram maior frequência de pequenos para a idade gestacional e não recuperaram as medianas de peso ao nascer até a terceira semana de vida, enquanto os com idade gestacional inferior a 32 semanas ficaram maior tempo sem dieta enteral. Associaram-se à restrição de crescimento extrauterino nascer pequeno para a idade gestacional (RP 6,14; IC 95% 3,33-11,33;  $p < 0,001$ ) e tempo sem dieta enteral (RP 1,08; IC 95% 1,04-1,13;  $p = 0,010$ ). No segundo artigo, a duração mediana do aleitamento materno foi 5,0 meses. O risco de interrupção do aleitamento materno entre prematuros de idade gestacional inferior a 32 semanas foi 2,6 vezes maior em relação aos que nasceram com 32 semanas ou mais e o risco de interrupção do aleitamento materno em prematuros que estavam em aleitamento materno complementado na primeira consulta ambulatorial foi 3,0 vezes maior em relação aos que estavam em aleitamento materno exclusivo na primeira consulta. No terceiro artigo, somente 65,5% dos prematuros estudados apresentaram alta adesão à suplementação de micronutrientes, considerada inadequada. Aos seis meses de idade

corrigida, as prevalências respectivas de anemia e deficiências de ferro e zinco foram 38,3%, 68,9% e 34,6%, mas nenhum prematuro apresentou deficiência de vitamina A. A baixa adesão aos suplementos associou-se à anemia (RP 2,52; IC 95% 1,04-6,07; p=0,040) e deficiência de zinco (RP 3,12; IC 95% 1,25-7,74; p=0,014). A baixa escolaridade materna se associou à baixa adesão aos três suplementos (RP 4,52; IC 95% 1,29-15,86; p=0,018). *Conclusões:* a restrição de crescimento extrauterino ocorre entre prematuros de todas as idades gestacionais, ressaltando-se a participação do nascimento pequeno para a idade gestacional e das práticas nutricionais na sua gênese. A duração mediana do aleitamento materno entre os prematuros encontrou-se aquém do preconizado e sua interrupção se associou à idade gestacional inferior a 32 semanas e ao fato de não estar mais em aleitamento materno exclusivo na primeira consulta ambulatorial. A baixa escolaridade materna se associou de forma independente com a baixa adesão de utilização de ferro, zinco e vitamina A em prematuros, com impacto nas prevalências de anemia e deficiências de ferro e zinco aos seis meses de idade corrigida.

## ABSTRACT

FREITAS, Brunnella Alcantara Chagas de, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, November, 2015. **Extrauterine growth restriction, breastfeeding and evaluation of adherence and influence of micronutrient supplementation on the prevalence of iron, zinc and vitamin A deficiencies in premature infants.** Adviser: Sylvia do Carmo Castro Franceschini. Co-advisers: Luciana Moreira Lima and Silvia Eloiza Priore.

*Objectives:* to analyze the growth of preterm infants in the first weeks of life and associated factors with extrauterine growth restriction; to identify and analyze variables associated with shorter duration of breastfeeding in preterm infants followed in a secondary reference service; to analyze the degree of adherence to recommended iron, multivitamin and zinc supplements for premature infants, associated factors and their influence on the prevalence of anemia and deficiencies of iron, zinc and vitamin A. *Methods:* for the first goal, a cross-sectional study was done with premature infants in intensive care unit (n = 254). We built up weight median curves for the first four weeks of life according to gestational age. The extrauterine growth restriction was defined as weight z scores  $\leq -2$  for the corrected age at hospital discharge and we analyzed its association with perinatal variables, assistance and morbidity by Poisson regression. For the second goal, we developed a retrospective cohort of premature infants followed up in a secondary reference center (n = 103). The duration of breastfeeding and associated factors were analyzed by Cox regression. For the third goal, a prospective cohort was developed with premature followed up in a secondary reference health service (n = 58). The adherence to the micronutrient supplementation, its influence on the prevalence of anemia and deficiencies of iron, zinc and vitamin A and associated factors were analyzed by Poisson regression. *Results:* in the first article, the extrauterine growth restriction occurred in 24% of premature infants. Those with 32 or more gestational age weeks focused higher frequency of small for gestational age and did not regain the weight median birth until the third week of life, while those with less than 32 gestational age weeks were longer without enteral nutrition. The extrauterine growth restriction was associated with born small for gestational age (PR 6.14, 95% CI 3.33 to 11.33; p <0.001) and time without enteral diet (PR 1.08, 95% CI 1.04 to 1.13; p = 0.01). In the second article, the median duration of breastfeeding was 5.0 months. The risk of discontinuation of breastfeeding among preterm gestational age less than 32 weeks was 2.6 times higher than those who were born at 32 weeks or more and the risk of stopping breastfeeding in preterm infants who were supplemented breastfeeding in the first outpatient visit was 3.0 times higher compared to those who were exclusively breastfed in the first consultation. In the third article, only 65.5% of the preterm infants exhibited high adherence to micronutrient supplementation, that was considered inappropriate. At six months corrected age, their prevalence of anemia and iron and zinc deficiencies were 38.3%, 68.9% and 34.6%, but nobody presented vitamin A deficiency. The low adherence to supplements was associated with anemia (OR 2.52, 95% CI 1.04 to 6.07; p = 0.040)

and zinc deficiency (PR 3.12, 95% CI 1.25 to 7.74;  $p = 0.014$ ). Low maternal education level was associated with poor adherence to the three supplements (PR 4.52, 95% CI 1.29 to 15.86;  $p = 0.018$ ). *Conclusions:* extrauterine growth restriction occurs between premature infants of all gestational ages, highlighting the participation of small for gestational age birth and nutritional practices in its genesis. The median duration of breastfeeding among preterm was below the recommended and its discontinuation was associated with gestational age less than 32 weeks and the fact no longer in exclusive breastfeeding in the first outpatient visit. Low maternal education was associated independently with poor adherence of using iron, zinc and vitamin A in premature infants, with an impact on prevalence of anemia and iron deficiencies and zinc at six months corrected age.

## 1. INTRODUÇÃO

A elevação da taxa de sobrevivência de prematuros tem sido observada em países desenvolvidos e em desenvolvimento, contudo estes estão vulneráveis a condições de morbimortalidade e necessitam de acompanhamento diferenciado.<sup>1</sup> Segundo dados do Ministério da Saúde, aproximadamente 8% dos nascidos vivos no Brasil são prematuros e, nos últimos quatro anos, as taxas de prematuridade no município de Viçosa variaram entre 8,8 e 9,9%.<sup>2</sup>

A vulnerabilidade dessas crianças, o risco de morrer e incidência de sequelas apontam para a necessidade de seguimento e avaliação em longo prazo<sup>3-5</sup> com ênfase na vigilância quanto às alterações do crescimento, inadequações alimentares e deficiência de micronutrientes.<sup>3, 6-11</sup> Além disso, famílias com piores condições socioeconômicas e mulheres com maior número de filhos se associam a assistência inadequada à saúde de crianças nascidas prematuras.<sup>12, 13</sup>

Com a sobrevivência de recém-nascidos de menores idades gestacionais, vêm sendo realizadas pesquisas com a população de muito baixo peso ao nascer. Porém, há escassez de estudos que incluam aqueles nascidos a partir das 32 semanas gestacionais, e deve-se ressaltar que aproximadamente 70% dos nascimentos prematuros ocorrem a partir das 34 semanas gestacionais.<sup>14</sup>

O crescimento envolve os potenciais genéticos que serão ou não atingidos, dependendo das condições de vida do indivíduo, desde a concepção até a idade adulta. A prematuridade é fator determinante para deficiência de crescimento na infância, com repercussões na vida adulta.<sup>15, 16</sup>

A restrição de crescimento extrauterino em prematuros é objeto de estudos e resulta de uma interação complexa de fatores genéticos e ambientais, que incluem nutrição inadequada, morbidades que afetam as necessidades de nutrientes, anormalidades endócrinas, hospitalizações e tratamentos medicamentosos instituídos.<sup>17, 18</sup> A restrição de crescimento extrauterino é marcador de grave déficit nutricional durante as primeiras semanas de vida, e pode ser avaliada às 36 semanas de idade corrigida ou no momento da alta baseando-se em curvas de referência de crescimento intrauterino ou pós-natal.<sup>15, 19, 20</sup>

Os prematuros com restrição de crescimento extrauterino à alta hospitalar estão em maior risco para deficiência de crescimento e suas consequências em longo prazo.<sup>17, 18</sup> As morbidades que afetam os prematuros interferem no adequado crescimento pós-natal, e são exemplificadas pela doença da membrana hialina, suporte respiratório prolongado, sepse neonatal, displasia broncopulmonar e anemia.<sup>15, 21, 22</sup>

O objetivo da nutrição de prematuros, nos momentos pré e pós-alta hospitalar, é protegê-los contra deficiências nutricionais e sustentar seu crescimento e desenvolvimento.<sup>23</sup> São benefícios comprovadamente associados ao aleitamento materno a redução da morbimortalidade infantil e o melhor neurodesenvolvimento.<sup>24, 25</sup> O leite materno é preconizado como ideal para alimentação de bebês prematuros e a utilização de fórmula só é indicada quando houver impossibilidade do aleitamento materno.<sup>1, 26, 27</sup> Contudo, as mães de prematuros têm menores taxas de sucesso no aleitamento, fato que reforça a necessária adoção de práticas visando sua promoção nos diversos níveis de atenção à saúde.<sup>1, 27-29</sup>

Estão disponíveis protocolos brasileiros que preconizam a suplementação de micronutrientes (ferro, zinco e polivitamínico) para os prematuros.<sup>11, 27, 30</sup> Entretanto, os estudos sobre a adesão aos medicamentos e as deficiências nutricionais ainda são escassos.<sup>3, 31, 32</sup> O ferro é micronutriente envolvido em vários processos metabólicos vitais, com destaque ao transporte de oxigênio.<sup>33</sup> A incorporação de ferro pelo feto é proporcional ao seu peso corporal, ocorrendo aumento de peso e armazenamento deste mineral no último trimestre da vida intrauterina.<sup>33-35</sup> Assim, a criança nascida prematura e com menor peso de nascimento acumula menos ferro em comparação ao recém-nascido a termo, o que aumenta o risco de desenvolvimento de anemia ferropriva.<sup>33, 36</sup>

Também existem outros fatores de risco para a deficiência de ferro, como o nível de escolaridade materna, sexo, ligadura precoce do cordão umbilical, prematuridade, flebotomias, abandono do aleitamento materno exclusivo e introdução do leite de vaca no primeiro ano de vida.<sup>33-35</sup> Estudos demonstram maior prevalência de anemia nos primeiros 36 meses de vida, acarretada por múltiplos fatores, destacando-se os socioeconômicos, maior velocidade de crescimento, ingestão de alimentos com baixa biodisponibilidade de ferro e maior prevalência de doenças, como diarreias e doenças respiratórias.<sup>37-39</sup>

A deficiência de outros micronutrientes também influencia no *estado* de ferro em crianças, com evidências científicas de melhora nos parâmetros hematológicos de crianças suplementadas com zinco.<sup>40</sup> Crianças em risco de deficiência de ferro também podem desenvolver deficiência de outros micronutrientes cujas fontes alimentares sejam comuns.<sup>41</sup> A deficiência de vitamina A parece influenciar negativamente na eritropoiese e homeostase do ferro,<sup>42</sup> e há relação entre menores níveis de hemoglobina e retinol sérico, com baixas concentrações de retinol correlacionando-se significativamente a menores níveis de hemoglobina e ferritina.<sup>43</sup> Além disso, há correlação entre deficiência de zinco e de vitamina A, por interferências na absorção, transporte e utilização da vitamina A.<sup>44</sup> A deficiência de zinco atua reduzindo o retinol circulante, o que acarreta deficiência funcional de

vitamina A mesmo com estoques hepáticos suficientes desta, e isso pode ser explicado, em parte, pela participação do zinco na síntese da proteína ligadora de retinol.<sup>45</sup>

Partindo-se do pressuposto de que a boa assistência neonatal não se limita a garantir a sobrevivência do prematuro até a alta hospitalar, o seguimento e o suporte adequado às crianças egressas das unidades neonatais são ainda enormes desafios. As intervenções voltadas para as especificidades clínicas deste grupo, que estão vulneráveis a alterações do crescimento, inadequações alimentares e deficiência de micronutrientes ainda não têm a cobertura necessária.<sup>31</sup>

Nesse contexto, o Centro Integrado Viva Vida de Referência Secundária Viçosa e Região de Saúde tornou-se referência para atendimento de crianças nascidas prematuras baseando-se em protocolos de atendimento de acordo com as recomendações vigentes.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1. Idade gestacional, idade cronológica, idade corrigida para a prematuridade e classificação do recém-nascido prematuro**

A idade gestacional é a duração da gestação, calculada a partir do primeiro dia do último período menstrual. É definida em dias ou em semanas completas. Para determinar a data provável do parto, utilizando 40 semanas como referência, somam-se sete ao primeiro dia do último período menstrual e, à data obtida, acrescentam-se nove meses (método de *Naegelle*).<sup>46</sup>

A melhor estimativa da idade gestacional é obtida da ultrassonografia precoce, ou ainda pode ser estimada pelo exame clínico obstétrico ou após o nascimento, por meio do exame de maturidade física e neurológica do recém-nascido (*New Ballard*).<sup>47-</sup>  
50

O recém-nascido é considerado prematuro quando existe redução do período gestacional, ou seja, idade gestacional inferior a 37 semanas, o que significa imaturidade biológica para a vida extrauterina. O recém-nascido prematuro pode ser classificado quanto à sua idade gestacional, peso ao nascer e relação peso ao nascer para a idade gestacional.<sup>47</sup>

A idade cronológica é definida como a idade pós-natal e a idade corrigida para a prematuridade é calculada como a idade gestacional ao nascimento acrescida da idade pós-natal.<sup>15</sup>

Os nascidos antes da 28ª semana gestacional são classificados como prematuros extremos, os entre 28-31 semanas como muito prematuros e os entre 32-

36 semanas como prematuros moderados<sup>47</sup>. O baixo peso ao nascimento é caracterizado quando este é inferior a 2500g, independentemente da idade gestacional. São considerados recém-nascidos de muito baixo peso aqueles com peso ao nascer < 1500g e extremo baixo peso ao nascer aqueles com peso ao nascer < 1000g.<sup>47</sup> Quanto à adequação do peso ao nascer para a idade gestacional, os recém-nascidos são ainda classificados como adequados para a idade gestacional (AIG), pequenos para a idade gestacional (PIG) ou grandes para a idade gestacional (GIG), baseando-se na referência de *Fenton* 2013.<sup>51-53</sup>

## **2.2. Carências nutricionais de prematuros no período hospitalar**

Ao nascimento, o clameamento do cordão umbilical interrompe todo o fornecimento de nutrientes pela placenta e os prematuros são abruptamente expostos a um ambiente que exacerba as já existentes carências nutricionais.<sup>54</sup>

O manejo de intercorrências neonatais, como o desconforto respiratório, displasia broncopulmonar, persistência do canal arterial, hemorragia periintraventricular e a intolerância à dieta envolvem restrição de fluidos e atrasam o avanço da dieta enteral. Para atingir o crescimento ideal, a oferta de energia e nutrientes pela nutrição parenteral e enteral pode ser difícil de ser alcançada com as restrições. Como resultado, ocorrem déficits de proteínas e energia<sup>36, 55</sup>. Assim, os prematuros, em especial aqueles nascidos com muito baixo peso, no intuito de se minimizar a perda de peso pós-natal e reduzir o crescimento insuficiente, devem receber 3,8g/kg/ dia de proteína e 120 kcal/kg/dia até o final da primeira semana de vida, sob a forma de nutrição parenteral e enteral combinadas.<sup>56</sup>

Embleton *et al.*<sup>55</sup> estudaram prematuros com idade gestacional inferior a 34 semanas e constataram que o consumo de nutrientes recomendado foi raramente alcançado no início da vida, com déficits de energia e proteínas, apesar de se seguir o recomendado quanto ao início precoce da nutrição parenteral e enteral e alcance de dieta enteral plena com 12 dias de vida na maioria dos prematuros. Isso resultou em restrição do crescimento.

Diversos estudos comprovam os benefícios nutricionais, metabólicos, imunológicos e neurocognitivos do leite materno em longo prazo. Contudo, este pode ser insuficiente para atingir as necessidades dos prematuros, requerendo adição de fortificantes e suplementos, visando adicionar os nutrientes deficientes e melhorar o crescimento<sup>29, 55-57</sup>.

Assim, as deficiências nutricionais nas crianças prematuras ainda permanecem pouco conhecidas pois estas diferem dos nascidos a termo mesmo realizando a correção da idade gestacional. Aproximadamente 90% das crianças

prematuros nascidas com muito baixo peso podem apresentar-se com restrição de crescimento extrauterino no momento da alta hospitalar.<sup>32, 58</sup>

### 2.3. Crescimento do prematuro

O aumento do tamanho corporal envolve os potenciais genéticos de crescimento, que serão ou não atingidos, dependendo das condições ambientais, desde a concepção até a idade adulta.<sup>15, 16, 59</sup> Sabe-se que prematuridade e muito baixo peso ao nascer constituem-se fatores determinantes para restrição do crescimento extrauterino,<sup>59</sup> com repercussões na vida adulta, e que algumas comorbidades podem ser causa ou efeito do nascimento prematuro. As morbidades que acometem o prematuro interferem no adequado crescimento pós-natal, como a doença da membrana hialina, o suporte respiratório prolongado, a sepse neonatal, a displasia broncopulmonar, a anemia, o atraso do neurodesenvolvimento, a doença metabólica óssea e o uso de corticoide pós-natal.<sup>15, 21, 22, 32, 60-65</sup>

O ganho ponderal acima do esperado se deve à chamada aceleração da velocidade de crescimento (*catch-up*), fundamental para que o prematuro possa atingir parâmetros antropométricos semelhantes aos das crianças nascidas a termo e pode ser quantificado como o aumento de 0,67 entre dois escores-Z consecutivos. A idade corrigida de sua ocorrência varia conforme condições individuais de nutrição e morbidades associadas e se relaciona ao crescimento final esperado.<sup>15, 66</sup>

Quanto mais prematuros e menores forem os recém-nascidos e maior a restrição de crescimento intrauterino, menor e mais tardio será o *catch-up*. Quanto maior o tempo para recuperar a velocidade de crescimento normal, menor é a chance de atingir a normalidade ponderal.<sup>18, 67, 68</sup>

O *catch-down* pós-natal, ou desaceleração do crescimento, considera a idade corrigida e pode ser definido como o peso abaixo do percentil 10 baseando-se na curva de referência utilizada, ou a redução dos escores Z em 2 desvios-padrão para menos do que estava ao nascimento ou, ainda, a diminuição de 0,67 entre dois escores-z consecutivos.<sup>15, 66</sup>

A restrição de crescimento extrauterino se associa a prejuízos no neurodesenvolvimento aos 18-14 meses de idade corrigida e incide mais entre prematuros de menores pesos e idades gestacionais ao nascimento, visto que os prematuros menores perdem mais peso nos primeiros dias de vida e demoram mais a recuperá-lo, além de se associar à presença de morbidades.<sup>19, 56, 69, 70</sup>

A avaliação do crescimento de prematuros deve considerar a idade corrigida para a prematuridade, não sendo adequado o uso da idade cronológica. A idade corrigida para a prematuridade é a idade ao nascimento acrescida da idade pós-natal

e para seu cálculo acrescenta-se a cada semana de vida pós-natal uma semana à sua idade gestacional, possibilitando comparação das medidas antropométricas com os nascidos a termo.<sup>15, 16, 71</sup>

Para monitorar o crescimento pós-natal, até o prematuro atingir cinquenta semanas de idade corrigida para a prematuridade, são utilizadas as curvas de *Fenton* 2013.<sup>51-53</sup> Após este marco, são preconizadas as curvas da *World Health Organization* (WHO) 2006,<sup>72 73</sup> em escores-Z, fazendo-se necessária a utilização da idade corrigida para a prematuridade.<sup>74</sup>

#### **2.4. Aleitamento materno e introdução de alimentação complementar**

O objetivo da nutrição de prematuros, nos momentos pré e pós-alta hospitalar, é protegê-los contra deficiências nutricionais e sustentar seu crescimento e desenvolvimento.<sup>23</sup> O leite materno é o alimento preferencial inclusive para os prematuros e deve ser priorizado.<sup>29, 70, 75-77</sup> Contudo, mães de prematuros têm menores taxas de sucesso do aleitamento materno em comparação com as de bebês nascidos a termo.<sup>29</sup> Dessa forma, assegurar o apoio qualificado e abrangente para a amamentação destas crianças vulneráveis requer abordagem especializada.<sup>78</sup>

Para o sucesso do aleitamento materno após a alta hospitalar, é importante que o prematuro esteja em aleitamento materno exclusivo na ocasião da alta.<sup>79</sup> Assim, esforços devem ser realizados para estabelecer e manter a oferta de leite materno, importante e necessário.<sup>28</sup>

Durante a hospitalização do recém-nascido e lactente prematuro, sua mãe deve ser encorajada a manter a lactação com ordenhas frequentes e oferecer-lhe o seio tão logo haja condições de sucção, o que ocorre por volta das 34 semanas de idade cronológica.<sup>76, 79</sup> São reconhecidas as vantagens do leite materno em relação ao leite humano de banco<sup>80, 81</sup>, e destes em comparação com as fórmulas, pois destacam-se os benefícios imunológicos do leite materno.<sup>56, 82-84</sup> Quanto ao leite humano de banco, além da oferta limitada, podem ocorrer alterações parciais das propriedades nutricionais e imunológicas do leite materno pela pasteurização, embora se mantenham algumas propriedades biológicas e benefícios clínicos.<sup>28, 83</sup>

A saúde do prematuro no período perinatal pode ser o único fator determinante do aleitamento materno<sup>85</sup>, mas existem as dificuldades inerentes à imaturidade do neurodesenvolvimento, visto que os prematuros tardios (nascidos entre 34 e 37 semanas gestacionais) também estão sujeitos a dificuldades alimentares pois a maturação do sistema nervoso central e a habilidade de sucção se desenvolvem entre 35 e 38 semanas.<sup>86, 87</sup> A motivação materna e o suporte recebido para amamentar aumentam a duração do aleitamento materno.<sup>3, 25, 88</sup>

Apesar dos progressos na promoção da amamentação, melhorias na duração do aleitamento são necessárias. A amamentação deve ser estimulada devido aos seus efeitos benéficos<sup>84</sup> e, para isso, os lactentes prematuros e suas famílias devem ser acompanhados, visto que mães assistidas nas primeiras semanas após a alta apresentam maiores taxas de aleitamento materno exclusivo.<sup>23</sup>

Spatz<sup>78</sup> ao descrever os passos que visam promoção do aleitamento materno enfatiza o necessário acompanhamento pela equipe de saúde da criança e de sua família nos diversos níveis de atenção. Dessa forma, intervenções direcionadas às famílias de prematuros com foco na atenção e apoio à amamentação devem ser realizadas não somente no período de hospitalização como também após a alta hospitalar do recém-nascido.<sup>85-87, 89</sup> Para tanto, a equipe multiprofissional que acompanha as crianças prematuras deve estar preparada para orientar adequadamente as famílias em todos os níveis de atenção.<sup>75</sup>

A fórmula para prematuros é opção quando há fornecimento inadequado de leite materno ou sua impossibilidade.<sup>23, 29, 70</sup> No Brasil, o Ministério da Saúde salienta que as fórmulas somente devem ser utilizadas quando o leite materno é insuficiente e nas situações em que o aleitamento materno não é possível.<sup>76</sup> Porém, estudo brasileiro detectou consumo de leite de vaca por 62,4% das crianças no primeiro semestre de vida e por 74,6% das crianças no segundo semestre e enfatiza a importância do fomento às políticas públicas de promoção, proteção e apoio ao aleitamento materno.<sup>90</sup> Outro estudo brasileiro que avaliou população de baixa renda encontra como fatores contribuintes para o desmame precoce o baixo peso ao nascimento e dificuldades encontradas pela mãe para amamentar nos primeiros dias pós-parto.<sup>91</sup>

Analogamente às recomendações para os bebês nascidos a termo, os alimentos complementares devem ser iniciados próximo (não depois) dos seis meses de idade corrigida, com quantidades adequadas de energia e micronutrientes. Os lactentes estão prontos para começar a alimentação complementar quando têm bom controle da cabeça e do pescoço, são capazes de ser colocados com segurança em posição sentada e demonstram os sinais de fome e saciedade, como virar a cabeça quando estiverem satisfeitos. O aspecto social da alimentação é fundamental para o desenvolvimento de hábitos alimentares saudáveis.<sup>80</sup> Dessa forma, o início da alimentação complementar depende da maturidade neurológica da criança, razão pela qual se emprega a idade corrigida como parâmetro de decisão.<sup>75</sup>

Revisão de Palmer *et al.* evidenciou a idade de 3 meses (13 semanas) de idade corrigida como apropriada para se introduzir alimentos sólidos ricos em nutrientes para a maioria dos prematuros, o que demonstra melhora do estado nutricional de ferro e maior taxa de crescimento durante a infância.<sup>92</sup> Outros estudos

também confirmam que a introdução de alimentos sólidos pode ocorrer no mínimo aos 3 meses de idade corrigida, época de melhor desenvolvimento motor de controle da cabeça.<sup>23, 93</sup>

A Sociedade Brasileira de Pediatria recomenda que se inicie a alimentação complementar entre quatro e seis meses de idade corrigida e quando a criança adquire pelo menos 5 kg de peso.<sup>75</sup> Para as crianças prematuras em aleitamento materno exclusivo, a alimentação complementar é iniciada aos seis meses de idade corrigida, mas o prematuro que recebe apenas aleitamento artificial poderá iniciar a alimentação complementar mais cedo, com 3 meses de idade corrigida.<sup>75</sup>

Ao se considerar a idade cronológica, recomenda-se o desmame entre 5 e 8 meses, para assegurar que os períodos sensíveis para a aceitação de alimentos sólidos não sejam perdidos e permitir o desenvolvimento de habilidades de alimentação adequadas. O tempo exato dentro desta janela de 3 meses dependerá das necessidades e avaliações individuais de cada lactente. Embora a prematuridade seja definida como o nascimento antes de 37 semanas completas, os prematuros saudáveis nascidos a partir de 34 semanas completas podem ser desmamados de acordo com as mesmas diretrizes para bebês nascidos a termo.<sup>94</sup>

Como o intuito de analisar a introdução de alimentos sólidos para lactentes prematuros, Fanaro *et al.*<sup>95</sup> observaram que 60,9% dos prematuros iniciaram o processo antes dos quatro meses de idade corrigida, 18% pesavam menos de 5 kg na ocasião e que, em quase 50% dos casos, o primeiro alimento sólido oferecido foi de baixa densidade energética, com insuficientes quantidades de proteína, ferro e zinco. Os autores ressaltam que as mães de lactentes prematuros necessitam receber instruções sobre o processo de desmame.

O estudo de Morgan *et al.*<sup>96</sup> enfatiza a importância no desenvolvimento e implementação de diretrizes baseadas em evidências para a alimentação de prematuros após a alta hospitalar, com atenção especial para as mães multíparas e aquelas pertencentes a baixo nível social.

Percebe-se a vulnerabilidade dos prematuros no percurso das práticas alimentares, desde as menores taxas de sucesso de suas mães no aleitamento<sup>29</sup>, as lacunas existentes no conhecimento das necessidades nutricionais de prematuros<sup>58, 75</sup>, e o necessário monitoramento pela equipe de saúde da criança e sua família nos diversos níveis de atenção, de forma ininterrupta, durante a internação e após alta, para fazer as adaptações individuais, a fim de evitar carências ou excessos.<sup>26, 78, 97</sup>

## 2.5. Anemia e deficiência de ferro em prematuros

O ferro é um micronutriente envolvido em diversos processos metabólicos vitais, destacando-se o transporte de oxigênio.<sup>33, 56</sup> Dentre as deficiências nutricionais, a de ferro é a mais frequente e, ao mesmo tempo, negligenciada, constituindo-se na principal causa de anemia, com prejuízos ao desenvolvimento econômico e social por todo o mundo, especialmente nos países em desenvolvimento.<sup>38, 98</sup> Estima-se que a deficiência de ferro atinja quatro bilhões de indivíduos e que a anemia por deficiência de ferro (ferropriva) acometa mais de dois bilhões de pessoas no mundo, sobretudo em países subdesenvolvidos e em populações de baixa renda. A elevada prevalência de anemia ferropriva em crianças no Brasil varia de acordo com a região e faixa etária. Dados da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS) publicados em 2009, avaliando a prevalência de anemia em 3.499 crianças menores de 5 anos de idade, apontaram 20,9% de crianças com hemoglobina <11g/dL e a região Nordeste foi a que apresentou maior prevalência (25,5%).<sup>99</sup>

A deficiência de ferro quando grave acarreta a anemia ferropriva. Contudo, deve-se ter cuidado ao utilizar os termos “anemia”, “deficiência de ferro” e “anemia ferropriva”, considerando-se que os mesmos não são sinônimos, pois, anteriormente ao desenvolvimento da anemia ferropriva, já existe a deficiência de ferro em diferentes graus, na qual várias funções celulares estão comprometidas.<sup>98</sup>

Inicialmente, as formas de reserva de ferro, ferritina e hemossiderina, diminuem, persistindo normais os níveis de hematócrito e de hemoglobina. A seguir, o nível sérico de ferro diminui e, concomitantemente, a capacidade de ligação do ferro na transferrina aumenta, resultando em decréscimo da percentagem de saturação do ferro na transferrina. Conseqüentemente, ocorre ligeiro decréscimo da circulação das células vermelhas. Essa fase pode ser denominada deficiência de ferro sem anemia, caracterizada por sua deficiência funcional nos tecidos e definida por bioquímica de ferro anormal, com ou sem a presença de anemia.<sup>98</sup> A anemia ferropriva representa o estágio mais avançado, caracterizada pela diminuição ou ausência das reservas de ferro e pela baixa concentração férrica no soro, fraca saturação de transferrina, redução da concentração de hemoglobina e do hematócrito, que se refletem em mudanças na citomorfologia eritrocitária, apresentando microcitose e hipocromia e causando distúrbio no mecanismo de transporte de oxigênio.<sup>37, 100</sup> Logo, a anemia ferropriva ocorre quando as reservas de ferro do organismo tornam-se insuficientes para manter a eritropoiese e, por conseguinte, a concentração normal de hemoglobina no sangue.<sup>100</sup>

As conseqüências negativas da anemia ferropriva manifestam-se tanto no desenvolvimento físico quanto cognitivo de crianças. O risco de alterações cognitivas

aumenta proporcionalmente ao decréscimo na concentração de hemoglobina e é possível que lactentes com deficiência de ferro não apresentem pleno desenvolvimento neuropsicomotor mesmo após a reversão do déficit de ferro corporal.<sup>34, 38</sup> Também ocorrem outras manifestações clínicas relacionadas à deficiência de ferro, como diminuição do crescimento e maior susceptibilidade a infecções.<sup>38, 98</sup> Crianças em risco de deficiência de ferro também podem desenvolver deficiência de outros micronutrientes cujas fontes alimentares sejam comuns.<sup>41</sup>

Assim como todos os problemas de saúde pública, a anemia ferropriva tem sua origem em um contexto mais amplo, no qual a sua ocorrência está determinada não só pelos fatores biológicos, como também pelas condições socioeconômicas e culturais vigentes.<sup>37</sup> Como fatores determinantes da deficiência de ferro e anemia ferropriva podem ser destacados:

- *Condições socioeconômicas:* apesar de a anemia ferropriva não ser um problema de saúde pública restrito aos países em desenvolvimento, é importante considerar que o agravamento da carência de ferro se vincula às condições sociais e econômicas das classes de renda mais baixa, seja por uma alimentação quantitativa e qualitativamente inadequada, seja pela precariedade de saneamento ambiental ou por outros indicadores que direta ou indiretamente poderiam estar contribuindo para a sua elevada prevalência.<sup>37, 101</sup>
- *Consumo alimentar:* entre os fatores que lideram as causas da anemia ferropriva, destaca-se a alimentação com baixa biodisponibilidade de ferro. Sendo assim, o estudo dos fatores específicos da dieta, relacionados à absorção de ferro, são de extrema importância na compreensão do quadro epidemiológico do problema.<sup>37, 102, 103</sup>
- *Assistência à saúde:* a assistência pré-natal e ao parto devem ser eficientes no sentido de evitar e corrigir os principais problemas relacionados à saúde e nutrição da gestante, que podem desencadear o baixo peso ao nascer e a prematuridade, ambos atuando como fatores de risco para a anemia. Da mesma maneira, o acompanhamento do crescimento e desenvolvimento infantil, com a devida orientação sobre o aleitamento materno e introdução da alimentação complementar, podem diminuir consideravelmente o risco de anemia.<sup>37, 104</sup> Aproximadamente 30% das gestantes sofrem de anemia e há maior probabilidade dessas mulheres terem bebês de baixo peso e parto prematuro.<sup>105</sup>
- *Estado nutricional:* sabe-se que a anemia na gestante, principalmente no terceiro trimestre de gestação, aumenta o risco de nascimentos de crianças prematuro e de baixo peso. O baixo peso ao nascer, como

indicador de desnutrição ao nascimento, é considerado um dos determinantes da anemia, principalmente em crianças no primeiro ano de vida.<sup>104</sup>

