



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**Crescimento e composição corporal de recém-nascidos menores
que 32 semanas ou 1500g: estudo de coorte**

Letícia Duarte Villela

**Rio de Janeiro
Abril de 2017**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**Crescimento e composição corporal de recém-nascidos menores
que 32 semanas ou 1500g: estudo de coorte**

Letícia Duarte Villela

Tese apresentada à Pós-graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientadora: Maria Elisabeth Lopes Moreira

Co-orientador: Saint Clair dos Santos Gomes Junior

**Rio de Janeiro
Abril de 2017**

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Villela, Leticia Duarte .

Crescimento e composição corporal de recém-nascidos menores que 32 semanas ou 1500g: estudo de coorte / Leticia Duarte Villela. - Rio de Janeiro, 2017.

147 f.; il.

Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2017.

Orientadora: Maria Elisabeth Lopes Moreira .

Co-orientador: Saint Clair dos Santos Gomes Junior.

Inclui Bibliografias.

1. Composição Corporal. 2. Crescimento. 3. Recém-Nascido Prematuro. I. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Biblioteca da Saúde da Mulher e Criança/ICICT/IFF com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

Dedico este estudo aos meus queridos pais que sempre estiveram ao meu lado e me ensinaram a lutar pelos meus ideais. Gostaria de agradecer todas as palavras, os ensinamentos de vida, o incentivo à minha profissão e o cuidado e amor com a Larissa e com o Gabriel. Meu obrigada hoje e sempre!

AGRADECIMENTO

À minha família que é a base e o início de tudo: meus pais, Eduardo, Larissa, Gabriel, Fernanda e Carolina;

À minha querida orientadora: minha amiga e grande incentivadora;

Aos meus amigos, em especial a Dalva, a Vânia e o Saint Clair, por estarem ao meu lado em todos os momentos deste estudo;

Às minhas amigas Sylvia, Andrea, Fernanda, Graça e Rosânea pela parceria e torcida;

Aos amigos Cristina e Gustavo que me deram um grande suporte e muito carinho com o Gabriel durante as minhas horas de estudo;

Aos amigos do Departamento de Neonatologia e da Medicina Fetal do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz) pelo apoio e por acreditarem no meu trabalho;

À D^{ra} Rosane Mello e à D^{ra} Olga Bonfim que me ajudaram com dados desta pesquisa;

À Fernanda Canalonga, minha *designer* preferida, que sempre incentivou o meu trabalho;

Aos meus pequenos “pacientes” e suas famílias: não tenho palavras para agradecer a confiança e a torcida.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

PIG - Pequeno para a idade gestacional

AIG - Adequado para a idade gestacional

DP - Desvio padrão

RNPT - Recém-nascidos pré-termo

IGC - Idade estacional corrigida

IC - Idade corrigida

DNA - Ácido desoxirribonucleico

OMS - Organização Mundial da Saúde

DXA - *Dual energy X-ray absorptiometry*

DC - Densidade corporal

MC - Massa corporal

VC - Volume corporal

P - Pressão

V - Volume

DG - Densidade da gordura

DMLG - Densidade da massa livre de gordura

IMC - Índice de massa corporal

USP - Universidade de São Paulo

SNAPPE II - Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension II

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SME - Seio materno exclusivo

RESUMO E PALAVRAS-CHAVE

Introdução: a restrição do crescimento intrauterino e extrauterino contribui para o déficit de massa magra, que é o principal componente responsável pelo baixo peso. Este é considerado um fator de risco para o desencadeamento de doenças cardiovasculares e metabólicas tanto por ser um indicador de massa muscular baixa como por se associar à recuperação do crescimento à custa de um aumento rápido da gordura corporal.

Objetivo: analisar, longitudinalmente, o crescimento e a composição corporal dos recém-nascidos com menos de 32 semanas ou 1.500g, do nascimento até 5 meses de idade corrigida. O objetivo específico do estudo foi avaliar a relação da restrição do crescimento intrauterino ou extrauterino com a massa livre de gordura, a massa de gordura, o percentual de gordura corporal e o percentual de água corporal nas idades corrigidas: termo, 1, 3 e 5 meses.

Metodologia: estudo de coorte com recém-nascidos com menos de 32 semanas ou 1.500g, admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Instituto Nacional em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz) entre 2012 e 2016. Esses recém-nascidos foram incluídos na idade corrigida de termo (40 semanas). A curva de Fenton foi utilizada na classificação dos grupos no momento do nascimento e do termo. Os recém-nascidos foram classificados ao nascer como pequenos para a idade gestacional (PIG) se o peso de nascimento fosse menor que o percentil 10 e como adequados para a idade gestacional (AIG) se fosse maior ou igual ao percentil 10. Os recém-nascidos AIG foram reclassificados na idade corrigida do termo quanto à restrição do crescimento extrauterino: com

restrição se o escore Z do peso para a idade fosse $< a - 2 DP$ e sem restrição se fosse $\geq a - 2 DP$ (grupo não exposto). Foram realizadas antropometria, bioimpedância elétrica e pletismografia com deslocamento de ar nas idades corrigidas: termo e 1, 3 e 5 meses.

Resultados: os recém-nascidos com restrição do crescimento extrauterino apresentaram o crescimento e a composição corporal semelhantes aos dos recém-nascidos FIG. Foi observada maior frequência de hipertensão arterial materna e de alteração no Doppler fetal nos recém-nascidos restritos (FIG e AIG restrito) que nos AIG sem restrição do crescimento extrauterino. Os recém-nascidos FIG e AIG restritos apresentaram menores escores Z do peso, comprimento e perímetro cefálico, massa livre de gordura, massa de gordura e percentual de gordura corporal na idade corrigida de termo em comparação com os AIG sem restrição. Entretanto, já no primeiro mês de idade corrigida, houve maior velocidade de ganho de percentual de gordura corporal nos grupos FIG e AIG restritos em comparação com o grupo não exposto.

Conclusões: os recém-nascidos restritos acumularam mais gordura corporal que os sem restrição no primeiro mês de idade corrigida. Essa precocidade das modificações corporais em recém-nascidos que provavelmente apresentaram restrição do crescimento fetal pode contribuir com o de risco de doenças cardiovasculares e síndrome metabólica. Possivelmente as medidas de composição corporal inseridas na prática clínica das unidades de terapia intensiva neonatais contribuirão com o tratamento nutricional.

Palavras-Chave: Composição Corporal; Crescimento; Recém-Nascido Prematuro.

ABSTRACT E KEYWORDS

Background: intrauterine and extrauterine growth restriction contribute to the lean mass deficit, which is the main component for low weight. This is related to modifications in the body composition, which raises concerns about the risk of cardiovascular and metabolic diseases, not only for being an indicator of low lean mass but also for being associated with the precocious catch-up in fat.

Objective: to analyse longitudinally growth and body composition in preterm infants with a gestational age less than 32 weeks or 1500g from birth to 5 months of corrected age. The specific objective was to analyse the relationship between intra or extrauterine growth restriction with the fat-free mass, fat mass, percentage of fat mass and percentage of total body water at term age and 1,3 and 5 months of corrected age.

Method: a cohort of preterm infants, with a gestational age less than 32 weeks or 1500g admitted in the Neonatal Intensive Care Unit of the Instituto Nacional em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz) during the period of 2012 to 2016. Infants were classified as small for gestational age (SGA) if their birth weight was less the 10th percentile and as appropriate for gestational age (AGA) if their birth weight was equal or higher to the 10th percentile of Fenton's growth chart. These preterm infants were included in the study at term age (40 weeks), when the AGA preterm infants were reclassified regarding extrauterine growth restriction: "with restriction" if weight Z-scores were less the -2SD and "without restriction" if the weight Z-scores were equal or higher than -2SD (non- exposed) of Fenton's

growth chart. Anthropometry, electric bioimpedance and air displacement plethysmography were performed at the corrected ages: term age, 1, 3 and 5 months.

Results: extrauterine growth restricted preterm infants showed growth and body composition similar to the SGA infants. The restricted groups (SGA and AGA restricted) showed a greater proportion of maternal arterial hypertension and abnormalities of fetal Doppler indexes than the non-restricted one. At term, the Z-scores of weight, length and head circumference; fat-free mass and percentage fat mass were significantly lower in the restricted preterm infants (SGA and AGA restricted) compared to that of the non-restricted AGA infants. Nevertheless, the difference of percentage fat mass was not significant at 1 month of corrected age, pointing to a greater percent of fat mass gain velocity than fat-free mass gain in restricted infants among term age plus 1 month.

Conclusion: the restricted preterm infants accumulated more fat than non-restricted preterm infants during the first month of life; therefore, they showed a fat-free mass deficit and a catch-up in fat earlier than a catch-up in body weight and length. The precocity of these body composition modifications in restricted preterm infants can contribute to the risk of metabolic syndrome and cardiovascular diseases. Future research on nutritional ingestion and body composition during this period can improve nutritional management and modify the risk for long-term morbidities. Perhaps in the future the body composition assessment will be part of the clinical practice at neonatal intensive care units.

Keywords: Body Composition; Growth; Premature.

SUMÁRIO

Capítulo 1	11
1.1. Introdução	11
1.2. Referencial Teórico	13
1.2.1. Crescimento e composição corporal dos recém-nascidos pré-termo	13
1.2.2. Curvas de crescimento	22
1.2.3. Avaliação da composição corporal	26
1.3. Objetivo	34
1.3.1. Objetivo Geral	34
1.3.2. Objetivos Específicos	34
1.4. Hipótese	34
1.5. Detalhamento metodológico	34
1.5.1. Desenho do estudo	34
1.5.2. População e amostra	35
1.5.3. Variáveis	36
1.5.3.1. Variáveis de exposição	36
1.5.3.2. Variáveis de desfecho	37
1.5.3.3. Variáveis maternas, fetais e neonatais	39
1.5.4. Análise estatística e registro dos dados	40
1.5.5. Questões éticas	41
1.6. Resultados	41
1.7. Discussão	53
1.8. Limitações	58
1.9. Referências	58
Capítulo 2	68

2.1.	Artigo 1	68
2.2.	Artigo 2	93
2.3.	Artigo 3	111
	Capítulo 3	141
3.1.	Considerações finais	141
	Anexo	143
	Folha de rosto de aprovação do comitê de ética em pesquisa	143

Capítulo 1

1.1. Introdução

Os recém-nascidos pré-termo (RNPT), principalmente os de muito baixo peso e idade gestacional, frequentemente são expostos a déficits nutricionais tanto durante o crescimento fetal como após o nascimento, o que ocasiona a restrição do crescimento fetal e extrauterino^{1,2}. Esta restrição do crescimento fetal³, assim como o nascimento pré-termo associado ao crescimento acelerado e ao ganho rápido de gordura, pode ser fator envolvido no desencadeamento da síndrome metabólica e na doença cardiovascular na vida adulta^{4,5}.

A importância do ambiente intrauterino, atualmente ampliada para os primeiros mil dias de vida, é descrita desde a teoria de Barker, com a hipótese da origem da saúde e de doenças metabólicas e cardiovasculares da vida adulta ocorrer na vida fetal⁶⁻⁹.

Apesar da melhoria das práticas neonatais e da sobrevivência dos RNPT, a prevalência da restrição grave do crescimento extrauterino, definida como o peso na alta hospitalar ou na idade corrigida de termo abaixo do percentil 3, continua elevada em recém-nascidos de muito baixo peso^{10,11}. Essa restrição se relaciona com as alterações na composição corporal, o que gera preocupação com as consequências metabólicas no longo prazo.

A metanálise realizada por Johnson e colaboradores (2012) constatou maior porcentagem de gordura corporal total e significativa redução da massa livre de gordura nos RNPT, na idade equivalente ao termo, em comparação

com os recém-nascidos a termo¹. Estudo com recém-nascidos de muito baixo peso verificou uma associação positiva entre a presença da restrição do crescimento intrauterino ou extrauterino e maior velocidade de ganho de percentual de gordura corporal entre as idades corrigidas de termo e 3 meses¹².

Pesquisas sobre o crescimento e a composição corporal podem contribuir para o conhecimento da dinâmica do crescimento na fase inicial da vida e das necessidades nutricionais dos RNPT durante o crescimento extrauterino^{13,14} e, especialmente, no período da recuperação desse crescimento (*catch-up growth*). Nesse período, o balanço nutricional é estreito e pode ser considerado demais para determinados RNPT ou de menos para outros, ambas as situações com seus efeitos adversos¹⁵.