- *Morbidades*: infecções como as doenças gastrintestinais e do aparelho respiratório comumente predispõem a uma diminuição dos níveis hematológicos de ferro no organismo, por uma redução na produção de hemoglobina e na absorção de ferro.<sup>106</sup> Na literatura, há relatos de associações entre as parasitoses intestinais e a depleção de ferro orgânico.<sup>37, 38</sup>
- *Fatores biológicos*: outro fator de risco para a anemia é a faixa etária entre seis e 59 meses de vida, especialmente entre seis e 24 meses, contudo sem diferenças entre os sexos.<sup>37, 98, 107</sup> Sabe-se que nessa faixa etária 30% do ferro necessário para a eritropoiese é proveniente da alimentação, as crianças estão em maior velocidade de crescimento, com maior prevalência de doenças e a época de transição alimentar pode basear-se em alimentos com baixa biodisponibilidade de ferro.<sup>38, 108</sup>
- *Prematuridade e baixo peso ao nascer*: Mesmo que a criança prematura ou com baixo peso ao nascer possua, em média, a mesma quantidade de ferro/kg de peso de uma criança nascida a termo, sua reserva total de ferro é menor, e sua taxa de crescimento pós-natal é mais acelerada. Portanto, as reservas se depletam mais cedo, tornando-as mais dependentes de fontes exógenas e facilitando, dessa maneira, a instalação de anemia.<sup>33, 36</sup> Além das menores reservas de ferro acarretadas pelo nascimento prematuro, ocorre a espoliação para coleta de exames laboratoriais, principalmente entre os recém-nascidos de menores idades gestacionais e peso ao nascer. A prática de clampeamento tardio do cordão umbilical, no sentido de melhorar as reservas de ferro dos prematuros, nem sempre é possível devido à sua gravidade ao nascimento.<sup>33, 102, 109-111</sup> Também contribui para o aumento das necessidades de ferro o intenso processo de seu crescimento, visto que os prematuros podem ter seus pesos de nascimento e, paralelamente, suas volemiás multiplicadas de seis a nove vezes ao final do primeiro ano de vida.<sup>1</sup> Isso equivale a dizer que o *catch-up* de crescimento está associado com maiores exigências de ferro.<sup>36</sup>

Por ser a deficiência de ferro particularmente passível de intervenção, tem sido estudado o estado de ferro das crianças prematuras após a alta, nas últimas décadas. A anemia é um achado tardio da deficiência, um ponto em que as reservas já estão

bastante esgotadas e com efeitos no neurodesenvolvimento, que podem ser irreversíveis.<sup>112</sup>

A ferritina permite avaliação quantitativa das reservas de ferro corporal. Para analisar o estado de ferro utiliza-se principalmente a concentração sérica de ferritina, indicador precoce do estoque de ferro.<sup>33</sup> Contudo, há vários inconvenientes que limitam sua utilidade no campo de estudos: a necessidade de equipamentos laboratoriais, custo alto, elevação dos seus níveis no caso de inflamação ou infecção (o que mascara a deficiência de ferro e subestima a sua prevalência) e apenas no caso de baixos valores tem utilidade para determinar o estado de ferro.<sup>98, 113</sup>

De acordo com as considerações, o valor normal de ferritina em crianças entre seis a 24 meses é 30 ng/mL; abaixo de 10 ng/mL a anemia já é manifesta. Durante o período neonatal, consideram-se valores de ferritina abaixo de 100 ng/mL indicativos de deficiência de ferro, sendo indicada a utilização de doses terapêuticas de reposição de ferro.<sup>33</sup>

Assim, uma decisão para medir a ferritina em inquéritos populacionais exige análise cuidadosa de sua efetividade e custo, além da interpretabilidade dos resultados.<sup>98</sup> Como foi dito, as infecções e inflamações aumentam de duas a quatro vezes a ferritina sérica, diminuindo seu valor diagnóstico por ser a ferritina um reactante positivo à fase aguda. Portanto, as crianças devem estar saudáveis nas duas semanas que antecedem a coleta<sup>114</sup> e é necessária a utilização da proteína C-reativa, uma proteína da fase aguda, que aumenta também rapidamente sua concentração na presença de infecções ou inflamações, permitindo sua detecção antes do diagnóstico clínico.<sup>37, 114</sup>

Conforme os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), valores de hemoglobina inferiores a 11g/dL na faixa etária de 6 meses a 5 anos de idade caracterizam anemia e, quando menores que 7,0g/dL são considerados anemia grave.<sup>38, 98, 100, 115</sup>

A dosagem de hemoglobina é um dos elementos de toda uma série de medidas realizadas com um contador eletrônico. Tais medidas incluem o volume corpuscular médio (VCM) e a hemoglobina corpuscular média (HCM), cujos valores são os primeiros a alterar no caso de deficiência de ferro. Entre seis meses e quatro anos de idade, VCM < 72fL e/ou HCM < 24pg são indicativos de deficiência de ferro caso associados a anemia ou valores limítrofes de hemoglobina.<sup>114</sup> A contagem eletrônica permite a análise de índices hematimétricos, que são importantes no diagnóstico diferencial da anemia. Baixo VCM com anemia favorece o diagnóstico de anemia ferropriva, pois o VCM obtido por contadores é preciso e altamente reproduzível. A HCM está também diminuída na deficiência de ferro.

Dessa forma, apesar da OMS preconizar a utilização da concentração de hemoglobina sanguínea como indicador de anemia e esta ser utilizada em muitos estudos brasileiros,<sup>38, 101, 116</sup> informações mais completas podem ser obtidas analisando-se a ferritina sérica como indicador das reservas de ferro.<sup>98, 116, 117</sup>

A profilaxia primária da anemia ferropriva no prematuro é evidentemente a prevenção do trabalho de parto prematuro e das doenças clínicas maternas que acarretam a prematuridade como, por exemplo, a hipertensão arterial. A profilaxia secundária já se inicia no momento em que a dieta preferencial é o leite materno mas, na sua impossibilidade, utilizam-se as fórmulas específicas para prematuros existentes no mercado, que são suplementadas com ferro.<sup>33</sup>

A regularidade da administração do ferro é o principal fator relacionado à profilaxia de sua carência<sup>76, 118, 119</sup>, porém a época de início da sua suplementação ainda é controversa. A suplementação medicamentosa com ferro é indicada para todos os prematuros a partir de 30 dias de vida de acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria<sup>75</sup> e tem como objetivo evitar a anemia ferropriva.<sup>120</sup>

Estudos vêm sendo realizados a respeito da introdução mais precoce de ferro, na segunda semana de vida, quando se atinge um aporte de 100 mL/kg/dia por via enteral e, como resultados, observou-se boa tolerabilidade sem aumento dos riscos de retinopatia da prematuridade e displasia broncopulmonar.<sup>120</sup>

Tradicionalmente preconiza-se a introdução entre 15 dias e dois meses de vida, quando haveria a queda da saturação dos transportadores plasmáticos e da ferritina,<sup>121, 122</sup> mas deve-se retardar o início do suplemento se o neonato tiver recebido transfusões e seus níveis de ferro plasmático e ferritina estiverem muito elevados. Porém, essa situação reverte-se rapidamente com a aceleração do crescimento. Deve-se lembrar de que a suplementação de ferro já é iniciada quando da introdução dos aditivos para o leite humano e das fórmulas especiais para recém-nascido prematuro, quando utilizados.<sup>33</sup>

## **2.6. Deficiência de Vitamina A em prematuros**

A vitamina A é necessária para o adequado crescimento e desenvolvimento infantil<sup>123</sup> e participa dos processos de diferenciação e manutenção da integridade epitelial. Embora o termo vitamina A tenha sido utilizado para denotar compostos químicos específicos, como o retinol e seus ésteres, é mais empregado como termo genérico para referir-se a compostos que exibem as propriedades biológicas do retinol.<sup>56, 124</sup>

Segundo dados da OMS publicados em 2009, cujas estimativas refletem o período entre 1995 e 2005, diversos países têm a deficiência de vitamina A como

grave problema de saúde pública, baseada na prevalência de cegueira noturna e deficiência bioquímica.<sup>125-127</sup> Contudo, os transtornos associados à deficiência de vitamina A não se restringem somente à xerofthalmia e à cegueira. Estão relacionados também ao aumento da morbimortalidade na infância, em função de aumento de número de casos de infecção respiratória e da gravidade de casos de diarreia.<sup>127-130</sup> A deficiência é preocupante em vários países em desenvolvimento, inclusive no Brasil, principalmente entre os grupos de baixo nível socioeconômico que se alimentam mal e vivem em condições sanitárias pouco satisfatórias.<sup>130, 131</sup>

A deficiência de vitamina A parece influenciar negativamente na eritropoiese e homeostase do ferro<sup>42</sup> e há relação entre menores níveis de hemoglobina e retinol sérico, com baixas concentrações de retinol correlacionando-se a menores níveis de hemoglobina e ferritina.<sup>43</sup>

Os prematuros nascem com menores estoques de vitamina A em comparação aos recém-nascidos a termo<sup>123</sup> e, se por um lado, nas primeiras semanas de vida esta vitamina oferecida por via oral para os nascidos com muito baixo peso é capaz de atingir concentrações plasmáticas de retinol semelhantes à administração intramuscular, o mesmo não ocorre entre os nascidos com extremo baixo peso, que não a absorvem mesmo com administração de doses maiores,<sup>123</sup> necessitando de injeções intramusculares. Esses prematuros podem se beneficiar com três injeções intramusculares por semana, durante 4 semanas, no intuito de redução de óbitos ou necessidade de oxigênio com 36 semanas de idade corrigida.<sup>132, 133</sup> Entretanto, deve-se pesar esse benefício, controverso, com a necessidade de frequentes injeções intramusculares.<sup>36</sup> Informações sobre o desenvolvimento neurológico em longo prazo sugerem não haver evidência de qualquer benefício ou dano da intervenção. Os benefícios da administração intravenosa da vitamina, em termos de segurança e tolerância, ainda estão sendo estudados.<sup>133</sup>

A dosagem de retinol sérico, em nível populacional, fornece dados quanto ao estado de vitamina A, mas tem a desvantagem de sofrer interferências na presença de doenças infecciosas ou inflamatórias, agudas ou crônicas, parasitoses e desnutrição energético-proteica, ocorrendo diminuição do seu nível sérico.<sup>125</sup> Considerando que um quadro infeccioso determina uma redução dos níveis de retinol sérico circulante, independentemente da reserva hepática deste nutriente, torna-se necessário controlar os indivíduos que apresentem esse tipo de problema, evitando-se superestimativas de hipovitaminose A, pela dosagem da proteína C-reativa, indicadora de processos inflamatórios e/ou infecciosos.<sup>45, 125</sup>

Os indivíduos são classificados em quatro categorias quanto ao nível de retinol sérico, conforme os critérios propostos pela OMS: normal (>30,0µg/dL), aceitável (20,0 a 29,9µg/dL), baixo (10,0 a 19,9µg/dL) e deficiente (<10µg/dL). Valores de

retinol sérico inferiores a 20µg/dL (nível baixo + nível deficiente) são utilizados para diagnosticar a deficiência de vitamina A.<sup>125</sup>

Como o depósito das vitaminas lipossolúveis ocorre nos tecidos fetais no terceiro trimestre da gestação, semelhantemente a outros nutrientes, as necessidades de vitaminas dos recém-nascidos prematuros são maiores do que as de nascidos a termo, devido a seu ritmo de crescimento e carência de depósitos.<sup>36, 76</sup>

A suplementação de vitaminas por via oral para os prematuros, a partir da primeira semana vida ou assim que houver estabelecimento da dieta enteral geralmente supre as necessidades nutricionais diárias das vitaminas hidrossolúveis. Entretanto, para as vitaminas lipossolúveis, os polivitamínicos disponíveis podem não conter as quantidades necessárias para os prematuros. Devido à grande variabilidade de composição dos multivitamínicos, costuma-se calcular a dose a ser ofertada tendo como base os teores das vitaminas A e D.<sup>76, 130</sup>

## **2.7. Deficiência de Zinco em prematuros**

O zinco é um microelemento relevante à população infantil por estar presente em várias enzimas envolvidas no metabolismo intermediário, desde o crescimento à diferenciação celular e metabolismo das proteínas, carboidratos e lipídios.<sup>55</sup> Além disso, está envolvido nos processos fisiológicos que envolvem função imune, defesa antioxidante e crescimento e no desenvolvimento.<sup>137</sup> Estima-se que sua deficiência acometa um terço da população mundial e ocupe o quinto lugar nos fatores de risco para doenças nos países em desenvolvimento.<sup>134</sup> Anorexia, retardo de crescimento, atraso no desenvolvimento motor, alterações dermatológicas, diarreia e aumento da susceptibilidade a infecções são algumas das manifestações clínicas da deficiência de zinco.<sup>36, 41, 135-138</sup>

Há evidências de melhora nos parâmetros hematológicos de crianças suplementadas com zinco, o que demonstra sua influência no estado de ferro em crianças.<sup>40</sup> Além disso, crianças em risco de deficiência de ferro também podem desenvolver deficiência de zinco devido às suas fontes alimentares comuns.<sup>41</sup> Há correlação entre deficiência de zinco e de vitamina A, por meio de interferências na sua absorção, transporte e utilização,<sup>44</sup> reduzindo o retinol circulante, o que acarreta sua deficiência funcional mesmo com estoques hepáticos suficientes, e isso pode ser explicado, em parte, pela participação do zinco na síntese da proteína ligadora de retinol.<sup>45</sup>

Entretanto, ainda não há um marcador biológico confiável para confirmar a deficiência de zinco, ao passo que, como ocorre com outros micronutrientes, devido a um estrito controle homeostático, seus níveis séricos podem ser encontrados dentro

dos limites normais, mesmo em indivíduos com baixos estoques corporais desse elemento. Também há controvérsias quanto à redução dos níveis séricos em processos inflamatórios, como episódios febris e/ou diarreicos. No entanto, apesar dessas limitações, os níveis séricos ainda são o biomarcador mais utilizado e, assim, valores inferiores a 70 µg/dL caracterizam baixo nível sérico de zinco.<sup>41, 44, 127</sup>

A deficiência de zinco é frequente entre os prematuros, mesmo quando em aleitamento materno, o que justifica sua suplementação a essa população.<sup>139, 140</sup> Autores sugerem sua suplementação a partir de 36 semanas de idade corrigida até os seis meses, na dose de 0,18mL do sulfato de zinco (10mg/mL) para cada 100mL de fórmula láctea ingerida, se a criança estiver recebendo esse tipo de leite, entretanto isso não tem sido consenso e não é seguido por todos os serviços.<sup>141, 142</sup>

A suplementação com micronutrientes pode resultar em melhorias na linguagem verbal, aprendizagem e memória de crianças.<sup>143</sup> Por outro lado, há relatos de que ainda são incertos os efeitos da deficiência de zinco para o desenvolvimento da criança e que problemas adicionais, tais como deficiência de ferro ou ambientes pobres em estimulação devem ser considerados e, que, dessa forma, fatores nutricionais e não nutricionais desempenham papéis e interagem, e essas interações ainda não estão completamente esclarecidas.<sup>144, 145</sup>

## **2.8. Recomendações do Departamento Científico de Neonatologia da Sociedade Brasileira de Pediatria<sup>27</sup> para suplementação de ferro, polivitamínico e zinco em prematuros**

### **• Ferro**

A quantidade do ferro ofertada varia com o mais baixo peso ao nascer:

- (a) aos prematuros acima de 1.500 gramas de peso de nascimento, a partir de 30 dias de vida, recomenda-se 2 mg/kg/dia durante 1 ano, e 1 mg/kg/dia por mais 1 ano;
- (b) àqueles nascidos entre 1.500 gramas e 1.000 gramas de peso, 3 mg/kg/dia durante 1 ano, e 1 mg/kg/dia entre 1 e 2 anos de idade, e;
- (c) aos recém-nascidos com peso inferior a 1.000 gramas deve ser ofertado 4 mg/kg/dia durante 1 ano, e 1 mg/kg/dia por mais 1 ano.

O sulfato ferroso apresenta 1mg de ferro elementar por gota e é oferecido por via oral, uma vez ao dia, uma hora antes de uma das mamadas ou refeição principal.

### **• Polivitamínico (contendo vitaminas A e D)**

A oferta diária preconizada é de 1500 UI de vitamina A e 450 UI de vitamina D.

O polivitamínico é ofertado na dose de 12 gotas por via oral, uma vez ao dia.

- **Zinco**

Dose preconizada: 0,5-1 mg/kg/dia de zinco, via oral, desde 36 semanas até 6 meses de idade corrigida. O sulfato de zinco é formulado à concentração de 10mg/mL e ofertado uma vez ao dia.

## **2.9. Eventos adversos gastrointestinais aos suplementos de micronutrientes**

A intolerância aos suplementos recomendados pela Sociedade Brasileira de Pediatria<sup>27</sup> manifesta-se por eventos gastrointestinais, como desconforto abdominal, constipação intestinal, náuseas, vômitos e diarreia. Nessas situações, o sulfato ferroso pode ser substituído por ferro polimaltosado, quelato ou glicinato e o polivitamínico por outra formulação de melhor aceitação e tolerabilidade, respeitando-se a dose diária preconizada dos micronutrientes. No caso do zinco, não haveria outro substituto, requerendo sua suspensão.

## **2.10. Avaliação da adesão ao uso dos suplementos preconizados**

A OMS<sup>146</sup> define a adesão como o grau em que uma pessoa corresponde e concorda com as recomendações do profissional de saúde, no caso, representado pela ingestão do medicamento. Nessa perspectiva, o paciente não é apenas um seguidor da orientação médica, mas entende e concorda com a prescrição recomendada, o processo é dinâmico e de corresponsabilidade entre paciente e equipe de saúde.<sup>147, 148</sup>

Mesmo quando os suplementos preconizados são disponibilizados e as mães ou responsáveis pelas crianças são orientados pela equipe de saúde, muitas vezes não administram na dosagem correta e por tempo suficiente,<sup>149</sup> conforme observado em estudo realizado com lactentes do município de Viçosa em relação à suplementação do sulfato ferroso profilático.<sup>150</sup> A baixa adesão pode ser atribuída à falta de reconhecimento do sulfato ferroso como forma de prevenção de anemia e à cultura do uso de medicamento para tratamento de alguma doença e não para profilaxia.<sup>150</sup>

Quanto mais fidedigna a informação sobre o uso dos medicamentos, e coerente com as necessidades das pessoas, maiores as chances de que as políticas em saúde pública tragam impacto efetivo para a população.<sup>147</sup> Como métodos indiretos de avaliação da adesão do paciente a determinado tratamento podem ser

citados a entrevista do paciente e a contagem do volume do medicamento. Os métodos indiretos são baratos e de fácil aplicação, mas o resultado pode ser influenciado pelo próprio paciente,<sup>151</sup> embora o questionamento da tomada da medicação, sem a ênfase de um julgamento, seja considerado um método adequado para identificar o paciente com baixa aderência.<sup>152</sup>

Contudo, não existe consenso sobre qual percentual de utilização da medicação constitui uma adesão adequada e é impossível um consenso classificativo devido às diferenças existentes entre doentes, graus de atividade das doenças e fármacos. Cinco dimensões são propostas para melhor compreensão do problema da adesão, a saber: as características do regime de tratamento, as características da doença, os fatores relacionados a questões sociais e econômicas, profissionais, serviços de saúde e pacientes.<sup>146, 148, 151</sup>

### 3. APRESENTAÇÃO DA TESE

A tese apresenta-se organizada sob a forma de três artigos científicos pertinentes ao trabalho de conclusão.

- **Artigo 1 – Restrição de crescimento extrauterino: problema universal entre os prematuros**

Submetido em 06 de novembro de 2014 e aprovado para publicação na Revista de Nutrição em 04 de setembro de 2015 (volume 29 número 1 de 2016)

- **Artigo 2 – Duração do aleitamento materno em prematuros acompanhados em serviço de referência secundário**

Submetido em 08 de junho de 2015 e aprovado para publicação na Revista Paulista de Pediatria em 27 de agosto de 2015 (volume 34, número 2 de 2016)

- **Artigo 3 – Avaliação da adesão e influência da suplementação com micronutrientes na incidência de anemia, deficiência de ferro, zinco e vitamina A em crianças prematuras aos seis meses de idade corrigida**

A ser submetido à Revista Clinics, à Revista Ciência & Saúde Coletiva ou ao Jornal de Pediatria.

## **4. MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1. Contextualização do estudo**

As taxas de prematuridade em Viçosa e região de saúde variam entre 8,8 e 9,9 %.<sup>2</sup>

O Hospital São Sebastião, onde ocorrem todos os nascimentos do município de Viçosa e região de saúde, é referência para gestação de alto risco desde 2009, possui banco de leite humano desde 2005 e unidade de terapia intensiva neonatal desde 2004.

O Centro Viva Vida de Referência Secundária Viçosa e Região de Saúde dedica-se à saúde materno-infantil, inaugurado em setembro de 2010, é o único serviço de referência para atendimento a prematuros de Viçosa e região de saúde, atendendo 20 municípios de pequeno porte e uma população de cerca de 227.203 pessoas. O seguimento da atenção à saúde de prematuros é realizado pela equipe interdisciplinar – composta por profissionais das áreas de pediatria, enfermagem, nutrição, psicologia, fisioterapia e assistência social – e tem convênio com a Universidade Federal de Viçosa. No momento da alta hospitalar do Hospital São Sebastião, todos os pré-termos são encaminhados ao Centro Viva Vida para acompanhamento do crescimento e desenvolvimento.

Além disso, o Hospital São Sebastião e o Centro Viva Vida, em convênio com a Universidade Federal de Viçosa, participam da formação de alunos e médicos residentes desde 2011 e, em 2013, o HSS tornou-se Hospital de Ensino.

### **4.2. Delineamento do estudo**

O estudo compreendeu três artigos, cada um com seu delineamento próprio.

Primeiro artigo: transversal, retrospectivo, a partir de dados secundários de prontuários de prematuros admitidos na unidade de terapia intensiva neonatal do Hospital São Sebastião, no período de 1º de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010.

Segundo artigo: coorte retrospectiva de dados obtidos de prontuários semiestruturados de todos os prematuros acompanhados no Centro Integrado Viva Vida de Referência Secundária Viçosa, cadastrados de setembro de 2010 até junho de 2015.

Terceiro artigo: coorte prospectiva de prematuros nascidos no Hospital São Sebastião, no período de primeiro de janeiro a 31 de dezembro de 2014 e acompanhados no Centro Integrado Viva Vida de Referência Secundária Viçosa, em seus primeiros seis meses de idade corrigida para a prematuridade.

Os prontuários do Hospital São Sebastião e do Centro Viva Vida são semiestruturados, fato que possibilitou obtenção de dados de forma confiável para o presente estudo.

#### 4.3. Variáveis explicativas

Prematuro ou pré-termo: todo recém-nascido com idade gestacional inferior a 37 semanas. Idade cronológica (ICR): definida como a idade pós-natal. Idade corrigida para a prematuridade (ICP): diferença entre a idade gestacional ao nascimento e tempo de duração médio de uma gestação a termo (40 semanas).<sup>47-50</sup>

Os nascidos antes da 28<sup>a</sup> semana gestacional são classificados como prematuros extremos, os entre 28-31 semanas como muito prematuros e os entre 32-36 semanas como prematuros moderados<sup>47</sup>. O baixo peso ao nascimento é caracterizado quando este é inferior a 2500g, independentemente da idade gestacional. São considerados recém-nascidos de muito baixo peso aqueles com peso ao nascer < 1500g e extremo baixo peso ao nascer aqueles com peso ao nascer < 1000g.<sup>47</sup> Quanto à adequação do peso ao nascer para a idade gestacional, os recém-nascidos são ainda classificados como adequados para a idade gestacional (AIG), pequenos para a idade gestacional (PIG) ou grandes para a idade gestacional (GIG), baseando-se na referência de *Fenton* 2013.<sup>51-53</sup>

Para monitorar o crescimento pós-natal, até o prematuro atingir cinquenta semanas de idade corrigida para a prematuridade, são utilizadas as curvas de *Fenton* 2013.<sup>51-53</sup> Após este marco, são preconizadas as curvas da *World Health Organization* (WHO) 2006,<sup>72 73</sup> em escores-Z, fazendo-se necessária a utilização da idade corrigida para a prematuridade.<sup>74</sup>

Obtiveram-se os registros de peso (gramas), estatura (cm), perímetro cefálico (cm), índice de massa corporal e escores z de peso dos prematuros.

Registraram-se as seguintes variáveis perinatais: sexo; tipo de parto; duração da internação (dias); tempo de ventilação mecânica (dias); tempo total de oxigênio suplementar (dias); idade de início de dieta enteral (dias); idade de início de nutrição parenteral (dias); idade de alcance de dieta plena (dias; considerada como 150mL/kg/dia)<sup>153, 154</sup>, número de dias sem dieta enteral; displasia broncopulmonar

(DBP)<sup>155</sup>, sepse neonatal tardia (ocorrida após as primeiras 48 horas de vida)<sup>156</sup> e transfusão de concentrado de hemácias.

As variáveis sociodemográficas analisadas foram: idade materna e paterna, escolaridade materna e paterna (até o ensino fundamental – 8 anos de estudo – e a partir deste), ocupação materna (trabalhar fora de casa ou não), estado civil materno (solteira/ divorciada, união estável/casada), renda familiar em salários mínimos (SM; < 2 SM e  $\geq$  2 SM) e renda percapita.<sup>157</sup>

Documentou-se a ocorrência de internação hospitalar durante o período de acompanhamento ambulatorial e a alimentação na primeira consulta – categorizada em aleitamento materno exclusivo, aleitamento materno complementado e alimentação artificial.<sup>158</sup> Registrou-se a duração total do aleitamento materno, considerando a ICP, em meses. Registrou-se também a inadequação na dieta, caracterizada como: introdução do leite de vaca, iogurtes, diluição inadequada da fórmula, composição inadequada da papa principal, adição de farinhas ao leite, uso de chás.

As suplementações de ferro, polivitamínico e zinco seguiram as recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria,<sup>27</sup> com ajustes das doses diárias para o peso corporal nos momentos das consultas, de periodicidade mensal. Registraram-se a ICR de início do uso de ferro e polivitamínico e a IGC de início de zinco, também a adesão e intolerância a cada um dos suplementos.

Iniciou-se a suplementação de ferro aos 30 dias de vida (ICR), ou no momento da primeira consulta ambulatorial, respeitando-se o intervalo mínimo de 15 dias após a última transfusão de sangue.<sup>122</sup> A quantidade do ferro ofertada diariamente baseou-se no peso ao nascer: (a) aos pré-termos com mais de 1.500g, recomendou-se 2 mg/kg/dia; (b) àqueles nascidos entre 1.500g e 1.000g, 3 mg/kg/dia, e; (c) aos com peso inferior a 1.000g, ofertou-se 4 mg/kg/dia.<sup>27</sup>

Iniciou-se a suplementação com polivitamínico com 10 dias de vida (ICR), ou no momento da primeira consulta ambulatorial, na dose diária de 12 gotas, à tarde, por via oral. A dose preconizada baseou-se nos teores das vitaminas A e D.<sup>76</sup>

A suplementação do zinco deu-se sob a forma de sulfato de zinco, na dose diária de 0,5 mg/kg/dia, por via oral, desde as 36 semanas (ou no momento da primeira consulta ambulatorial) até os 6 meses de IGC.<sup>27</sup>

A adesão à suplementação foi controlada, em todas as consultas, por meio da anamnese e verificação do volume da solução contida nos frascos.<sup>146 148</sup> No início e no decorrer do estudo, as mães ou responsáveis receberam os frascos de cada suplemento e instruções sobre sua administração. Se a criança ingeriu pelo menos 75% da quantidade prevista, foi classificada como alta adesão e, se menos de 75%,

baixa adesão.<sup>150, 159</sup> Na impossibilidade de conferência do volume, a alta adesão foi definida pelo uso do suplemento por pelo menos 75% do tempo previsto.<sup>150, 159</sup>

A intolerância aos suplementos caracterizou-se por efeitos gastrointestinais, como desconforto abdominal, constipação intestinal, náuseas, vômitos e diarreia.

Foram realizadas coletas de amostras de sangue em dois momentos: no primeiro mês e aos seis meses de ICP, para a realização dos seguintes exames laboratoriais: hemograma completo, proteína C-reativa ultrasensível, ferritina, zinco e retinol sérico.<sup>37, 114, 160</sup>

Investigou-se a situação de saúde da criança nas duas semanas anteriores à coleta e, em caso de febre, diarreia, infecções agudas triviais, hospitalizações, intercorrências respiratórias ou outras morbidades, a mesma foi adiada por duas semanas.<sup>125</sup> Como infecções ou inflamações interferem nos valores da ferritina, retinol e zinco séricos, utilizou-se a PCR para detecção dessas e eliminação de fatores de confundimento.<sup>37, 45, 125</sup> Para as crianças que apresentaram resultados positivos para a PCR (valores superiores a 5mg/L), foi repetida a coleta após duas semanas.<sup>125</sup> Na impossibilidade de nova coleta, o resultado de exame foi excluído da análise do estudo.

Para caracterização da anemia, nos primeiros seis meses de ICR adotou-se o valor de Hb inferior a 10,0 g/dL.<sup>161-164</sup> Excepcionalmente, entre 6 e 8 semanas, adotou-se como limite inferior da normalidade 8,5g/dL (<1500g) e 9,0g/dL (1500g-2000g) e, para as 10 semanas, 9,0g/dL (<1500g) e 9,5 (1500g-2000g).<sup>33, 162-165</sup> A partir dos seis meses de ICR considerou-se anemia quando o valor de Hb foi inferior a 11,0g/dL.<sup>115</sup>

Definiu-se o valor normal mínimo para a ferritina de 30 ng/mL.<sup>113</sup> Valores de retinol sérico inferiores a 0,2 mg/L foram utilizados para diagnosticar a deficiência de vitamina A.<sup>125</sup> Considerou-se baixo nível sérico de zinco quando os valores estavam inferiores a 70 µg/dL.<sup>41</sup>

#### **4.4. Variáveis desfechos**

A “restrição de crescimento extrauterino” foi definida pelos escores z do peso  $\leq -2$  para a IC na alta.<sup>166</sup> Para o cálculo dos escores z do peso utilizou-se a planilha *Fenton growth chart calculations*.<sup>51, 167</sup>

A “duração do aleitamento materno” foi definida como sua duração total mensurada em meses, de acordo com a idade corrigida para a prematuridade.<sup>158</sup>

As variáveis desfechos avaliadas aos seis meses de idade corrigida para a prematuridade foram: “alta adesão” ou “baixa adesão” à suplementação de ferro, polivitamínico e zinco; “anemia”, “deficiência de ferro”, “deficiência de zinco” e “deficiência de vitamina A”.

#### 4.5. Análise estatística

Para a análise descritiva, determinaram-se médias, desvios-padrão, medianas, valores mínimos e máximos, quartis 25 e 75, frequências e números absolutos. Aplicou-se o teste Kolmogorov-Smirnov para as variáveis contínuas e as que apresentaram distribuição paramétrica foram apresentadas em média e desvio-padrão, enquanto aquelas com distribuição não-paramétrica foram apresentadas em medianas, valores mínimos e máximos e quartis 25 e 75. As frequências referiram-se ao total de respostas válidas, não sendo considerados os dados ausentes.

Foram registrados os valores de peso dos prematuros nas primeiras quatro semanas de vida (nascimento e dias 6, 13 e 27) e no dia da alta hospitalar, calcularam-se suas medianas e construíram-se curvas de peso por meio de uma função polinomial de terceiro grau para promover sua suavização.

Para teste de comparações entre variáveis categóricas, as análises foram feitas pelos testes do qui-quadrado de *Pearson* ou exato de *Fisher*. Para comparar médias ou medianas de variáveis quantitativas utilizaram-se os testes T de *Student*, *Mann-Whitney* ou *Kruskal-Wallis*. Utilizou-se o método não-paramétrico de Kaplan-Meier para estimar a duração mediana do aleitamento materno. A análise bivariada para o desfecho duração do aleitamento materno utilizou os testes de Logrank e Breslow, que comparam as curvas de sobrevivência em cada categoria da variável independente.

Foram obtidas como medidas de efeito as razões de prevalências (RP), pela regressão de *Poisson*,<sup>168</sup> e as razões de risco (RR), pelo modelo de regressão de Cox. Foram incluídas nas análises de regressão as variáveis explicativas que apresentaram  $p < 0,20$  à análise bivariada. O modelo final contemplou as variáveis significantes no nível de 0,05.

Utilizaram-se os *softwares Excel* (versão 2010; Microsoft Office), *Stata 9.1* e *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* para Windows (versão 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL) para a elaboração do banco de dados, codificação, digitação e análises estatísticas dos dados.

#### 4.6. Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Viçosa, com isenção de obtenção do termo de consentimento para o primeiro e segundo artigos. O terceiro artigo ocorreu mediante aceite dos pais ou

responsáveis legais em participar do estudo, por meio de leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Este estudo está de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, em atenção à Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério de Saúde, Brasília, DF. Foram garantidos o sigilo e a confidencialidade das informações de todos os participantes da pesquisa.