São poucos os estudos sobre o tema, especialmente após a alta hospitalar, e o melhor entendimento quanto o momento em que ocorrem as modificações na composição corporal desses recém-nascidos de muito baixo peso e idade gestacional pode contribuir para a alteração do risco da síndrome metabólica e de doenças cardiovasculares¹⁶.

Assim, este estudo tem o objetivo de analisar o crescimento e a composição corporal dos recém-nascidos com menos de 32 semanas ou 1.500g, do nascimento até 5 meses de idade corrigida. Esta pesquisa também tem como objetivo analisar a relação da restrição do crescimento com o peso, a massa de gordura e a massa livre de gordura na idade corrigida de termo e com 1, 3 e 5 meses de idade corrigida nessa população de recém-nascidos.

O primeiro capítulo desta tese inclui: introdução, referencial teórico, objetivo, hipótese, detalhamento metodológico, resultados, discussão, limitações e referências.

O segundo capítulo apresenta os artigos que se originaram desta pesquisa: “Growth and body composition of preterm infants less than or equal to 32 weeks: cohort study”, enviado para a revista *Early Human Development*; “Body composition in preterm infants with intrauterine growth restriction: A cohort study”, enviado para a revista *Journal of Perinatal Medicine*; “Antropometria e composição corporal de recém-nascidos pré-termo na idade gestacional e no peso equivalente ao termo”, publicado na revista de nutrição de Campinas. O terceiro capítulo apresenta as considerações finais do estudo.

1.2. Referencial Teórico

1.2.1. Crescimento e composição corporal dos recém-nascidos pré-termo

O estudo longitudinal do crescimento extrauterino de RNPT é um dos três principais estudos do projeto Intergrowth 21st, o qual evidencia que o crescimento pós-natal pode ser diferente do intrauterino. Os autores trazem a preocupação de que, para os RNPT crescerem como os fetos, pode ser necessária uma alimentação em excesso, com consequências adversas para a nutrição e para a saúde¹⁷.

Estudo recentemente publicado evidenciou que a trajetória do crescimento extrauterino em recém-nascidos de muito baixo peso e idade gestacional pode apresentar um desvio de -0,8 escore Z do peso em relação à curva de crescimento intrauterino, que ocorre nos primeiros 10 dias de vida¹⁸.

Entretanto, o pressuposto de que o crescimento pós-natal do RNPT deva ser semelhante ao do feto “normal” de mesma idade gestacional ainda guia o cuidado nutricional no período neonatal¹⁹⁻²³. Dessa forma, ainda se espera que os RNPT apresentem, na idade corrigida de termo, o peso, o comprimento, o perímetro cefálico e a composição corporal semelhantes aos do recém-nascido a termo.

Porém, a restrição do crescimento extrauterino continua sendo uma realidade mundial entre os RNPT, principalmente naqueles com peso e idade gestacional ao nascer menores, bem como um desafio na neonatologia^{10,24-26}.

Johnson e colaboradores (2012) realizaram um estudo de revisão sistemática e de metanálise, em que incluíram oito estudos e 733 recém-nascidos. Os RNPT, com a média da idade gestacional de 30 semanas e do peso de nascimento de 1.180g, apresentaram peso, comprimento e perímetro cefálico na idade corrigida de termo menores que os do recém-nascidos a termo¹.

Na última década, a implementação de práticas nutricionais recomendadas, como a monitoração do crescimento e da ingestão nutricional; o início precoce da nutrição enteral e parenteral; a progressão sistematizada da dieta enteral com uma rotina clara de suspensão quando indicada; o uso do leite materno ou leite humano como a alimentação de escolha, assim como o incentivo à amamentação, possibilitou a melhoria da qualidade do cuidado nutricional, com melhor ingestão nutricional, melhor crescimento e menor tempo de internação dos RNPT²⁰.

Entretanto, há necessidade de mais pesquisas para definir qual é a ingestão nutricional considerada adequada para os RNPT^{16,27}, assim como que velocidade de crescimento deve-se esperar no período neonatal e após a alta hospitalar^{10,16}. Martin e colaboradores (2009) demonstraram que, apesar do início precoce da nutrição parenteral e enteral, com o uso de 3 a 4g/kg/dia de aminoácido e de lipídio, a maioria dos recém-nascidos de muito baixo peso não alcança, no primeiro mês, o escore Z do peso para a idade que apresentava ao nascimento, mesmo com uma velocidade de crescimento acima de 15g/kg/dia, o que pode sinalizar possível inadequação da recomendação atual².

No período de 2000 a 2013, Horbar e colaboradores (2015) observaram aumento da velocidade de crescimento e diminuição da restrição do crescimento extrauterino nos recém-nascidos de muito baixo peso que nasceram em hospitais da América do Norte membros da Vermont Oxford Network. Porém, em 2013, metade dos recém-nascidos dessa coorte apresentou o peso menor que o percentil 10 e um quarto apresentou o peso menor que o percentil 3 no momento da alta hospitalar¹⁰.

Provavelmente, o crescimento intrauterino não consiga ser alcançável após o nascimento na maioria dos recém-nascidos de muito baixo peso, mesmo com as práticas nutricionais recomendadas. Sabe-se que o início precoce de nutrientes é um determinante importante do crescimento extrauterino, mas, talvez, um novo padrão deva ser elaborado, com o objetivo de estabelecer modelos de crescimento que promovam adequado crescimento e neurodesenvolvimento no longo prazo².

Mesmo sendo as recomendações nutricionais ainda muito estudadas e questionadas^{16,27} sabe-se que a velocidade de crescimento durante o período de hospitalização neonatal tem associação com o crescimento e desenvolvimento dos RNPT. Ehrenkantz e colaboradores (2006) observaram que, à medida que a velocidade de crescimento aumenta, ocorre diminuição na incidência de paralisia cerebral, nas alterações do neurodesenvolvimento e nas reinternações no período de 18 a 22 meses de idade corrigida²⁸.

Por outro lado, uma rápida recuperação do crescimento pode apresentar associação com doenças crônicas, como intolerância à glicose, diabetes tipo 2, dislipidemia e doenças cardiovasculares e renais^{29,30}. Se a recuperação do crescimento um pouco mais lenta proporcionaria um crescimento somático mais regular e uniforme com uma composição corporal adequada sem comprometer o desenvolvimento cognitivo ainda é uma questão^{15,31}.

O melhor entendimento do crescimento e desenvolvimento fetal e neonatal pode contribuir para a prevenção de doenças no futuro e, desta forma, as pesquisas neste período, em que ocorre muita influência do ambiente e dos nutrientes no crescimento fetal e neonatal, tornam-se necessárias^{16,32}.

A teoria de que as doenças observadas na vida adulta poderiam se originar durante o desenvolvimento do feto foi proposta inicialmente por Barker^{3,6,33}. Estudos posteriores evidenciaram que as modificações epigenéticas induzidas pelo ambiente podem modificar a expressão do gene sem alterar a sequência do DNA e que essas alterações na expressão do gene permanecem durante a vida e também podem ser transmitidas para as gerações seguintes^{32,34}. Esse fato torna a teoria da origem da saúde e da

doença nas fases iniciais do desenvolvimento uma questão de saúde pública mundial e aumenta a preocupação com as fases iniciais do desenvolvimento fetal e neonatal³⁵.

A “programação fetal”, conhecida por *programming*, é resultante das alterações do crescimento e da composição corporal provocadas por causa do ambiente, numa fase em que a plasticidade do desenvolvimento é grande⁹. Dessa forma, a restrição do crescimento em períodos iniciais do desenvolvimento fetal e neonatal está associada a consequências, no longo prazo, em diversos sistemas, como o metabólico, o cardiovascular e o renal, e no neurodesenvolvimento^{3,6}.

Nesse contexto, a interação dinâmica que ocorre entre o genoma e o ambiente durante uma fase de grande plasticidade do crescimento e desenvolvimento faz com que a expressão genética tente produzir o melhor fenótipo para determinado ambiente. Quando esse fenótipo coincide com o ambiente previsto, o organismo tende a se manter saudável. Por outro lado, se ocorrer uma divergência entre o fenótipo e o ambiente, o indivíduo pode não apresentar capacidade adequada para responder aos desafios ambientais, o que possibilita um aumento do risco de doença. O grau dessa divergência determina a suscetibilidade individual para o desenvolvimento de doença crônica. Portanto, a exposição a ambientes com “excesso” de nutrientes após um período de restrição, como ocorre quando há divergência entre o ambiente intrauterino e extrauterino, pode contribuir para o crescimento pós-natal acelerado^{5,32}.

Atualmente, os primeiros mil dias, que compreendem o período da concepção até 2 anos de vida, são considerados como um período eficaz para a realização de medidas que visam, principalmente, à prevenção da restrição de crescimento em RNPT^{7,33}, que representam uma fração crescente da população que sobrevive até a vida adulta³⁶.

O fato é que estamos diante de um aumento na prevalência de obesidade na infância e adolescência, que a síndrome metabólica é um problema de saúde pública e que um novo olhar para a nutrição no período inicial da vida torna-se necessário. Considera-se uma prioridade de pesquisa e um desafio na neonatologia desenvolver estratégias para conhecer as necessidades nutricionais dos RNPT¹⁵, pois esses alcançam a idade corrigida de termo com o crescimento e a composição corporal diferentes dos que nasceram a termo^{1,37-39}.

Observa-se que os RNPT apresentam maior porcentagem de gordura corporal, apesar de continuarem menores em relação ao peso, comprimento e perímetro cefálico que os recém-nascidos a termo³⁹. A metanálise realizada por Johnson e colaboradores (2012) evidenciou que a massa livre de gordura foi muito menor (p valor $< 0,0001$) em relação à massa de gordura (p valor $< 0,02$), sendo, portanto, maior a porcentagem da massa de gordura que os RNPT apresentaram na idade corrigida do termo em comparação com os recém-nascidos a termo¹.

Os RNPT diferem com relação ao estágio do desenvolvimento; às alterações prévias do crescimento; ao grau de depleção de nutrientes específicos; à doença de base; à tolerância da dieta e aos estágios de

recuperação clínica ou cirúrgica, e esses fatores influenciam as necessidades nutricionais e podem refletir nas diferenças encontradas em relação à composição corporal. Portanto, os RNPT não devem ser considerados como um grupo homogêneo, e o cuidado nutricional individualizado talvez possa influenciar a saúde desses fetos e recém-nascidos^{15,31}.

Os RNPT PIG apresentam maior risco de desenvolver síndrome metabólica e doença cardiovascular, possivelmente por causa da menor massa magra³ e da recuperação rápida do crescimento pós-natal⁵. Essa razão elevada entre a sobrecarga e a capacidade metabólica⁴⁰ talvez ocorra também em RNPT AIG que evoluem com restrição do crescimento extrauterino, uma vez que esses recém-nascidos possam ter sido submetidos a um ambiente desfavorável em períodos críticos do crescimento e desenvolvimento de determinados órgãos e tecidos.

Roggero e colaboradores (2011) observaram que o crescimento e a composição corporal nos RNPT após a idade corrigida do termo dependem da ocorrência de uma restrição do crescimento prévia e que a recuperação da massa de gordura pode representar um mecanismo compensatório associado ao grau de comprometimento fetal e/ou neonatal. Esses autores evidenciaram que o peso dos recém-nascidos PIG se manteve inferior ao peso dos que nasceram AIG até 5 meses de idade corrigida. Quanto à composição corporal, o ganho de percentual de gordura corporal até 3 meses de idade corrigida foi semelhante entre os recém-nascidos AIG com restrição do crescimento extrauterino e os PIG¹².

Ainda não se sabe de que forma a intervenção dietética pode influenciar a velocidade e a qualidade do ganho de peso e, então, a ocorrência de doenças metabólicas e cardiovasculares mais adiante. Porém, é descrito que o risco dessas doenças pode ser modificado dependendo do momento e de como ocorre a recuperação do crescimento extrauterino³⁷.

O acúmulo rápido da gordura pós-natal, que pode ocorrer mais precocemente que a recuperação do peso e do comprimento, assim como fatores hormonais, pode ser um marcador preciso para avaliar a divergência dos ambientes nos quais os RNPT estão inseridos e, portanto, a suscetibilidade de doenças metabólicas e cardiovasculares no futuro⁵. Até então, esse grau de divergência entre o ambiente intrauterino e extrauterino tem sido estimado pela velocidade de ganho de peso, que é considerada uma das nove medidas incluídas no Baby-Monitor, um indicador de qualidade das unidades de cuidados intensivos neonatais⁴¹.

Apesar desta teoria, de que o ganho rápido de gordura pós-natal apresenta uma associação com o risco de doenças, Hales e Barker (1992) já sugeriam a hipótese do *thrifty phenotype*, em que o baixo peso ao nascer representava um crescimento individualizado e diferenciado de alguns tecidos ou órgãos para poupar outros e aumentar as chances de sobrevivência. Esses autores também propuseram que essa adaptação inicial pode ter consequências no longo prazo, como maior risco de síndrome metabólica e doença cardiovascular³.

Diante da hipótese do *thrifty phenotype*, descrita na década de 1990 como sendo a etiologia do diabetes tipo 2 e possivelmente da síndrome

metabólica, Wells propôs um modelo de risco metabólico baseado no desequilíbrio de dois componentes do fenótipo⁴⁰. O primeiro componente é a capacidade metabólica. Esta se desenvolve durante a vida fetal e no início da pós-natal, quando o crescimento ocorre predominantemente pelo aumento do número das células (período hiperplásico) e se relaciona com as estruturas e funções dos órgãos e com as características individuais, como a massa muscular, a massa de células beta pancreáticas e de néfrons. Então, existe uma contribuição relativa de determinados órgãos para a massa magra, que varia individualmente, dependendo do período crítico de crescimento e desenvolvimento daqueles órgãos específicos. Portanto, a capacidade metabólica apresenta uma associação com a massa magra, o principal componente do peso ao nascer⁴⁰.

O segundo componente se refere à sobrecarga metabólica. Esta se torna aparente durante o período de crescimento hipertrófico, quando ocorre o aumento do tamanho das células. Portanto, a sobrecarga metabólica depende do ganho de peso pós-natal e do estilo de vida, especialmente na infância⁴⁰.

Assim, a preocupação com os RNPT ocorre por dois motivos: porque o baixo peso é um indicador de pouca massa muscular que pode persistir durante anos, diminuindo a capacidade metabólica, e também porque anuncia o *catch-up growth* associado ao aumento da massa gorda e sobrecarga metabólica⁴⁰.

1.2.2. *Curvas de crescimento*

A avaliação do crescimento possui a função de monitorar a saúde desde o período fetal e neonatal. Essa avaliação é realizada por meio da comparação das medidas de crescimento individuais ou de uma população com referências ou padrões, na forma de curvas de crescimento⁴².

As curvas de crescimento são ferramentas importantes para monitorar o modelo de crescimento desde o período fetal. Conceitualmente, os padrões de crescimento devem apresentar uma abordagem prescritiva, isto é, devem descrever como os RNPT deveriam crescer em condições pós-natais ótimas⁴³. Nesse contexto, em 2006, a OMS publicou os padrões de crescimento internacionais, para crianças com menos de 5 anos, que têm sido implementados na prática clínica de 125 países⁴⁴.

O padrão de crescimento proposto pela OMS é considerado superior às referências de crescimento publicadas anteriormente, pois utiliza as características dos padrões prescritivos para a monitoração do crescimento pós-natal, descrevendo como deveria ser o crescimento de crianças a termo, desde o nascimento até os 5 anos. Nesse estudo multicêntrico, com seis países envolvidos na coleta de dados entre 1997 e 2003, as crianças incluídas foram aquelas amamentadas no seio materno e nascidas de mães que apresentaram gestação de baixo risco para complicações e para restrição do crescimento fetal⁴⁴.

As curvas da OMS permitem a avaliação do crescimento após o termo e não contemplam o crescimento pós-natal dos RNPT até a idade corrigida do

termo. Fenton e Kim (2013) realizaram uma revisão das curvas de crescimento de RNPT de Fenton de 2003, com o objetivo de permitir uma continuidade por meio da suavização dessas curvas com as da OMS, mantendo a integralidade dos dados de 22 a 36 semanas e das 50 semanas de idade corrigida, e de propiciar a monitoração do crescimento com a idade real, e não somente por semanas completas. Os autores realizaram uma revisão sistemática e metanálise na literatura e incluíram seis estudos populacionais de países desenvolvidos com os seguintes critérios de inclusão: avaliação da idade gestacional corrigida; dados de recém-nascidos com 24 semanas ou menos; amostras de, no mínimo, 25 mil recém-nascidos, sendo mais que 500 destes com menos de 30 semanas de idade gestacional; dados separados por sexo feminino e masculino; dados disponíveis numericamente e coletados nos últimos 25 anos (1987 a 2012). Essa metanálise incluiu quase 4 milhões (3.986.456) de recém-nascidos ao nascimento, sendo 34.639 com menos de 30 semanas⁴⁵.

As curvas de Fenton e Kim de 2013 podem ser utilizadas para a avaliação do crescimento dos RNPT de países desenvolvidos e em desenvolvimento, pois os dados foram oriundos de países desenvolvidos para minimizar a influência de fatores que podem não ser os ideais para o crescimento fetal. Essas curvas são específicas para o sexo; a idade gestacional exata pode ser colocada no eixo X; o período da 22^a até a 50^a semanas de idade corrigida apresentou melhor transição da monitoração do crescimento dos RNPT com as curvas da OMS às 50 semanas de idade corrigida, e o cálculo do escore Z exato e do percentil é disponibilizado. Dessa

forma, é possível a comparação do crescimento do RNPT com uma “referência” estimada do crescimento do feto e do recém-nascido a termo⁴⁵.

O projeto Intergrowth 21st, com o objetivo de complementar as curvas da OMS, desenvolveu padrões de crescimento internacionais para o feto, neonato e durante o período pós-natal dos RNPT, sendo três seus principais estudos: estudo longitudinal do crescimento fetal; estudo transversal neonatal e estudo longitudinal do crescimento pós-natal dos RNPT. Esse projeto multicêntrico, realizado de 2009 a 2014, seguiu as mesmas recomendações da OMS e incluiu populações de oito países, como Brasil, Itália, Omã, Reino Unido, Estados Unidos, China, Índia e Quênia. Os critérios de elegibilidade foram rigorosos para a seleção de gestantes e neonatos com baixo risco de comprometimento do crescimento fetal e a metodologia foi uniforme, visando descrever um padrão prescritivo do crescimento, isto é, como os fetos e neonatos deveriam crescer, em qualquer lugar do mundo, quando há um mínimo de adversidade. Portanto, tanto as curvas do Intergrowth 21st como as da OMS utilizaram a abordagem prescritiva e suas populações são comparáveis⁴⁶.

O estudo transversal neonatal apresentou como objetivo produzir os padrões neonatais de peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascimento. Esse estudo incluiu os dados de 20.486 recém-nascidos para a construção das curvas de crescimento fetal e neonatal reconhecidas como padrão internacional de desenvolvimento que complementaria as curvas da OMS no período anterior ao termo. Porém, a população do estudo transversal do projeto Intergrowth 21st, por se tratar de um grupo de baixo risco, apresentou somente

5,5% de nascimentos pré-termo (com menos de 37 semanas), sendo a maioria desses pré-termo tardios (após 34 semanas). Dessa forma, foi possível a construção das curvas, ou seja, padrões de crescimento para as idades gestacionais iguais ou acima de 33 semanas. Foram muito poucos recém-nascidos com menos de 33 semanas “saudáveis” para tornar possível a construção de um padrão de crescimento⁴⁶.

O estudo longitudinal do crescimento pós-natal dos RNPT incluiu 201 recém-nascidos entre 26 e 37 semanas de idade gestacional, sem malformações, restrição do crescimento fetal ou morbidades graves no período pós-natal. Esses RNPT apresentaram idade gestacional média de 35,5 semanas e somente 12 recém-nascidos entre 27 e 32 semanas contribuíram com os dados, sendo a distribuição por idade gestacional a seguinte: 28 (14%) recém-nascidos com 33 semanas ou menos; 68 (34%) com 34 e 35 semanas; 105 (52%) com 36 e menos que 37 semanas. Portanto, somente 28 RNPT com 33 semanas ou menos de idade gestacional contribuíram com os dados para a construção dos padrões de crescimento para RNPT do projeto Intergrowth 21st¹⁷.

Uma evidência importante do estudo longitudinal do crescimento pós-natal dos RNPT foi a diferença no formato das curvas de peso, comprimento e perímetro cefálico entre a coorte de RNPT e o padrão de crescimento neonatal (estudo transversal), constatando-se que o padrão de crescimento longitudinal pós-natal em RNPT “saudáveis” foi diferente do padrão intrauterino. Entretanto, na prática clínica, as curvas com dados antropométricos dos RNPT ao nascimento são utilizadas para monitorar o crescimento pós-natal de RNPT,

baseando-se na suposição de que o crescimento extrauterino deve ser semelhante ao intrauterino de fetos com as mesmas idades gestacionais¹⁷.

Portanto, a curva resultante do estudo longitudinal da coorte de RNPT do projeto Intergrowth 21st representa um padrão para monitorar o crescimento pós-natal, principalmente após 32 semanas de idade gestacional, e os percentis 50 se equivalem aos das curvas da OMS após 64 semanas de idade pós-menstrual (6 meses de idade corrigida). Dessa forma, a construção de um padrão de crescimento para neonatos com menos de 30 semanas continua sendo um desafio¹⁷.

Além das medidas antropométricas tradicionais utilizadas para monitorar o crescimento, a composição corporal permite uma avaliação mais precisa da qualidade do ganho de peso no período pós-natal.

1.2.3. *Avaliação da composição corporal*

Os dados da composição corporal podem ajudar no entendimento de como ocorre o acréscimo de tecidos desde o nascimento e, assim, contribuir com a prática nutricional^{13,14}.

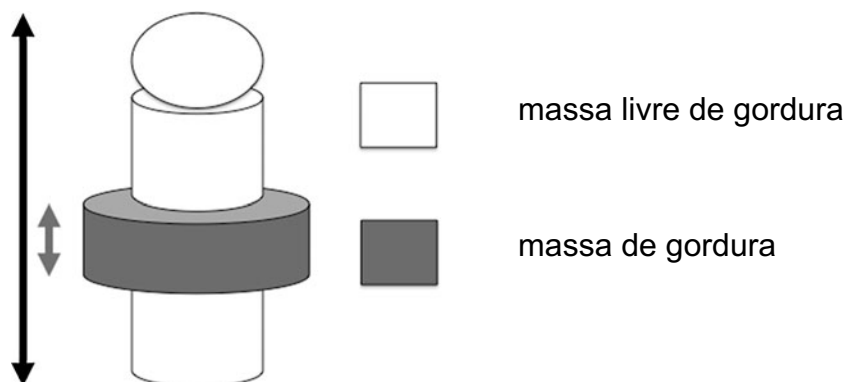
Pesquisa recente publicou curvas de composição corporal para recém-nascidos pré-termo considerados “saudáveis” com idade gestacional de 30+0 a 36+6 semanas¹³. Entretanto, ainda é muito difícil responder quais são as características da composição corporal do recém-nascido “saudável” e como elas poderiam influenciar as práticas nutricionais individualmente¹⁶.

Atualmente, existem várias técnicas para a avaliação da composição corporal na infância. O método considerado padrão ouro segue o modelo de quatro componentes da composição corporal, baseado na divisão do corpo em gordura, água, proteína e minerais⁴⁷.

O modelo de quatro componentes utiliza várias técnicas: escala eletrônica para a avaliação da massa corporal; diluição com isótopo para a avaliação da água corporal total; dual energy X-ray absorptiometry (DXA) para a avaliação do conteúdo mineral ósseo; e a pletismografia com deslocamento de ar para a detecção do volume corporal. Para o cálculo da massa de gordura é necessária a utilização de uma equação⁴⁸. A avaliação baseada neste modelo é longa, o que limita seu uso para medidas seriadas na neonatologia⁴⁷.

O modelo mais simples de composição corporal divide o corpo em dois compartimentos: massa livre de gordura (água corporal total; proteína; massa mineral óssea e um componente residual de minerais e glicogênio) e massa de gordura. Esse modelo pode ser entendido utilizando o modelo do cilindro, em que cada componente é representado como um cilindro com determinado comprimento. Estes dois cilindros representam os dois componentes do modelo de risco de doença crônica descrita por Wells (2012), com a massa livre de gordura simbolizando a massa magra e um *proxy* para a capacidade metabólica e a massa gorda como *proxy* da sobrecarga metabólica⁴⁹ (Figura 1).