## 5. JUSTIFICATIVA

A relevância deste projeto de pesquisa baseia-se nos seguintes fatos:

- Observamos poucos estudos com crianças prematuras brasileiras analisando os aspectos restrição do crescimento extrauterino, aleitamento materno e fatores associados.
- Não encontramos em literatura nenhum trabalho brasileiro avaliando a adesão à suplementação de micronutrientes preconizada pela Sociedade Brasileira de Pediatria para prematuros, os fatores associados e sua influência nas deficiências de ferro, zinco e vitamina A. O desenho de coorte prospectiva permite observar os prematuros durante um período de tempo e estudar o modo como a adesão à suplementação de micronutrientes influencia nas prevalências de suas carências e os fatores que se associam às dificuldades na adesão.
- Existem poucas pesquisas com prematuros nascidos a partir das 34 semanas gestacionais. Estes compreendem 70% dos nascimentos pré-termo e encontram-se também sob maior risco de morbimortalidade e problemas relacionados ao crescimento e neurodesenvolvimento.

O estudo também se justifica por sua importância para o município de Viçosa e o processo de formação de recursos humanos em saúde. Os dados podem subsidiar políticas públicas de assistência aos prematuros e fomentar saberes no processo de ensino-aprendizagem de alunos de graduação e residência médica nos campos representados pelo Hospital São Sebastião e Centro Viva Vida de Referência Secundária Viçosa e Região de Saúde.

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1. Objetivo Geral**

Estudar aspectos relacionados ao crescimento, amamentação e adesão à suplementação de micronutrientes recomendada pela Sociedade Brasileira de Pediatria e sua influência nas prevalências de deficiências de ferro, zinco e vitamina A em crianças prematuras.

### **6.2. Objetivos Específicos**

- Analisar o crescimento de prematuros nas primeiras semanas de vida e fatores associados à restrição de crescimento extrauterino;
- Identificar e analisar as variáveis associadas à menor duração do aleitamento materno em prematuros acompanhados em serviço secundário de referência;
- Analisar o grau de adesão à suplementação preconizada de ferro, polivitamínico e zinco para prematuros, os fatores associados e sua influência nas prevalências e valores laboratoriais que caracterizam anemia, deficiência de ferro, zinco e vitamina A.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Brasil - Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde - Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Vigilância em Saúde. Sistema de informações sobre nascidos vivos (SINASC). jun 04 2015]. Disponível em: [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br).
3. Melo AM, Kassar SB, Lira PI, Coutinho SB, Eickmann SH, MC L. Characteristics and factors associated with health care in children younger than 1 year with very low birth weight. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89:75-82.
4. Rugolo LM. Crescimento e desenvolvimento a longo prazo do prematuro extremo. *J Pediatr (Rio J)*. [Revisão]. 2005;81(1 Supl):S101-S10.
5. Farooqi A, Hägglöf B, Sedin G, Sereniusf. Impact at age 11 years of major neonatal morbidities in children born extremely preterm. *Pediatrics*. 2011;127:e1247-57.
6. de Kleine MJ, den Ouden AL, Kollée LA, Nijhuis-van der Sanden MW, Sondaar M, van Kessel-Feddema BJ, et al. Development and evaluation of a follow up assessment of preterm infants at 5 years of age. *Arch Dis Child*. 2003;88:870-5.
7. van Sorge AJ, Termote JU, de Vries MJ, Boonstra FN, Stellingwerf C, Schalijs-Delfos NE. The incidence of visual impairment due to retinopathy of prematurity (ROP) and concomitant disabilities in the Netherlands: a 30 year overview. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:937-41.
8. Başmak H, Niyaz L, Sahin A, Erol N, Gürsoy HH. Retinopathy of prematurity: screening guidelines need to be reevaluated for developing countries. *Eur J Ophthalmol*. 2010;20:752-5.
9. Tiensoli LO, Goulart LM, Resende LM, Colosimo EA. Hearing screening in a public hospital in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil: hearing impairment and risk factors in neonates and infants. *Cad Saude Pública*. 2007;23:1431-41.
10. Mello RR, Dutra MV, Lopes JM. [Respiratory morbidity in the first year of life of preterm infants discharged from a neonatal intensive care unit]. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(6):503-10.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Atenção humanizada ao recém nascido de baixo peso. Área de Saúde da Criança. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
12. Rego MA, Franca EB, Travassos AP, Barros FC. Assessment of the profile of births and deaths in a referral hospital. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(4):295-302.
13. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med*. 1985;312(2):82-90.

14. Engle WA, Kominiarek MA. Late preterm infants, early term infants, and timing of elective deliveries. *Clin Perinatol*. 2008;35(2):325-41, vi.
15. Rugolo LMSS, Bentlin MR, Junior AR, Dalben I, Trindade CEP. Crescimento de prematuros de extremo baixo peso nos primeiros dois anos de vida. *Rev Paul Pediatría*. 2007;25(2):142-9.
16. Rugolo LM. Crescimento e desenvolvimento a longo prazo do prematuro extremo. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(1 Suppl):S101-10.
17. Barros FC, Victora CG, Barros AJ, Santos IS, Albernaz E, Matijasevich A, et al. The challenge of reducing neonatal mortality in middle-income countries: findings from three Brazilian birth cohorts in 1982, 1993, and 2004. *Lancet*. 2005;365(9462):847-54.
18. Cooke RJ, Ainsworth SB, Fenton AC. Postnatal growth retardation: a universal problem in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2004;89:F428–F30.
19. Anchieta LM, Xavier CC, Colosimo EA. Crescimento de recém-nascidos pré-termo nas primeiras 12 semanas de vida. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(4):267-76.
20. Anchieta LM, Xavier CC, Colosimo EA. Velocidade de crescimento de recém-nascidos pré-termo adequados para a idade gestacional. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(5):417-24.
21. Madden J, Kobaly K, Minich N, Schluchter M, Wilson-Costello D, Hack M. Improved weight attainment of extremely low-gestational-age infants with bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Perinatology*. [Original]. 2010;30:103-11.
22. Jobe AH. Let's feed the preterm lung. *J Pediatr (Rio J)*. [Editorial]. 2006;82(3):165-66.
23. Conrad A. Post-discharge nutrition for the preterm infant. *Journal of Neonatal Nursing*. 2013;19:217-22.
24. Schanler RJ. Outcomes of human milk-fed premature infants. *Semin Perinatol*. 2011;35(1):29-33.
25. Forcada-Guex M, Pierrehumbert B, Borghini A, Moessinger A, Muller-Nix C. Early dyadic patterns of mother-infant interactions and outcomes of prematurity at 18 months. *Pediatrics*. 2006;118(1):e107-14.
26. ESPGHAN Committee on Nutrition, Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, De Curtis M, Goulet O, et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42(5):596-603.
27. Sociedade Brasileira de Pediatría. Departamento Científico de Neonatología, editor. *Seguimento Ambulatorial do Prematuro de Risco*. 1 ed. Rio de Janeiro: SBP; 2012.
28. Underwood MA. Human milk for the premature infant. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(1):189-207.

29. Tudehope DI. Human Milk and the Nutritional Needs of Preterm Infants. *J Pediatr*. 2013;162:S17-25.
30. Secretaria de Estado da Saúde, Rego MAS. Assistência Hospitalar ao Neonato. 2 ed. Belo Horizonte; 2008.
31. Meio MD, Lopes CS, Morsch DS. [Prognostic factors for cognitive development of very low birth weight premature children]. *Rev Saude Publica*. 2003;37(3):311-8.
32. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1999;104(2 Pt 1):280-9.
33. Chopard MRT, Magalhães M, Bruniera P. Deficiência de ferro no feto e no recém-nascido. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(Suppl 2):32-7.
34. Pollitt E. Early iron deficiency anemia and later mental retardation. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(1):4-5.
35. Braga JAP, Vitalle MSS. Deficiência de ferro na criança. *Rev bras hematol hemoter*. 2010;32(Suppl 2):38-44.
36. Shah MD, Shah SR. Nutrient deficiencies in the premature infant. *Pediatr Clin North Am*. 2009;56(5):1069-83.
37. Osorio MM. Fatores determinantes da anemia em crianças. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78(4):269-78.
38. World Health Organization. Worldwide prevalence of anemia 1993-2005: WHO global database on anemia. Geneva: World Health Organization; 2008.
39. Baker RD GF, Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics,. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics*. 2010;126(5):1040-50.
40. Silva AP, Vitolo MR, Zara LF, Castro CF. Effects of zinc supplementation on 1- to 5-year old children. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:227-31.
41. Schneider JM, Fujii ML, Lamp CL, Lonnerdal B, Zidenberg-Cherr S. The prevalence of low serum zinc and copper levels and dietary habits associated with serum zinc and copper in 12- to 36-month-old children from low-income families at risk for iron deficiency. *J Am Diet Assoc*. 2007;107(11):1924-9.
42. Cunha MSB. A deficiência de vitamina A modula o metabolismo de ferro via eritropoiese ineficaz de forma independente da resposta inflamatória [Dissertação de mestrado]. Brasília: Universidade de Brasília; 2013.
43. Persson V, Ahmed F, Gebre-Medhin M, Greiner T. Relationships between vitamin A, iron status and helminthiasis in Bangladeshi school children. *Public Health Nutr*. 2000;3(1):83-9.

44. Thakur S, Gupta N, Kakkar P. Serum copper and zinc concentrations and their relation to superoxide dismutase in severe malnutrition. *Eur J Pediatr*. 2004;163(12):742-4.
45. WHO. Serum retinol concentrations for determining the prevalence of vitamin A deficiency in populations. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*, 2011, (WHO/NMH/NHD/MNM/11.3): Available from: (<http://www.who.int/vmnis/indicators/retinol.pdf>).
46. Rego MAS, França E, Rausch MdCP Belo Horizonte2004. Manual de orientações para comitês de prevenção do óbito fetal e infantil [acessado em 21/09 2011]. Disponível em: [http://200.198.43.10:8080/ses/politicas\\_de\\_saude/viva-vida/comites/Manual%20de%20Orientacoes%20para%20Comites%20de%20Prevensao%20do%20Obito%20Fetal%20e%20Infantil.pdf](http://200.198.43.10:8080/ses/politicas_de_saude/viva-vida/comites/Manual%20de%20Orientacoes%20para%20Comites%20de%20Prevensao%20do%20Obito%20Fetal%20e%20Infantil.pdf).
47. IOM. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention: Institute of Medicine. National Academy of Sciences; 2007. Available from: <http://www.nap.edu/catalog/11622.html>.
48. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang I, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr*. 1991;119:417-23.
49. 2009. Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais [acessado em Sep 2011]. Disponível em: <http://www.redeneonatal.fiocruz.br/images/stories/relatorios/rbpn2009.pdf>.
50. The American Congress of Obstetricians and Gynecologists [página na Internet]. Committee on Obstetric Practice; American Institute of Ultrasound in Medicine; Society for Maternal-Fetal Medicine. Method for Estimating Due Date [acessado em 04 de junho de 2015]. Disponível em: <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Method-for-Estimating-Due-Date>.
51. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013;13:59.
52. Fenton TR, Nasser R, Eliasziw M, Kim JH, Bilan D, Sauve R. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant. *BMC Pediatr*. 2013;13(1):92.
53. Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria. Recomendação de curvas de crescimento para crianças nascidas pré-termo. *Acta Pediatr Port*. 2012;44(2):94-9.
54. Maricevich P, Gontijo de Amorim NF, Duprat R, Freitas F, Pitanguy I. Island technique for prominent ears: an update of the Ivo Pitanguy clinic experience. *Aesthet Surg J*. 2011;31(6):623-33.

55. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics*. 2001;107(2):270-3.
56. Koletzko B, Poindexter B, Uauy R. *Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines*. World Rev Nutr Diet. Basel: Karger; 2014.
57. Di Natale C, Coclite E, Di Ventura L, Di Fabio S. Fortification of maternal milk for preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24 Suppl 1:41-3.
58. Schanler RJ. Post-discharge nutrition for the preterm infant. *Acta Paediatr Suppl*. 2005;94(449):68-73.
59. Henriksen C, Westerberg AC, Ronnestad A, Nakstad B, Veierod MB, Drevon CA, et al. Growth and nutrient intake among very-low-birth-weight infants fed fortified human milk during hospitalisation. *Br J Nutr*. 2009;102(8):1179-86.
60. Berry MA, Abrahamowicz M, Usher RH. Factors Associated With Growth of Extremely Premature Infants During Initial Hospitalization. *Pediatrics*. 1997;100(4):640-46.
61. Silveira RC, Procianoy RS. Crescimento nos primeiros anos de vida de recém-nascidos de muito baixo peso. In: Procianoy RS, Leone CR, editors. *Programa de Atualização em Neonatologia (PRORN)/Sociedade Brasileira de Pediatria*. Porto Alegre: Artmed/Panamericana Editora; 2003. p. 160.
62. Gianini NM, Vieira AA, Moreira ME. Avaliação dos fatores associados ao estado nutricional na idade corrigida de termo em recém-nascidos de muito baixo peso. *J Pediatr (Rio J)*. [Original]. 2005;81(1):34-40.
63. CRIB Investigators' Group. Clinical Risk Index For Babies. *Lancet*. 1993;342:193-8.
64. Sarquis ALF, Miyaki M, Cat MNL. Aplicação do escore CRIB para avaliar o risco de mortalidade neonatal. *J Pediatr (Rio J)*. [Original]. 2002;78(3):225-9.
65. Olsen IE, Richardson DK, Schmid CH, Ausman LM, Dwyer JT. Intersite Differences in Weight Growth Velocity of Extremely Premature Infants. *Pediatrics* 2002;110:1125-32.
66. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ*. 2000;320(7240):967-71.
67. Niklasson A, Engstrom E, Hard AL, Wikland KA, Hellstrom A. Growth in very preterm children: a longitudinal study. *Pediatr Res*. 2003;54(6):899-905.
68. Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Lemons JA. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Seminars in Perinatology*. 2003;27(4):302-10.
69. Uliani ACCA, Carvalho R, Filho AAB. Evolução ponderal de recém-nascidos de muito baixo peso. *J Pediatr (Rio J)* [Original]. 1996;72(6):388-93.

70. Tudehope DI, Page D, Gilroy M. Infant formulas for preterm infants: In-hospital and post-discharge. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2012;48:768–76.
71. Freitas BAC, Santana LFR, Priore SE, Barros JFN, Franceschini SCC. Crescimento do prematuro: revisão sobre as curvas de referência. *Revista de Pediatria SOPERJ*. [no prelo]. 2012.
72. World Health Organization. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: World Health Organization; 2006.
73. WHO. The Who Childgrowth Standards [acessado em 08/07 2010]. Disponível em: [www.who.int/childgrowth/standards/en/](http://www.who.int/childgrowth/standards/en/).
74. Ford ES, Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J Pediatr*. 2008;152(2):160-4.
75. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Neonatologia. Seguimento ambulatorial do prematuro de risco. São Paulo: Sociedade Brasileira de Pediatria; 2012 [cited 2013 16/09]. Available from: [http://www.sbp.com.br/pdfs/Seguimento\\_prematuro\\_ok.pdf](http://www.sbp.com.br/pdfs/Seguimento_prematuro_ok.pdf).
76. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
77. Nazareth R, Goncalves-Pereira J, Tavares A, Miragaia M, de Lencastre H, Silvestre J, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in Portugal. *Rev Port Pneumol*. 2012;18(1):34-8.
78. Spatz DL. Ten steps for promoting and protecting breastfeeding for vulnerable infants. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2004;18(4):385-96.
79. Santoro Júnior W, Martinez FE. Effect of intervention on the rates of breastfeeding of very low birth weight newborns. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(6):541-6.
80. O'Connor DL, Unger S. Post-discharge nutrition of the breastfed preterm infant. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2013;18:124-8.
81. Meier PP, Engstrom JL, Patel AL, Jegier BJ, Bruns NE. Improving the use of human milk during and after the NICU stay. *Clin Perinatol* 2010. 2010;37(1):217-45.
82. Edwards TM, Spatz DL. Making the case for using donor human milk in vulnerable infants. *Adv Neonatal Care*. 2012;12(5):273-8; quiz 9-80.
83. Bertino E, Giuliani F, Occhi L, Coscia A, Tonetto P, Marchino F, et al. Benefits of donor human milk for preterm infants: current evidence. *Early Hum Dev*. 2009;85(10 Suppl):S9-S10.
84. Heird WC. Progress in promoting breast-feeding, combating malnutrition, and composition and use of infant formula, 1981-2006. *J Nutr* 2007. 2007;137(2):499S-502S.

85. Espy KA, Senn TE. Incidence and correlates of breast milk feeding in hospitalized preterm infants. *Soc Sci Med*. 2003;57(8):1421-8.
86. Hallowell SG, Spatz DL. The relationship of brain development and breastfeeding in the late-preterm infant. *J Pediatr Nurs*. 2012;27(2):154-62.
87. Geddes D, Hartmann P, Jones E. Preterm birth: strategies for establishing adequate milk production and successful lactation. *Semin Fetal Neonatal Med*; Epub 25 de abril de 2013.
88. Buarque V, Lima Mde C, Scott RP, Vasconcelos MG. The influence of support groups on the family of risk newborns and on neonatal unit workers. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(4):295-301.
89. Whyte RK. Neonatal management and safe discharge of late and moderate preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(3):153-8.
90. Bortolini GA, Vitolo MR, Gubert MB, Santos LM. Early cow's milk consumption among Brazilian children: results of a national survey. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(6):608-13.
91. Baptista GH, Andrade AH, Giolo SR. [Factors associated with duration of breastfeeding for children of low-income families from southern Curitiba, Parana State, Brazil]. *Cad Saúde Pública*. 2009;25(3):596-604.
92. Palmer DJ, Makrides M. Introducing Solid Foods to Preterm Infants in Developed Countries. *Ann Nutr Metab*. 2012;60(Suppl 2):31-8.
93. British Association of Perinatal Medicine 2011. Joint Consensus Statement on Weaning Preterm Babies [acessado em 13/09/2013]. Disponível em: [www.bapm.org/nutrition](http://www.bapm.org/nutrition).
94. King C. An evidence based guide to weaning preterm infants. *Paediatrics and Child Health*. 2009;19(9):405-14.
95. Fanaro S, Borsari G, Vigi V. Complementary feeding practices in preterm infants: an observational study in a cohort of Italian infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(Suppl 3):S210-4.
96. Morgan JB, Williams P, Foote KD, Marriott LD. Do mothers understand healthy eating principles for low-birth-weight infants? *Public Health Nutr*. 2006;9:700-6.
97. Méio MDBB, Magluta C, Mello RR, Moreira MEL. Análise situacional do atendimento ambulatorial prestado a recém-nascidos egressos das unidades de terapia intensiva neonatais no Estado do Rio de Janeiro. *Cien Saude Colet*. 2005;10(2):299-307.
98. United Nations Children's Fund. Preventing iron deficiency in women and children: background and consensus on key technical issues and resources for advocacy, planning, and implementing national programmes. New York: UNICEF/UNU/WHO/MI Technical Workshop, UNICEF; 1998.

99. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher PNDS, 2006. Brasília, DF: Ministério da Saúde, Brasil. Centro Brasileiro de Análise e Planejamento. Estatística e Informação em Saúde; 2009.
100. Miranda AS, Franceschini SCC, Priore SE, Euclides MP. Anemia ferropriva e estado nutricional de crianças com idade de 12 a 60 meses do município de Viçosa, MG. Rev Nutr 2003;16(2):163-9.
101. Monteiro CA, Szarfarc SC, Mondini L. Tendência secular da anemia na infância na cidade de São Paulo (1984-1996). Rev Saúde Pública. 2000;34(Suppl 6):62-72.
102. Silva DG, Franceschini SCC, Priore SE, Ribeiro SMR, Szarfarc SC, Souza SB, et al. Anemia ferropriva em crianças de 6 a 12 meses atendidas na rede pública de saúde do município de Viçosa, MG. Rev Nutr. 2002;15(3):301-8.
103. Hadler MC, Juliano Y, Sigulem DM. Anemia do lactente: etiologia e prevalência. J Pediatr (Rio J). 2002;78(4):321-6.
104. Silva DG, Priore SE, Franceschini Sdo C. Fatores de risco para anemia em lactentes atendidos nos serviços públicos de saúde: a importância das práticas alimentares e da suplementação com ferro. J Pediatr (Rio J). 2007;83(2):149-56.
105. Scholl TO, Hediger ML. Anemia and iron-deficiency anemia: compilation of data on pregnancy outcome. Am J Clin Nutr. 1994;59(2 Suppl):492S-500S discussion S-1S.
106. Reeves JD, Yip R, Kiley VA, Dallman PR. Iron deficiency in infants: the influence of mild antecedent infection. J Pediatr. 1984;105(6):874-9.
107. Osorio MM, Lira PI, Batista-Filho M, Ashworth A. Prevalence of anemia in children 6-59 months old in the state of Pernambuco, Brazil. Rev Panam Salud Publica. 2001;10(2):101-7.
108. WHO 2001. Iron Deficiency Anaemia. Assessment, Prevention, and Control. A guide for programme managers [acessado em 08 sep 2014]. Disponível em: [http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia\\_iron\\_deficiency/WHO\\_NHD\\_01.3/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en/). .
109. McDonald SJ, Middleton P. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2008(2):CD004074.
110. Venancio SI, Levy RB, Saldiva SR, Mondini L, Alves MC, Leung SL. [Effects of delayed cord clamping on hemoglobin and ferritin levels in infants at three months of age]. Cad Saúde Pública. 2008;24 Suppl 2:S323-31.
111. Freitas BAC, Franceschini SCC. Fatores associados à transfusão de concentrado de hemácias em prematuros de uma unidade de terapia intensiva. Rev Bras Ter Intensiva. 2012;24(3):224-9.

112. Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development *Semin Pediatr Neurol*. 2006;13(3):158-65.
113. WHO. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.2): Available from: [http://www.who.int/vmnis/indicators/serum\\_ferritin](http://www.who.int/vmnis/indicators/serum_ferritin).
114. Dallman PR. Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro no lactente e na criança pequena. *Anais Nestlé*. 1996;52:18-24.
115. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*, 2011(WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) [cited 2014 jul]: Available from: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin>.
116. Neves MB, Silva EM, Morais MB. Prevalência e fatores associados à deficiência de ferro em lactentes atendidos em um centro de saúde-escola em Belém, Pará, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2005;21(6):1911-8.
117. Berglund S, Westrup B, Domellof M. Iron supplements reduce the risk of iron deficiency anemia in marginally low birth weight infants. *Pediatrics*. 2010;126(4):e874-83.
118. Azeredo CM, Cotta RM, Sant'Ana LF, Franceschini Sdo C, Ribeiro Rde C, Lamounier JA, et al. Efetividade superior do esquema diário de suplementação de ferro em lactentes. *Rev Saúde Pública*. 2010;44(2):230-9.
119. Engstrom EM, Castro IR, Portela M, Cardoso LO, Monteiro CA. Efetividade da suplementação diária ou semanal com ferro na prevenção da anemia em lactentes. *Rev Saúde Pública*. 2008;42(5):786-95.
120. Arnon S, Shiff Y, Litmanovitz I, Regev RH, Bauer S, Shainkin-Kestenbaum R, et al. The efficacy and safety of early supplementation of iron polymaltose complex in preterm infants. *Am J Perinatol*. 2007;24(2):95-100.
121. Ferlin MLS, et al. Prematurity anemia: effect of iron supplementation. *Nutrition Research*. 2001;21(Suppl I):149-58.
122. Rao R, Georgieff MK. Iron Therapy for Preterm Infants. *Clin Perinatol*. 2009;36(1):27-42.
123. Mactier H, Weaver LT. Vitamin A and preterm infants: what we know, what we don't know, and what we need to know. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(2):F103-8.
124. Souza WA, Costa Vilas Boas OM. A deficiência de vitamina A no Brasil: um panorama. *Rev Panam Salud Publica*. 2002;12(3):173-9.

125. World Health Organization. WHO Global Database on Vitamin A Deficiency. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995–2005 2009: Available from: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf).
126. Mariath AB, Giachini RM, Lauda LG, Grillo LP. Estado de ferro e retinol sérico entre crianças e adolescentes atendidos por equipe da Estratégia de Saúde da Família de Itajaí, Santa Catarina. *Cien Saude Colet*. 2010;15(2):509-16.
127. Ferraz IS, Daneluzzi JC, Vannucchi H, Jordao Jr AA, Ricco RG, Del Ciampo LA, et al. Nível sérico de zinco e sua associação com deficiência de vitamina A em crianças pré-escolares. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(6):512-7.
128. Bendich A, Langseth L. Safety of vitamin A. *Am J Clin Nutr*. 1989;49(2):358-71.
129. Martins MC, Santos LM, Assis AM. Prevalência da hipovitaminose A em pré-escolares no Estado de Sergipe, 1998. *Rev Saúde Pública*. 2004;38(4):537-42.
130. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual de condutas gerais do Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A. Brasília:2013.
131. Roncada MJ. Hipovitaminose "A". Níveis séricos de vitamina "A" e caroteno em populações litorâneas do Estado de São Paulo, Brasil. *Rev Saúde Pública*. 1972;6(1):3-18.
132. Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med*. 1999;340(25):1962-8.
133. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* In: The Cochrane Library, Issue 02, Art No CD000501 [Revisão sistemática]. 2011.
134. International Zinc Nutrition Consultative Group. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr Bull* 2004;25(suppl 2):S94-204.
135. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(2 Suppl):447S-63S.
136. Black RE. Zinc deficiency, infectious disease and mortality in the developing world. *J Nutr*. 2003;133(5 Suppl 1):1485S-9S.
137. Black MM. Micronutrient deficiencies and cognitive functioning. *J Nutr*. 2003;133(11 Suppl 2):3927S-31S.
138. Black MM. The evidence linking zinc deficiency with children's cognitive and motor functioning. *J Nutr*. 2003;133(5 Suppl 1):1473S-6S.

139. Friel JK, Andrews WL, Matthew JD, Long DR, Cornel AM, Cox M, et al. Zinc supplementation in very-low-birth-weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993;17(1):97-104.
140. Aggett PJ. Trace elements of the micropremie. *Clin Perinatol.* 2000;27(1):119-29, vi.
141. Taneja S, et al. Effect of zinc supplementation on morbidity and growth in hospitalborn, low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(Suppl 1):385-91.
142. Diaz-Gomez M, Doménech E, Barroso F, Castells S, Cortabarría C, Jiménez A. The Effect of Zinc Supplementation on Linear Growth, Body Composition, and Growth Factors in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2003;111:1002–9
143. Osendarp SJ, Baghurst KI, Bryan J, Calvaresi E, Hughes D, Hussaini M, et al. Effect of a 12-mo micronutrient intervention on learning and memory in well-nourished and marginally nourished school-aged children: 2 parallel, randomized, placebo-controlled studies in Australia and Indonesia. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(4):1082-93.
144. Ruz M. Zinc supplementation and growth. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2006;9(6):757-62.
145. Walker SP, Wachs TD, Gardner JM, Lozoff B, Wasserman GA, Pollitt E, et al. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet.* 2007;369(9556):145-57.
146. World Health Organization (WHO). Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva: WHO; 2003.
147. Polejack L, Seidl EMF. Monitoramento e avaliação da adesão ao tratamento antirretroviral para HIV/aids: desafios e possibilidades. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2010;15:1201-8.
148. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353(5):487-97.
149. Panamá. Ministerio de Salud (MS). Dirección General de Salud. Departamento de Nutrición. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF). Organización Panamericana de la Salud. Situación de deficiencia de hierro y anemia. Panamá: MS; 2006.
150. Azeredo CM, Cotta RMM, Silva LS, Franceschini SCC, Sant'Ana LFR, Lamounier JA. A problemática da adesão na prevenção da anemia ferropriva e suplementação com sais de ferro no município de Viçosa (MG). *Ciência & Saúde Coletiva.* 2013;18:827-36.
151. Obreli-Neto PR, Baldoni AO, Guidoni CM, Bergamini D, Hernandez KC, Luz RT, et al. Métodos de avaliação de adesão à farmacoterapia. *Rev Bras Farm.* 2012;93(4):403-10.

152. Oigman W. Métodos de avaliação da adesão ao tratamento anti-hipertensivo. *Rev Bras Hipertens*. 2006;13(1):30-4.
153. Sisk PM, Lovelady CA, Gruber KJ, Dillard RG, O'Shea TM. Human Milk Consumption and Full Enteral Feeding Among Infants Who Weigh <1250 Grams. *Pediatrics*. 2008;121:e1528–e33.
154. Premji SS, Fenton TR, Sauve RS. Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2011(2):CD000341.
155. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723-9.
156. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Neonatologia: Critérios Nacionais de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. Brasília: Anvisa; 2010.
157. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). 18/10 2014]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>.
158. World Health Organization. Indicators for assessing infant and young child feeding practices: conclusions of a consensus meeting held 6-8 November 2007 in Washington D.C., USA 2008.
159. Cotta RM, Azeredo CM, Silva LS, Franceschini SC, Sant'ana LF, Ribeiro RL. Implantação e impacto do Programa Nacional de Suplementação de Ferro no município de Viçosa – MG. *Cien Saude Colet*. 2011;16(10):4011-22.
160. Duque X, Flores-Hernandez S, Flores-Huerta S, Mendez-Ramirez I, Munoz S, Turnbull B, et al. Prevalence of anemia and deficiency of iron, folic acid, and zinc in children younger than 2 years of age who use the health services provided by the Mexican Social Security Institute. *BMC Public Health*. 2007;7:345.
161. Brault-Dubuc M, Nadeau M, Dickie J. Iron status of French-Canadian children: a three year follow-up study. *Hum Nutr Appl Nutr*. 1983;37 A(3):210-21.
162. Silva D, Loggetto S. Interpretação do hemograma na criança e no adolescente. In: Sociedade Brasileira de Pediatria, Oliveira Filho EA, Nobrega M, editors. PROPED Programa de Atualização em Terapêutica Pediátrica: Ciclo 1. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2014. p. 35-72. (Sistema de Educação Continuada à Distância, v.1).
163. Barone M. Appendix A: Laboratory Values. In: McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis C, Jones MD Jr, editors. *Oski's Pediatrics: Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 2627-9.
164. Nathan DG, Orkin HS, Ginsburg D, Look AT. *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2003.
165. Avery GB, MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD. *Avery's neonatology: pathophysiology & management of the newborn*: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

166. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 1):1253-61.
167. Fenton TR, Sauve RS. Using the LMS method to calculate z-scores for the Fenton preterm infant growth chart. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61(12):1380-5.
168. Barros AJ, Hiraata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol*. 2003;3:21.

## **8. RESULTADOS**

### **8.1. Artigo 1 – Restrição de crescimento extrauterino: problema universal entre os prematuros**

**Restrição de crescimento extrauterino: problema universal entre os prematuros**

**Extrauterine growth restriction: universal problem among premature infants**

(Título abreviado: Restrição do crescimento extrauterino entre prematuros)

**Brunnella A. C. de Freitas**

Professora Assistente II, Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa - UFV – Viçosa (MG), Brasil.

Avenida P. H. Rolfs, s/n, Campus Universitário – CEP: 36570-900 - Viçosa (MG), Brasil

E-mail: [brunnella.freitas@ufv.br](mailto:brunnella.freitas@ufv.br)

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7545950704801731>

**Silvia E. Priore**

Professora Associada I, Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa - UFV – Viçosa (MG), Brasil.

Avenida P. H. Rolfs, s/n, Campus Universitário – CEP: 36570-900 - Viçosa (MG), Brasil

E-mail: [sepriore@ufv.br](mailto:sepriore@ufv.br)

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9829482479152372>

**Luciana M. Lima**

Professora Adjunta III, Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa – UFV – Viçosa (MG), Brasil.

Avenida P. H. Rolfs, s/n, Campus Universitário – CEP: 36570-900 - Viçosa (MG), Brasil

E-mail: [lucianamoreiralima@gmail.com](mailto:lucianamoreiralima@gmail.com)

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2013048264104100>

**Sylvia do C. C. Franceschini**

Professora Associada I, Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa - UFV – Viçosa (MG), Brasil.

Avenida P. H. Rolfs, s/n, Campus Universitário – CEP: 36570-900 - Viçosa (MG), Brasil

E-mail: [sylvia@ufv.br](mailto:sylvia@ufv.br)

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7345034905494861>

**Estudo realizado no Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa (MG), Brasil, oriundo de tese de doutorado.**

**Contribuições dos autores:** Freitas BAC realizou as análises e redação; Priore SE, Lima LM e Franceschini SCC orientaram as análises e revisaram o artigo.