Figura 1 - Representação do corpo com o modelo de dois cilindros complementares, cada um com uma escala de altura. O cilindro menor e externo mostra a gordura, pois a maioria do tecido adiposo encontra-se distribuída no tecido subcutâneo, e o cilindro central compreende a massa livre de gordura. Adaptado de Wells (2012)⁴⁹.



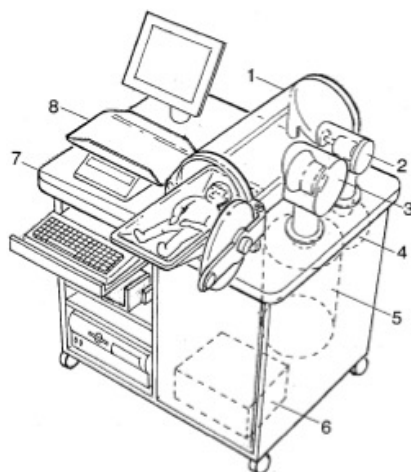
A primeira consideração na escolha do método de avaliação é determinar que elementos da composição corporal são importantes para a pesquisa. O modelo de dois compartimentos é suficiente para a avaliação da adiposidade total, da massa livre de gordura e da massa de gordura. Entretanto, para a avaliação dos componentes da massa livre de gordura (água corporal, proteína e massa óssea), várias medidas combinadas podem ser necessárias⁴⁹.

De outro modo, um exame de imagem com ressonância nuclear magnética é indicado para a avaliação da composição corporal dos RNPT em nível anatômico, ou seja, para quantificar a distribuição do tecido adiposo ou o crescimento de determinado órgão⁵⁰.

Pletismografia com deslocamento de ar

Seguindo o modelo de dois compartimentos, o desenvolvimento do pletismógrafo com deslocamento de ar (PEA POD Infant Body Composition System, Life Measurement, Inc., Concord, CA - Figura 2) possibilitou estimar a composição corporal por meio da densidade de cada compartimento. Em 2003, uma pesquisa demonstrou a validação dessa técnica em neonatos⁵¹. A pletismografia com deslocamento de ar é uma técnica não invasiva, de fácil realização, curta duração, robusta para uma atividade moderada da criança, precisa e considerada ideal na avaliação seriada da adiposidade total, massa livre de gordura e massa de gordura em RNPT^{13,52}. O equipamento pode ser utilizado somente para crianças com menos de 8kg, o que corresponde a uma criança de 6 meses de vida, aproximadamente. Esse equipamento ainda é utilizado como pesquisa, necessita de manutenção especializada e cara e não é portátil.

Figura 2 - Pletismógrafo com deslocamento de ar: PEA POD Infant Body Composition System.



Legenda: 1. câmara de teste; 2. válvula de calibração; 3. diafragma; 4. calibração de volume; 5. câmara de referência; 6. eletrônicos; 7. tabuleiro de deslizamento; 8. escala eletrônica ou balança. Adaptado de Urlando e colaboradores (2003)⁵¹.

A pletismografia utiliza os princípios de Arquimedes de densitometria corporal, em que a densidade corporal (DC) é igual à relação da massa (MC) e do volume corporal (VC). A massa é aferida pelo peso por meio da escala eletrônica e o volume, pela plestimografia com deslocamento de ar. A pletismografia calcula o volume corporal, por meio da lei de Boyle ($P_1V_1 = P_2V_2$), por detectar diferenças na pressão do ar entre a câmara de teste, onde a criança é colocada, e a câmara de referência. Dessa forma, calcula-se a densidade corporal^{51,52}.

A proporção de gordura corporal é estimada por meio da densidade corporal (DC) e do conhecimento da densidade de gordura de 0,9007g/ml (DG) e dos coeficientes da densidade de massa livre de gordura (DMLG) específicos para o sexo e a idade⁵³, de acordo com a equação:

$$\%gordura = \left[\frac{DgDmlg}{Dc(Dmlg-Dg)} - \frac{Dg}{Dmlg-Dg} \right] \times 100$$

Antropometria

As medidas conjuntas de peso, comprimento, circunferências e pregas cutâneas ajudam na avaliação da distribuição da massa gorda e massa magra. Entretanto, para as pregas cutâneas, o coeficiente de variação entre os observadores é próximo de 8,9%, o que é uma limitação dessa medida na avaliação da gordura corporal⁴⁷.

Os índices antropométricos, como o índice de massa corporal (IMC), o índice ponderal e o escore Z do peso para o comprimento, podem ser utilizados para comparar a adiposidade relativa entre indivíduos de uma população. É

descrita uma associação entre o escore Z do IMC com a massa gorda, e o índice ponderal é indicador de baixa massa magra⁴⁷.

Estudo multicêntrico, já citado anteriormente, utilizou o escore Z do peso para avaliar a trajetória do crescimento extrauterino de recém-nascidos, com idade gestacional maior ou igual a 25 semanas e menor ou igual a 34 semanas e que evoluíram sem maiores complicações durante o período do estudo. Os autores evidenciaram um desvio fisiológico de -0,8 escore Z do crescimento extrauterino em relação ao intrauterino, atribuído à adaptação pós-natal. Após esse período, as trajetórias de crescimento extrauterino propostas seguiram um curso paralelo à curva de crescimento intrauterino de Fenton e Kim de 2013¹⁸.

Diluição com isótopo

Esta técnica consiste na diluição da água corporal com o isótopo $^2\text{H}_2\text{O}$ ou H_2^{18}O .

É um método relativamente barato e portátil e estima a água corporal total, que é o componente mais variável da massa livre de gordura. A diluição com isótopo é uma avaliação considerada precisa se a análise do isótopo for realizada por espectrometria, de boa acurácia e adequada após 6 semanas de idade, pois antes desse período é difícil coletar as amostras de saliva e também o volume urinário é menor⁴⁷. Outras limitações da técnica incluem: a água corporal total deve ser convertida em massa livre de gordura por meio dos valores de hidratação desse tecido⁵³; uma proporção da dose do isótopo pode ser derramada, e não ingerida; e a análise por espectrometria (de custo elevado) ou espectrofotometria é demorada.

Bioimpedância elétrica

Esta técnica mede a oposição dos tecidos do corpo ao fluxo da corrente elétrica. Esta oposição ou impedância é uma função da resistência e reactância⁵⁴.

A equação de predição da água corporal total, utilizando medidas antropométricas e de bioimpedância, foi desenvolvida para RNPT com o uso da diluição com isótopo. Nesse estudo, o componente resistivo da impedância foi o melhor preditor da água corporal total e da massa livre de gordura⁵⁵. Entretanto, sua validação ainda é necessária para a água corporal total e a massa livre de gordura em neonatos⁵⁶.

O método de bioimpedância elétrica mais comum é o tetrapolar, não invasivo, de baixo custo, seguro, portátil e que possibilita o exame à beira do leito⁵⁵. Entretanto, ele apresenta pouca acurácia, e as crianças devem estar em repouso, pois o exame deve ser realizado com a musculatura relaxada⁴⁹.

Dual energy X-ray absorptiometry (DXA)

O princípio de que os tecidos corporais diferentes atenuam a radiação de forma distinta possibilita a capacidade de esse método delimitar o tecido muscular da massa livre de gordura, calcular o conteúdo e a densidade mineral óssea e estimar a massa de gordura, livre de gordura e óssea de uma região.

A confiabilidade do método é elevada mas ainda são poucos os estudos em crianças com menos de 2 anos. É uma técnica com foco em pesquisas e de custo elevado⁴⁷.

Existe uma preocupação com o uso do DXA para a avaliação da composição corporal de rotina durante a infância por causa da radiação. Apesar de o nível de radiação ser considerado baixo, ocorre durante um período sensível do desenvolvimento e limita a avaliação seriada.

Ressonância nuclear magnética

A ressonância nuclear magnética é considerada o padrão ouro para quantificar a distribuição do tecido adiposo ou o crescimento de determinado órgão ou tecido em recém-nascidos^{49,50}. O exame é preciso e permite a avaliação de numerosos tecidos e órgãos, incluindo o tecido adiposo visceral.

O estudo de Uthaya e colaboradores (2005) evidenciou, por meio da ressonância nuclear magnética, um aumento da adiposidade intra-abdominal em RNPT em comparação com os recém-nascidos a termo⁵⁷, o que não foi observado em outro estudo com RNPT que evoluíram sem complicações maiores durante a internação⁵⁸.

Diferente da tomografia computadorizada, em que a criança se expõe à radiação ionizante, a ressonância é uma técnica isenta de radiação e, portanto, não oferece limitações, com exceção do custo e da facilidade no ambiente de pesquisa ou na clínica.

1.3. Objetivo

1.3.1. Objetivo Geral

Analisar, longitudinalmente, o crescimento e a composição corporal dos RNPT, menores que 32 semanas de idade gestacional ou 1500g, do nascimento até 5 meses de idade corrigida.

1.3.1. Objetivos Específicos

- Analisar a relação entre a restrição do crescimento intrauterino ou extrauterino e o ganho de peso, de massa de gordura, de massa livre de gordura e do percentual de gordura corporal dos RNPT no primeiro mês de idade corrigida.
- Descrever a prevalência de leite humano, exclusivo ou não, e do uso de fórmula na alimentação dos RNPT menores que 32 semanas de idade gestacional ou 1500g.

1.4. Hipótese

Os RNPT expostos a restrição do crescimento, intrauterino ou extrauterino, apresentam menor massa livre de gordura e maior ganho de gordura corporal no primeiro mês de idade corrigida.

1.5. Detalhamento metodológico

1.5.1. Desenho do estudo

Foi realizado um estudo de coorte de recém-nascidos com menos de 32

semanas ou 1.500g admitidos no período de abril de 2012 a dezembro de 2016 na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz).

Após a alta hospitalar, os recém-nascidos mantiveram o acompanhamento no ambulatório de seguimento desse instituto, com consultas mensais durante o estudo.

1.5.2. *População e amostra*

Foram incluídos os recém-nascidos com menos de 32 semanas ou 1.500g. Foram excluídos os recém-nascidos com malformação congênita, síndrome genética e exposição à infecção congênita; doença hemolítica perinatal; os que evoluíram com complicações neonatais, como hemorragia intraventricular III e IV, comprometimento neurológico grave, displasia broncopulmonar (necessidade de oxigênio suplementar além de 36 semanas⁵⁹), persistência do canal arterial com indicação cirúrgica, enterocolite necrosante (estágios II e III, de acordo com a classificação de Bell⁶⁰); nutrição parenteral exclusiva (dieta via oral zero) por mais de sete dias; e necessidade de cirurgia gastrointestinal por serem complicações que contribuem para a restrição do crescimento extrauterino⁴³.

O cálculo da amostra foi realizado considerando os valores da diferença do ganho de massa de gordura entre os grupos de RNPT classificados como FIG, AIG com restrição e AIG sem restrição do crescimento extrauterino, entre as idades corrigidas de termo e 3 meses, segundo estudo de Roggero e

colaboradores¹². Considerando uma diferença de 40% entre os grupos, o nível de confiança de 95% e o poder de 80%, foram necessários:

- 23 recém-nascidos em cada grupo para a comparação entre PIG e AIG sem restrição do crescimento extrauterino;
- 17 recém-nascidos em cada grupo para a comparação entre AIG com e sem restrição do crescimento extrauterino.

1.5.3. *Variáveis*

1.5.3.1. Variáveis de exposição

As variáveis de exposição foram: restrição do crescimento intrauterino (definida ao nascimento) e do crescimento extrauterino (definida na idade corrigida de termo).

A restrição de crescimento intrauterino foi definida segundo o percentil 10 do peso para a idade gestacional ao nascimento. A curva utilizada na classificação dos grupos, no momento do nascimento e no termo, foi a de Fenton e Kim⁴⁵. Os recém-nascidos com peso de nascimento menor que o percentil 10 foram classificados como PIG e os com peso maior ou igual ao percentil 10, como AIG. Os recém-nascidos AIG foram reclassificados na idade corrigida do termo quanto à restrição do crescimento extrauterino: com restrição se o escore Z do peso para a idade fosse $< a - 2 DP$; sem restrição se fosse $\geq a - 2 DP$ da curva mencionada anteriormente (não expostos).

Portanto, os recém-nascidos foram divididos em três grupos:

- grupo 1 - Pequeno para idade gestacional (PIG);

- grupo 2 - Adequado para idade gestacional, com restrição do crescimento extrauterino (AIG com restrição);
- grupo 3 - Adequado para idade gestacional, sem restrição do crescimento extrauterino (AIG sem restrição).

1.5.3.2. Variáveis de desfecho

As variáveis de desfecho foram os escores Z do peso, comprimento e perímetro cefálico; a massa de gordura; a massa livre de gordura; o percentual da gordura corporal total e da água corporal total. Estas foram avaliadas na idade corrigida do termo e com 1, 3 e 5 meses de idade corrigida.

A idade gestacional ao nascimento foi calculada considerando a ultrassonografia de primeiro trimestre e a data da última menstruação materna. A idade gestacional foi corrigida no decorrer do estudo pelo acréscimo de dias e semanas de vida pós-natal, e 40 semanas foi considerada a idade corrigida de termo.

O peso foi mensurado, sem roupa, em balança digital com precisão de 1 grama. O comprimento foi obtido por uma régua antropométrica específica, com precisão de 1mm, confeccionada na oficina de precisão da USP de Ribeirão Preto. Essa régua apresenta lâminas de acrílico unidas de forma retangular que permitem o encaixe na superfície da incubadora ou do berço. Após 1 mês de idade corrigida, o comprimento foi aferido utilizando uma régua específica, preconizada pela Sociedade Brasileira de Pediatria. Com o lactente sobre uma superfície plana, um avaliador posiciona a cabeça na base fixa da régua enquanto o outro avaliador estende as pernas até sua base móvel. A

medida do perímetro cefálico foi obtida utilizando uma fita milimetrada inextensível com precisão de 1mm. Essa fita fica ajustada à cabeça do recém-nascido, anteriormente na região supraorbitária e posteriormente sobre a proeminência occipital, registrando-se o maior perímetro obtido. As medidas do peso, comprimento e perímetro cefálico foram obtidas seguindo normas preconizadas⁴⁷.

A mesma fita métrica foi utilizada para medir a circunferência abdominal com a criança em decúbito dorsal, na linha da cintura, no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca⁶¹. A prega cutânea tricípital foi obtida no ponto médio entre o acrômio e o olecrânio do braço esquerdo, por meio do plicômetro do tipo Cescorf[®] (Cescorf Equipamentos Esportivos Ltda., Porto Alegre, Rio Grande do Sul)⁶².

Para o cálculo dos escores Z do peso, comprimento e perímetro cefálico, foi utilizada a curva de Fenton e Kim⁴⁵ até 50 semanas de idade corrigida e a curva da OMS após essa idade⁴⁴.

A composição corporal foi estimada por meio da densidade corporal, com uso do PEA POD Infant Body Composition System, Life Measurement, Inc., Concord, CA, que estima a quantidade de massa de gordura e de massa livre de gordura corporal, de acordo com o modelo de dois compartimentos⁵¹.

A taxa de ganho de peso (g/dia) e de ganho de percentual de gordura (%/dia) entre os momentos foi calculada como: diferença entre os valores de um momento pelo imediatamente anterior dividida pelo número de dias entre esses dois momentos.

Estimou-se a trajetória do crescimento extrauterino considerando a diferença do escore Z do peso, comprimento e perímetro cefálico de um momento e outro anterior a este.

A bioimpedância elétrica foi utilizada para estimar o percentual de água corporal total. Essa medida foi realizada por meio do equipamento RJL System (RJL System Inc., Clinton Township, Michigan, Estados Unidos, aparelho Quantum BIA 101Q). O cálculo da água corporal total foi obtido a partir da equação proposta por Tang e colaboradores (1997)⁵⁵.

1.5.3.3. Variáveis maternas, fetais e neonatais

Variáveis maternas, fetais e neonatais foram utilizadas para a descrição da população: hipertensão arterial; diabetes; número de consultas pré-natal; idade materna; escolaridade; uso de corticoide antenatal; Doppler fetal; tipo de parto; gemelaridade; sexo; idade gestacional; peso; comprimento; perímetro cefálico e os escores Z dessas medidas antropométricas ao nascimento e durante a internação (nascimento, 7, 14, 21 e 28 dias de vida); o escore de gravidade neonatal [Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension II – SNAPPEII⁶³]; início de dieta por via oral; quando ocorreu o menor peso; percentual de perda do peso de nascimento; tempo para a recuperação do peso de nascimento e para atingir a dieta plena (100kcal/kg/dia); tempo em nutrição parenteral e em oxigenoterapia; presença de morbidades neonatais, como doença da membrana hialina e persistência do canal arterial com necessidade de tratamento clínico; tipo de dieta após a idade corrigida de termo (seio materno exclusivo, fórmula ou dieta mista).

O Doppler fetal foi realizado por uma equipe médica especializada da Medicina Fetal do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz). Ele foi utilizado para avaliar a saúde do feto, por meio do astraia software (astraia software gmbh, Occamstr. 20, 80802 Munich, Germany)⁶⁴. O Doppler fetal foi considerado alterado se o índice de pulsatilidade da artéria umbilical fosse maior que o percentil 95, se o índice de pulsatilidade da artéria cerebral média fosse menor que o percentil 5 ou na presença de centralização fetal (alteração da relação do fluxo cérebro-umbilical definida como a relação menor que o percentil 2,5, diástole zero, diástole reversa ou alteração do ducto venoso).

1.5.4. *Análise estatística e registro dos dados*

O banco de dados foi elaborado no programa Epi info, e as análises estatísticas foram realizadas no programa SPSS. O teste t de Student foi utilizado para verificar as diferenças de médias das variáveis com distribuição normal entre os dois grupos e entre dois momentos de um mesmo grupo.

Quando a distribuição da variável não seguiu o padrão de normalidade, o teste utilizado foi o de Mann-Whitney. Para verificar a suposição de normalidade, utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk.

A ANOVA ou o Kruskal Wallis foi utilizado para verificar as diferenças de médias das variáveis entre os três grupos, com a distribuição normal ou sem o padrão de normalidade, respectivamente. O teste qui-quadrado foi utilizado para a comparação das variáveis nominais entre os grupos.

Nos casos em que se observou pelo menos uma frequência esperada menor do que 5, aplicou-se o teste exato de Fisher. O nível de significância estatística adotado para todas as análises foi de 0,05.

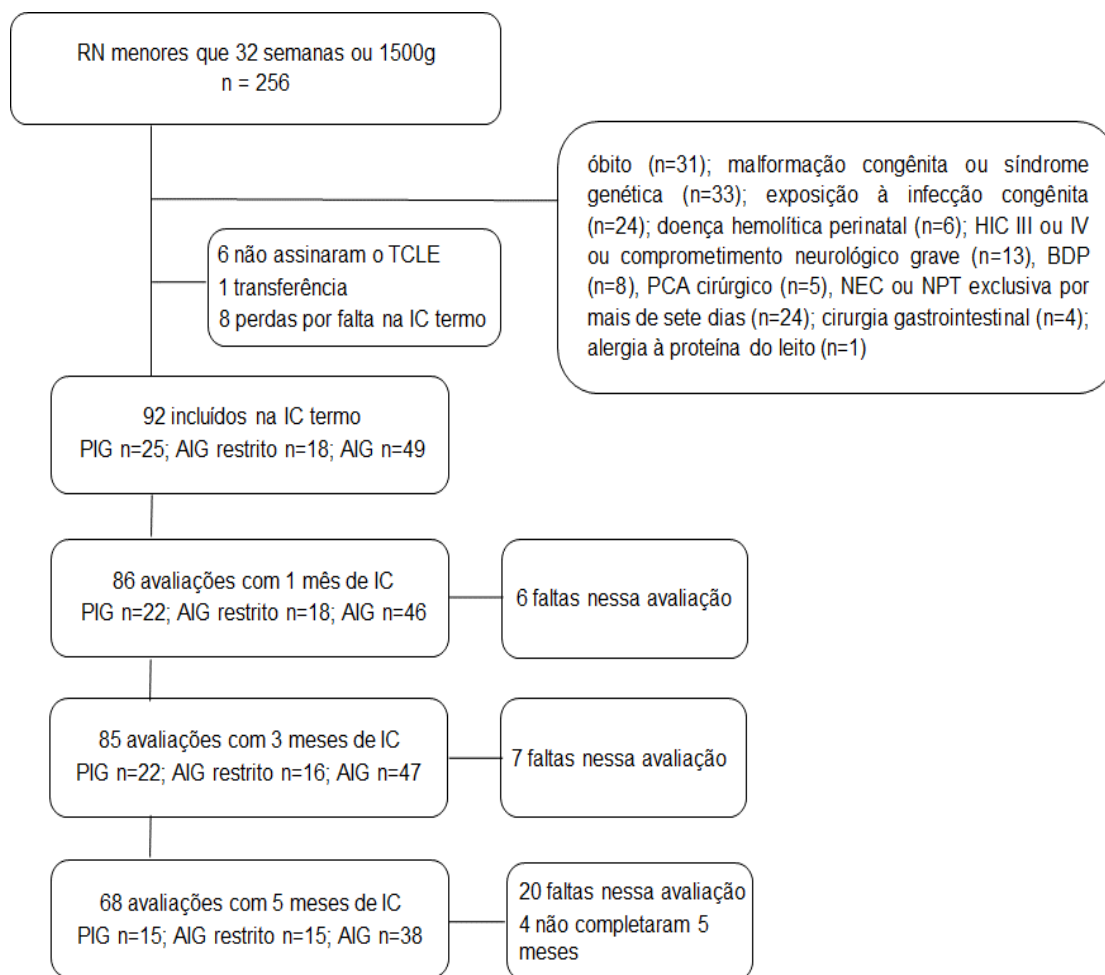
1.5.5. *Questões éticas*

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz) – (CAAE 00754612.9.0000.5269) e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi assinado pelos responsáveis das crianças antes do início do estudo.

1.6. Resultados

Foram elegíveis para o estudo 107 recém-nascidos. Destes, 6 não assinaram o TCLE; 1 foi transferido; e 8 faltaram à avaliação na idade corrigida do termo, necessária para a classificação dos grupos (perdas), sendo incluídos: 25 PIG, 18 AIG com restrição e 49 AIG sem restrição do crescimento extrauterino, conforme o diagrama de fluxo (Figura 3).

Figura 3 – Recém-nascidos com menos de 32 semanas ou 1.500g admitidos no período de 2012 a 2016 na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz).



Legenda: PIG=pequeno para idade gestacional; AIG restrito=adequado para idade gestacional com restrição do crescimento extrauterino; AIG=adequado para idade gestacional sem restrição do crescimento extrauterino; IC=idade corrigida; HIC=hemorragia intraventricular; BDP=broncodisplasia pulmonar; PCA=persistência do canal arterial; NEC=enterocolite necrosante NPT=nutrição parenteral

Os recém-nascidos PIG e AIG restritos apresentaram maior frequência de alteração no Doppler fetal que os AIG sem restrição do crescimento extrauterino (Tabela 1).

Tabela 1 – Características dos recém-nascidos pré-termo durante o período materno e fetal (Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira – IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, 2012 a 2016).

Variáveis Maternas e fetais (%)	PIG (n=25)	AIG R (n=18)	AIG (n=49)	p valor
Hipertensão	36,0	55,6	16,3	0,006 † ‡
Alteração doppler	76,0	50,0	16,3	0,000 † ‡
Diabetes	4,0	5,6	8,2	0,779
Cesariana	96,0	66,7	67,3	0,018 * †
Gemelaridade	56,0	50,0	64,6	0,522

Legenda: PIG=pequeno para idade gestacional; AIG R=adequado para idade gestacional com restrição do crescimento extrauterino; AIG=adequado para idade gestacional sem restrição do crescimento extrauterino; † PIG x AIG pvalor < 0,05; ‡ AIG R x AIG pvalor < 0,05; * PIG x AIG R pvalor < 0,05.