**Conflitos de interesse:** Nada a declarar.

**Autor correspondente:**

Brunnella Alcantara Chagas de Freitas

Departamento de Medicina e Enfermagem,

Universidade Federal de Viçosa

Avenida P. H. Rolfs, s/n, Campus Universitário

CEP: 36570-900 - Viçosa (MG), Brasil

E-mail: [brunnella.freitas@ufv.br](mailto:brunnella.freitas@ufv.br)

## Resumo

**Objetivo:** analisar o crescimento de prematuros nas primeiras semanas de vida e fatores associados à restrição de crescimento extrauterino (RCEU). **Métodos:** estudo transversal de 254 prematuros em unidade de terapia intensiva de 01/01/2008 a 31/12/2010. Excluíram-se óbitos e malformações incompatíveis com a vida. Construíram-se curvas de medianas de peso para as quatro primeiras semanas de vida de acordo com a idade gestacional (IG). Calcularam-se escores z do peso pela planilha *Fenton growth chart calculations*. Definiu-se RCEU pelos escores z do peso  $\leq -2$  para a idade corrigida na alta hospitalar. Analisaram-se associações entre variáveis perinatais, assistenciais e morbidades com a RCEU. Utilizou-se a regressão de Poisson para controlar os possíveis fatores de confundimento. **Resultados:** a frequência de RCEU foi 24%. 85% dos pequenos para a idade gestacional (PIG) evoluíram com RCEU. Prematuros com IG >32 semanas não recuperaram medianas de peso ao nascer até a 3ª semana de vida e concentraram maior frequência de PIG. Os não-PIG apresentaram maior queda do escore z de peso do nascimento à alta, comparados aos PIG. Associaram-se à RCEU *nascer PIG* (RP 6,14; IC 95% 3,33-11,33;  $p < 0,001$ ) e *tempo sem dieta enteral* (RP 1,08; IC 95% 1,04-1,13;  $p = 0,010$ ). **Conclusões:** a RCEU ocorre entre prematuros de todas as IG, ressaltando-se a participação do nascimento PIG e das práticas nutricionais na sua gênese. Sugerem-se estudos prospectivos envolvendo todos os prematuros. A implementação de boas práticas assistenciais visando melhorar a oferta nutricional e individualizadas para os PIG pode minimizar o problema.

**Palavras-chave:** prematuro; crescimento pós-natal; crescimento.

## **Abstract**

**Objective:** To analyze the growth of preterm infants in the first weeks of life and factors associated with extrauterine growth restriction (EUGR). **Methods:** Cross-sectional study of 254 preterm infants of an intensive care unit from 01/01/2008 to 12/31/2010. We excluded deaths and malformations incompatible with life. We built up median weight curves for the first four weeks of life according to gestational age (GA). We used the Fenton growth chart calculations to calculate the weight z scores. EUGR was defined by z scores  $\leq -2$  for weight for age corrected. We analyzed the perinatal, morbidity and health care variables. The Poisson regression model yielded prevalence ratios (PR). We analyzed associations between the perinatal, morbidity and assistance variables with the RCEU. Poisson regression was used to control for possible confounding factors. **Results:** The frequency of EUGR was 24%. 85% of small for gestational age (SGA) developed EUGR. 55.3% of EUGR cases occurred among SGA. Preterm infants with GA > 32 weeks did not recover the median of birth weight until third week of life and focused higher frequency of SGA. Non-SGA had higher drop of z-score from birth when compared to SGA. EUGR was associated with SGA birth (PR 6.14, 95% CI 3.33 to 11.33;  $p < 0.001$ ) and time without enteral diet (PR 1.08; 95% CI 1.04 to 1.13;  $p = 0.010$ ). **Conclusions:** RCEU occurs between premature of all GA, highlighting the participation of SGA birth and nutritional practices in its genesis. We suggest prospective studies involving all prematures. The implementation of best care practices to improve the nutritional supply and individualized for SGA can minimize the problem.

**Keywords:** infant, premature; growth & development.

## Introdução

A restrição de crescimento extrauterino (RCEU) em prematuros é objeto de estudos e resulta de uma interação complexa de fatores genéticos e ambientais, que incluem nutrição inadequada, morbidades que afetam as necessidades de nutrientes, anormalidades endócrinas e tratamentos recebidos.<sup>1,2</sup>

O crescimento envolve os potenciais genéticos que serão ou não atingidos, dependendo das condições de vida do indivíduo, desde a concepção até a idade adulta. A prematuridade é fator determinante para deficiência de crescimento na infância, com repercussões na vida adulta.<sup>3, 4</sup> Os prematuros pequenos para idade gestacional (PIG) e aqueles com RCEU à alta hospitalar estão em maior risco para deficiência de crescimento e suas consequências em longo prazo.<sup>1,2</sup>

As morbidades que afetam os prematuros interferem no adequado crescimento pós-natal, e são exemplificadas pela doença da membrana hialina (DMH), suporte respiratório prolongado, sepse neonatal, displasia broncopulmonar (DBP) e anemia.<sup>3, 5, 6</sup>

A RCEU é marcador de grave déficit nutricional durante as primeiras semanas de vida, e pode ser avaliada às 36 semanas de idade corrigida ou no momento da alta baseando-se em curvas de referência de crescimento intrauterino ou pós-natal.<sup>3, 7, 8</sup>

Recentemente foram disponibilizadas as curvas de Fenton & Kim, que são curvas de crescimento pós-natal consideradas padrão.<sup>9-11</sup> À medida que decrescem a idade gestacional (IG) e o peso ao nascer (PN), torna-se mais difícil a recuperação de peso e conseqüentemente há aumento da incidência de RCEU. Para diminuir a incidência da RCEU e suas consequências deve-se implementar e atualizar protocolos que visem melhorar a oferta nutricional aos prematuros, em especial os de maior risco.<sup>12, 13</sup>

Com a sobrevivência de recém-nascidos cada vez mais prematuros, vêm sendo realizadas muitas pesquisas com a população de muito baixo ao nascer. Porém, há escassez de estudos que incluam prematuros nascidos a partir das 32 semanas gestacionais, e deve-se ressaltar que aproximadamente 70% dos nascimentos prematuros ocorrem a partir das 34 semanas gestacionais.<sup>14</sup>

Com base nessas premissas, são levantados os seguintes questionamentos: como se comporta o crescimento de prematuros nas primeiras semanas de vida durante a internação? Como a IG, o PN e as morbidades influenciam no crescimento? Quais fatores se associam à RCEU? Existem fatores modificáveis?

No intuito de responder a tais interrogativas, este estudo objetivou avaliar o crescimento de prematuros nas primeiras semanas de vida e analisar os fatores

associados à restrição de crescimento extrauterino no momento da alta de uma unidade de terapia intensiva neonatal.

## Métodos

Estudo transversal, retrospectivo, a partir de dados secundários de prontuários de prematuros admitidos na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) do Hospital São Sebastião em Viçosa-MG, no período de 1º de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010.

O tamanho amostral foi calculado pelo Stat Calc do Epi-Info 7.0 e, considerando prevalência de RCEU de 26%,<sup>15</sup> com poder de estudo de 90% e significância de 95%, seriam necessários 140 prematuros.

Foram incluídos os prematuros nascidos vivos e com PN >500g no período determinado, com os dados disponíveis no prontuário, do nascimento até a alta. Excluíram-se os portadores de malformações incompatíveis com a vida e os que evoluíram para óbito. Tais critérios resultaram em 254 prematuros.

A IG foi obtida da anotação médica no prontuário e definida como a melhor estimativa entre a ultrassonografia gestacional precoce (<20 semanas), data da última menstruação, anotação obstétrica e exame clínico pelo escore New Ballard.<sup>16, 17</sup> A idade corrigida (IC) foi obtida acrescentando-se a cada semana de vida pós-natal uma semana à sua IG.<sup>3, 18</sup>

Foram registrados os valores de peso dos prematuros nas primeiras quatro semanas de vida (nascimento e dias 6, 13 e 27) e no dia da alta. Calcularam-se as medianas de peso (percentil 50) para a IG de nascimento e IC na alta, considerando-se semanas completas. Foram, assim, construídas curvas de medianas de peso para o nascimento, dias 6, 13 e 27 de vida.

A restrição de crescimento extrauterino (RCEU) foi definida pelos escores z do peso  $\leq -2$  para a IC na alta<sup>19</sup> e considerada a variável desfecho para análise. Para o cálculo dos escores z do peso utilizou-se a planilha *Fenton growth chart calculations*.<sup>9, 20</sup>

A avaliação da adequação do PN para IG baseou-se nas curvas de Fenton & Kim<sup>9</sup> e utilizou-se o escore z do PN para classificar os RN. Foram classificados como adequados para idade gestacional (AIG) os RN com escore z do PN  $> -1,29$  (10%), e pequenos para idade gestacional (PIG) aqueles com escore z do PN  $\leq -1,29$  (10%). Também classificaram-se os RN como adequados ou grandes para a IG (AIG, GIG) quando entre os percentis 10 e 90 ou acima do percentil 90, respectivamente.<sup>9, 20</sup>

Optou-se pela utilização das curvas de Fenton & Kim<sup>9</sup> porque foram construídas a partir de uma metanálise abrangendo a maior amostra de dados de RN até o momento e desenvolveram novas curvas para avaliar o crescimento dos RN de

acordo com a IG. Segundo a Sociedade Portuguesa de Pediatria, estas se aproximam de uma curva padrão.<sup>11</sup> Além de avaliar o crescimento fetal ao nascimento, permitem a monitorização do crescimento pós-natal de prematuros até as 50 semanas corrigidas, por terem harmonizado os dados com a curva da OMS<sup>21</sup> a partir da 40ª semana.<sup>9, 11</sup>

Variáveis explicativas qualitativas: a IG foi categorizada, considerando-se semanas completas, em <28 semanas (prematuros extremos), entre 28 e 31 semanas (muito prematuros) e entre 32 e 36 semanas (prematuros moderados)<sup>16</sup>; caracterizou-se o sexo em feminino ou masculino; e foram dicotomizadas em sim ou não as variáveis PIG, displasia broncopulmonar (DBP)<sup>22</sup>, sepse neonatal tardia (ocorrida após as primeiras 48 horas de vida)<sup>23</sup> e transfusão de concentrado de hemácias.

Variáveis explicativas quantitativas: IG (semanas e dias); IC (semanas e dias) na alta; PN e na alta (gramas); escores z de peso ao nascimento e alta; duração da internação (dias); tempo de ventilação mecânica (VM; dias); tempo total de oxigênio suplementar (dias); idade de início de dieta enteral (dias); idade de início de nutrição parenteral (NP; dias); idade de alcance de dieta plena (dias; considerada como 150mL/kg/dia)<sup>24, 25</sup>, dias sem dieta enteral.

A população do estudo foi caracterizada por frequências e medidas de tendência central e dispersão. Após a realização do teste de *Kolmogorov-Smirnov*, observou-se que somente as variáveis peso e escores z de peso apresentaram distribuição normal, sendo expressas em média e desvio padrão. Para as demais variáveis quantitativas, calcularam-se as medianas e quartis 25 e 75. Para as variáveis qualitativas, empregaram-se os testes do qui-quadrado de *Pearson* ou exato de *Fisher*, assim como os testes *Mann-Whitney*, *Kruskal-Wallis* ou *t* de *Student* para as variáveis quantitativas.

Realizaram-se análises bivariadas entre as variáveis explicativas e desfecho, obtendo-se, como medida de efeito, as razões de prevalências (RP) por meio da regressão de *Poisson*.<sup>26</sup> Foram incorporadas na análise multivariada as variáveis com valor de  $p < 0,20$  e mantidas no modelo final aquelas com  $p < 0,05$ .

Para a construção das curvas de peso, ajustou-se uma função polinomial de terceiro grau para promover sua suavização e suprimir, assim, pequenas variações na forma da curva.

Foram utilizados os *softwares Excel* (versão 2010; Microsoft Office), *Stata 9.1* e *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* para Windows (versão 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL) para a elaboração do banco de dados, codificação, digitação e análises estatísticas dos dados.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Viçosa (UFV), sob o número 063/2011, com isenção de obtenção do termo de

consentimento. Foram garantidos o sigilo e a confidencialidade das informações de todos os participantes da pesquisa.

## Resultados

No período considerado, foram elegíveis os dados de 293 prematuros. Entretanto, 13,3% dos prematuros (n=39) evoluíram a óbito e foram excluídos deste estudo, resultando em uma população de 254 prematuros. A Tabela 1 caracteriza a população avaliada, que apresentou 24% de prevalência de RCEU.

Como as primeiras semanas de vida representam momento importante para o crescimento, foram construídas curvas a partir das medianas de peso dos prematuros, de acordo com sua IG ao nascimento para as primeiras quatro semanas de vida (Figura 1).

As medianas de PN tenderam a aumentar à medida que aumentou a IG. Aos 6 dias de vida, observou-se redução do PN. Aos 13 dias, notou-se recuperação do PN para os prematuros com IG inferior a 33 semanas. Entretanto, observou-se ponto crítico a partir desta IG, sem recuperação de PN aos 13 dias e tampouco aos 20 dias. Aos 27 dias de vida, ainda não houve recuperação do PN para prematuros nascidos a partir das 33 semanas.

Realizou-se análise bivariada de características dos prematuros, do nascimento à alta da unidade, segundo o desfecho RCEU (Tabela 2). Foram significantes ( $p < 0,05$ ): sexo feminino, *nascer PIG*, sepse tardia, menores médias de peso ao nascer e à alta, menores médias de escore z do peso ao nascer e à alta, maior duração da internação, maior idade de alcance de dieta enteral plena e maior tempo sem dieta enteral.

Essas variáveis foram submetidas à regressão bivariada de Poisson para o desfecho RCEU e, aquelas que persistiram com valor  $p < 0,20$ , foram incluídas na análise multivariada: *nascer PIG*, sexo, PN, sepse neonatal, concentrado de hemácias, idade de início de dieta enteral, idade de alcance de dieta enteral plena e dias sem dieta enteral; a variável IG foi fator de confusão.

Como resultado final do modelo de regressão, persistiram associadas à RCEU as variáveis *nascer PIG* (RP 6,14; IC 95% 3,33-11,33;  $p < 0,001$ ) e dias sem dieta enteral (RP 1,08; IC 95% 1,04-1,13;  $p = 0,010$ ) – Tabela 3.

Analisaram-se as variáveis *nascer PIG* e *dias sem dieta enteral* de acordo com os estratos de IG, buscando-se explicar o comportamento das curvas de peso da Figura 1. Dentre os prematuros de IG < 28 semanas, não houve ocorrência de PIG e sua frequência foi maior no estrato entre 32 e 36 semanas ( $p = 0,001$ ). Isso aconteceu

porque ocorreram mais óbitos com o decréscimo da IG ( $p < 0,0001$ ) e todos os PIG <28 semanas evoluíram para óbito – dados não apresentados. Também a variável *dias sem dieta enteral* apresentou diferenças entre os estratos de IG ( $p < 0,0001$ ), com menor tempo sem dieta à medida que aumentou a IG – Tabela 3.

Cabe destacar que 85% dos nascidos PIG evoluíram com RCEU no momento da alta e que 55,3% dos casos de RCEU ocorreram entre os nascidos PIG, porém 44,3% ocorreram entre os não-PIG. Ao se imaginar uma linha do tempo, 15,7% da população avaliada nasceu PIG e, no momento da alta, 24% apresentava RCEU.

Pela Figura 2, que demonstra a evolução dos escores z médios do peso para os prematuros PIG e não-PIG, entre o nascimento e alta, observou-se que os prematuros PIG apresentaram escores z médios de peso ao nascimento de -1,81 ( $\pm 0,39$ ) e na alta de -2,74 ( $\pm 0,78$ ). Os não-PIG apresentaram escores z médios de peso ao nascimento de -0,06 ( $\pm 0,75$ ) e na alta de -1,07 ( $\pm 0,98$ ).

As diferenças entre os escores z de PN e na alta, verificadas pelo teste-t de Student, foram significantes para os PIG e não-PIG ( $p < 0,0001$ ): os PIG apresentaram menor queda do escore z de peso (diferença de 0,93), enquanto os não PIG apresentaram maior declínio do peso (diferença de 1,01).

## Discussão

É comprovado que a RCEU ocorrida entre o nascimento e a idade corrigida de 40 semanas atua como fator de risco para déficit de crescimento e neurodesenvolvimento nos primeiros dois anos de vida.<sup>3, 27</sup> Logo, reside a importância de se revelar e intervir nos fatores envolvidos na gênese da RCEU.

A prevalência de RCEU entre os prematuros foi de 24% e nascer PIG aumentou sua chance em 6,14 vezes, enquanto o acréscimo de um dia sem dieta enteral aumentou em 8%. Em estudo brasileiro, de Lima *et al.*<sup>15</sup>, a RCEU acomete 26% dos prematuros e nascer PIG é a variável de maior impacto. Gianini *et al.*<sup>28</sup> também associam nascer PIG e RCEU. Demais estudos também encontram essa relação, mas com taxas de RCEU variando de 16% a 63%.<sup>29-32</sup> Shan *et al.*<sup>32</sup> detectam RCEU em 44% a 62,2% dos prematuros.

Neste estudo, 85% dos nascidos PIG evoluíram com RCEU no momento da alta. Dados da Rede de Pesquisas Neonatais do *National Institute of Child and Human Development* (NICHD) evidenciaram que 16% dos prematuros eram PIG ao nascimento e que 89% destes permaneceu com falha de crescimento pós-natal às 36 semanas de idade corrigida, corroborando a associação entre RCEU e *nascer PIG*.<sup>31</sup>

Em estudo prévio com esta população, Freitas *et al.*<sup>34</sup> encontram frequência de 11,3% nascidos PIG utilizando como referência as curvas de Lubchenco e confirmam associação entre *nascer PIG* e maior chance de óbito, o que é corroborado por Larroque *et al.*<sup>35</sup> Contudo, revisitando os dados e baseando-se nas curvas de Fenton & Kim, essa prevalência cresceria para 17,7%, o que é relevante ao se pensar na associação entre *nascer PIG* e os desfechos RCEU e óbito.

As prevalências variáveis de RCEU podem ser explicadas pela avaliação de diferentes subgrupos de prematuros, uso de diferentes curvas de referência e pelo ponto de corte utilizado para caracterizar o desfecho. Apesar de a Academia Americana de Pediatria (AAP) preconizar que o crescimento extrauterino objetive o ritmo de crescimento intrauterino de um prematuro de mesma IG,<sup>2, 29</sup> para o acompanhamento do crescimento dos prematuros as curvas de crescimento pós-natal parecem mais apropriadas<sup>36</sup> e atualmente as curvas de Fenton & Kim se aproximam do padrão para classificação do recém-nascido e seu acompanhamento até as 50 semanas corrigidas.<sup>9, 11</sup> Lima *et al.* também discordam das recomendações da AAP.<sup>15</sup> Foi encontrada associação significativa entre RCEU e maior tempo sem dieta enteral. Observou-se que as medianas de início de alimentação parenteral e enteral foram mais tardias do que se preconiza atualmente – o uso precoce de nutrição parenteral e de dieta enteral mínima, respectivamente, nas primeiras horas de vida e no primeiro ou segundo dia.<sup>37</sup> Contudo, mesmo nos países desenvolvidos há descrições de que, na prática, a adesão aos protocolos clínicos permanece longe do ideal.<sup>37, 38</sup> Apesar da não associação no presente estudo, é sabido que as práticas nutricionais influenciam no crescimento dos prematuros,<sup>7, 39, 40</sup> e cabe aqui o alerta para almejar tais recomendações diante das evidências existentes na literatura.

No presente estudo as morbidades avaliadas não interferiram no crescimento dos prematuros, diferentemente do observado por Gianini *et al.*<sup>28</sup> Outros pesquisadores encontram, como influências sobre o crescimento dos prematuros, as morbidades durante a hospitalização e as práticas assistenciais, incluindo as nutricionais<sup>21, 22, 40 37, 39</sup> e enfatizam a oferta adequada de energia e proteínas.<sup>13, 41</sup>

A velocidade e a dinâmica de crescimento durante a hospitalização vêm sendo estudadas e é fato que as duas primeiras semanas de vida do prematuro representam momento crítico no crescimento<sup>13, 41</sup> e que o crescimento inadequado nas primeiras semanas de vida pode ser interpretado como marcador de RCEU.<sup>3</sup>

O estudo demonstrou pelas curvas de peso tendência de recuperação das medianas de PN entre prematuros de IG inferiores a 32 semanas até os 13 dias de vida. Também ficou evidenciado que os prematuros moderados (nascidos de 32 a 36 semanas) tenderam a não recuperar as medianas de PN até os dias 20 ou 27 de vida. A idade de recuperação do PN referida na literatura varia entre 8 e 24 dias.<sup>28, 42</sup> É

relatado que a perda inicial de peso, ocorrida principalmente entre o quarto e nono dia de vida, em média nos primeiros cinco dias, é seguida por pico de crescimento neonatal precoce com velocidade de crescimento que tenta mimetizar as taxas intrauterinas, a partir da segunda semana de vida.<sup>33, 42, 43</sup>

Os resultados podem ter sido influenciados pela não ocorrência de PIG no estrato com IG <28 semanas, conseqüente à maior frequência de óbitos à medida que decresceu a IG. Apesar de não permanecer no modelo final, a IG se associou à RCEU na análise bivariada, ou seja, com o aumento da IG observou-se aumento da frequência de RCEU, o que pode explicar em parte o comportamento das curvas obtidas no estudo.

Há evidências de aumento na incidência de RCEU com o decréscimo da IG e do PN, considerando que prematuros menores perdem mais peso e demoram mais a recuperá-lo e que, quanto menores as IG, maiores as necessidades de nutrientes e mais difícil o alcance das taxas de crescimento consideradas satisfatórias, ou seja, quanto maior o tempo para recuperar a velocidade de crescimento normal, menor a chance de atingir a normalidade ponderal.<sup>2, 41, 42, 44-46</sup> Por outro lado, Shan *et al.*<sup>32</sup> associam RCEU com o aumento da IG, o que vai ao encontro dos nossos resultados.

A menor queda do escore z de peso do nascimento à alta dos nascidos PIG, quando comparados aos não-PIG, permite a visualização da ocorrência de RCEU entre os não-PIG e possibilita elucidar a participação do maior tempo sem dieta enteral em sua gênese. Lima *et al.*<sup>15</sup> também encontram resultados semelhantes para os escores z de peso. Embleton *et al.*<sup>47</sup> reforçam a multiplicidade de fatores envolvidos no desenvolvimento de RCEU e associam o acúmulo de déficit nutricional nas primeiras semanas de vida de prematuros às práticas nutricionais tendo como resultado a RCEU.

Por outro lado, Ornelas *et al.*<sup>48</sup> observam diferenças na evolução do crescimento extrauterino de prematuros PIG e AIG e evidenciam que os PIG se mantêm em curvas inferiores às do crescimento dos AIG, até a 40ª semana. Ehrenkranz *et al.*<sup>49</sup> assinalam maior velocidade de crescimento entre os AIG e entre os que não desenvolveram morbidades graves.

Cooke<sup>2, 50</sup> sustenta que o crescimento extrauterino é influenciado por uma interação complexa de fatores, que é difícil estabelecer nutrição adequada em prematuros doentes e clinicamente instáveis, e que quando são calculadas as ofertas calórico-proteicas baseadas no peso de nascimento, acaba sendo ofertada uma quantidade menor do que eles deveriam receber.

Em resumo, o estudo revelou que: 24% dos prematuros avaliados evoluíram com RCEU; nascer PIG e maior tempo sem dieta enteral se associaram a maior chance de RCEU; a RCEU esteve presente em 85% dos nascidos PIG; a população avaliada

evoluiu de 15,7% nascidos PIG para 24% com RCEU; 55,3% dos casos de RCEU ocorreram entre os nascidos PIG e 44,3% entre os não-PIG; prematuros moderados tenderam em não recuperar as medianas de PN até a 3ª semana de vida e nesse estrato estava a maior concentração de PIG; os nascidos não-PIG apresentaram maior queda do escore z de peso do nascimento à alta quando comparados aos PIG, o que reforça o papel das práticas nutricionais.

O presente estudo ressalta a necessidade de mais pesquisas envolvendo os prematuros moderados, que compreendem a maior parte dos nascimentos antes das 37 semanas gestacionais. Como limitações, destacamos a característica retrospectiva, passível de vieses de informações (prontuários) e a falta de mais detalhes quanto aos aspectos nutricionais.

### **Conclusão**

A RCEU é um problema entre prematuros e associa-se ao nascimento PIG e ao maior tempo sem dieta enteral. Contudo, sua gênese é multifatorial e ainda se desconhecem as interações dos fatores envolvidos. A partir dos nossos resultados, sugerimos mais estudos prospectivos envolvendo prematuros de todas as idades gestacionais e destacamos que a difusão de informações e a implementação de boas práticas assistenciais visando melhorar a oferta nutricional e individualizadas para os PIG pode minimizar o problema.

### **Referências**

1. Barros FC, Victora CG, Barros AJ, Santos IS, Albernaz E, Matijasevich A, *et al.* The challenge of reducing neonatal mortality in middle-income countries: findings from three Brazilian birth cohorts in 1982, 1993, and 2004. *Lancet* 2005 Mar 5-11;365(9462):847-54. doi: S0140-6736(05)71042-4 [pii] 10.1016/S0140-6736(05)71042-4
2. Cooke RJ, Ainsworth SB, Fenton AC. Postnatal growth retardation: a universal problem in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2004;89:F428–F30. doi: 10.1136/adc.2001.004044
3. Rugolo LMSS, Bentlin MR, Junior AR, Dalben I, Trindade CEP. Crescimento de prematuros de extremo baixo peso nos primeiros dois anos de vida. *Rev Paul Pediatría*. [Original] 2007;25(2):142-9. doi:
4. Rugolo LM. Crescimento e desenvolvimento a longo prazo do prematuro extremo. *J Pediatr (Rio J)* 2005 Mar;81(1 Suppl):S101-10. doi:

5. Madden J, Kobaly K, Minich N, Schluchter M, Wilson-Costello D, Hack M. Improved weight attainment of extremely low-gestational-age infants with bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Perinatology*. [Original] 2010;30:103-11. doi: 10.1038/jp.2009.142
6. Jobe AH. Let's feed the preterm lung. *J Pediatr (Rio J)*. [Editorial] 2006;82(3):165-66. doi:
7. Anchieta LM, Xavier CC, Colosimo EA. Crescimento de recém-nascidos pré-termo nas primeiras 12 semanas de vida. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80(4):267-76. doi: 10.1590/S0021-75572004000500005
8. Anchieta LM, Xavier CC, Colosimo EA. Velocidade de crescimento de recém-nascidos pré-termo adequados para a idade gestacional. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80(5):417-24. doi:
9. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013;13:59. doi: 10.1186/1471-2431-13-59  
1471-2431-13-59 [pii]
10. Fenton TR, Nasser R, Eliasziw M, Kim JH, Bilan D, Sauve R. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant. *BMC Pediatr* 2013 Jun 11;13(1):92. doi: 1471-2431-13-92 [pii]  
10.1186/1471-2431-13-92
11. Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria. Recomendação de curvas de crescimento para crianças nascidas pré-termo. *Acta Pediatr Port* 2012;44(2):94-9. doi:
12. Coverston CR, Schwartz R. Extrauterine growth restriction: a continuing problem in the NICU. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2005 Mar-Apr;30(2):101-6; quiz 7-8. doi: 00005721-200503000-00006 [pii]
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas, editors. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
14. Engle WA, Kominiarek MA. Late preterm infants, early term infants, and timing of elective deliveries. *Clin Perinatol* 2008 Jun;35(2):325-41, vi. doi: 10.1016/j.clp.2008.03.003  
S0095-5108(08)00018-3 [pii]
15. Lima PA, de Carvalho M, da Costa AC, Moreira ME. Variables associated with extra uterine growth restriction in very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)* 2014 Jan-Feb;90(1):22-7. doi: 10.1016/j.jpmed.2013.05.007

S0021-7557(13)00186-1 [pii]

16. IOM. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention: Institute of Medicine. National Academy of Sciences; 2007. Available from: <http://www.nap.edu/catalog/11622.html>.

17. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang I, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991;119:417-23. doi:

18. Rugolo LM. Crescimento e desenvolvimento a longo prazo do prematuro extremo. *J Pediatr (Rio J)*. [Revisão] 2005;81(1 Supl):S101-S10. doi:

19. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics* 2003 Jun;111(6 Pt 1):1253-61. doi:

20. Fenton TR, Sauve RS. Using the LMS method to calculate z-scores for the Fenton preterm infant growth chart. *Eur J Clin Nutr* 2007 Dec;61(12):1380-5. doi: 1602667 [pii]

10.1038/sj.ejcn.1602667

21. World Health Organization. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: World Health Organization; 2006.

22. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Jun;163(7):1723-9. doi:

23. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Neonatologia: Critérios Nacionais de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. Brasília: Anvisa; 2010.

24. Sisk PM, Lovelady CA, Gruber KJ, Dillard RG, O'Shea TM. Human Milk Consumption and Full Enteral Feeding Among Infants Who Weigh <1250 Grams. *Pediatrics* 2008;121:e1528–e33. doi: 10.1542/peds.2007-2110

25. Premji SS, Fenton TR, Sauve RS. Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants. *Cochrane Database of Syst Rev* 2011(2):CD000341. doi: 10.1002/14651858.CD003959.pub1

26. Barros AJ, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol* 2003 Oct 20;3:21. doi: 10.1186/1471-2288-3-21 1471-2288-3-21 [pii]

27. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006 Apr;117(4):1253-61. doi: 117/4/1253 [pii]

10.1542/peds.2005-1368

28. Gianini NM, Vieira AA, Moreira ME. Avaliação dos fatores associados ao estado nutricional na idade corrigida de termo em recém-nascidos de muito baixo peso. *J Pediatr (Rio J)*. [Original] 2005;81(1):34-40. doi:
29. De Curtis M, Rigo J. Extrauterine growth restriction in very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr* 2004 Dec;93(12):1563-8. doi:
30. Sakurai M, Itabashi K, Sato Y, Hibino S, Mizuno K. Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age < or =32 weeks. *Pediatr Int* 2008 Feb;50(1):70-5. doi: PED2530 [pii]  
10.1111/j.1442-200X.2007.02530.x
31. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine Growth Restriction Remains a Serious Problem in Prematurely Born Neonates. *Pediatrics* 2003;111:986-90. doi:
32. Shan HM, Cai W, Cao Y, Fang BH, Feng Y. Extrauterine growth retardation in premature infants in Shanghai: a multicenter retrospective review. *Eur J Pediatr* 2009 Sep;168(9):1055-9. doi: 10.1007/s00431-008-0885-9
33. Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Lemons JA. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Semin Perinatol* 2003 Aug;27(4):302-10. doi:
34. Freitas BACd, Sant'Ana LFdR, Longo GZ, Siqueira-Batista R, Priore SE, Franceschini SdCC. Características epidemiológicas e óbitos de prematuros atendidos em hospital de referência para gestante de alto risco. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* 2012;24:386-92. doi:
35. Larroque B, Breart G, Kaminski M, Dehan M, Andre M, Burguet A, *et al*. Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004 Mar;89(2):F139-44. doi:
36. Cruz ACS, Falcão MC, Ramos JLA. Análise crítica do uso de curvas de crescimento intra-uterino no período neonatal. *Rev Bras Nutr Clin* 2006;21(3):198-203. doi:
37. Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab* 2011;58 Suppl 1:8-18. doi: 000323381 [pii]  
10.1159/000323381
38. Ehrenkranz RA, Das A, Wrage LA, Poindexter BB, Higgins RD, Stoll BJ, *et al*. Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely LBW infants. *Pediatr Res* 2011 Jun;69(6):522-9. doi: 10.1203/PDR.0b013e318217f4f1
39. Niklasson A, Engstrom E, Hard AL, Wikland KA, Hellstrom A. Growth in very preterm children: a longitudinal study. *Pediatr Res* 2003 Dec;54(6):899-905. doi: 10.1203/01.PDR.0000091287.38691.EF  
01.PDR.0000091287.38691.EF [pii]

40. Saluja S, Modi M, Kaur A, Batra A, Soni A, Garg P, *et al.* Growth of very low birth-weight Indian infants during hospital stay. *Indian Pediatr* 2010 Oct;47(10):851-6. doi: S097475590900516-1 [pii]
41. Ernst KD, Radmacher PG, Rafail ST, Adamkin DH. Postnatal malnutrition of extremely low birth-weight infants with catch-up growth postdischarge. *J Perinatol* 2003 Sep;23(6):477-82. doi: 10.1038/sj.jp.7210974 7210974 [pii]
42. Silveira RC, Procianoy RS. Crescimento nos primeiros anos de vida de recém-nascidos de muito baixo peso. In: Procianoy RS, Leone CR, editors. Programa de Atualização em Neonatologia (PRORN)/Sociedade Brasileira de Pediatria. Porto Alegre: Artmed/Panamericana Editora; 2003. p. 160.
43. Uliani ACCA, Carvalho R, Filho AAB. Evolução ponderal de recém-nascidos de muito baixo peso. *J Pediatr (Rio J)* [Original] 1996;72(6):388-93. doi:
44. Cooke RJ, Embleton ND. Feeding issues in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000 Nov;83(3):F215-8. doi:
45. Bertino E, Coscia A, Mombro M, Boni L, Rossetti G, Fabris C, *et al.* Postnatal weight increase and growth velocity of very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2006;91:F349-F56. doi: 10.1136/adc.2005.090993
46. Evans RA, Thureen P. Early feeding strategies in preterm and critically ill neonates. *Neonatal Netw* 2001 Oct;20(7):7-18. doi:
47. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics* 2001 Feb;107(2):270-3. doi:
48. Ornelas SL, Xavier CC, Colosimo EA. Crescimento de recém-nascidos pré-termo pequenos para a idade gestacional. *J Pediatr (Rio J)* [Original] 2002;78(3):230-6. doi:
49. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, *et al.* Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999 Aug;104(2 Pt 1):280-9. doi:
50. Cooke R. Postnatal growth in preterm infants: have we got it right? *J Perinatol* 2005 May;25 Suppl 2:S12-4. doi: 7211310 [pii] 10.1038/sj.jp.7211310