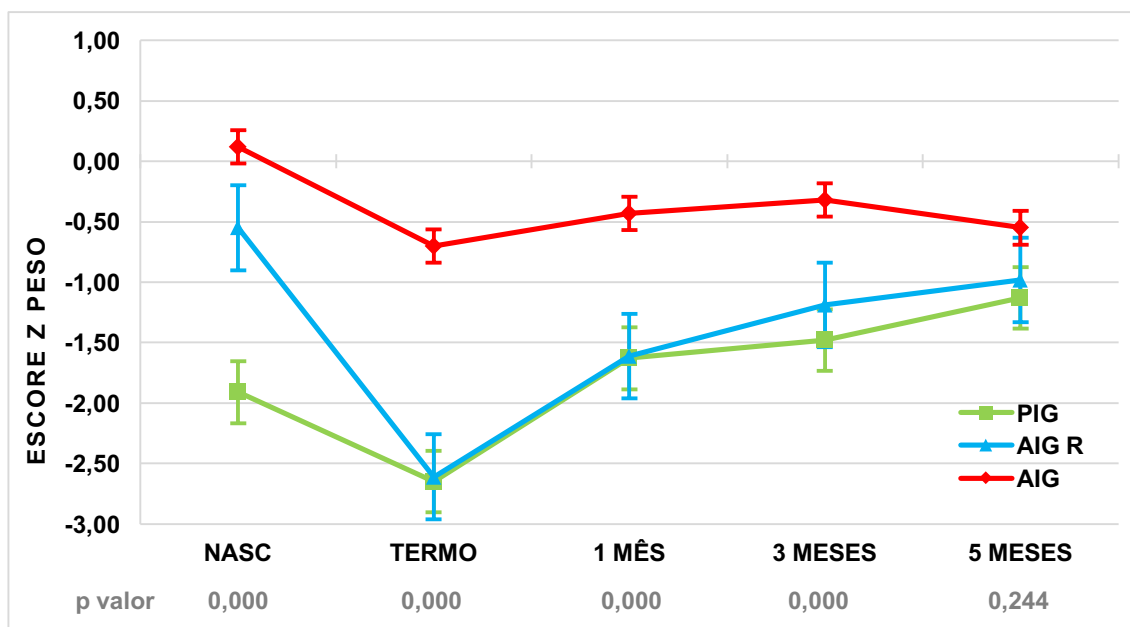
Tabela 2 – Características dos recém-nascidos pré-termo durante o período neonatal (Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira – IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, 2012 a 2016).

Variáveis Neonatais	PIG (n=25)	AIG R (n=18)	AIG (n=49)	p valor
IG (semanas)	32 (27-35)	30 (27-32)	30 (25-32)	0,000 * †
PN (g)	1270 (590-1470)	1209 (755-2020)	1295 (710-2085)	0,075
Comprimento (cm)	39,0 (31,2-41,5)	38,8 (33,0-42,5)	39,0 (33,0-44,5)	0,624
PC (cm)	28,5 (21,5-31,1)	26,3 (23,3-30,0)	27,0 (21,5-31,3)	0,068
Z peso	-1,77 (-3,27--1,32)	-0,69 (-1,27-1,02)	-0,22 (-1,27-2,13)	0,000 * † ‡
Z comprimento	-1,50 (-3,10--0,70)	-0,35 (-1,70-1,40)	0,20 (-1,70-1,60)	0,000 * † ‡
Z PC	-1,10 (-2,60-0,20)	-0,60 (-1,90-0,70)	0,10 (-1,90-1,60)	0,000 † ‡
<i>SNAPPEII</i>	15 (0-56)	15 (0-41)	15 (0-52)	0,794
Início dieta via oral (dia)	3 (2-8)	3 (2-14)	3 (1-14)	0,049 †
Dias para alcançar a dieta plena	17 (11-30)	17 (12-41)	16 (8-41)	0,391
Menor peso (dia)	4 (1-11)	6 (4-11)	6 (1-19)	0,000 * †
% perda do PN	7,9 (0,0-18,5)	11,9 (3,5-30,0)	12,1 (0,0-32,2)	0,000 * †
Rec PN (dia)	9 (1-23)	16 (8-27)	16 (1-29)	0,000 * †
NPT (dias)	10 (5-28)	11 (0-20)	10 (0-25)	0,220
Oxigenioterapia (dias)	1 (0-45)	10 (1-51)	7 (0-64)	0,001 * †
DMH (%)	32,0	88,9	81,6	0,000 * †
PCA clínico (%)	4,0	0,0	18,4	0,045 ‡
SME na IC termo (%)	12,0	44,4	8,2	0,032 * ‡

Legenda: † PIG x AIG pvalor < 0,05; ‡ AIG R x AIG pvalor < 0,05; * PIG x AIG R pvalor < 0,05; PIG=pequeno para idade gestacional; AIG R=adequado para idade gestacional com restrição do crescimento extrauterino; AIG=adequado para idade gestacional sem restrição do crescimento extrauterino; IG=idade gestacional; PN=peso de nascimento; PC=perímetro cefálico; Z=escore Z; *SNAPPE II*=Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension II; Rec=recuperação; NPT=nutrição parenteral; DMH=doença da membrana hialina; PCA=persistência do canal arterial; SME=seio materno exclusivo; IC=idade corrigida.

Observou-se diferença das médias dos escores Z, massa livre de gordura, massa de gordura, percentual de gordura e de água corporal na comparação entre os três grupos em alguns momentos do estudo (Figuras 4 a 10).

Figura 4 – Comparação das médias do escore Z do peso dos recém-nascidos pré-termo PIG, AIG com restrição e AIG sem restrição do crescimento extrauterino (Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira – IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, 2012 a 2016).



A média da diferença do escore Z do peso entre o nascimento e o termo não apresentou diferença estatística entre os PIG e AIG sem restrição do crescimento extrauterino ($p\text{valor} > 0,05$) sendo de: $-0,74 \pm 0,73$ para os PIG, de $-0,82 \pm 0,88$ para os AIG sem restrição e de $-2,07 \pm 0,59$ para os AIG restritos.

Figura 5 – Comparação das médias do escores Z do comprimento dos recém-nascidos pré-termo PIG, AIG com restrição e AIG sem restrição do crescimento extrauterino (Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira – IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, 2012 a 2016).

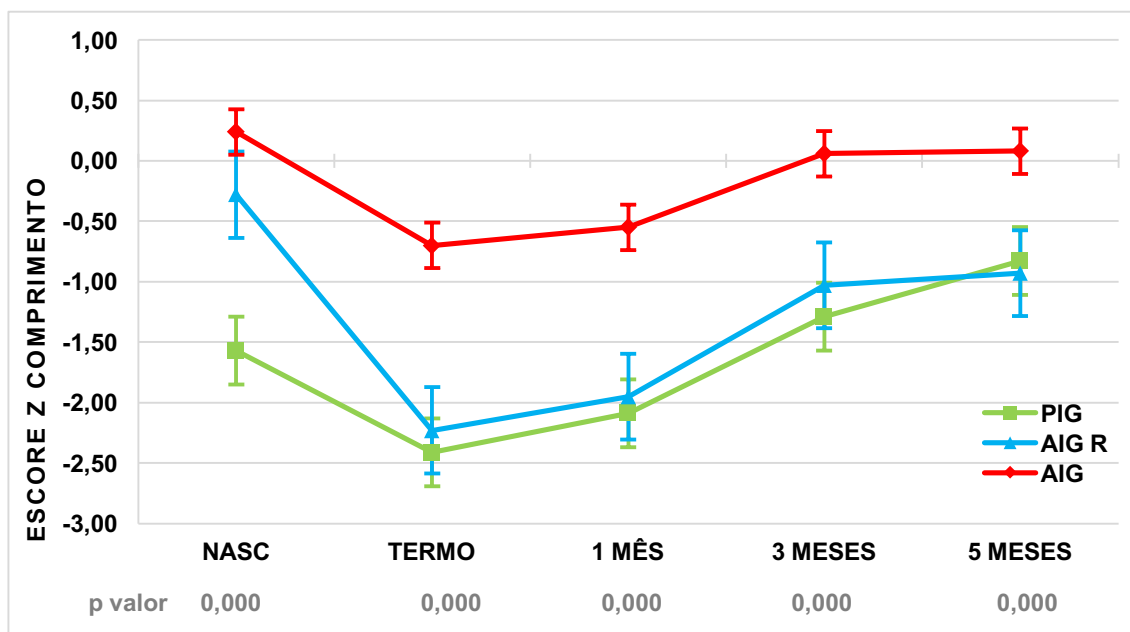


Figura 6 – Comparação das médias do escore Z do perímetro cefálico dos recém-nascidos pré-termo PIG, AIG com restrição e AIG sem restrição do crescimento extrauterino (Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira – IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, 2012 a 2016).

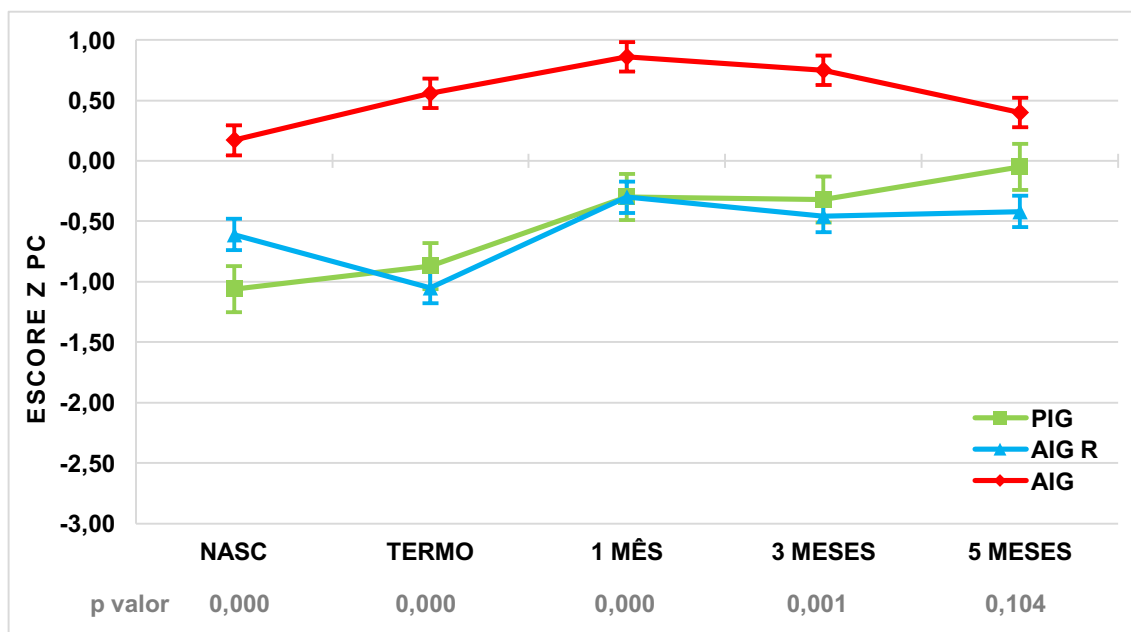


Figura 7 – Comparação das médias da massa livre de gordura corporal dos recém-nascidos pré-termo PIG, AIG com restrição e AIG sem restrição do crescimento extrauterino (Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira – IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, 2012 a 2016).

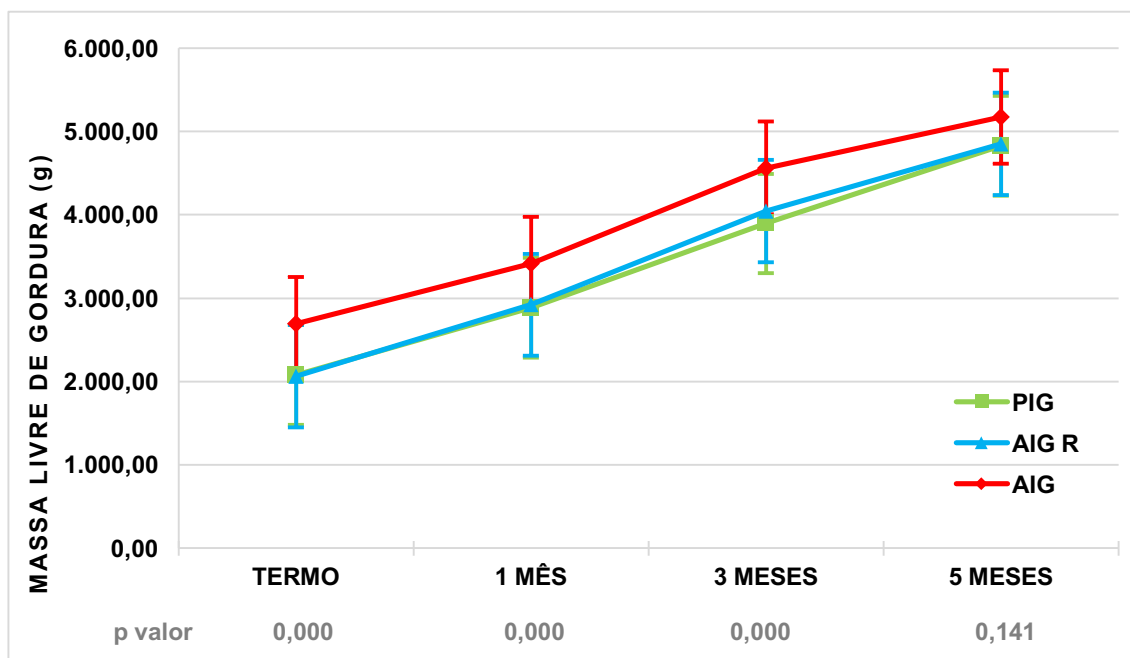


Figura 8 – Comparação das médias da massa de gordura corporal dos recém-nascidos pré-termo PIG, AIG com restrição e AIG sem restrição do crescimento extrauterino (Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira – IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, 2012 a 2016).

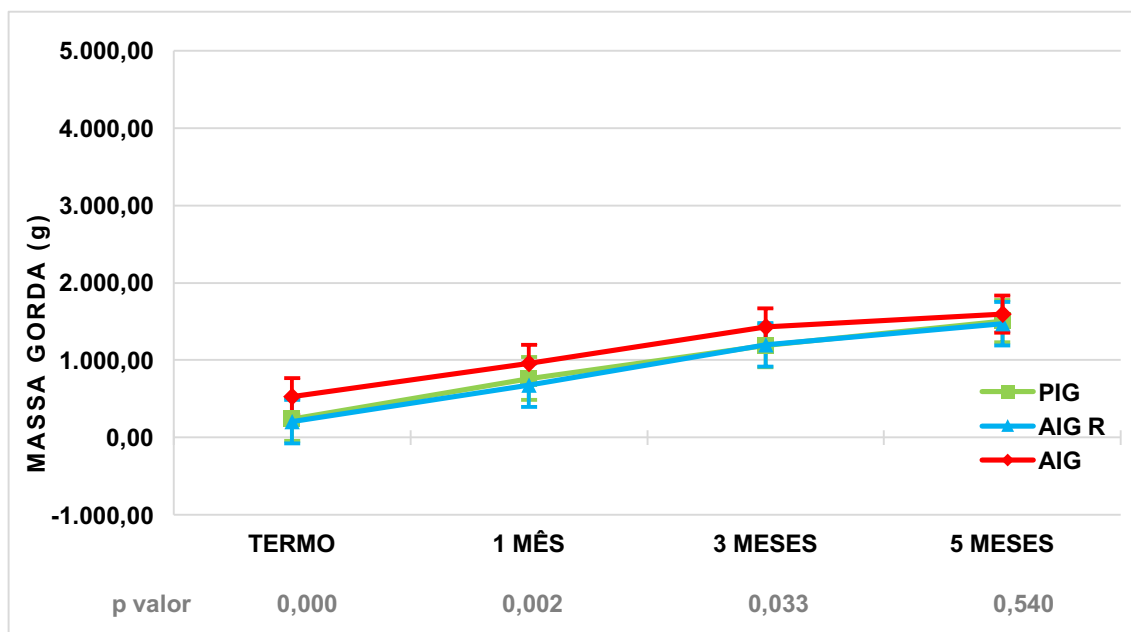
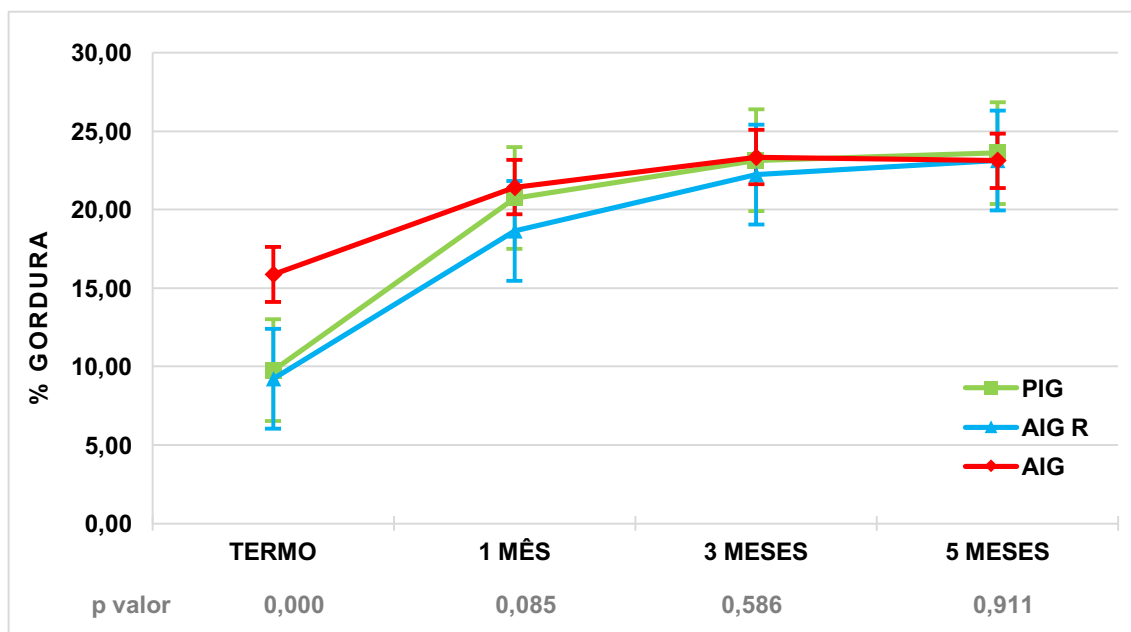
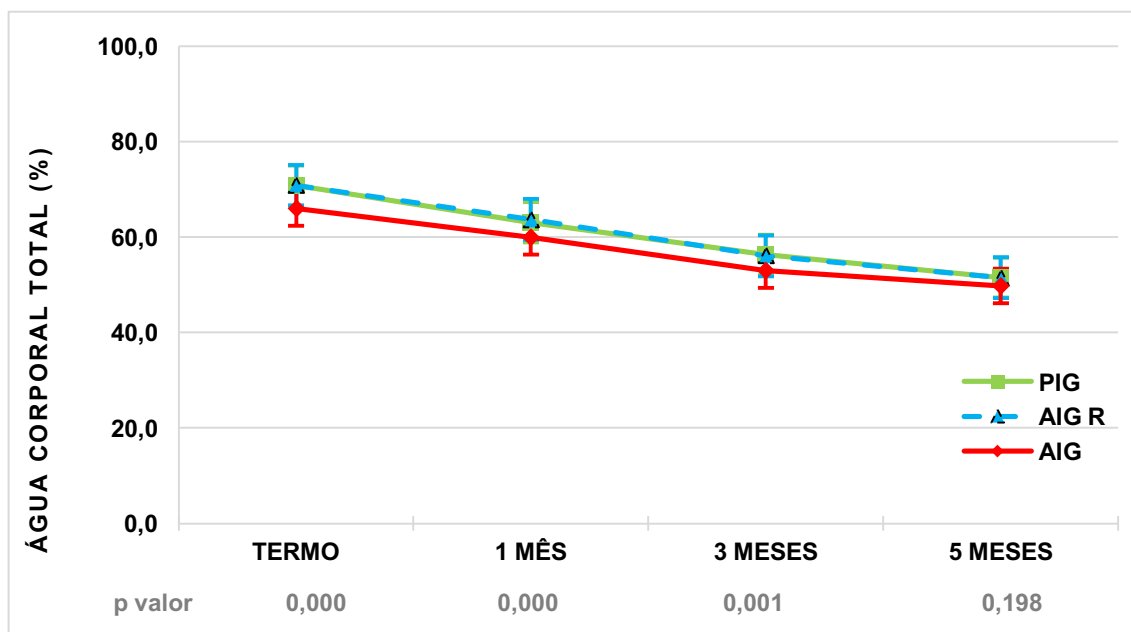


Figura 9 – Comparação das médias do percentual de gordura corporal dos recém-nascidos pré-termo PIG, AIG com restrição e AIG sem restrição do crescimento extrauterino (Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira – IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, 2012 a 2016).



A taxa de ganho do percentual de gordura no primeiro mês de idade corrigida foi semelhante entre os PIG e AIG restritos (pvalor = 0,271); maior nos PIG em comparação aos AIG sem restrição (pvalor = 0,000) e com o pvalor de 0,08 na comparação entre AIG restritos e não restritos. Com 1 mês de idade corrigida, o percentual de gordura foi semelhante nos três grupos (figura 9).

Figura 10 – Comparação das médias do percentual de água corporal dos recém-nascidos pré-termo PIG, AIG com restrição e AIG sem restrição do crescimento extrauterino (Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira – IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, 2012 a 2016).



Os recém-nascidos PIG e AIG restritos não apresentaram diferença das médias dos escores Z, massa livre de gordura (% e g) e massa de gordura (% e g) e percentual de água corporal nas idades corrigidas de termo, 1, 3 e 5 meses. Estes dois grupos apresentaram a massa livre de gordura menor e o percentual de água corporal maior que os AIG sem restrição do crescimento extrauterino nas idades corrigidas do termo, 1, 3 meses (pvalor < 0,05). A massa de gordura também foi menor nos PIG (termo, 1 e 3 meses) e AIG restritos (termo e 1 mês) em comparação aos AIG sem restrição do crescimento. Aos 3 meses a comparação da massa de gordura entre AIG restritos e não restritos evidenciou o p valor de 0,059.

Observou-se, na idade corrigida de termo, uma prevalência maior da

alimentação com leite materno exclusivo nos recém-nascidos AIG com restrição do crescimento em comparação aos PIG e AIG sem restrição do crescimento extrauterino. Aos 5 meses de idade corrigida, a prevalência de alimentação com algum leite humano nesta coorte foi de 76,3%, seja exclusivo ou como dieta mista (seio materno + fórmula) (tabela 3).

Tabela 3 – Tipo de alimentação dos recém-nascidos pré-termo durante o período neonatal (Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira – IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, 2012 a 2016).

Tipo alimentação (%)	PIG (n=25)	AIG R (n=18)	AIG (n=49)	p valor
Termo				
Leite materno	12,0	44,4	8,2	0,032 * ‡
Fórmula	36,0	22,2	40,8	0,870
Mista	52,0	27,8	46,9	0,260
1 mês				
Leite materno	4,3	11,1	6,5	0,460
Fórmula	21,7	27,8	37,0	0,433
Mista	69,6	55,6	54,3	0,464
3 meses				
Leite materno	4,2	11,1	8,3	0,010 * †
Fórmula	29,2	50,0	64,6	0,006 †
Mista	58,3	27,8	20,8	0,006 * †
5 meses				
Leite materno	0,0	0,0	7,5	0,915
Fórmula	75,0	73,3	57,5	0,383
Mista	18,8	20,0	30,0	0,595

Legenda: † PIG x AIG pvalor < 0,05; ‡ AIG R x AIG pvalor < 0,05; * PIG x AIG R pvalor < 0,05; PIG=pequeno para idade gestacional; AIG R=adequado para idade gestacional com restrição do crescimento extrauterino; AIG=adequado para idade gestacional sem restrição do crescimento extrauterino.

1.7. Discussão

O estudo evidenciou que os recém-nascidos menores que 32 semanas ou 1500g que evoluíram com restrição do crescimento extrauterino apresentaram características do crescimento e da composição corporal semelhantes aos que foram expostos à restrição do crescimento intrauterino. Desde a idade corrigida de termo até 5 meses, a massa livre de gordura, massa de gordura, percentual de gordura, percentual de água corporal, escores Z do peso, comprimento e perímetro cefálico foram semelhantes entre os recém-nascidos AIG com restrição do crescimento extrauterino e os PIG. Estes recém-nascidos mantiveram menor massa livre de gordura nos primeiros 3 meses de idade corrigida que o grupo não exposto à restrição do crescimento.

Os recém-nascidos expostos à restrição do crescimento intrauterino ou extrauterino apresentaram diferenças na composição corporal quando comparados aos recém-nascidos que evoluíram sem restrição do crescimento. Essas diferenças ocorreram durante uma fase inicial da vida, considerada como um período crítico para o crescimento e desenvolvimento dos órgãos e tecidos. Até o terceiro mês de idade corrigida, os recém-nascidos com restrição do crescimento intrauterino e extrauterino apresentaram menor massa livre de gordura, escores Z do peso, comprimento e perímetro cefálico e também maior percentual de água corporal total em comparação aos recém-nascidos que não foram expostos à restrição do crescimento. Portanto, no período do estudo, o déficit de massa livre de gordura foi maior que o de massa de gordura entre os

recém-nascidos PIG e AIG restritos em comparação aos AIG sem restrição do crescimento extrauterino.