**Tabela 1 – Características dos prematuros ao nascimento, internação e alta hospitalar, UTIN-HSS, 2008-2010 (n=254)**

Nascimento		Internação		Alta hospitalar	
Variáveis	n (%)	Variáveis	n (%)	Variáveis	n (%)
Sexo		Sepse tardia	61 (24)	RCEU	
Masculino	145 (57,1)			Sim	61 (24,0)
Feminino	109 (42,9)			Não	193 (76,0)
IG (semanas)		DBP	27 (11,3)		
<28	21 (8,3)			--	--
28-31	75 (29,5)				
32-36	158 (62,2)				
PN/IG *		Transfusão de concentrado de hemácias	84 (33,1)	--	--
AIG	203 (79,9)				
PIG	40 (15,7)				
GIG	11 (4,3)				

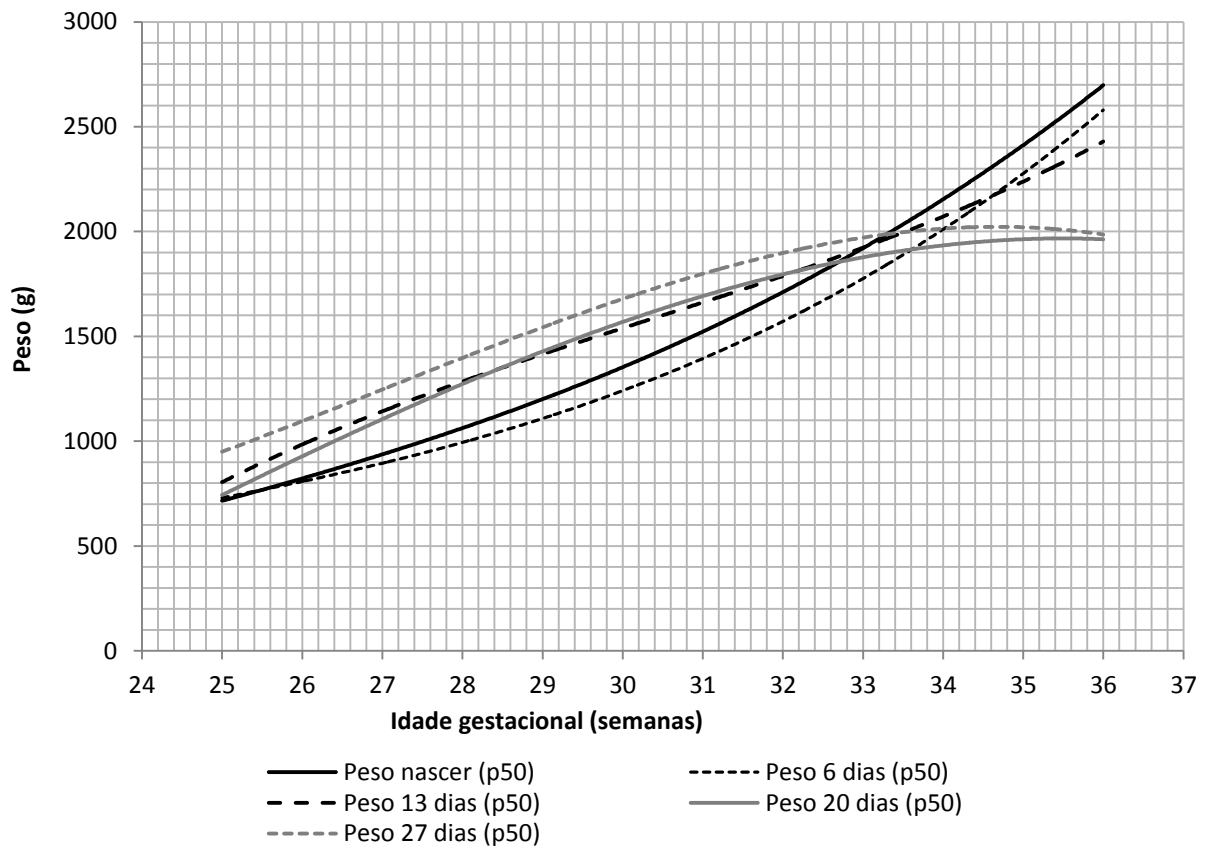
  

Nascimento			Internação		Alta hospitalar		
Variáveis	Média (+DP)	Mediana (P25-P75)	Variáveis	Mediana (P25-P75)	Variáveis	Média (+DP)	Mediana (P25-P75)
IG	---	33,0 (30,6-34,3)	Dias de VM	4,0 (2,0-14,0)	IC	---	36,0 (35,1-37,3)
Peso	1818,1 (+648,6)	---	Dias de oxigênio	4,5 (1,0-17,0)	Peso	2209,3 (+479,1)	---
Escore-Z de peso	-0,335 (+0,952)	---	Dias de início de dieta enteral	2,0 (1,0-4,0)	Escore-Z de peso	-1,332 (+1,132)	---
--	--	--	Dias de início de NP	3,0 (2,0-4,0)	Dias de internação	---	18,0 (9,0-40,0)
--	--	--	Dias de alcance de dieta plena	15,0 (9,0-22,5)	--	---	---
--	--	--	Dias sem dieta enteral	3,0 (1,0-5,0)	--	---	---

DP – desvio padrão; P25 – percentil 25; P75 – percentil 75; IG – idade gestacional (semanas, dias); PN – peso ao nascer (g); IC – idade corrigida (semanas, dias); VM – ventilação mecânica; NP – nutrição parenteral; AIG – adequado para IG; PIG – adequado para IG; GIG – grande para IG; DBP – displasia broncopulmonar; RCEU – restrição de crescimento extrauterino.

Resultados expressos em número (%). O percentual das categorias refere-se ao total de respostas válidas, não sendo considerados os dados ausentes.

\*Classificação baseada nas curvas de Fenton & Kim, 2013.<sup>9, 10</sup>



**Figura 1- Evolução semanal das medianas de peso nos primeiros 27 dias de vida de prematuros, de acordo com a idade gestacional ao nascimento, UTIN-HSS, 2008-2010.**

**Tabela 2 – Características dos prematuros segundo restrição de crescimento extrauterino, UTIN-HSS, 2008-2010 (n=254)**

Variáveis	RCEU				Valor de p
	Sim		Não		
	n= 61 (%)		n= 193 (%)		
Sexo					0,009 *
Masculino	26 (17,9)		119 (82,1)		
Feminino	35 (32,1)		74 (67,9)		
Nascer PIG					<0,0001 *
Sim	34 (85,0)		6 (15,0)		
Não	27 (12,6)		187 (87,4)		
Sepse tardia					0,004 *
Sim	23 (37,7)		38 (62,3)		
Não	38 (19,7)		155 (80,3)		
DBP					0,269 *
Sim	9 (33,3)		18 (66,7)		
Não	50 (23,6)		162 (76,4)		
Concentrado de hemácias					0,069 *
Sim	26 (31,0)		58 (69,0)		
Não	35 (20,6)		135 (79,4)		

Variáveis	RCEU				Valor de p
	Sim		Não		
	Média (DP)	Mediana (P25-P75)	Média (DP)	Mediana (P25-P75)	
IG (semanas, dias)	---	33,1 (31,4-34,4)	---	33,0 (30,1-34,3)	0,142 **
PN (g)	1498,7 (+366,9)	---	1919,1 (+685,3)	---	<0,0001 ***
Escore-Z de PN	-1,38 (+0,71)	---	-0,01 (+0,61)	---	<0,0001 ***
Duração da internação (dias)	---	27,0 (13,0-46,5)	---	14,0 (8,0-35,5)	<0,004 **
Tempo de VM (dias)	---	7,0 (1,0-14,0)	---	4,0 (1,0-14,0)	0,121 **
Dias de oxigenioterapia	---	4,0 (1,5-25,0)	---	4,5 (1,0-15,8)	0,805 **
Idade de início de dieta enteral (dias)	---	3,0 (1,3-5,0)	---	2,0 (1,0-3,0)	0,003 **
Idade de início de NP (dias)	---	3,0 (2,0-5,0)	---	3,0 (2,0-4,0)	0,204 **
Idade de alcance de dieta enteral plena (dias)	---	19,0 (11,3-29,8)	---	14,0 (7,0-21,0)	0,001 **
Dias sem dieta enteral	---	4,0 (2,0-8,5)	---	2,0 (1,0-4,0)	<0,0001 **
IC à alta (semanas, dias)	---	37,2 (36,0-39,0)	---	35,5 (34,6-37,0)	<0,0001 **
Peso à alta (g)	1886,9 (266,3)	---	2312,2 (+486,7)	---	<0,0001 **
Escore-Z de peso à alta	-2,84 (+0,89)	---	-0,85 (+0,69)	---	<0,0001 ***

RCEU – restrição de crescimento extrauterino; PIG – pequeno para idade gestacional; DBP – displasia broncopulmonar; DP – desvio padrão; P25 – percentil 25; P75 – percentil 75; IG – idade gestacional; PN – peso ao nascer; IC – idade corrigida; VM – ventilação mecânica. Resultados expressos em número (%). O percentual das categorias refere-se ao total de respostas válidas, não sendo considerados os dados ausentes. Teste significativo: p<0,05. \*Valor de p segundo teste do qui-quadrado de Pearson. \*\*Valor de p segundo teste Mann-Whitney. \*\*\*Valor de p segundo teste-t de Student.

**Tabela 3 – Variáveis do modelo final de regressão multivariável de Poisson para o desfecho restrição de crescimento extrauterino e sua distribuição segundo estratos de idade gestacional, UTIN-HSS, 2008-2010**

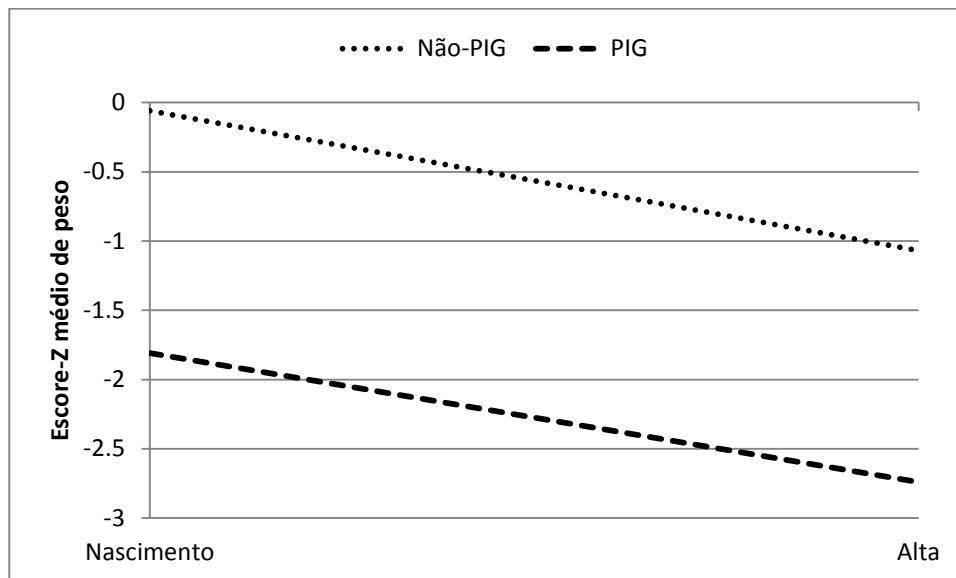
Variáveis	RP (IC95%)			Valor de p
<i>Nascer PIG</i>	6,14 (3,33-11,33)			<0,001
<i>Dias sem dieta enteral</i>	1,08 (1,04-1,13)			<0,010
Variáveis	IG <28 semanas <sup>a</sup>	IG 28-31 semanas <sup>b</sup>	IG 32-36 semanas <sup>c</sup>	Valor de p
	n (%)	n (%)	n (%)	
<i>Nascer PIG</i>				0,001 *
Sim	---	4 (10,0)	36 (90,0)	
Não	21 (9,8)	71 (33,2)	122 (57,0)	
	Mediana (P25-P75)	Mediana (P25-P75)	Mediana (P25-P75)	
<i>Dias sem dieta enteral</i>	5,5 (3,3-10,0)	3,0 (2,0-6,0)	2,0 (1,0-4,0)	<0,0001 **

RP – razão de prevalência; IC – intervalo de confiança; PIG – pequeno para a idade gestacional; IG – idade gestacional; P25 – percentil 25; P75 – percentil 75

Incluídas no modelo as variáveis com  $p < 0,20$  à análise bivariada (*nascer PIG*, sexo, sepse neonatal, concentrado de hemácias, idade de início de dieta enteral, idade alcance dieta enteral plena e *dias sem dieta enteral*); a variável idade gestacional foi fator de confusão.

Resultados expressos em número (%). O percentual das categorias refere-se ao total de respostas válidas, não sendo considerados os dados ausentes. Teste significante:  $p < 0,05$ .

\*Valor de p segundo teste exato de Fisher, testando-se *b* e *c* (para *a* não foi possível fazer o teste de associação devido à frequência zero). \*\* Valor de p segundo Teste Kruskal-Wallis.



**Figura 2- Evolução dos escores-Z de peso durante a internação, UTIN-HSS, 2008-2010.**

PIG: pequeno para idade gestacional.

Os PIG apresentaram menor queda do escore z de peso (diferença de 0,93), enquanto os não PIG apresentaram maior declínio do peso (diferença de 1,01) – teste-t de Student;  $p < 0,001$ .

**8.2. Artigo 2 – Duração do aleitamento materno em prematuros acompanhados em serviço de referência secundário**

**DURAÇÃO DO ALEITAMENTO MATERNO EM PREMATUROS  
ACOMPANHADOS EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA SECUNDÁRIO**

DURATION OF BREASTFEEDING IN PRETERM FOLLOWED IN A SECONDARY  
REFERENCE SERVICE

**Brunnella Alcantara Chagas de Freitas:** Universidade Federal de Viçosa - UFV – Viçosa (MG), Brasil.

**Luciana Moreira Lima:** Universidade Federal de Viçosa – UFV – Viçosa (MG), Brasil.

**Carla Fernanda Lisboa Valente Carlos:** Centro Viva Vida de Referência Viçosa e Região de Saúde, Viçosa (MG), Brasil.

**Silvia Eloiza Priore:** Universidade Federal de Viçosa - UFV – Viçosa (MG), Brasil.

**Sylvia do Carmo Castro Franceschini:** Universidade Federal de Viçosa - UFV – Viçosa (MG), Brasil.

**Autor correspondente:** Brunnella Alcantara Chagas de Freitas

Departamento de Medicina e Enfermagem

Universidade Federal de Viçosa

Avenida P. H. Rolfs, s/n, Campus Universitário

CEP: 36570-900 - Viçosa (MG), Brasil

E-mail: [brunnella.freitas@ufv.br](mailto:brunnella.freitas@ufv.br)

**Palavras:** texto 2856; resumo 243; abstract 222; tabelas 4; figuras 3; referências 30.

## **Resumo**

**Objetivo:** Identificar e analisar as variáveis associadas à menor duração do aleitamento materno em prematuros acompanhados em serviço secundário de referência.

**Métodos:** coorte retrospectiva de prematuros acompanhados em centro de referência secundária, no período 2010-2015. Inclusão: primeira consulta no primeiro mês de idade corrigida para prematuridade e ter realizado três ou mais consultas. Exclusão: doenças que impossibilitassem a alimentação via oral. Desfecho: duração do aleitamento materno. Avaliaram-se 103 prematuros, perfazendo 28,8% dos prematuros do município no período, com poder do estudo de 80%. Utilizaram-se análise descritiva, teste-t de Student, qui-quadrado de Pearson, curvas de Kaplan-Meier e regressão de Cox. Considerou-se significativo o valor  $p < 0,05$ .

**Resultados:** a duração mediana do aleitamento materno entre os prematuros foi de 5,0 meses. O risco de interrupção do aleitamento materno entre prematuros de idade gestacional inferior a 32 semanas foi 2,6 vezes maior em relação aos que nasceram com 32 semanas ou mais e o risco de interrupção do aleitamento materno em prematuros que estavam em aleitamento materno complementado na primeira consulta ambulatorial foi 3,0 vezes maior em relação aos que estavam em aleitamento materno exclusivo na primeira consulta.

**Conclusões:** a duração mediana do aleitamento materno entre os prematuros encontrou-se aquém do preconizado e sua interrupção se associou à idade gestacional inferior a 32 semanas e ao fato de não estar mais em aleitamento materno exclusivo na primeira consulta ambulatorial. Quando essas duas variáveis se associaram, potencializou-se sua interferência negativa na duração mediana do aleitamento materno.

**Palavras-chave:** lactente prematuro; aleitamento materno; recém-nascido de muito baixo peso; prematuro extremo.

## **ABSTRACT**

**Objective:** to identify and analyze variables associated with shorter breastfeeding duration among preterm followed in a secondary reference service.

**Methods:** retrospective cohort of premature infants followed in a secondary reference service in 2010-2015. Inclusion: first consultation in the first month of corrected age for prematurity and has done three or more visits. Exclusion: diseases that impaired oral feeding. Outcome: duration of breastfeeding. We evaluated 103 preterm infants, corresponding to 28.8% of prematures in the city at the period, with 80% of study power.

We used descriptive analysis, t-test of Student, chi-square test, Kaplan-Meier curves and Cox regression. The p value <0.05 was considered significant.

**Results:** the median breastfeeding duration among preterm was 5.0 months. The risk of breastfeeding discontinuation among preterm gestational age less than 32 weeks was 2.6 times compared to those born at 32 weeks or more, and the risk of breastfeeding interruption among preterm infants who were supplemented breastfeeding in the first visit outpatient was 3.0 times compared to those who were exclusively breastfed in the first consultation.

**Conclusions:** the median breastfeeding duration among preterm was below recommendations and its discontinuation was associated with gestational age of 32 weeks and the fact of not being in exclusive breastfeeding in the first outpatient visit. When these two variables were associated, their negative interference in the median breastfeeding duration was enhanced.

**Key-words:** infant; premature; breast feeding; infant, very low birth weight; infant, extremely premature.

## **Introdução**

A elevação da taxa de sobrevivência de prematuros tem sido observada em países desenvolvidos e em desenvolvimento, contudo estes estão vulneráveis a condições de morbimortalidade e necessitam de acompanhamento diferenciado.<sup>1</sup>

São benefícios comprovadamente associados ao aleitamento materno a redução da morbimortalidade infantil e o melhor neurodesenvolvimento.<sup>2, 3</sup> O leite materno é preconizado como ideal para alimentação de bebês prematuros e a utilização de fórmula só é indicada quando houver impossibilidade do aleitamento materno.<sup>1, 4, 5</sup> Contudo, as mães de prematuros têm menores taxas de sucesso no aleitamento, fato que reforça a necessária adoção de práticas visando sua promoção nos diversos níveis de atenção à saúde.<sup>1, 5-7</sup>

Nesse contexto, destaca-se o Centro Integrado Viva Vida de Referência Secundária Viçosa, no estado de Minas Gerais, inaugurado em 2010, composto por equipe interdisciplinar, que se tornou referência para a assistência à saúde de prematuros no município.

Com base nessas premissas, o presente estudo teve como objetivo identificar e analisar as variáveis associadas à menor duração do aleitamento materno em prematuros acompanhados em serviço de referência secundária recém-implantado no município.

## **Método**

Trata-se de coorte retrospectiva de dados obtidos de prontuários de todos os prematuros acompanhados no Centro Integrado Viva Vida de Referência Secundária Viçosa (Centro Viva Vida), no estado de Minas Gerais, cadastrados de setembro de 2010 até junho de 2015. Os prontuários de atendimento do Centro Viva Vida são

semiestruturados, fato que possibilitou obtenção de dados de forma confiável para o presente estudo.

O Hospital São Sebastião, onde ocorrem todos os nascimentos do município de Viçosa, é referência para gestação de alto risco, possui banco de leite humano desde 2009 e unidade de terapia intensiva neonatal desde 2004. O Centro Viva Vida dedica-se à saúde materno-infantil, é o único serviço de referência para atendimento a prematuros do município, e foi inaugurado em setembro de 2010. No serviço, onde está sendo implementada e intensificada a atenção à saúde de prematuros, o atendimento é realizado pela equipe interdisciplinar – composta por profissionais das áreas de pediatria, enfermagem, nutrição, psicologia, fisioterapia e assistência social – e tem convênio com a Universidade Federal de Viçosa. No momento da alta hospitalar do Hospital São Sebastião, todos os prematuros são encaminhados ao Centro Viva Vida para acompanhamento ambulatorial.

No período de estudo, o número anual de nascidos vivos no Hospital São Sebastião, município de Viçosa, variou de 632 a 959 com taxas de nascimento prematuro entre 6,1 e 9,9%. O detalhamento do número de nascimentos e total com menos de 37 semanas, a cada ano do período avaliado, encontra-se na Figura 1.

Critérios de inclusão: ter nascido com menos de 37 semanas gestacionais, primeira consulta no Centro Viva Vida no primeiro mês de idade corrigida para a prematuridade ( $\leq 44$  semanas) e ter realizado três ou mais consultas no período de acompanhamento ambulatorial. As doenças que impossibilitassem a alimentação por via oral foram critério de exclusão.

A variável dependente para o estudo foi a duração do aleitamento materno, ou seja, sua duração total mensurada em meses, de acordo com a idade corrigida para a prematuridade.<sup>8</sup>

Definiu-se a idade gestacional como a melhor estimativa entre a ultrassonografia gestacional precoce, data da última menstruação, anotação obstétrica e exame clínico pelo escore New Ballard.<sup>9, 10</sup> Definiram-se a idade cronológica como a idade pós-natal e a idade corrigida para a prematuridade como a idade gestacional ao nascimento acrescida da idade pós-natal.<sup>11</sup>

As variáveis sociodemográficas analisadas foram: idade materna e paterna, escolaridade materna e paterna (até o ensino fundamental e a partir deste), ocupação materna (trabalhar fora de casa ou não), estado civil materno (solteira/ divorciada, união estável/casada) e renda familiar em salários mínimos (SM; < 2 SM e  $\geq$  2 SM).<sup>12</sup>

Já as variáveis do período pré-natal e perinatal avaliadas foram: tipo de parto, sexo, idade gestacional (semanas), peso ao nascer (gramas), estratificação pelo peso ao nascer e idade gestacional, adequação do peso ao nascer para a idade gestacional, internação na unidade de terapia intensiva neonatal e sua duração. Categorizou-se o peso ao nascer em <1500g e  $\geq$ 1500g e a idade gestacional em <32 semanas e  $\geq$ 32 semanas.<sup>13</sup> O nascimento pequeno para a idade gestacional baseou-se nas curvas de Fenton<sup>14</sup> e foi caracterizado como valores inferiores ao percentil 10 de peso para a idade gestacional.

A primeira consulta foi definida como o primeiro registro no prontuário ambulatorial e a última consulta, como último dado registrado no prontuário, tendo como limite o fim do período de estudo. Documentou-se a ocorrência de internação hospitalar e a alimentação na primeira consulta – categorizada em aleitamento materno exclusivo, aleitamento materno complementado e alimentação artificial<sup>8</sup> –, mas para a análise bivariada e multivariada considerou-se somente o tipo de aleitamento materno na primeira consulta (exclusivo ou complementado). Registraram-se também as medidas antropométricas na primeira e última consulta, considerando-se a idade corrigida para a prematuridade: peso, estatura (comprimento/altura) e índice de massa

corporal para idade. As medidas antropométricas são realizadas pelos pediatras ou nutricionistas durante as consultas, usando balança digital e antropômetro, e registradas no prontuário.

O tamanho mínimo da amostra foi definido utilizando-se o coeficiente de variação obtido no presente estudo para a variável duração do aleitamento materno (70%), considerando-se vinte por cento de variação em torno da média, obtendo-se o tamanho amostral mínimo de 50 indivíduos para que as diferenças significativas fossem observadas com o nível de significância de 5% e poder de estudo de 80%.<sup>15</sup>

Para a análise descritiva, determinaram-se médias, desvios-padrão, medianas, valores mínimos e máximos, frequências e números absolutos. Aplicou-se o teste Kolmogorov-Smirnov para as variáveis contínuas e as que apresentaram distribuição paramétrica foram apresentadas em média e desvio-padrão, enquanto aquelas com distribuição não-paramétrica foram apresentadas em medianas e valores mínimos e máximos. As frequências referiram-se ao total de respostas válidas, não sendo considerados os dados ausentes. Realizou-se análise comparativa entre os prematuros incluídos e não incluídos no estudo pelo teste-T de Student e teste do Qui-quadrado de Pearson.

Utilizou-se o método não-paramétrico de Kaplan-Meier para estimar a distribuição dos prematuros de acordo com o tempo de acompanhamento ambulatorial e para estimar a duração mediana do aleitamento materno. Ambas as variáveis se mantiveram como contínuas e medidas em meses, considerando-se a idade corrigida para a prematuridade. O método de Kaplan-Meier para curvas de sobrevivência permitiu a inclusão de dados censurados para a variável dependente tempo de aleitamento materno (prematuros que pararam de ser acompanhados e ainda estavam em aleitamento materno). A verificação da existência de associação entre as variáveis independentes e a variável dependente foi feita em duas etapas. As variáveis

independentes foram dicotomizadas em função de uma provável associação com a duração do aleitamento materno, sendo o código 1 utilizado para a categoria associada a possível menor tempo de aleitamento materno, e o código 2, a possível maior tempo de aleitamento materno. Na primeira etapa utilizou-se análise bivariada, pesquisando-se a associação entre as variáveis independentes e a duração do aleitamento materno com os testes de Logrank e Breslow, que comparam as curvas de sobrevivência em cada categoria da variável independente. A hipótese nula em ambos os testes é a igualdade das funções de sobrevivência. Utilizou-se o modelo de regressão de Cox para análise da duração do aleitamento materno, ajustando por covariáveis. Foram incluídas, na análise multivariada, todas as variáveis que obtiveram valor de  $p < 0,20$  em qualquer um dos dois testes da análise bivariada. O modelo final contemplou as variáveis significantes no nível de 0,05. Utilizou-se o programa estatístico Statistical Package for the Social Science (SPSS) versão 20.0 para as análises.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (CAAE 19676613.5.0000.5153), integra o projeto “Crescimento, desenvolvimento e morbidades de lactentes e pré-escolares pré-termo ou com baixo peso ao nascimento” e compreende tese de doutorado desenvolvida no Programa de Pós-graduação em Ciência da Nutrição do Departamento de Nutrição e Saúde da UFV.

## **Resultados**

Foram pesquisados os prontuários de 145 prematuros e, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a população de estudo contou com 103 prematuros, cujo processo de obtenção encontra-se detalhado na Figura 1, e correspondendo a 28,8% dos prematuros do município no período. Como o CVV foi inaugurado em setembro de 2010, observa-se tendência a aumento na captação de prematuros para acompanhamento ambulatorial a partir de 2013. A exclusão dos prematuros deveu-se à primeira

consulta no CVV após as 44 semanas corrigidas e/ou à realização de menos de três consultas, visto que nenhum prematuro apresentou doença que impossibilitasse a alimentação por via oral.

As características sociodemográficas e perinatais dos prematuros estão descritas na Tabela 1, assim como a análise comparativa entre aqueles incluídos e não incluídos no estudo. Não houve diferenças significantes entre as características da população estudada e dos prematuros excluídos.

A população de prematuros se distribuiu da seguinte forma: 31,1% nasceram com peso ao nascer < 1500g (n=32) e 68,9% com  $\geq$ 1500g (n=71); 31,1% nasceram com idade gestacional < 32 semanas (n=32) e 68,9% com  $\geq$  32 semanas (n=71). Entre os 70 prematuros que ficaram hospitalizados em unidade de terapia intensiva neonatal no período neonatal, o tempo mediano de internação foi de 26,8 dias (1,0-135,0 dias).

Observou-se que 50% dos prematuros foram acompanhados até os 11 meses de idade corrigida para a prematuridade (Figura 2). No momento da primeira consulta, estavam em aleitamento materno exclusivo 35,9% dos prematuros, em aleitamento materno complementado 39,8% e em alimentação artificial 24,3% (Tabela 2) e a duração mediana do aleitamento materno foi de 5,0 meses (Figura 3). Entre os prematuros com menos de 32 semanas, estavam em aleitamento materno exclusivo 10,8% (n=4), aleitamento materno complementado 26,8% (n=11) e alimentação artificial 68,0% (n=17).

Na análise bivariada para o desfecho duração do aleitamento materno, pelos resultados dos testes Logrank e Breslow as variáveis renda familiar, ocupação materna, tipo de parto, peso ao nascer, idade gestacional, internação em unidade de terapia intensiva neonatal e tipo de aleitamento materno na primeira consulta apresentaram valor de  $p < 0,20$  e foram incluídas para análise no modelo de regressão de Cox (Tabela 3).

O modelo final para o desfecho duração do aleitamento materno contou com duas variáveis explicativas, a idade gestacional e o tipo de aleitamento materno na

primeira consulta (Tabela 4). A adequação do modelo foi verificada pela construção de gráficos envolvendo o logaritmo da função de risco versus o tempo e a suposição de riscos proporcionais foi comprovada.

Pelos testes Logrank e Breslow, a duração mediana do aleitamento materno, de acordo com o tipo de aleitamento materno na primeira consulta (exclusivo ou complementado) e ajustada para a idade gestacional (<32 semanas ou  $\geq 32$  semanas), ocorreu da seguinte forma: aleitamento materno exclusivo na primeira consulta e idade gestacional <32 semanas, 4,2 meses; aleitamento materno complementado na primeira consulta e idade gestacional <32 semanas, 1,2 meses; aleitamento materno exclusivo na primeira consulta e idade gestacional  $\geq 32$  semanas, 9,0 meses; aleitamento materno complementado na primeira consulta e idade gestacional  $\geq 32$  semanas, 4,0 meses. Os valores respectivos de p foram  $p < 0,001$  e  $p = 0,001$ .

Pelo modelo de regressão de Cox, as seguintes associações foram encontradas: o risco de interrupção do aleitamento materno entre prematuros de idade gestacional <32 semanas foi 2,6 vezes em relação aos que nasceram com 32 semanas ou mais, e, o risco de interrupção do aleitamento materno entre prematuros que estavam em aleitamento materno complementado na primeira consulta ambulatorial foi 3,0 vezes em relação aos que estavam em aleitamento materno exclusivo na primeira consulta.

## **Discussão**

No presente estudo, a duração mediana do aleitamento materno entre os prematuros avaliados foi de 5,0 meses, e encontra-se aquém do preconizado.<sup>5</sup> Os fatores relacionados ao menor tempo de aleitamento materno foram a idade gestacional <32 semanas e estar em aleitamento materno complementado no momento da primeira consulta ambulatorial. Quando essas duas variáveis se associaram, potencializou-se a interferência negativa na duração mediana do aleitamento materno, que foi de apenas

1,2 meses, em contraste com a associação aleitamento materno exclusivo na primeira consulta e idade gestacional  $\geq 32$  semanas, acarretando duração mediana do aleitamento materno de 9,0 meses. Corroborando tal associação, as razões de risco para interrupção do aleitamento materno foram evidenciadas como 2,6 vezes mais elevadas para os prematuros com idade gestacional  $< 32$  semanas e em 3,0 vezes maiores para aqueles em aleitamento materno complementado na primeira consulta. Além disso, como aspectos negativos, devem ser ressaltados que 39,8% dos prematuros na primeira consulta ambulatorial estavam em aleitamento materno complementado e 24,3% já não estavam mais recebendo leite materno. Os resultados do estudo alertam para a necessidade de se adotar estratégias que visem estabelecer e aumentar a duração do aleitamento materno exclusivo, especialmente entre os prematuros  $< 32$  semanas.

A utilização de fórmula só é indicada quando houver impossibilidade do uso de leite materno<sup>1, 4</sup> e, para o sucesso do aleitamento materno após a alta hospitalar, é importante que o prematuro esteja em aleitamento materno exclusivo na ocasião da alta.<sup>16</sup> Há evidências de que mães de prematuros têm menores taxas de sucesso no aleitamento materno e, assim, a adoção de práticas que visem estabelecer e manter a oferta de leite materno como primeira escolha na alimentação de prematuros, considerados população vulnerável, deve ser continuamente reforçada e revista.<sup>1, 5-7, 17</sup>

No hospital de referência para a população do estudo existe um banco de leite humano e são realizadas práticas de orientação necessária à família, incentivo para manter a lactação com ordenhas frequentes, oferta do leite materno cru ou pasteurizado ao prematuro, contato pele-a-pele e sucção não-nutritiva, manejo da transição para a sucção nutritiva e no seio (por volta das 34 semanas) e preparo do prematuro e sua família para a alta hospitalar. Essas práticas são recomendadas na literatura.<sup>1, 16, 18</sup> Mesmo assim, observaram-se menores taxas de aleitamento materno exclusivo dos prematuros estudados no início do seu acompanhamento ambulatorial, quando

confrontadas com as taxas de aleitamento materno complementado e alimentação artificial. Há relação entre o prematuro estar em aleitamento materno complementado a partir da primeira semana de vida e menor duração do aleitamento materno.<sup>19</sup>

Todos os prematuros nascidos <32 semanas ficaram hospitalizados na unidade de terapia intensiva neonatal. Sabe-se que a saúde do prematuro no período perinatal é fator determinante da duração do aleitamento materno,<sup>20</sup> contudo existem outros fatores envolvidos como o estímulo insuficiente da mama e as causas subjacentes ao parto prematuro (hipertensão, diabetes e obesidade materna), todos influenciando negativamente na produção de leite.<sup>21</sup> Por outro lado, estudos evidenciam que a motivação materna e o suporte recebido para amamentar são capazes de aumentar a duração do aleitamento materno.<sup>3, 22</sup>

A presença dos bancos de leite humano nas instituições hospitalares que atendem prematuros são importantes ferramentas de promoção do aleitamento materno.<sup>23</sup> Como estratégias eficazes na promoção do aleitamento materno podem ser citadas: fornecimento de orientações à família; ajuda à mãe no estabelecimento e manutenção da oferta de leite; garantia de técnicas adequadas para o manejo do leite materno (armazenamento e manipulação); desenvolvimento de procedimentos e abordagens para a alimentação do prematuro com o leite materno; promoção do contato pele-a-pele e oportunidades de sucção não nutritiva no seio; manejo da transição para a amamentação no seio; preparo do prematuro e sua família para a alta hospitalar, e; oferecimento de acompanhamento adequado.<sup>18</sup> Entretanto, o estabelecimento do momento ideal para iniciar a transição para a amamentação no seio em prematuros ainda é um desafio para os profissionais de saúde. Muitas vezes os atrasos injustificados e restrições de sucção podem ocorrer devido a opiniões não baseadas em evidências.<sup>24</sup>

Estudo de Wilson et al<sup>21</sup> evidencia que a maior oferta de leite materno da própria mãe na primeira semana de vida de prematuros <32 semanas se associa a 55% de taxas de aleitamento materno exclusivo às 36 semanas de idade corrigida para a prematuridade, confirmando que é possível alcançar altas taxas de aleitamento materno exclusivo em prematuros < 32 semanas.

Apesar de no presente estudo a reinternação hospitalar não ter interferido no tempo de aleitamento, os prematuros estão mais sujeitos a reinternações e sua situação de saúde influencia na duração do aleitamento materno.<sup>20, 25</sup>

São benefícios comprovadamente associados ao aleitamento materno a redução da morbimortalidade infantil e melhor neurodesenvolvimento.<sup>2, 3, 26</sup> Assim, a oferta de acompanhamento e suporte aos prematuros e suas famílias, especialmente os nascidos com menos de 32 semanas, com foco na promoção, proteção e apoio ao aleitamento materno, visando aumentar as taxas de aleitamento materno exclusivo, é questão premente e deve ser realizada em todos os níveis de atenção à saúde, iniciando-se no período de hospitalização e estendendo-se ao longo do período de acompanhamento ambulatorial.<sup>20, 27-30</sup>

Como limitação do estudo mencionam-se o desenho de coorte retrospectiva, sujeito a vieses de informações (fato minimizado pelo modelo semiestruturado do prontuário do serviço, o que permitiu melhor qualidade das informações) e as modificações do tamanho amostral ao longo do tempo (minimizadas pelo desenho metodológico apropriado).

## **Conclusão**

No estudo, a duração mediana do aleitamento materno entre os prematuros encontrou-se aquém do preconizado e sua interrupção se associou à idade gestacional inferior a 32 semanas e ao fato de não estar mais em aleitamento materno exclusivo na

primeira consulta ambulatorial. Quando essas duas variáveis se associaram, potencializou-se sua interferência negativa na duração mediana do aleitamento materno.

Os resultados do estudo alertam para a necessidade de se adotar estratégias que visem estabelecer e aumentar a duração do aleitamento materno exclusivo, especialmente entre os prematuros com idade gestacional inferior a 32 semanas.

**Conflitos de interesse:** Nada a declarar.

**Financiamento:** O estudo não recebeu financiamento.

## Referências

1. Brasil - Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde - Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
2. Schanler RJ. Outcomes of human milk-fed premature infants. *Semin Perinatol.* 2011;35:29-33.
3. Forcada-Guex M, Pierrehumbert B, Borghini A, Moessinger A, Muller-Nix C. Early dyadic patterns of mother-infant interactions and outcomes of prematurity at 18 months. *Pediatrics.* 2006;118:e107-14.
4. ESPGHAN Committee on Nutrition, Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, De Curtis M, Goulet O, et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42:596-603.
5. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Neonatologia, editor. Seguimento Ambulatorial do Prematuro de Risco. 1 ed. Rio de Janeiro: SBP; 2012.
6. Underwood MA. Human milk for the premature infant. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60:189-207.
7. Tudehope DI. Human Milk and the Nutritional Needs of Preterm Infants. *J Pediatr.* 2013;162:S17-25.
8. World Health Organization. Indicators for assessing infant and young child feeding practices: conclusions of a consensus meeting held 6-8 November 2007 in Washington D.C., USA 2008.
9. The American Congress of Obstetricians and Gynecologists [página na Internet]. Committee on Obstetric Practice; American Institute of Ultrasound in Medicine; Society for Maternal-Fetal Medicine. Method for Estimating Due Date [acessado em 04 de junho de 2015]. Disponível em: <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Method-for-Estimating-Due-Date>.
10. Rego MA, Franca EB, Travassos AP, Barros FC. Assessment of the profile of births and deaths in a referral hospital. *J Pediatr (Rio J).* 2010;86:295-302.

11. Rugolo LMSS, Bentlin MR, Junior AR, Dalben I, Trindade CEP. Crescimento de prematuros de extremo baixo peso nos primeiros dois anos de vida. *Rev Paul Pediatría*. 2007;25:142-9.
12. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). 18/10 2014]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>.
13. IOM. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention: Institute of Medicine. National Academy of Sciences; 2007. Available from: <http://www.nap.edu/catalog/11622.html>.
14. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013;13:59.
15. Hulley SB, Cummings SR. Estimating sample size and power. In: *Designing Clinical Research*. Baltimore, Md: Williams and Wilkins: 1988:148, Appendix 13A, 215.
16. Santoro Júnior W, Martinez FE. Effect of intervention on the rates of breastfeeding of very low birth weight newborns. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:541-6.
17. Nazareth R, Goncalves-Pereira J, Tavares A, Miragaia M, de Lencastre H, Silvestre J, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in Portugal. *Rev Port Pneumol*. 2012;18:34-8.
18. Spatz DL. Ten steps for promoting and protecting breastfeeding for vulnerable infants. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2004;18:385-96.
19. Holmes AV, Auinger P, Howard CR. Combination feeding of breast milk and formula: evidence for shorter breast-feeding duration from the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Pediatr*. 2011;159:186-91.
20. Espy KA, Senn TE. Incidence and correlates of breast milk feeding in hospitalized preterm infants. *Soc Sci Med*. 2003;57:1421-8.
21. Wilson E, Christensson K, Brandt L, Altman M, Bonamy AK. Early Provision of Mother's Own Milk and Other Predictors of Successful Breast Milk Feeding after Very Preterm Birth: A Regional Observational Study. *J Hum Lact*. 2015.
22. Buarque V, Lima Mde C, Scott RP, Vasconcelos MG. The influence of support groups on the family of risk newborns and on neonatal unit workers. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:295-301.
23. Edwards TM, Spatz DL. Making the case for using donor human milk in vulnerable infants. *Adv Neonatal Care*. 2012;12:273-8; quiz 9-80.
24. Davanzo R, Strajn T, Kennedy J, Crocetta A, De Cunto A. From tube to breast: the bridging role of semi-demand breastfeeding. *J Hum Lact*. 2014;30:405-9.

25. Underwood MA, Danielsen B, Gilbert WM. Cost, causes and rates of rehospitalization of preterm infants. *J Perinatol*. 2007;27:614-9.
26. Tarrant M, Kwok MK, Lam TH, Leung GM, Schooling CM. Breast-feeding and childhood hospitalizations for infections. *Epidemiology*. 2010;21:847-54.
27. Hallowell SG, Spatz DL. The relationship of brain development and breastfeeding in the late-preterm infant. *J Pediatr Nurs*. 2012;27:154-62.
28. Geddes D, Hartmann P, Jones E. Preterm birth: strategies for establishing adequate milk production and successful lactation. *Semin Fetal Neonatal Med*; Epub 25 de abril de 2013.
29. Whyte RK. Neonatal management and safe discharge of late and moderate preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17:153-8.
30. Bortolini GA, Vitolo MR, Gubert MB, Santos LM. Early cow's milk consumption among Brazilian children: results of a national survey. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89:608-13.

Ano	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Nascidos vivos no HSS *	890	632	888	959	942	***
Prematuros	54	40	78	95	91	***
Cadastrados no CVV	3 **	15	16	35	66	10
Incluídos no estudo	3	4	11	22	54	9

**Figura 1** – Fluxograma do processo de obtenção da população do estudo. Viçosa-MG, 2010-2015.

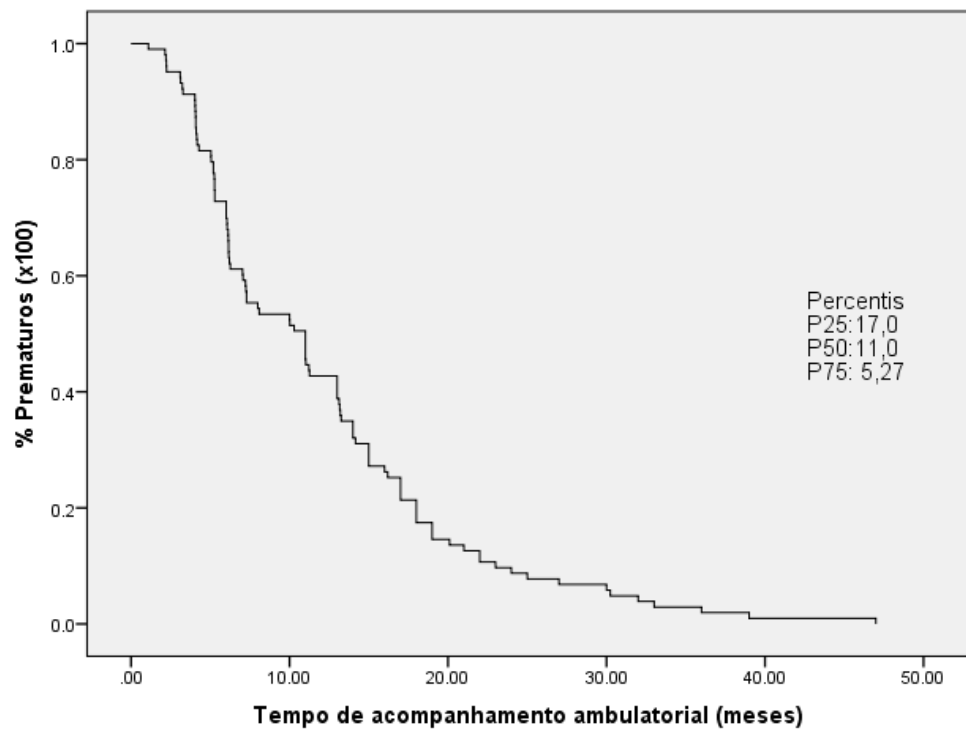
Fontes: Hospital São Sebastião (HSS) e Centro Viva Vida (CVV).

\* Todos os nascimentos do município ocorrem no HSS. \*\*O CVV foi inaugurado em setembro de 2010.

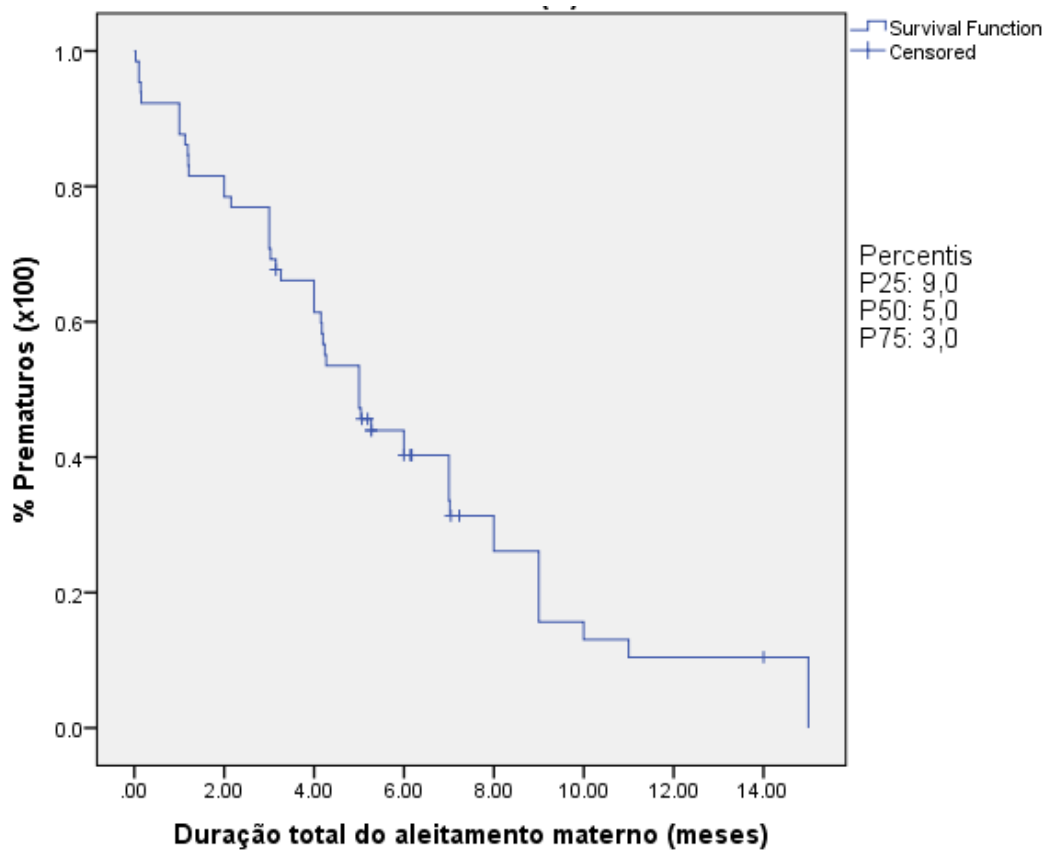
\*\*\*Dados ainda não disponíveis (o estudo se estendeu até julho de 2015).

A exclusão (diferença entre os prematuros cadastrados no CVV e incluídos no estudo) deveu-se à primeira consulta no CVV após as 44 semanas corrigidas e/ou à realização de menos de três consultas; nenhum prematuro apresentou doença que impossibilitasse a alimentação por via oral.

Total de prematuros cadastrados no CVV: 145. Total de prematuros incluídos no estudo: 103.



**Figura 2** – Curva de Kaplan-Meier com estimativa do tempo total de acompanhamento ambulatorial de prematuros (n=103). Viçosa-MG, 2010-2015. Observa-se que 50% dos prematuros foram acompanhados até os 11 meses de idade corrigida. Os percentis 25 e 75 também estão demonstrados.



**Figura 3** – Curva de Kaplan-Meier com estimativas da duração do aleitamento materno em prematuros (n=71). Viçosa-MG, 2010-2015. Observa-se mediana de 5,0 meses. Os percentis 25 e 75 também estão demonstrados.

**Tabela 1** – Análise comparativa entre características sociodemográficas e perinatais dos prematuros incluídos e não incluídos no estudo. Viçosa-MG, 2010-2015.

Variáveis	População do estudo (n=103)		Excluídos (n=42)		Valor p
	n (%)	Méd±DP	n (%)	Méd±DP	
IG (semanas)	103 (100)	33,0±3,0	42 (100)	33,3±3,0	0,579
PN (g)	103 (100)	1913,7±635,5	42 (100)	1918,26±662,7	0,970
Idade materna	103 (100)	25,7±6,3	38 (90,4)	27,5±7,9	0,237
Idade paterna	90 (87,3)	28,4±7,7	35 (83,3)	31,1±9,8	0,129
Nascer PIG	16 (15,5)		9 (21,4)		0,359
Parto cesáreo	67 (66,3)		27 (65,9)		0,956
Sexo masculino	56 (54,4)		20 (47,6)		0,460
Internação em UTIN	70 (68,0)		27 (65,9)		0,808
Renda familiar < 2 SM	49 (52,7)		16 (48,5)		0,678
Escolaridade materna (≤fundamental)	36 (36,0)		10 (28,6)		0,425
Escolaridade paterna (≤fundamental)	47 (53,4)		15 (46,9)		0,526
Ocupação materna (trabalha fora)	78 (75,7)		34 (81,0)		0,496
Estado civil materno (solteira/divorciada)	21 (27,6)		8 (29,6)		0,843

Méd: média; DP: desvio-padrão; IG: idade gestacional; PN: peso ao nascer; PIG: pequeno para a IG; UTIN: unidade de terapia intensiva neonatal; SM: salário-mínimo. Variáveis contínuas: resultados descritos em média e desvio-padrão (valor p segundo Teste-t de Student). Variáveis categóricas: resultados em valores absolutos e frequências (valor p segundo teste do Qui-quadrado de Pearson).

**Tabela 2** – Características dos prematuros no período de acompanhamento ambulatorial (n=103). Viçosa-MG, 2010-2015.

<b>Variáveis</b>	<b>n (%)</b>	<b>Média (+DP)</b>	<b>Mediana (mín-máx)</b>
Primeira consulta	103 (100)		
ICP (semanas, dias)		40,0 (2,2)	—
Peso (g)		3124,8 (764,5)	—
Comprimento (cm)		49,1 (3,0)	—
Última consulta	103 (100)		
ICP (meses, dias)		12,1 (8,8)	---
Peso (g)		8903,0 (2411,0)	---
Estatura (cm)		73,6 (9,9)	---
IMC		16,2 (1,6)	---
Número de consultas realizadas	103 (100)	—	6,0 (3,0-16,0)
Alimentação na primeira consulta			
AME	37 (35,9)	---	
AMC	41 (39,8)		
AA	25 (24,3)		
Internação hospitalar			
Sim	12 (12,0)		
Não	88 (88,0)		

O percentual refere-se ao total de respostas válidas, não sendo considerados os dados ausentes.

DP: desvio-padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo; IMC: índice de massa corporal;

AME: aleitamento materno exclusivo; AMC: aleitamento materno complementado; AA:

alimentação artificial; ICP: idade corrigida para prematuridade. Causas das hospitalizações:

problemas respiratórios (n=9), diarreia (n=2) e herniorrafia inguinal (n=1).

**Tabela 3** – Associação entre variáveis independentes e duração do aleitamento materno, de acordo com o valor p encontrado na análise bivariada pelos testes Logrank e Breslow. Prematuros, Viçosa-MG, 2010-2015.

Variáveis	Categorias	Log Rank	Breslow
Escolaridade materna	1- ≤ Fundamental	0,714	0,938
	2- > Fundamental		
Escolaridade paterna	1- ≤ Fundamental	0,353	0,290
	2- > Fundamental		
Renda familiar	1- < 2 SM	0,102	0,294
	2- ≥ 2 SM		
Ocupação materna	1- Trabalha fora de casa	0,018	0,025
	2- Não trabalha fora		
Estado civil	1- Solteira/divorciada	0,939	0,955
	2- Casada/união estável		
Tipo de parto	1- Cesáreo	0,290	0,126
	2- Vaginal		
Peso ao nascer	1- < 1500g	0,162	0,355
	2- ≥ 1500g		
Idade gestacional	1- < 32 semanas	0,008	0,032
	2- ≥ 32 semanas		
Nascer PIG	1- Sim	0,640	0,651
	2- Não		
Internação em UTIN no período neonatal	1- Sim	0,156	0,157
	2- Não		
Tipo de AM na primeira consulta	1- AMC	0,000	0,000
	2- AME		
Internação hospitalar	1- Sim	0,599	0,434
	2- Não		

SM: salário-mínimo; AM: aleitamento materno; AMC: aleitamento materno complementado; AME: aleitamento materno exclusivo; PIG: pequeno para a idade gestacional; UTIN: unidade de terapia intensiva neonatal.

**Tabela 4** – Variáveis associadas com a duração do aleitamento materno, de acordo com os resultados obtidos na análise multivariada pelo modelo de regressão de Cox. Prematuros, Viçosa-MG, 2010-2015.

<b>Covariável</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>Erro padrão</b>	<b>Valor p</b>	<b>Razão de riscos (IC 95%)</b>
IG	0,948	0,369	0,010	2,581 (1,253-5,317)
Tipo de AM na primeira consulta	1,100	0,331	0,001	3,005 (1,571-5,749)

IG: idade gestacional; AM: aleitamento materno; IC: intervalo de confiança.

**8.3. Artigo 3 – Avaliação da adesão e influência da suplementação com micronutrientes nas prevalências de anemia, deficiência de ferro, zinco e vitamina A em crianças prematuras aos seis meses de idade corrigida**

**Avaliação da adesão e influência da suplementação com micronutrientes nas prevalências de anemia, deficiência de ferro, zinco e vitamina A em crianças prematuras aos seis meses de idade corrigida**

**Brunnella Alcantara Chagas de Freitas**

Professora Assistente II, Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa - UFV – Viçosa (MG), Brasil.

E-mail: brunnella.freitas@ufv.br

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7545950704801731>

**Luciana Moreira Lima**

Professora Adjunta III, Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa – UFV – Viçosa (MG), Brasil.

E-mail: lucianamoreiralima@gmail.com

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2013048264104100>

**Maria Elisabeth Lopes Moreira**

Professora Titular, Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Fernandes Figueira – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Pesquisadora II CNPq

E-mail: bebeth@iff.fiocruz.br

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5120380601565121>

**Silvia Eloiza Priore**

Professora Titular, Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa - UFV – Viçosa (MG), Brasil.

E-mail: sepriore@ufv.br

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9829482479152372>

**Carla Fernanda Lisboa Valente Carlos**

Enfermeira do Centro Viva Vida de Referência Viçosa e Região de Saúde – Viçosa (MG), Brasil.

Pós-graduação em Assistência Hospitalar ao Neonato – Fundação Educacional Lucas Machado – FELUMA (MG)

E-mail: carlafernandalisboa@yahoo.com.br

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8824942075594818>

**Bruno David Henriques**

Professor Adjunto I, Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa - UFV – Viçosa (MG), Brasil.

E-mail: [bruno.david@ufv.br](mailto:bruno.david@ufv.br)

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7608527752482311>

**Jusceli Souza Nogueira Sabino**

Centro Viva Vida de Referência Viçosa e Região de Saúde – Viçosa (MG), Brasil.

E-mail: [jusceli12@hotmail.com](mailto:jusceli12@hotmail.com)

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2740901019423659>

**Sylvia do Carmo Castro Franceschini**

Professora Titular, Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa - UFV – Viçosa (MG), Brasil.

E-mail: [sylvia@ufv.br](mailto:sylvia@ufv.br)

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7345034905494861>

**Autor correspondente:**

Brunnella Alcantara Chagas de Freitas

Departamento de Medicina e Enfermagem

Universidade Federal de Viçosa

Avenida P. H. Rolfs, s/n, Campus Universitário

CEP: 36570-900 - Viçosa (MG), Brasil

E-mail: [brunnella.freitas@ufv.br](mailto:brunnella.freitas@ufv.br)

**Estudo realizado no Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, Universidade Federal de Viçosa - UFV - Viçosa (MG), Brasil.**

**Contribuições dos autores:** Freitas BAC realizou a coleta de dados, análises e redação; Carlos CFLV realizou a coleta de dados e redação; Sabino JSN realizou a coleta de dados; Lima LM, Moreira MEL, Priore SE, Henriques BD e Franceschini SCC orientaram as análises e revisaram o artigo.

**Conflitos de interesse:** Nada a declarar.

**Financiamento:** O estudo não recebeu financiamento.

Contagem total das palavras do texto: 4168

Contagem total das palavras do resumo: 298

Contagem total das palavras do abstract:309

Número de tabelas:06

Número de figuras: 00

Número de referências: 51

## Resumo

**Objetivo:** Analisar o grau de adesão à suplementação preconizada de ferro, polivitamínico e zinco para pré-termos, os fatores associados e sua influência nas prevalências e valores laboratoriais que caracterizam anemia, deficiência de ferro, zinco e vitamina A. **Métodos:** Coorte prospectiva com 58 pré-termos nascidos em 2014 em seus primeiros seis meses de idade corrigida acompanhados em serviço de saúde de referência secundária, perfazendo 63,7% dos nascimentos pré-termos no ano. **Desfechos:** alta adesão ou baixa adesão à suplementação de ferro, polivitamínico e zinco; prevalências de anemia, deficiências de ferro, zinco e vitamina A. Obtiveram-se as razões de prevalência (RP) pela regressão de Poisson. **Resultados:** Na coorte estudada 65,5% dos pré-termos apresentaram alta adesão à suplementação de micronutrientes. Aos seis meses de idade corrigida, as prevalências de anemia e deficiências de ferro e zinco foram, respectivamente, 38,3%, 68,9% e 34,6% e nenhum pré-termo apresentou deficiência de vitamina A. Os valores laboratoriais que caracterizam anemia, deficiência de ferro e zinco foram inferiores no grupo baixa adesão. As prevalências de anemia, deficiência de ferro e zinco foram maiores no grupo baixa adesão, contudo também relevantes no grupo alta adesão. A baixa adesão aos suplementos associou-se a chance 2,5 vezes maior de anemia (RP 2,52; IC 95% 1,04-6,07; p=0,040) e a chance 3,1 vezes maior de deficiência de zinco (RP 3,12; IC 95% 1,25-7,74; p=0,014). A baixa escolaridade materna se associou a chance 4,5 vezes maior de baixa adesão aos três suplementos (RP 4,52; IC 95% 1,29-15,86; p=0,018). **Conclusões:** De todos os parâmetros estudados, o achado mais importante deste estudo foi que a baixa escolaridade materna se associou de forma independente com a baixa adesão de utilização de ferro, zinco e vitamina A em pré-termos, com impacto na prevalência de anemia e deficiências de ferro e zinco aos seis meses de idade corrigida.

**Palavras-chaves:** prematuro; recém-nascido de baixo peso; anemia ferropriva; deficiência de zinco; adesão à medicação; vitamina A; micronutrientes.

## **Abstract**

**Objective:** to analyze the degree of adherence to recommended iron, multivitamin and zinc supplements for preterm infants, associated factors and their influence on the prevalence and laboratory values that characterize anemia and deficiencies of iron, zinc and vitamin A.

**Methods:** a prospective cohort study involving 58 preterm infants born in 2014 in their first six months corrected age accompanied in a secondary reference health service, making up 63.7% of preterm births in the year. **Outcomes:** high adherence and low adherence to supplementation of iron, multivitamin and zinc; anemia prevalence, deficiencies of iron, zinc and vitamin A. It was obtained prevalence ratios (PR) by Poisson regression.

**Results:** in the cohort studied, 65.5% of preterm showed high adherence to micronutrient supplementation. At six months corrected age, the prevalence of anemia and iron and zinc deficiencies were, respectively, 38.3%, 68.9% and 34.6% and no preterm presented deficiency of vitamin A. The laboratory values that characterize anemia, iron deficiency and zinc were lower in the low compliance group. The prevalence of anemia, iron deficiency and zinc were higher in the low compliance group, but also relevant in the high adherence group. Low adherence to the supplements was associated with a 2.5 times greater chance of anemia (PR 2.52, 95% CI 1.04 to 6.07;  $p = 0.040$ ) and 3.1 times greater chance of zinc deficiency (PR 3.12, 95% CI 1.25 to 7.74;  $p = 0.014$ ). The low maternal education level was associated with 4.5 times greater chance of poor adherence to the three supplements (PR 4.52, 95% CI 1.29 to 15.86;  $p = 0.018$ ).

**Conclusions:** of all the parameters studied, the most important finding of this study was that low maternal education was associated independently with poor adherence of using iron, zinc and vitamin A in preterm, with impact on the prevalence of anemia and iron and zinc deficiencies at six months corrected age.

**Keywords:** Infant, premature; Infant, Low Birth Weight; Anemia, Iron-Deficiency; Zinc Deficiency; Medication Adherence; Vitamin A; Micronutrients.

## Introdução

As deficiências de micronutrientes têm sua gênese em um amplo contexto, no qual a sua ocorrência está determinada não somente pelos fatores biológicos, mas também pelas condições socioeconômicas e culturais vigentes.<sup>1, 2</sup>

O ferro é nutriente essencial para o organismo, por estar envolvido em diversos processos metabólicos vitais<sup>3</sup> e é a deficiência nutricional mais frequente e, ao mesmo tempo, negligenciada, constituindo-se na principal causa de anemia na infância.<sup>4</sup> O zinco está presente em vários processos enzimáticos envolvidos no metabolismo intermediário, desde o crescimento à diferenciação celular e metabolismo das proteínas, carboidratos e lipídios.<sup>5</sup> Estima-se que sua deficiência acometa um terço da população mundial e ocupe o quinto lugar nos fatores de risco para doenças nos países em desenvolvimento.<sup>6</sup> A vitamina A é essencial para o adequado crescimento e desenvolvimento infantil e participa dos processos de diferenciação e manutenção da integridade epitelial e sua deficiência é preocupante entre grupos de baixo nível socioeconômico.<sup>7</sup>

Os pré-termos estão sob maior risco de apresentarem deficiências de ferro, zinco e vitamina A pelo fato de possuírem baixas reservas destes micronutrientes<sup>8, 9</sup> e por serem abruptamente expostos a um ambiente que exacerba as já existentes carências nutricionais após o clampeamento do cordão umbilical.<sup>7</sup> Eles estão mais vulneráveis também pelas menores taxas de sucesso de suas mães no aleitamento<sup>10</sup>, pelas lacunas existentes no conhecimento das suas necessidades nutricionais<sup>11</sup> e pelo necessário monitoramento pela equipe de saúde da criança e sua família nos diversos níveis de atenção, que infelizmente é insuficiente em qualidade e quantidade.<sup>12, 13</sup>

A Sociedade Brasileira de Pediatria<sup>14</sup> preconiza que os pré-termos devam ser suplementados com ferro, polivitamínico e zinco. Contudo, desconhecem-se a taxa de adesão de pré-termos à suplementação recomendada e os fatores que a influenciam. Sabe-se que, mesmo quando os suplementos são disponibilizados e as mães são orientadas quanto à sua utilização, muitas vezes não administram na dosagem correta e pelo tempo necessário, o que pode ser influenciado pela fidedignidade da informação

sobre o uso de medicamento e pela cultura de sua utilização para tratamento e não para profilaxia.<sup>15, 16</sup> Assim, destaca-se o necessário papel dos profissionais de saúde no monitoramento da adesão,<sup>16</sup> que é um processo dinâmico e de corresponsabilidade entre paciente e equipe de saúde.<sup>17</sup>

Nesse sentido, realizou-se o presente estudo no intuito de analisar o grau de adesão à suplementação preconizada de ferro, polivitamínico e zinco para pré-termos, os fatores associados e sua influência nas prevalências e nos valores laboratoriais que caracterizam anemia, deficiência de ferro, zinco e vitamina A.

## **Métodos**

Estudo de coorte prospectiva de 58 pré-termos nascidos no Hospital São Sebastião (HSS), município de Viçosa-MG, no período de primeiro de janeiro de 2014 a 31 de dezembro de 2014 e acompanhados no Centro Integrado Viva Vida de Referência Secundária da Microrregião Viçosa (CVV), em seus primeiros seis meses de idade corrigida para a prematuridade.

### *Características da população e local do estudo*

O HSS, onde ocorrem todos os nascimentos da microrregião Viçosa, é referência para gestação de alto risco desde 2009, possui banco de leite humano desde 2005 e unidade de terapia intensiva neonatal desde 2004.

O CVV dedica-se à saúde materno-infantil, é o único serviço de referência para atendimento a pré-termos da microrregião de viçosa, atendendo 20 municípios de pequeno porte e uma população de cerca de 227.203 pessoas. As taxas de prematuridade na microrregião variam entre 8,8 e 9,9 %. O seguimento da atenção à saúde de pré-termos é realizado pela equipe interdisciplinar – composta por profissionais das áreas de pediatria, enfermagem, nutrição, psicologia, fisioterapia e assistência social – e tem convênio com a Universidade Federal de Viçosa (UFV). No momento da alta hospitalar do Hospital São Sebastião, todos os pré-termos são encaminhados ao CVV para acompanhamento do crescimento e desenvolvimento.

### *Crítérios de inclusão e exclusão*

Foram critérios de inclusão para a pesquisa: ter nascido pré-termo no HSS, manter acompanhamento no CVV e os responsáveis terem aceitado a participação no estudo. Foram critérios de exclusão: síndromes genéticas; malformações congênitas graves; infecções congênitas confirmadas

laboratorialmente; doenças crônicas graves, talassemias e traço falciforme; a recusa dos pais ou responsáveis, a qualquer momento do estudo, em participar da pesquisa, considerando os princípios éticos do estudo; não ter sido encontrado após três contatos e o não comparecimento aos atendimentos agendados por três vezes. Para a análise laboratorial, foram excluídos os resultados positivos para a proteína C-reativa ultrasensível (PCR-us; valores superiores a 5mg/L).

#### *Variáveis do estudo*

As variáveis desfechos, avaliadas aos seis meses de idade gestacional corrigida para a prematuridade (IGC), foram: “alta adesão” ou “baixa adesão” à suplementação de ferro, polivitamínico e zinco; “anemia”, “deficiência de ferro”, “deficiência de zinco” e “deficiência de vitamina A”. As demais variáveis, explicativas, foram analisadas no intuito de buscar associações com os desfechos.

Definiu-se a idade gestacional (IG) como a melhor estimativa entre a ultrassonografia gestacional precoce, data da última menstruação, anotação obstétrica e exame clínico pelo escore *New Ballard*. Definiram-se a idade cronológica (ICR) como a idade pós-natal e a IGC como a IG ao nascimento acrescida da idade pós-natal.<sup>18</sup>

As suplementações de ferro, polivitamínico e zinco seguiram as recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria,<sup>14</sup> com ajustes das doses diárias para o peso corporal nos momentos das consultas, de periodicidade mensal. Registraram-se a ICR de início do uso de ferro e polivitamínico e a IGC de início de zinco, também a adesão e intolerância a cada um dos suplementos.

Iniciou-se a suplementação de ferro aos 30 dias de vida (ICR), ou no momento da primeira consulta ambulatorial, respeitando-se o intervalo mínimo de 15 dias após a última transfusão de sangue.<sup>19</sup> Recomendou-se o oferecimento do suplemento, por via oral, uma hora antes da alimentação equivalente ao horário do almoço. A quantidade do ferro ofertada diariamente baseou-se no PN: (a) aos pré-termos com mais de 1.500g de PN, recomendou-se 2 mg/kg/dia; (b) àqueles nascidos entre 1.500g e 1.000g, 3 mg/kg/dia, e; (c) aos com peso inferior a 1.000g, ofertou-se 4 mg/kg/dia.<sup>14</sup>

Iniciou-se a suplementação com polivitamínico com 10 dias de vida (ICR), ou no momento da primeira consulta ambulatorial, na dose diária de 12

gotas, à tarde, por via oral. A dose preconizada baseou-se nos teores das vitaminas A e D.<sup>14</sup>

A suplementação do zinco deu-se sob a forma de sulfato de zinco, na dose diária de 0,5 mg/kg/dia, por via oral, desde as 36 semanas (ou no momento da primeira consulta ambulatorial) até os 6 meses de IGC. O sulfato de zinco foi formulado (10 mg/mL) e oferecido no início da manhã.<sup>14</sup>

A adesão à suplementação foi controlada, em todas as consultas, por meio da anamnese e verificação do volume da solução contida nos frascos. A *World Health Organization (WHO)*<sup>20</sup> define a adesão como o grau em que uma pessoa corresponde e concorda com as recomendações do profissional de saúde, no caso, representado pela ingestão do medicamento. Contudo, não existe consenso sobre qual percentual de utilização da medicação constitui uma adesão adequada.<sup>17</sup> No início e no decorrer do estudo, as mães receberam os frascos de cada suplemento e instruções sobre sua administração. Se a criança ingeriu pelo menos 75% da quantidade prevista, foi classificada como grupo alta adesão e, se menos de 75%, grupo baixa adesão.<sup>16, 21</sup> Na impossibilidade de conferência do volume, definiu-se o grupo alta adesão pelo uso do suplemento por pelo menos 75% do tempo previsto.<sup>16, 21</sup> Então, caracterizou-se a adesão adequada ao uso dos micronutrientes pela população de estudo como a alta adesão ao uso dos três suplementos por pelo menos 75% dos pré-termos. Definiu-se a adesão inadequada quando menos de 75% dos pré-termos apresentaram alta adesão.

A intolerância aos suplementos caracterizou-se por efeitos gastrointestinais, como desconforto abdominal, constipação intestinal, náuseas, vômitos e diarreia.

Realizaram-se coletas de amostras de sangue em dois momentos: no primeiro mês de IGC (primeira consulta ambulatorial) e aos seis meses de IGC, para a realização dos seguintes exames laboratoriais: hemograma completo, PCR-us, ferritina, zinco e retinol sérico. Foram coletadas amostras de 5mL de sangue venoso dos pré-termos, em tubos do Sistema Vacutainer<sup>®</sup>, sendo 3mL com EDTA e 2ml sem anticoagulante.<sup>22</sup>

Investigou-se a situação de saúde da criança nas duas semanas anteriores à coleta e, em caso de febre, diarreia, infecções agudas triviais, hospitalizações, intercorrências respiratórias ou outras morbidades, a mesma foi adiada por duas semanas.<sup>4</sup> Como infecções ou inflamações interferem nos

valores da ferritina, retinol e zinco séricos, utilizou-se a PCR-us para detecção dessas e eliminação de fatores de confundimento.<sup>4, 23</sup> Para as crianças que apresentaram resultados positivos para a PCR-us (valores superiores a 5mg/L), foi repetida a coleta após duas semanas.<sup>4</sup> Na impossibilidade de nova coleta, o resultado de exame foi excluído da análise do estudo.

Para caracterização da anemia, nos primeiros seis meses de ICR adotou-se o valor de Hb inferior a 10,0 g/dL.<sup>24-27</sup> Excepcionalmente, entre 6 e 8 semanas, adotou-se como limite inferior da normalidade 8,5g/dL (<1500g) e 9,0g/dL (1500g-2000g) e, para as 10 semanas, 9,0g/dL (<1500g) e 9,5 (1500g-2000g).<sup>3, 25-28</sup> A partir dos seis meses de ICR considerou-se anemia quando o valor de Hb foi inferior a 11,0g/dL.<sup>1</sup>

Definiu-se o valor normal mínimo para a ferritina de 30 ng/mL.<sup>29</sup> Valores de retinol sérico inferiores a 0,2 mg/L foram utilizados para diagnosticar a deficiência de vitamina A.<sup>4</sup> Considerou-se baixo nível sérico de zinco quando os valores estavam inferiores a 70 µg/dL.<sup>30</sup>

Variáveis sociodemográficas: idade materna e paterna, escolaridade materna e paterna (até o ensino fundamental – 8 anos de estudo – e a partir deste), estado civil materno (solteira/ divorciada, união estável/casada), renda familiar em salários mínimos (SM; < 2 SM e ≥ 2 SM)<sup>31</sup>, renda per capita (SM) e número de pessoas no domicílio. O SM vigente em 2014 era R\$ 724,00.

Variáveis do período pré-natal e perinatal: tipo de parto, sexo, IG (semanas), peso ao nascer (PN), estratificação pelo PN e IG, adequação do PN para a IG, internação na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) e sua duração. O PN foi categorizado em <1000g, 1000-1499g, 1500-2499g e ≥2500g e categorizou-se a IG em <28 semanas, 28 a <32 semanas e ≥32 semanas.<sup>32</sup> O nascimento pequeno para a IG (PIG) baseou-se nas curvas *Fenton*<sup>33</sup> como valores <percentil 10, adequado para a IG (AIG) entre os percentis 10 e 90 e grande para a IG (GIG) como valores >percentil 90.

A alimentação na primeira consulta foi categorizada em aleitamento materno exclusivo (AME), aleitamento materno complementado (AMC) e alimentação artificial (AA).<sup>34</sup> Registrou-se a duração total do aleitamento materno, considerando a IGC, em meses. Registrou-se também a inadequação na dieta, caracterizado como: introdução do leite de vaca, iogurtes, diluição inadequada da fórmula, composição inadequada da papa principal, adição de farinhas ao leite, uso de chás.

### *Cálculo amostral e poder da amostra*

Baseando-se em um teste de hipótese para uma proporção, considerando uma taxa de alta adesão à suplementação de micronutrientes esperada de 75% (visto que os pré-termos tiveram acompanhamento multiprofissional em serviço de referência secundária) e uma taxa de alta adesão encontrada na literatura de 56,7% (observada no município de Viçosa<sup>16</sup>), com nível de significância de 5% e poder de amostra de 85%, seriam necessários 48 participantes. A pesquisa contou com 58 pré-termos.

### *Análise estatística*

Para análise descritiva, as variáveis quantitativas do estudo foram apresentadas em média, desvio-padrão, mediana, valores mínimos e máximos. Já as variáveis qualitativas foram descritas em valores absolutos e percentuais. Verificou-se a normalidade da distribuição de variáveis quantitativas pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Aquelas que apresentaram distribuição paramétrica foram apresentadas em média e desvio-padrão, enquanto as que apresentaram distribuição não-paramétrica foram apresentadas em medianas e valores mínimos e máximos. As frequências referiram-se ao total de respostas válidas, não sendo considerados os dados ausentes.

Verificou-se associação entre as variáveis desfechos “alta adesão” ou “baixa adesão” e as variáveis “anemia”, “deficiência de ferro”, “deficiência de zinco” e “deficiência de vitamina A” e os valores laboratoriais que as caracterizam, assim como entre as demais variáveis explicativas.

Para teste de comparações entre variáveis categóricas, as análises foram feitas pelos testes do qui-quadrado de *Pearson* ou exato de *Fisher*. Para comparar médias ou medianas de variáveis quantitativas utilizaram-se o teste t de *Student* ou *Mann-Whitney*.

Foram obtidos como medida de efeito as razões de prevalência (RP) pela regressão de Poisson. Foram incluídas nas análises de regressão as variáveis explicativas que apresentaram  $p < 0,20$  à análise bivariada. O modelo final contemplou as variáveis significantes no nível de 0,05.

Para as análises foram usados os programas estatísticos *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 20.0 e *Stata* 9.0.

### *Aspectos éticos*

A inclusão no estudo ocorreu mediante aceite dos pais ou responsáveis legais em participar do estudo, por meio de leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Este estudo está de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, em atenção à Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério de Saúde, Brasília, DF.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFV protocolo número 675.427/2014 e compreende tese de doutorado desenvolvida no Programa de Pós-graduação em Ciência da Nutrição do Departamento de Nutrição e Saúde da UFV.

## **Resultados**

No período de estudo, nasceram 91 pré-termos. Destes, 72,5% (n=66) compareceram ao CVV. Contudo, dois pré-termos não participaram do estudo (um por não concordância dos pais na participação e o outro por malformação congênita grave) e seis não completaram o acompanhamento, compreendendo 12,1% de taxa de perda da coorte. Assim, fizeram parte da coorte 58 pré-termos, perfazendo 63,7% dos nascimentos pré-termos no ano. Não houve diferenças entre as características perinatais e sociodemográficas do grupo que se manteve no estudo e do que abandonou a coorte (dados não apresentados em tabela).

As características perinatais e sociodemográficas dos pré-termos e suas famílias estão demonstradas nas Tabelas 1 e 2. Na primeira consulta ambulatorial, a média de IGC foi 41,7 semanas ( $\pm$  3,0 semanas). Observou-se que nenhum dos pré-termos estava em uso de zinco na primeira consulta ambulatorial, e que 35,3% estavam em uso de ferro e 42,2% em uso de polivitamínico. A taxa de adesão aos três suplementos (ferro, zinco e polivitamínico) foi de 65,5%. Como eventos adversos, foram observados náuseas, vômitos, desconforto abdominal e constipação intestinal com o uso do sulfato ferroso em 18,8%, resolvidos após substituição por outras formulações (ferro polimaltosato, quelato ou glicinato). Quanto ao polivitamínico, observaram-se náuseas e vômitos em 6,9%, também resolvidos após substituição por outra formulação de polivitamínico. Não foi observado nenhum evento adverso com o uso do suplemento de zinco. Deve ser ressaltado que a substituição da formulação respeitou a dose diária

recomendada dos micronutrientes. Esses dados estão apresentados na Tabela 3.

Observou-se que, no primeiro mês de IGC, os valores laboratoriais médios e medianos não se apresentaram diferentes entre os pré-termos que foram categorizados em alta ou baixa adesão (Tabela 4). Porém, aos seis meses de IGC, com exceção da vitamina A, as médias e medianas dos valores hematimétricos, ferritina e zinco foram significativamente menores (com exceção ao índice de anisocitose, com comportamento inverso) no grupo de baixa adesão quando comparadas ao grupo de alta adesão (Tabela 5).

No primeiro mês de IGC, as prevalências respectivas de anemia, deficiência de ferro, zinco e vitamina A foram de 36,7%, 25,7%, 33,3% e 24,4%. Aos seis meses de IGC a anemia acometeu 38,3% dos pré-termos, a deficiência de ferro 68,9%, a deficiência de zinco ocorreu em 36,4%, porém todos os pré-termos apresentaram níveis normais de vitamina A.

Observou-se que aos seis meses de IGC as prevalências de anemia e deficiência de zinco foram significativamente maiores no grupo de baixa adesão, com valores respectivos de 64,3% e 75%, e que a deficiência de ferro esteve presente em todos os pré-termos deste grupo. Pela regressão bivariada de Poisson, a baixa adesão aos suplementos se associou a chance 2,5 vezes maior de anemia (RP 2,52; IC 95% 1,04-6,07;  $p=0,04$ ) e a chance 3,1 vezes maior de deficiência de zinco (RP 3,12; IC 95% 1,25-7,74;  $p=0,014$ ) – dados não apresentados em tabela.

Além disso, deve ser ressaltado que, mesmo no grupo de alta adesão, as prevalências de anemia e deficiências de ferro e zinco foram relevantes, com valores respectivos de 27,3%, 57,6% e 21,9%.

As variáveis explicativas foram submetidas à análise bivariada para os desfechos alta e baixa adesão. Aquelas que apresentaram valor  $p<0,20$  foram incluídas no modelo de regressão de Poisson e estão demonstradas na Tabela 6. No modelo final, a baixa escolaridade se associou a chance 4,5 vezes maior de baixa adesão aos três suplementos preconizados para os pré-termos (RP 4,52; IC 95% 1,29-15,86;  $p=0,018$ ).

## **Discussão**

Observou-se que entre a população de pré-termos houve adesão inadequada à utilização dos suplementos de ferro, zinco e polivitamínico

preconizados pela Sociedade Brasileira de Pediatria<sup>14</sup>, visto que se esperava uma taxa de alta adesão à utilização dos mesmos igual ou superior a 75%. A adesão inadequada ocorreu apesar de nos primeiros seis meses de IGC os pré-termos terem sido acompanhados por equipe multiprofissional em centro de referência secundária, da disponibilização dos suplementos medicamentosos e de, em todas as consultas, as famílias terem recebido as orientações da equipe quanto à necessária suplementação e como fazê-la, além da conferência de sua utilização.

Embora seja preconizada a suplementação de zinco a partir das 36 semanas de IGC, nenhum pré-termo estava fazendo seu uso com 41 semanas, momento da primeira consulta ambulatorial. Para o suplemento de ferro, 35,3% dos pré-termos que chegaram à primeira consulta com pelo menos 30 dias de vida estavam em uso. O polivitamínico estava sendo utilizado por 42,2%. As suplementações, especialmente do zinco, demonstraram-se um fato negligenciado ou esquecido pelas mães e profissionais de saúde neste estudo, o que é descrito na literatura.<sup>16</sup>

Jin *et al.*,<sup>35</sup> em recente metanálise, comparam os efeitos da suplementação precoce de ferro (iniciada tão logo o pré-termo estivesse recebendo alimentação enteral até as três semanas de vida) com a tardia (de quatro semanas a 60 dias de vida), e concluem que o início precoce da suplementação se associa a menor decréscimo dos níveis de ferritina e hemoglobina de pré-termos, mas alertam quanto ao monitoramento para evitar sobrecarga de ferro e seus possíveis efeitos negativos.

As deficiências de micronutrientes se originam em um amplo contexto, cuja ocorrência é determinada não só pelos fatores biológicos, mas também pelas condições socioeconômicas e culturais vigentes.<sup>1, 2, 36</sup> Mesmo quando os suplementos são disponibilizados e as mães são orientadas pela equipe de saúde, muitas vezes não administram na dosagem correta e por tempo suficiente,<sup>15</sup> conforme observado em estudo realizado com lactentes do município de Viçosa,<sup>16</sup> no qual 56,7% apresentam alta adesão à utilização do ferro profilático. Neste mesmo estudo, atribui-se a baixa adesão à falta de reconhecimento do sulfato ferroso como forma de prevenção de anemia e à cultura do uso de medicamento para tratamento de alguma doença e não para profilaxia.<sup>16</sup>

Em nosso estudo, documentamos deficiências de micronutrientes entre os pré-termos já no início de seu acompanhamento ambulatorial, no primeiro mês de IGC, com prevalências respectivas de anemia, deficiência de ferro, zinco e vitamina A de 36,7%, 25,7%, 33,3% e 24,4%. Contudo, inicialmente não houve diferenças entre os dois grupos de pré-termos (posteriormente categorizados em alta ou baixa adesão). As reservas de micronutrientes de crianças prematuras são rapidamente depletadas nas primeiras semanas de vida pós-natal e o rápido crescimento de pré-termos se associa às maiores necessidades dos mesmos.<sup>8, 37-39</sup> Yamada et al.,<sup>40</sup> ao compararem neonatos pré-termos tardios com nascidos a termo observam menores níveis de hemoglobina e estoques de ferro com um mês de vida para os pré-termos, o que reforça a necessária suplementação de ferro para essa população. Fares et al.<sup>41</sup>, ao estudarem pré-termos de muito baixo peso, encontraram elevada incidência de deficiência de vitamina A ao nascimento, de 75,9%. Pré-termos, em seu primeiro mês de vida, apresentam imaturidade nos mecanismos de absorção das gorduras.<sup>42</sup> Além disso, há evidências da associação entre deficiências maternas de micronutrientes e a ocorrência destas em seus neonatos pré-termos.<sup>43-45</sup>

Ao final do estudo, aos seis meses de IGC, as prevalências respectivas de anemia e deficiências de ferro e zinco encontradas foram de 38,3%, 68,9% e 34,6%. Ferri et al.<sup>46</sup> reportam, em estudo brasileiro com pré-termos de muito baixo peso acompanhados em serviço de saúde de referência, taxas de anemia e deficiência de ferro respectivas de 26,5% e 48%. Para a hemoglobina existem valores de referência bem estabelecidos,<sup>1</sup> o que permite comparações entre os estudos, entretanto as maiores taxas de deficiência de ferro encontradas no presente estudo podem ser atribuídas ao diferente ponto de corte utilizado.<sup>29</sup>

A deficiência de zinco tem sido descrita em pré-termos menores de 34 semanas gestacionais em aleitamento materno, o que pode ser explicado pela incapacidade relativa do leite materno em suprir as necessidades de zinco do recém-nascido pré-termo. Dessa forma, é necessário o adequado acompanhamento e suplementação de crianças sob risco de deficiência de micronutrientes, como é o caso dos pré-termos.<sup>8, 37, 38</sup> Além de as deficiências de ferro e zinco apresentarem altas prevalências nos países em desenvolvimento,<sup>47, 48</sup> os pré-termos têm baixas reservas de micronutrientes,

logo estão sob risco de apresentar suas deficiências no período pós-natal se não receberem a suplementação.<sup>8,9</sup>

O presente estudo encontrou maior chance de desenvolvimento de anemia e deficiência de zinco entre os pré-termos que apresentaram baixa adesão aos suplementos, em 2,5 vezes e 3,1 vezes, respectivamente. A deficiência de ferro não foi submetida à análise bivariada pela regressão de Poisson devido à frequência zero em uma das caselas, mas deve-se ressaltar que, entre os pré-termos do grupo de baixa adesão, todos apresentaram deficiência de ferro.

Em relação aos eventos adversos gastrointestinais ao uso de sulfato ferroso e polivitamínico observados em nosso estudo, os mesmos foram substituídos por outros compostos e o problema foi solucionado. Assim, com base em nossos resultados, alertamos os profissionais de saúde quanto à necessidade de prescrição dos suplementos de micronutrientes recomendados e acompanhamento de sua adesão.

Além disso, mesmo no grupo de alta adesão à suplementação de micronutrientes, observamos prevalências relevantes de anemia e deficiências de ferro e zinco. São conhecidos fatores de risco para anemia a interrupção do aleitamento materno, a introdução precoce do leite de vaca e a introdução de alimentação complementar com baixo teor de ferro.<sup>46, 49</sup> Não foi nosso objetivo analisar os fatores associados à anemia e às carências de micronutrientes, mas destacamos que na primeira consulta 81% dos pré-termos estavam em aleitamento materno, que ao final do estudo 44,7% destes já estavam em alimentação artificial e também a observação da inadequação na dieta em 53,4% da população avaliada. Com base nessas considerações, sugerimos o desenvolvimento de estudos que analisem os fatores de risco para anemia e deficiências de ferro e zinco, e que considerem também a revisão das doses preconizadas para suplementação de micronutrientes.

A baixa escolaridade materna associou-se a maior chance de baixa adesão aos três suplementos em 4,5 vezes. Observou-se no estudo maior vulnerabilidade dos pré-termos e suas famílias, constatada pela baixa renda per capita e baixa escolaridade. Piores condições socioeconômicas e níveis de escolaridade já foram correlacionados à baixa adesão de suplementação em outros estudos e, além disso, as deficiências de micronutrientes são mais prevalentes entre as classes sociais mais vulneráveis, por estarem expostas a

mais fatores de risco.<sup>13, 50</sup> O fato de os pais não compreenderem a importância de uma doença ou do uso do medicamento constitui-se em obstáculo para a adesão ao mesmo.<sup>16, 51</sup> Para análise deste resultado deve-se considerar que todos os pré-termos do estudo tiveram o mesmo acesso ao atendimento multiprofissional, receberam os frascos dos suplementos, e que, independentemente das demais características perinatais e sociodemográficas analisadas, somente a baixa escolaridade materna se associou com a baixa adesão ao uso dos suplementos preconizados.

Sob essa ótica, destaca-se a necessidade dos profissionais de saúde trabalharem estratégias de educação em saúde voltadas para as mães de menor escolaridade, intensificando a prática de suplementação de ferro, zinco e polivitamínico aos pré-termos.<sup>14</sup> A capacitação, cooperação e motivação dos profissionais de saúde são fatores capazes de influenciar positivamente as mães de menor escolaridade, estas fundamentais no processo de adesão aos suplementos prescritos para seus filhos pré-termos.<sup>14, 17</sup> Com vistas à efetividade da intervenção, devem ser realizados o monitoramento e avaliação das estratégias adotadas.<sup>16, 21</sup>

Como limitações do estudo, apresentamos o tamanho amostral, que dificultou a análise de incidência e risco, permitindo somente avaliar prevalências, apesar de seu adequado poder. Como pontos fortes, destacamos: o desenho longitudinal, que permitiu observar os pré-termos durante um período de tempo e estudar o modo como a adesão à suplementação de micronutrientes influenciou nas prevalências de suas carências, e o pioneirismo ao avaliar a adesão à suplementação de micronutrientes preconizada pela Sociedade Brasileira de Pediatria e seu impacto nas prevalências de anemia e deficiências de ferro e zinco. Pretendemos, por meio do presente estudo, atuar como precursores do desenvolvimento de mais pesquisas com esse olhar.

## **Conclusão**

De todos os parâmetros estudados, o achado mais importante deste estudo foi que a baixa escolaridade materna se associou de forma independente com a baixa adesão de utilização de ferro, zinco e vitamina A em pré-termos, com impacto nas prevalências de anemia e deficiências de ferro e zinco aos seis meses de idade corrigida. Os profissionais de saúde devem

estabelecer estratégias que visem melhorar a prescrição dos suplementos e a adesão desta população vulnerável.

### **Potencial Conflito de Interesses**

Declaramos não haver conflito de interesses pertinentes.

### **Vinculação Acadêmica**

Este artigo é parte da tese de doutorado de Brunnella Alcantara Chagas de Freitas pela Universidade Federal de Viçosa – UFV.

**Tabela 1** – Características perinatais dos pré-termos e suas mães, Viçosa-MG, 2014 (n=58).

Variáveis	n (%)	Média ( $\pm$ DP)	Mediana (mín-máx)
Sexo			
Feminino	24 (41,4)	--	--
Masculino	34 (58,6)		
IG (semanas)	58 (100,0)	33,7 (2,8)	34,8 (25,4-36,5)
PN (g)	58 (100,0)	1998,6 (563,8)	2077,5 (730,0-3108,0)
IG			
<28 semanas	3 (5,2)	--	--
$\geq$ 28 e <32 semanas	8 (13,8)		
$\geq$ 32 semanas	47 (81,0)		
PN			
<1000g	3 (5,2)	--	--
1000-1499g	9 (15,5)		
1500-2499g	34 (58,6)		
$\geq$ 2500g	12 (20,7)		
RelaçãoPN/IG *			
AIG	43 (74,1)	--	--
PIG	12 (20,7)		
GIG	3 (5,2)		
Gemelaridade			
Sim	14 (24,1)	--	--
Não	44 (75,9)		
Internação em UTIN			
Sim	33 (57,9)	--	--
Não	24 (42,1)		
Duração internação (dias)	33 (56,9)	29,2 (27,8)	20,0 (4,0-135,0)
Transfusão de hemácias			
Sim	10 (17,5)	--	--
Não	47 (82,5)		
Tipo de parto			
Cesáreo	40 (69,0)	--	--
Vaginal	18 (31,0)		
Paridade	--	1,8 (1,0)	1,1 (1,0-6,0)
Número de consultas pré-natais	--	6,9 (2,2)	7,0 (3,0-13,0)

Os valores referem-se ao total de respostas válidas, não sendo considerados os dados ausentes. DP: desvio-padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo; IG: idade gestacional; PN: peso ao nascer; AIG: adequado para IG; PIG: pequeno para IG; GIG: grande para IG; UTIN: unidade de terapia intensiva neonatal. \*Curvas *Fenton* 2013<sup>33</sup>.

**Tabela 2** – Características sociodemográficas dos pré-termos e suas famílias, Viçosa-MG, 2014 (n=58).

<b>Variáveis</b>	<b>n (%)</b>	<b>Média (<math>\pm</math>DP)</b>	<b>Mediana (mín-máx)</b>
Renda familiar (em SM) *	54 (91,5)	2,1 (1,8)	1,8 (0,2 - 8,0)
Renda per capita (em SM) *	54 (91,5)	0,5 (0,5)	0,4 (0,02 -2,7)
Número de pessoas no domicílio	56 (94,9)	4,0 (2,0)	3,0 (1,0 - 11,0)
Idade materna	58 (100,0)	25,5 (6,7)	25,5 (12,0 - 44,0)
Idade paterna	58 (100,0)	27,8 (6,6)	27,0 (17,0 - 46,0)
Estado civil mãe			
Casada/união estável	44 (81,5)	---	---
Solteira/divorciada	10 (18,5)		
Escolaridade materna			
$\leq$ 8 anos	24 (42,1)	---	---
$>$ 8 anos	33 (57,9)		
Escolaridade paterna			
$\leq$ 8 anos	33 (60,0)	---	---
$>$ 8 anos	22 (40,0)		

Os valores referem-se ao total de respostas válidas, não sendo considerados os dados ausentes. DP: desvio-padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo; SM: salário mínimo (vigente em 2014 = R\$ 724,00).

**Tabela 3** – Caracterização alimentar e de suplementação medicamentosa de ferro, zinco e polivitamínico para os pré-termos em seus primeiros seis meses de idade corrigida. Viçosa-MG, 2014 (n=58).

Variáveis	n (%)	Média (±DP)	Mediana (mín- máx)
Alimentação na primeira consulta		--	--
AME	22 (37,9)		
AMC	25 (43,1)		
AA	11 (19,0)		
Aleitamento materno no fim do estudo		--	--
Sim	26 (55,3)		
Não	21 (44,7)		
Inadequação na dieta		--	--
Sim	31 (53,4)		
Não	27 (46,6)		
Estava em uso na primeira consulta			
Ferro *			
Sim	18 (35,3)	--	--
Não	33 (64,7)		
Polivitamínico **			
Sim	27 (42,2)		
Não	37 (57,8)		
Zinco ***			
Sim	--		
Não	58 (100,0)		
Idade de início			
Ferro (ICR)	58 (100,0)	1,3 (1,0)	1,1 (0,2-4,0)
Polivitamínico (ICR)	58 (100,0)	1,1 (3,0)	1,0 (0,1-4,0)
Zinco (IGC)	58 (100,0)	44,0 (7,0)	43,0 (36,1-56,0)
Adesão aos sais de ferro		--	--
Alta	40 (69,0)		
Baixa	18 (30,0)		
Adesão ao polivitamínico		--	--
Alta	39 (67,2)		
Baixa	19 (32,8)		
Adesão ao zinco		--	--
Alta	40 (69,0)		
Baixa	18 (31,0)		
Adesão aos três suplementos		--	--
Alta	38 (65,5)		
Baixa	20 (34,5)		
Intolerância ao sulfato ferroso ****		--	--
Sim	9 (18,8)		
Não	39 (81,2)		
Intolerância ao polivitamínico		--	--
Sim	4 (6,9)		
Não	54 (93,1)		

Os valores referem-se ao total de respostas válidas, não sendo considerados os dados ausentes. DP: desvio-padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo; AME: aleitamento materno exclusivo; AMC: aleitamento materno complementado; AA: alimentação artificial; AM: aleitamento materno; ICR: idade cronológica (meses); IGC: idade corrigida para a prematuridade (semanas). Inadequação na dieta: introdução do leite de vaca, iogurtes, diluição inadequada da fórmula, composição inadequada da papa principal, adição de farinhas ao leite, uso de chás. \*Considerados os pré-termos na primeira consulta com ICR  $\geq$  1 mês (dos 5 pré-termos que receberam transfusão de hemácias menos de 15 dias antes da alta da UTIN, 4 já estavam em uso de sais de ferro na primeira consulta). \*\*Considerados os pré-termos na

primeira consulta com ICR  $\geq 7$  dias. \*\*\*Considerados os pré-termos na primeira consulta com IGC  $\geq 36$  semanas. Considerou-se também como não uso de suplementação quando dose inferior à preconizada.\*\*\*\*10 pré-termos já estavam utilizando outro composto de ferro na primeira consulta e este foi mantido, logo não pôde ser avaliada a intolerância ao sulfato ferroso entre eles. Não houve intolerância ao zinco.

**Tabela 4** – Valores laboratoriais médios e medianos de pré-termos no primeiro mês de idade corrigida de acordo com a adesão ou não adesão à suplementação com ferro, polivitamínico e zinco. Viçosa-MG, 2014.

Variáveis	Alta adesão (n=38)			Baixa adesão (n=20)			Valor p
	n (%)	Média (±DP)	Med (mín-máx)	n (%)	Média (±DP)	Med (mín-máx)	
Hb	32 (84,2)	10,6 (1,5)	--	17 (85,0)	11,6 (3,2)	--	0,112*
Htc	32 (84,2)	--	30,6 (26,0-45,1)	17 (85,0)	--	30,2 (24,2-51,9)	0,702**
VCM	32 (84,2)	92,7 (8,5)	--	17 (85,0)	90,2 (13,5)	--	0,438*
HCM	32 (84,2)	30,7 (2,9)	--	17 (85,0)	29,3 (4,9)	--	0,236 *
CHCM	32 (84,2)	32,9 (0,6)	--	17 (85,0)	32,2 (1,3)	--	0,088 *
RDW	32 (84,2)	12,8 (1,1)	--	17 (85,0)	13,9 (2,1)	--	0,121 *
Ferritina	31 (81,6)	--	79,4 (16,9-435,0)	13 (65,0)	--	102,7 (30,9-186,5)	0,827 **
Zinco	29 (76,3)	64,6 (14,8)	--	13 (65,0)	65,1 (16,5)	--	0,918 *
Vitamina A	30 (78,9)	--	0,2 (0,1-0,3)	13 (65,0)	--	0,2 (0,1-0,3)	0,442 **
Anemia							
Sim	11 (34,4)	--	--	7 (41,2)	--	--	0,648 ***
Não	21 (65,6)	--	--	10 (58,8)	--	--	
Deficiência ferro							1,000****
Sim	4 (12,9)	--	--	1 (7,7)	--	--	
Não	27 (87,1)	--	--	12 (92,3)	--	--	
Deficiência zinco							0,417****
Sim	5 (16,7)	--	--	9 (75,0)	--	--	
Não	25 (83,3)	--	--	3 (25,0)	--	--	

Os valores referem-se ao total de respostas válidas, não sendo considerados os dados ausentes. Excluídos os casos com proteína-C reativa ultrasensível acima de 5mg/L. DP: desvio-padrão; med: mediana; mín: valor mínimo; máx: valor máximo; Hb: hemoglobina (g/dL); Htc: hematócrito (%); VCM: volume corpuscular médio (fL); HCM: Hb corpuscular média (pg); CHCM: concentração de Hb corpuscular média (g/dL); RDW: índice de anisocitose (%); ferritina (ng/mL); vitamina A (mg/L); zinco (µg/dL). \*Valor de p pelo teste t de Student. \*\*Valor de p pelo teste Mann-Whitney. \*\*\*Valor de p pelo teste do qui-quadrado de Pearson. \*\*\*\*Valor de p pelo teste exato de Fisher.

**Tabela 5** – Valores laboratoriais médios e medianos de pré-termos aos seis meses de idade corrigida de acordo com a adesão ou não adesão à suplementação com ferro, polivitamínico e zinco. Viçosa-MG, 2014.

Variáveis	Alta adesão (n=38)			Baixa adesão (n=20)			Valor p
	n (%)	Média (±DP)	Med (mín-máx)	n (%)	Média (±DP)	Med (mín-máx)	
Hb	33 (86,8)	11,6 (0,8)	--	14 (70,0)	10,4 (1,1)	--	<0,001 *
Htc	33 (86,8)	35,1 (2,3)	--	14 (70,0)	32,3 (2,9)	--	<0,001 *
VMC	33 (86,8)	79,1 (3,6)	--	14 (70,0)	72,6 (6,9)	--	0,004 *
HCM	33 (86,8)	26,3 (1,4)	--	14 (70,0)	23,5 (3,0)	--	0,005 *
CHCM	33 (86,8)	33,1 (0,7)	--	14 (70,0)	32,2 (1,4)	--	0,049 *
RDW	33 (86,8)	13,3 (1,1)	--	14 (70,0)	15,1 (2,1)	--	0,010 *
Ferritina	33 (86,8)	--	27,3 (3,9- 210,2)	12 (60,0)	--	12,6 (4,10- 28,3)	0,001 **
Zinco	32 (84,2)	84,9 (20,9)	--	12 (60,0)	62,8 (9,2)	--	0,001 *
Vitamina A	31 (81,6)	--	0,3 (0,2-0,8)	12 (60,0)	--	0,3 (0,2-0,4)	0,584 **
Anemia							
Sim	9 (27,3)	--	--	9 (64,3)	--	--	0,017 ***
Não	24 (72,7)	--	--	5 (35,7)	--	--	
Deficiência ferro							****
Sim	19 (57,6)	--	--	12 (100,0)	--	--	
Não	14 (42,4)	--	--	--	--	--	
Deficiência zinco							0,003 *****
Sim	7 (21,9)	--	--	9 (75,0)	--	--	
Não	25 (78,1)	--	--	3 (25,0)	--	--	

Os valores referem-se ao total de respostas válidas, não sendo considerados os dados ausentes. Considerados os casos em que houve adesão ao uso dos três suplementos. Excluídos os casos com proteína-C reativa ultrasensível acima de 5mg/L. DP: desvio-padrão; med: mediana; mín: valor mínimo; máx: valor máximo; Hb: hemoglobina (g/dL); Htc: hematócrito (%); VCM: volume corpuscular médio (fL); HCM: Hb corpuscular média (pg); CHCM: concentração de Hb corpuscular média (g/dL); RDW: índice de anisocitose (%); ferritina (ng/mL); vitamina A (mg/L); zinco (µg/dL). \*Valor de p pelo teste t de Student. \*\*Valor de p pelo teste Mann-Whitney. \*\*\*Valor de p pelo teste do qui-quadrado de Pearson. \*\*\*\*Não foi possível realizar o teste de associação devido à frequência zero.\*\*\*\*\*Valor de p pelo teste exato de Fisher.

**Tabela 6** - Análises bivariada e multivariada entre as variáveis incluídas no modelo para o desfecho adesão à suplementação de ferro, zinco e polivitamínico. Pré-termos, Viçosa-MG, 2014.

<b>Variáveis</b>	<b>Alta adesão (n=38)</b> n (%)	<b>Baixa adesão (n=20)</b> n (%)	<b>Valor p</b>	<b>RP bruta (IC95%)</b>	<b>Valor p ***</b>	<b>RP ajustada (IC 95%)</b>	<b>Valor p ***</b>
Escolaridade materna			0,002*		0,014		0,018
≤ 8 anos	12 (46,2)	14 (53,8)		4,04 (1,33-12,27)		4,52 (1,29-15,86)	
> 8 anos	26 (86,7)	4 (13,3)		1,00		1,00	
Escolaridade paterna			0,004*		0,030		--
≤ 8 anos	18 (56,2)	14 (43,8)		9,41 (1,25-70,97)		--	
> 8 anos	19 (95,0)	1 (5,0)		1,00			
Estado civil			0,062*		0,102		--
Solteira/divorciada	4 (40,0)	6 (60,0)		2,29 (0,85-6,19)		--	
Casada/união estável	31 (73,8)	11 (26,2)		1,00			
Renda familiar < 2SM	15 (55,6)	12 (44,4)	0,148**	2,00 (0,75-5,33)	0,166	--	--
≥ 2SM	21 (77,8)	6 (22,2)		1,00			
Inadequação na dieta			0,009**	3,22 (1,08-9,65)	0,036	--	--
Sim	15 (48,4)	16 (51,6)		1,00			
Não	22 (81,5)	5 (18,5)					

RP: razão de prevalência; IC 95%: intervalo de confiança de 95%. \*Teste exato de Fisher. \*\*Teste do qui-quadrado de Pearson. \*\*\*Regressão de Poisson.

## Referências

1. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 2011(WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) Available from: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin>, accessed: 2014, jul
2. Leal LP, Osório MM. Fatores associados à ocorrência de anemia em crianças menores de seis anos: uma revisão sistemática dos estudos populacionais. Rev Bras Saúde Matern Infant 2010;10(4):417-39.
3. Chopard MRT, Magalhães M, Bruniera P. Deficiência de ferro no feto e no recém-nascido. Rev Bras Hematol Hemoter 2010;32(Suppl 2):32-7.
4. World Health Organization. WHO Global Database on Vitamin A Deficiency. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995–2005 2009: Available from: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf), accessed: 2014 sep 08
5. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? Pediatrics 2001 Feb;107(2):270-3.
6. International Zinc Nutrition Consultative Group. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. Food Nutr Bull 2004;25(suppl 2):S94-204.
7. Mactier H, Weaver LT. Vitamin A and preterm infants: what we know, what we don't know, and what we need to know. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005 Mar;90(2):F103-8.
8. Shah MD, Shah SR. Nutrient deficiencies in the premature infant. Pediatr Clin North Am 2009 Oct;56(5):1069-83.
9. Trindade CE. [Minerals in the nutrition of extremely low birth weight infants]. J Pediatr (Rio J) 2005 Mar;81(1 Suppl):S43-51.
10. Tudehope DI. Human Milk and the Nutritional Needs of Preterm Infants. J Pediatr 2013;162:S17-25.
11. Schanler RJ. Post-discharge nutrition for the preterm infant. Acta Paediatr Suppl 2005;94(449):68-73.
12. Méio MDBB, Magluta C, Mello RR, Moreira MEL. Análise situacional do atendimento ambulatorial prestado a recém-nascidos egressos das unidades de terapia intensiva neonatais no Estado do Rio de Janeiro. Cien Saude Colet 2005;10(2):299-307.

13. Melo AM, Kassar SB, Lira PI, Coutinho SB, Eickmann SH, MC L. Characteristics and factors associated with health care in children younger than 1 year with very low birth weight. *J Pediatr (Rio J)* 2013;89:75-82.
14. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Neonatologia, editor. *Seguimento Ambulatorial do Prematuro de Risco*. 1 ed. Rio de Janeiro: SBP; 2012.
15. Panamá. Ministerio de Salud (MS). Dirección General de Salud. Departamento de Nutrición. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF). Organización Panamericana de la Salud. *Situación de deficiencia de hierro y anemia*. Panamá: MS; 2006.
16. Azeredo CM, Cotta RMM, Silva LS, Franceschini SCC, Sant'Ana LFR, Lamounier JA. A problemática da adesão na prevenção da anemia ferropriva e suplementação com sais de ferro no município de Viçosa (MG). *Ciência & Saúde Coletiva* 2013;18:827-36.
17. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005 Aug 4;353(5):487-97.
18. The American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Method for Estimating Due Date. [página na Internet]: Committee on Obstetric Practice; American Institute of Ultrasound in Medicine; Society for Maternal-Fetal Medicine; [cited de 2015 04 de junho]; Available from: <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Method-for-Estimating-Due-Date>.
19. Rao R, Georgieff MK. Iron Therapy for Preterm Infants. *Clin Perinatol* 2009;36(1):27-42.
20. World Health Organization (WHO). *Adherence to long-term therapies. Evidence for action*. Geneva: WHO; 2003.
21. Cotta RM, Azeredo CM, Silva LS, Franceschini SC, Sant'ana LF, Ribeiro RL. Implantação e impacto do Programa Nacional de Suplementação de Ferro no município de Viçosa – MG. *Cien Saude Colet* 2011 Oct;16(10):4011-22.
22. Duque X, Flores-Hernandez S, Flores-Huerta S, Mendez-Ramirez I, Munoz S, Turnbull B, Martinez-Andrade G, Ramos RI, Gonzalez-Unzaga M, Mendoza ME, Martinez H. Prevalence of anemia and deficiency of iron, folic acid, and zinc in children younger than 2 years of age who use the health services provided by the Mexican Social Security Institute. *BMC Public Health* 2007;7:345.
23. WHO. Serum retinol concentrations for determining the prevalence of vitamin A deficiency in populations. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*, 2011, (WHO/NMH/NHD/MNM/11.3): Available from: <http://www.who.int/vmnis/indicators/retinol.pdf>, accessed: 2014, jul

24. Brault-Dubuc M, Nadeau M, Dickie J. Iron status of French-Canadian children: a three year follow-up study. *Hum Nutr Appl Nutr* 1983 Jun;37 A(3):210-21.
25. Silva D, Loggetto S. Interpretação do hemograma na criança e no adolescente. In: Sociedade Brasileira de Pediatria, Oliveira Filho EA, Nobrega M, editors. PROPED Programa de Atualização em Terapêutica Pediátrica: Ciclo 1. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2014. p. 35-72. (Sistema de Educação Continuada à Distância, v.1).
26. Barone M. Appendix A: Laboratory Values. In: McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis C, Jones MD Jr, editors. *Oski's Pediatrics: Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 2627-9.
27. Nathan DG, Orkin HS, Ginsburg D, Look AT. *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2003.
28. Avery GB, MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD. *Avery's neonatology: pathophysiology & management of the newborn*: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
29. WHO. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.2): Available from: [http://www.who.int/vmnis/indicators/serum\\_ferritin\\_](http://www.who.int/vmnis/indicators/serum_ferritin_), accessed: 2014, jul
30. Schneider JM, Fujii ML, Lamp CL, Lonnerdal B, Zidenberg-Cherr S. The prevalence of low serum zinc and copper levels and dietary habits associated with serum zinc and copper in 12- to 36-month-old children from low-income families at risk for iron deficiency. *J Am Diet Assoc* 2007 Nov;107(11):1924-9.
31. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). [cited 2014 18/10]; Available from: <http://www.ibge.gov.br>.
32. IOM. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*: Institute of Medicine. National Academy of Sciences; 2007. Available from: <http://www.nap.edu/catalog/11622.html>.
33. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013;13:59.
34. World Health Organization. *Indicators for assessing infant and young child feeding practices: conclusions of a consensus meeting held 6-8 November 2007 in Washington D.C., USA* 2008.
35. Jin HX, Wang RS, Chen SJ, Wang AP, Liu XY. Early and late Iron supplementation for low birth weight infants: a meta-analysis. *Ital J Pediatr* 2015;41:16.
36. Osorio MM. Fatores determinantes da anemia em crianças. *J Pediatr (Rio J)* 2002 Jul-Aug;78(4):269-78.
37. Aggett PJ. Trace elements of the micropremie. *Clin Perinatol* 2000 Mar;27(1):119-29, vi.

38. Rao R, Georgieff MK. Iron in fetal and neonatal nutrition. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007 Feb;12(1):54-63.
39. Finch CW. Review of trace mineral requirements for preterm infants: what are the current recommendations for clinical practice? *Nutr Clin Pract* 2015 Feb;30(1):44-58.
40. Yamada RT, Leone CR. Hematological and iron content evolution in exclusively breastfed late-preterm newborns. *Clinics (Sao Paulo)* 2014;69(12):792-8.
41. Fares S, Feki M, Khouaja-Mokrani C, Sethom MM, Jebnoun S, Kaabachi N. Nutritional practice effectiveness to achieve adequate plasma vitamin A, E and D during the early postnatal life in Tunisian very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014 Sep 10:1-5.
42. Koletzko B, Poindexter B, Uauy R. *Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines*. World Rev Nutr Diet. Basel: Karger; 2014.
43. Jyotsna S, Amit A, Kumar A. Study of serum zinc in low birth weight neonates and its relation with maternal zinc. *J Clin Diagn Res* 2015 Jan;9(1):SC01-3.
44. Jaime-Perez JC, Garcia-Arellano G, Mendez-Ramirez N, Gonzalez-Llano O, Gomez-Almaguer D. Evaluation of hemoglobin performance in the assessment of iron stores in feto-maternal pairs in a high-risk population: receiver operating characteristic curve analysis. *Rev bras hematol hemoter* 2015 May-Jun;37(3):178-83.
45. Morton SB, Saraf R, Bandara DK, Bartholomew K, Gilchrist CA, Atatoa Carr PE, Baylis L, Wall CR, Blacklock HA, Tebbutt M, Grant CC. Maternal and perinatal predictors of newborn iron status. *N Z Med J* 2014 Sep 12;127(1402):62-77.
46. Ferri C, Procianoy RS, Silveira RC. Prevalence and Risk Factors for Iron-Deficiency Anemia in Very-Low-Birth-Weight Preterm Infants at 1 Year of Corrected Age. *Journal of Tropical Pediatrics* 2014 February 1, 2014;60(1):53-60.
47. Pedraza DF. Evidências do impacto da suplementação múltipla com micronutrientes no crescimento de pré-escolares: revisão sistemática. *Rev Bras Saúde Matern Infant* 2014;14(1):17-37.
48. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, de Onis M, Ezzati M, Mathers C, Rivera J. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *The Lancet* 2008;371(9608):243-60.
49. Uijterschout L, Domellof M, Abbink M, Berglund SK, van Veen I, Vos P, Rovekamp L, Boersma B, Hudig C, Vos R, van Goudoever JB, Brus F. Iron deficiency in the first 6 months of age in infants born between 32 and 37 weeks of gestational age. *Eur J Clin Nutr* 2015 May;69(5):598-602.
50. Domellof M, Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Fewtrell M, Hojsak I, Mihatsch W, Molgaard C, Shamir R, Turck D, van Goudoever J. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014 Jan;58(1):119-29.

51. Capanema FD, Lamounier JA, Norton RC, Jácome AAA, Rodrigues DA, Coutinho RL, Tonidandel WC. Anemia Ferropriva na infância: novas estratégias de prevenção, intervenção e tratamento. Rev Med Minas Gerais 2003;13(4 Supl. 2):30-4.

## 9. CONCLUSÕES GERAIS

A restrição de crescimento extrauterino foi fato preocupante entre prematuros de todas as idades gestacionais e associou-se ao nascimento pequeno para a idade gestacional e ao maior tempo sem dieta enteral. Contudo, sua gênese é multifatorial e ainda se desconhecem as interações dos diversos fatores envolvidos. A difusão de informações e a implementação de boas práticas assistenciais visando melhorar a oferta nutricional e individualizadas para os pequenos para a idade gestacional pode minimizar o problema.

A duração mediana do aleitamento materno entre os prematuros encontrou-se aquém do preconizado e sua interrupção se associou à idade gestacional inferior a 32 semanas e ao fato de não estar mais em aleitamento materno exclusivo na primeira consulta ambulatorial. Quando essas duas variáveis se associaram, potencializou-se sua interferência negativa na duração mediana do aleitamento materno. É necessária a adoção de estratégias que visem estabelecer e aumentar a duração do aleitamento materno exclusivo, especialmente entre os prematuros com idade gestacional inferior a 32 semanas.

A baixa escolaridade materna se associou de forma independente com a baixa adesão de utilização de ferro, zinco e vitamina A em prematuros, com impacto nas prevalências de anemia e deficiência de ferro e zinco aos seis meses de idade corrigida. Porém, mesmo no grupo de alta adesão à suplementação de micronutrientes observamos prevalências relevantes de anemia e deficiências de ferro e zinco. Assim, sugerimos o desenvolvimento de estratégias para melhorar a adesão aos suplementos, de estudos que analisem os fatores de risco para anemia e deficiências de ferro e zinco em prematuros, e que considerem também a revisão das doses preconizadas para suplementação de micronutrientes.

A partir dos nossos resultados, sugerimos o desenvolvimento de mais pesquisas envolvendo também os prematuros nascidos com mais de 34 semanas gestacionais, que compreendem a maior parte dos nascimentos antes das 37 semanas e do mesmo modo se encontram sujeitos aos riscos relacionados à prematuridade.

Como limitações da pesquisa, podemos citar: a característica retrospectiva do primeiro e segundo artigos, obtidos a partir de dados de prontuários do serviço e passíveis de vieses de informações, apesar de seu modelo semiestruturado ter possibilitado melhor qualidade das informações; as modificações do tamanho amostral ao longo do tempo, que foram minimizadas pelo desenho metodológico apropriado de cada artigo, e; o tamanho amostral do terceiro artigo que, apesar de



seu adequado poder de estudo, não permitiu análise de incidência e risco, mas sim análise de prevalência.

Como pontos fortes, destacamos que existem poucos estudos com crianças prematuras brasileiras analisando os aspectos restrição do crescimento extrauterino e aleitamento materno. Além disso, o desenho de coorte prospectiva do terceiro artigo, que permitiu observar os prematuros durante um período de tempo e estudar o modo como a adesão à suplementação de micronutrientes influenciou nas prevalências de suas carências, foi pioneiro ao avaliar a adesão à suplementação de micronutrientes preconizada pela Sociedade Brasileira de Pediatria e seu impacto nas prevalências de anemia e deficiências de ferro, zinco e vitamina A.

Esta pesquisa é relevante para o município de Viçosa e região, para o processo de formação de recursos humanos em saúde e para a comunidade científica. Os dados podem subsidiar políticas públicas de assistência aos prematuros e fomentar saberes no processo de ensino-aprendizagem de alunos de graduação e residência médica nos campos representados pelo Hospital São Sebastião e Centro Viva Vida de Referência Secundária Viçosa e Região de Saúde. Além disso, pretendemos atuar como precursores do desenvolvimento de mais pesquisas com esse olhar.

## 10. ANEXOS

### 10.1. ANEXO A - Aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa

 <b>CEP</b> Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos Universidade Federal de Viçosa	<b>UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA - UFV</b>	
<b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b>		
<b>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</b>		
<b>Título da Pesquisa:</b> Avaliação da suplementação de ferro recomendada pela Sociedade Brasileira de Pediatria em crianças prematuras aos seis meses de idade corrigida		
<b>Pesquisador:</b> Sylvia do Carmo Castro Franceschini		
<b>Área Temática:</b>		
<b>Versão:</b>		
<b>CAAE:</b> 30695313.0.0000.5153		
<b>Instituição Proponente:</b> Departamento de Nutrição e Saúde		
<b>Patrocinador Principal:</b> CNPQ		
<b>DADOS DO PARECER</b>		
<b>Número do Parecer:</b> 675.427		
<b>Data da Relatoria:</b> 03/06/2014		
<b>Apresentação do Projeto:</b>		
Estudo de coorte para avaliação de crianças prematuras, nascidas no município de Viçosa, no Hospital São Sebastião (HSS), no período de primeiro de janeiro de 2014 a 31 de dezembro de 2014, e que serão acompanhadas no Centro Viva Vida de Referência Secundária da Microrregião Viçosa (CVV), em seus primeiros seis meses de idade corrigida para a prematuridade com o objetivo de avaliar a suplementação de ferro recomendada pela Sociedade Brasileira de Pediatria na incidência de deficiência de ferro e anemia em crianças prematuras aos seis meses de idade corrigida.		
<b>Objetivo da Pesquisa:</b>		
Avaliar a suplementação de ferro recomendada pela Sociedade Brasileira de Pediatria na incidência de deficiência de ferro e anemia em crianças prematuras aos seis meses de idade corrigida; Verificar a incidência de deficiência de ferro e anemia em prematuros aos seis meses de idade corrigida; Analisar os fatores associados à deficiência de ferro, anemia e estado nutricional de crianças nascidas prematuras aos seis meses de idade corrigida; Avaliar o impacto da suplementação de ferro, polivitamínico e zinco na incidência da deficiência de ferro e anemia em prematuros aos seis meses de idade corrigida; Avaliar o impacto da		
<b>Endereço:</b> Universidade Federal de Viçosa, prédio Arthur Bernardes, piso inferior. <b>Bairro:</b> campus Viçosa <b>CEP:</b> 36.570-000 <b>UF:</b> MG <b>Município:</b> VIÇOSA <b>Telefone:</b> (31)3899-2492 <b>Fax:</b> (31)3899-2492 <b>E-mail:</b> cep@ufv.br		

Continuação do Protocolo: 075.427

suplementação de ferro, polivitamínico e de zinco nas medidas antropométricas de prematuros aos seis meses de idade corrigida; Avaliar a adesão dos prematuros à suplementação de ferro, polivitamínico e zinco.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os pesquisadores apontam os seguintes riscos e benefícios:

**Riscos:**

É possível que ocorram os seguintes desconfortos ou riscos: no momento da coleta de sangue poderá haver alguma dor decorrente da punção da

pele; complicações de coleta de sangue rotineira são raras e geralmente de pequeno porte; se houver pequena perda de sangue da veia no local da

punção geralmente há um pequeno desconforto que desaparece em poucos dias.

**Benefícios:**

Como benefícios da pesquisa, espera-se detectar precocemente os problemas de saúde associados à prematuridade, permitindo seu diagnóstico,

acompanhamento, prevenção e tratamento adequados e visando melhorias na qualidade de vida das crianças.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A suplementação de ferro recomendada pela Sociedade Brasileira de Pediatria reduz a incidência de deficiência de ferro e anemia em crianças prematuras aos seis meses de idade corrigida. A pesquisa visa avaliar o impacto dessas novas recomendações. As informações para a pesquisa serão obtidas por consultas (anamnese e exame físico) e registradas no prontuário do paciente (questionário semi-estruturado). Serão obtidos também dados secundários a partir do relatório de alta e/ou do prontuário hospitalar.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Devidamente apresentados

**Recomendações:**

Quando da coleta de dados, o TCLE deve ser elaborado em duas vidas, rubricadas em todas as suas páginas e assinadas, ao seu término, pelo convidado a participar da pesquisa, ou por ser representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou pela(s) pessoa(s) por ele delegada(s), devendo as páginas de assinaturas estar na mesma folha. Para a submissão, não é

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, prédio Arthur Bernardes, piso inferior  
Bairro: campus Viçosa CEP: 36 570-000  
UF: MG Município: VIÇOSA  
Telefone: (31)3609-2402 Fax: (31)3609-2402 E-mail: cep@ufv.br

Continuação do Parecer: 675.427

necessária a assinatura do TCLE.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Ao término da pesquisa é necessária a apresentação do Relatório Final e após a aprovação desse, deve ser encaminhado o Comunicado de Término dos Estudos.

Projeto analisado durante a 4ª reunião de 2014, realizada no dia 12/05/2014.

VICOSA, 05 de Junho de 2014.

---

Assinado por:  
Neuza Maria da Silva  
(Coordenador)

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, prédio Arthur Bernardes, piso inferior  
Bairro: campus Viçosa CEP: 36.570-000  
UF: MG Município: VICOSA  
Telefone: (31)3899-2402 Fax: (31)3899-2402 E-mail: cep@ufv.br

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Crescimento, desenvolvimento e morbidades de lactentes e pré-escolares pré-termo ou com baixo peso ao nascimento

**Pesquisador:** Brunella Alcântara Chagas de Freitas

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 19676613.5.0000.5153

**Instituição Proponente:** Departamento de Medicina e Enfermagem

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio  
Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 441.655

**Data da Relatoria:** 31/10/2013

**Apresentação do Projeto:**

Este estudo tem como objetivo descrever e analisar o crescimento, desenvolvimento e morbidades em lactentes e pré-escolares nascidos pré-termo.

**Objetivo da Pesquisa:**

O pesquisador informa os seguintes objetivos: Geral: Descrever e analisar o crescimento, desenvolvimento e morbidades em lactentes e pré-escolares nascidos pré-termo e/ou com baixo peso. Específicos: Avaliar e analisar o crescimento e estado nutricional de lactentes e pré-escolares pré-termo e/ou com baixo peso; Avaliar e analisar o

desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) de lactentes e pré-escolares pré-termo e/ou com baixo peso; Avaliar e analisar a incidência de morbidades em lactentes e pré-escolares pré-termo e/ou com baixo peso, tais como internações hospitalares, anemia, deficiência de ferro, vitaminas e micronutrientes, doenças respiratórias, alterações visuais e auditivas.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

O pesquisador assume e os descreve da seguinte forma: "No momento da coleta de sangue

Continuação do Parecer: 441.855

poderá haver alguma dor decorrente da punção da pele. Complicações de coleta de sangue rotineira são raras e geralmente de pequeno porte. De houver pequena perda de sangue da veia no local da punção geralmente há um pequeno desconforto que desaparece em poucos dias”.

**Benefícios:**

Os benefícios esperados para o indivíduo são a detecção precoce de problemas de saúde associados à prematuridade ou ao baixo peso ao nascimento, permitindo seu diagnóstico, acompanhamento, prevenção, tratamento e reabilitação adequados, com conseqüente melhoria na qualidade de vida das crianças. Os benefícios coletivos esperados são maiores conhecimentos sobre a evolução de crianças nascidas prematuramente e/ou com baixo peso, que permitirão o estabelecimento de ações de saúde em todos os níveis de atenção, por meio da promoção prevenção, tratamento e reabilitação, visando melhorias em sua qualidade de vida.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O pesquisador atendeu todas as pendências apontadas em parecer anterior.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos de apresentação obrigatória atende às exigências legais. Em relação ao TCLE houve indicação da Resolução 196/96, todavia essa já foi revogada pela Resolução 466 de 2012.

**Recomendações:**

Quando da aplicação do TCLE aos participantes da pesquisa, favor substituir a menção a Resolução CNS 196/96 por Resolução CNS 466/2012 uma vez que aquela encontra-se revogada.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Aprovação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Ao término da pesquisa é necessária a apresentação do Relatório Final e após a aprovação desse, deve ser encaminhado o Comunicado de Término dos Estudos.

Projeto analisado durante a 7ª reunião de 2013.

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, prédio Arthur Bernardes, piso inferior  
Bairro: campi Viçosa CEP: 36.570-000  
UF: MG Município: VICOSA  
Telefone: (31)3699-2402 Fax: (31)3699-2402 E-mail: cep@ufv.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
VIÇOSA - UFV



Continuação do Protocolo: 441.055

VICOSA, 31 de Outubro de 2013

---

Assinado por:  
Patrícia Aurélio Del Nero  
(Coordenador)

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, prédio Arthur Bernardes, piso inferior  
Bairro: camp. Viçosa CEP: 36.570-000  
UF: MG Município: VICOSA  
Telefone: (31)3609-2402 Fax: (31)3609-2402 E-mail: cep@ufv.br

Página 02 de 03

## 10.2. ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Sylvia do Carmo Castro Franceschini, responsável pela pesquisa "Avaliação da suplementação de ferro recomendada pela Sociedade Brasileira de Pediatria em crianças prematuras aos seis meses de idade corrigida" estou fazendo um convite para você, \_\_\_\_\_,

\_\_\_\_\_ como representante legal, participar com seu(sua) filho(a) \_\_\_\_\_

como voluntário(a) deste estudo. Esta pesquisa pretende acompanhar crianças nascidas prematuras em seus primeiros seis meses de idade corrigida e avaliar seu crescimento e risco de deficiências nutricionais. Como benefícios da pesquisa, espera-se a detecção precoce de problemas de saúde associados à prematuridade, permitindo seu diagnóstico, acompanhamento, prevenção e tratamento adequados e visando melhorias na qualidade de vida das crianças. É possível que ocorram os seguintes desconfortos ou riscos: no momento da coleta de sangue poderá haver alguma dor decorrente da punção da pele; complicações da coleta de sangue rotineira são raras e geralmente de pequeno porte; se houver pequena perda de sangue da veia no local da punção geralmente há um pequeno desconforto que desaparece em poucos dias. A participação voluntária de seu(sua) filho(a) será por meio de consultas periódicas, nas quais serão realizados: entrevista e exame clínico; avaliação do crescimento e desenvolvimento; orientação alimentar; detecção, orientação de prevenção e tratamento de doenças, quando necessário. Serão realizados exames de sangue para avaliação de anemia e deficiências de vitaminas e minerais. Durante todo o período da pesquisa você tem o direito de tirar qualquer dúvida ou pedir qualquer outro esclarecimento, bastando para isso entrar em contato com algum dos pesquisadores. Em caso de algum problema relacionado com a pesquisa você terá direito à assistência gratuita necessária. Você tem garantido o direito de não aceitar participar ou de retirar sua permissão, a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo ou retaliação pela sua decisão. As informações desta pesquisa serão confidenciais, e serão divulgadas apenas dados gerais em eventos ou publicações científicas; não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação. Serão utilizadas imagens se de sua autorização. Os exames complementares e o material biológico coletado serão utilizados para a pesquisa. Gastos necessários para a sua participação na pesquisa serão assumidos pelos pesquisadores. Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial.

Declaro que fiz a leitura (ou a escuta da leitura) deste termo:

Viçosa - MG \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do voluntário ou de seu representante legal

Assinatura do Pesquisador Responsável:



\_\_\_\_\_  
Profa. Sylvia do Carmo Castro Franceschini

Departamento de Nutrição e Saúde – Universidade Federal de Viçosa (DNS/UFV) – Tel: (31) 3899-3178

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, Universidade Federal de Viçosa (CEP/UFV) – Tel: (31) 3899-2492

UFV Campus de Viçosa: Avenida Peter Henry Rolfs, s/n – Campus Universitário – Viçosa/MG – CEP: 36570-500 – Tel.: (31) 3899-2200

Este documento será assinado em duas vias, ficando uma em poder do responsável pela assinatura.

## AUTORIZAÇÃO PARA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

Este documento será assinado em duas vias, ficando uma em poder do participante do estudo.

Eu \_\_\_\_\_  
(representante legal do voluntário), autorizo \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ (nome completo do voluntário), a participar do projeto de pesquisa "Avaliação da suplementação de ferro recomendada pela Sociedade Brasileira de Pediatria em crianças prematuras aos seis meses de idade corrigida".

Declaro que, após a leitura (ou a escuta da leitura) do termo de consentimento livre e esclarecido, o que se comprova pela minha assinatura na folha do termo, e ter tido a oportunidade de conversar com o pesquisador responsável, para esclarecer todas as dúvidas, estou suficientemente informado, ficando claro para mim que a participação de meu filho(a) é voluntária e que posso retirar este consentimento a qualquer momento sem penalidades ou perda de qualquer benefício. Estou ciente dos objetivos da pesquisa, dos procedimentos aos quais meu filho(a) será submetido, dos possíveis danos ou riscos deles provenientes e da garantia de confidencialidade e esclarecimentos sempre que desejar. Diante do exposto expresso minha concordância de espontânea vontade em participar deste estudo.

Fui informado e esclarecido sobre a base legal deste documento, o qual foi preparado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, em atenção à Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério de Saúde, Brasília, DF.

Viçosa - MG, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do voluntário ou de seu representante legal

\_\_\_\_\_  
Assinatura de uma testemunha

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste voluntário (ou de seu representante legal) para a participação neste estudo.

Assinatura do Pesquisador Responsável:



Prof. Sulyia do Carmo Castro Françeschini  
Departamento de Nutrição e Saúde – Universidade Federal de Viçosa (DNS/UFV) - Tel. (31) 3899-3178

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, Universidade Federal de Viçosa (CEP/UFV) – Tel: (31) 3899-2492

UFV Campus de Viçosa: Avenida Peter Henry Rolfs, s/n – Campus Universitário – Viçosa/MG – CEP: 36570-900 – Tel.: (31) 3896-2200

**10.3. ANEXO C – Tabela de análise comparativa entre características dos prematuros que participaram da coorte e que a abandonaram. Viçosa-MG, 2014.**

Variáveis	Grupo que se manteve na coorte (n=58)			Grupo que abandonou a coorte (n=6)			Valor p
	n (%)	Méd+DP	Med (mín-máx)	n (%)	Méd+DP	Med (mín-máx)	
IG (semanas)	58 (100)		34,8 (25,4-36,5)	6 (100)		34,3 (29,3-36,0)	0,779
PN (g)	58 (100)	1985,8±580,3		6 (100)	2020,0±726,4		0,915
Idade materna	103 (100)	25,7±6,3		38 (90,4)	27,5±7,9		0,237
Idade paterna	90 (87,3)	28,4±7,7		35 (83,3)	31,1±9,8		0,129
Nascer PIG							1,000
Sim	12 (92,3)			1 (7,7)			
Não	46 (90,2)			5 (9,8)			
Tipo de parto							
Cesáreo	40 (87,0)			6 (13,0)			
Vaginal	18 (100,0)			--			
Sexo							0,388
Masculino	32 (86,5)			5 (13,5)			
Feminino	26 (96,3)			1 (3,7)			
Internação em UTIN							1,000
Sim	33 (89,2)			4 (10,8)			
Não	24 (92,3)			2 (7,7)			
Renda familiar							0,671
< 2 SM	27 (93,1)			2 (6,9)			
≥2 SM	26 (86,7)			4 (13,3)			
Escolaridade materna							0,689
≤fundamental	25 (92,6)			2 (7,4)			
>fundamental	31 (88,6)			4 (11,4)			
Escolaridade paterna							0,666
≤fundamental	34 (91,9)			3 (8,1)			
>fundamental	20 (87,0)			3 (13,0)			
Estado civil materno							
Casada/união estável	42 (87,5)			6 (12,5)			
Solteira/divorciada	10 (100,0)			--			

Méd: média; DP: desvio-padrão; Med: mediana; mín: valor mínimo; máx: valor máximo; IG: idade gestacional; PN: peso ao nascer; PIG: pequeno para a IG; UTIN: unidade de terapia intensiva neonatal; SM: salário-mínimo. Variáveis contínuas: resultados descritos em média e desvio-padrão (valor de p segundo Teste-t de Student). Variáveis categóricas: resultados em valores absolutos e frequências (valor de p segundo teste do Qui-quadrado de Pearson). A tabela refere-se ao terceiro artigo da tese.