Este estudo contribui com o conhecimento da dinâmica do crescimento dos RNPT e evidencia que as mudanças corporais ocorrem próximo à idade corrigida de termo, ainda no primeiro mês de idade corrigida. Portanto estas mudanças corporais ocorreram numa fase anterior à descrita por Roggero e colaboradores, entre o termo e três meses¹². Os autores citados evidenciaram uma taxa de ganho de gordura elevada entre os grupos de AIG com restrição do crescimento extrauterino e PIG em comparação ao grupo de recém-nascidos que evoluiu sem restrição do crescimento. Quanto as medidas antropométricas, o estudo de Roggero e colaboradores¹² não evidenciou semelhança entre AIG restrito e PIG, possivelmente devido a inclusão de PIG com menores idades gestacionais em comparação ao estudo atual. Em outro estudo, os AIG restritos e PIG na idade corrigida de termo, apresentaram o peso semelhante mas diferença no comprimento⁶⁵.

Os recém-nascidos AIG com restrição do crescimento extrauterino e os PIG apresentaram semelhança quanto a trajetória do crescimento inclusive na composição corporal durante o período do estudo. Esta semelhança quanto a massa livre de gordura, a massa de gordura e o percentual de gordura corporal no momento do termo também foi evidenciada por van de Lagemaat e colaboradores⁶⁵. O presente estudo observou também a semelhança para a água corporal total entre estes dois grupos de recém-nascidos, o que vai de encontro aos estudos anteriores que observaram um maior percentual de água

corporal total em recém-nascidos PIG quando comparados aos AIG, tanto ao nascimento⁶⁶ como na idade corrigida de termo⁶⁷.

Da mesma forma, os grupos com restrição do crescimento intrauterino e extrauterino apresentaram uma maior exposição à alteração do Dopplerfluxometria, que avalia o bem-estar fetal, e à hipertensão arterial materna que o grupo que evoluiu sem restrição. Estudo anterior já relatou uma associação positiva entre a restrição do crescimento fetal e hipertensão materna durante a gravidez⁶⁸.

A prevalência de 43% de restrição do crescimento extrauterino nesta coorte evidencia que esta morbidade se mantém elevada nos recém-nascidos com baixo peso e idade gestacional. Esta prevalência é variável entre os estudos, foi elevada em comparação aos 27,5% do estudo de Horbar e colaboradores¹⁰ e semelhante aos 39,1% do estudo de Lima e colaboradores¹¹. Tal diferença pode ter ocorrido em parte pelo maior número de recém-nascidos PIG incluídos no estudo atual e de Lima e colaboradores, o qual evidenciou que nascer PIG foi uma variável de grande impacto para a restrição do crescimento extrauterino¹¹. Entretanto, os achados do presente estudo não demonstraram diferença quanto a trajetória do crescimento, em relação ao escore Z do peso, desde o nascimento até a idade corrigida de termo entre PIG e AIG sem restrição do crescimento. O desvio do escore Z do peso entre o termo e o nascimento foi semelhante entre os PIG e AIG sem restrição, o que também se observou em estudo anterior⁶⁷.

Uma outra questão é que o limite que é utilizado para a classificação dos recém-nascidos entre PIG e AIG é completamente arbitrário e alguns recém-

nascidos com peso de nascimento maior que o percentil 10 apresentam restrição do crescimento intrauterino enquanto outros com peso inferior ao percentil 10 são adequados para a idade gestacional tendo em vista o potencial genético. Nosso estudo evidenciou que estamos diante de recém-nascidos que foram classificados como AIG (os AIG restritos) ou PIG pela definição neonatal mas que, possivelmente apresentam riscos semelhantes para doenças cardiovasculares, tolerância a glicose e diabetes tipo 2. Estes recém-nascidos foram expostos à restrição do crescimento em períodos próximos do desenvolvimento, seja durante a vida intrauterina ou extrauterina, podendo apresentar um comprometimento do crescimento e função de órgãos e tecidos semelhantes³. A associação positiva entre doenças cardiovasculares e restrição do crescimento fetal³ assim como o conceito de “programação”³⁰ aumentam a preocupação com as taxas elevadas de restrição do crescimento em períodos críticos.

O estudo atual evidenciou um maior déficit da massa livre de gordura que da massa de gordura nos recém-nascidos AIG com restrição e PIG em comparação com os AIG sem restrição do crescimento durante os primeiros 5 meses de idade corrigida.

A massa proteica é um importante componente da massa livre de gordura e, portanto, do peso ao nascer. Foi evidenciado em estudo anterior que o déficit da massa muscular pode acompanhar o indivíduo por vários anos, até a idade adulta⁶⁹. Logo, o baixo peso é considerado um fator de risco na indução das doenças cardiovasculares e metabólicas tanto por ser um indicador de massa muscular baixa, que pode persistir até uma idade

avançada⁴⁹, como por se associar a recuperação do crescimento à custa do aumento rápido de tecido adiposo⁵.

O risco das doenças cardiovasculares e metabólicas depende da razão entre a capacidade metabólica, que se refere as características individuais como por exemplo de massa muscular, células beta pancreáticas e néfrons, e da sobrecarga metabólica, que se relaciona ao ganho excessivo de peso desde a infância sendo exacerbada pelo estilo de vida, dieta insulínogênica e sedentarismo⁴⁰. Estudo prévio demonstrou associação positiva entre a magnitude da recuperação do crescimento pós-natal e a adiposidade já nas primeiras semanas de vida⁷⁰.

Quanto a alimentação, possivelmente o leite materno exclusivo durante o período anterior a idade corrigida de termo não supre as necessidades de proteína, energia e de minerais dos recém-nascidos menores que 32 semanas de idade gestacional ou 1500g, sendo indicado o uso de fortificante do leite humano neste grupo de RNPT^{21,22}. A prevalência de alimentação com algum leite humano aos 5 meses de idade corrigida nesta coorte de recém-nascidos menores que 32 semanas ou 1500g pode estar relacionada ao perfil assistencial da Unidade que implementou o Método Canguru e possui uma equipe multiprofissional voltada para o apoio à amamentação.

Concluindo, a restrição do crescimento e desenvolvimento de órgãos e tecidos durante a vida intrauterina e os primeiros dias ou semanas da vida extrauterina pode ter um impacto durante anos, até a vida adulta, nas características individuais da composição corporal dos RNPT. Desta forma, a avaliação do crescimento e da composição corporal possibilita o melhor

entendimento de como a ingestão proteico e calórica nas fases iniciais da vida pode contribuir para diminuir o risco de doenças cardiovasculares e metabólicas especialmente nos recém-nascidos PIG e AIG restritos. Possivelmente o acompanhamento do crescimento dos RNPT deva ocorrer tanto com as curvas de crescimento (peso, comprimento e perímetro cefálico) como com as curvas de composição corporal para a idade (massa livre de gordura, massa de gordura e percentual de gordura corporal), essas publicadas recentemente¹³.

1.8. Limitações

O pequeno número de RNPT na amostra, a falta das informações nutricionais detalhadas durante todo o período do estudo assim como a realização em único hospital foram algumas das limitações desta pesquisa.

1.9. Referências

1. Johnson MJ, Wootton SA, Leaf AA, Jackson AA. Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012;130:e640-9.
2. Martin CR, Brown YF, Ehrenkranz RA, et al. Nutritional practices and growth velocity in the first month of life in extremely premature infants. *Pediatrics* 2009;124:649-57.
3. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35:595-601.

4. Gianni ML, Roggero P, Piemontese P, et al. Body composition in newborn infants: 5-year experience in an Italian neonatal intensive care unit. *Early Hum Dev* 2012;88 Suppl 1:S13-7.
5. Okada T, Takahashi S, Nagano N, Yoshikawa K, Usukura Y, Hosono S. Early postnatal alteration of body composition in preterm and small-for-gestational-age infants: implications of catch-up fat. *Pediatr Res* 2015;77:136-42.
6. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond)* 1998;95:115-28.
7. Cunha AJ, Leite AJ, Almeida IS. The pediatrician's role in the first thousand days of the child: the pursuit of healthy nutrition and development. *J Pediatr (Rio J)* 2015;91:S44-51.
8. Lucas A. Role of nutritional programming in determining adult morbidity. *Arch Dis Child* 1994;71:288-90.
9. Lucas A. Long-term programming effects of early nutrition -- implications for the preterm infant. *J Perinatol* 2005;25 Suppl 2:S2-6.
10. Horbar JD, Ehrenkranz RA, Badger GJ, et al. Weight Growth Velocity and Postnatal Growth Failure in Infants 501 to 1500 Grams: 2000-2013. *Pediatrics* 2015;136:e84-92.
11. Lima PA, de Carvalho M, da Costa AC, Moreira ME. Author's reply: Z-Score: Fenton 2013. Ten-year update. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90:427-8.

12. Roggero P, Gianni ML, Liotto N, et al. Rapid recovery of fat mass in small for gestational age preterm infants after term. *PLoS One* 2011;6:e14489.
13. Demerath EW, Johnson W, Davern BA, et al. New body composition reference charts for preterm infants. *Am J Clin Nutr* 2017;105:70-7.
14. Rice MS, Valentine CJ. Neonatal Body Composition: Measuring Lean Mass as a Tool to Guide Nutrition Management in the Neonate. *Nutr Clin Pract* 2015;30:625-32.
15. Thureen PJ. The neonatologist's dilemma: catch-up growth or beneficial undernutrition in very low birth weight infants-what are optimal growth rates? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45 Suppl 3:S152-4.
16. Raiten DJ, Steiber AL, Carlson SE, et al. Working group reports: evaluation of the evidence to support practice guidelines for nutritional care of preterm infants-the Pre-B Project. *Am J Clin Nutr* 2016;103:648S-78S.
17. Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. *Lancet Glob Health* 2015;3:e681-91.
18. Rochow N, Raja P, Liu K, et al. Physiological adjustment to postnatal growth trajectories in healthy preterm infants. *Pediatr Res* 2016;79:870-9.
19. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:85-91.

20. Lapointe M, Barrington KJ, Savaria M, Janvier A. Preventing postnatal growth restriction in infants with birthweight less than 1300 g. *Acta Paediatr* 2016;105:e54-9.
21. Su BH. Optimizing nutrition in preterm infants. *Pediatr Neonatol* 2014;55:5-13.
22. Tudehope D, Fewtrell M, Kashyap S, Udaeta E. Nutritional needs of the micropreterm infant. *J Pediatr* 2013;162:S72-80.
23. Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition of the very low birthweight infant. *Clin Perinatol* 2002;29:225-44.
24. Cooke RJ, Ainsworth SB, Fenton AC. Postnatal growth retardation: a universal problem in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F428-30.
25. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999;104:280-9.
26. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics* 2001;107:270-3.
27. Uauy R, Koletzko B. Defining the nutritional needs of preterm infants. *World Rev Nutr Diet* 2014;110:4-10.
28. 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;117:1253-61.
29. Belfort MB, Gillman MW, Buka SL, Casey PH, McCormick MC. Preterm infant linear growth and adiposity gain: trade-offs for later weight status and intelligence quotient. *J Pediatr* 2013;163:1564-9 e2.
 30. Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet* 2004;363:1642-5.
 31. Higgins RD, Devaskar S, Hay WW, Jr., et al. Executive summary of the workshop "Nutritional Challenges in the High Risk Infant". *J Pediatr* 2012;160:511-6.
 32. Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD, Hanson MA. Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. *Pediatr Res* 2007;61:5R-10R.
 33. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989;298:564-7.
 34. Dauncey MJ. Nutrition, the brain and cognitive decline: insights from epigenetics. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:1179-85.
 35. World Health Organization. Promoting optimal fetal development of a technical consultation. Geneva: World Health Organization 2006.

36. Samarasekera U, Horton R. The world we want for every newborn child. *Lancet* 2014;384:107-9.
37. Griffin IJ, Cooke RJ. Development of whole body adiposity in preterm infants. *Early Hum Dev* 2012;88 Suppl 1:S19-24.
38. Quintal VS, Diniz EM, Caparbo Vde F, Pereira RM. Bone densitometry by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) in preterm newborns compared with full-term peers in the first six months of life. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90:556-62.
39. Roggero P, Gianni ML, Amato O, et al. Is term newborn body composition being achieved postnatally in preterm infants? *Early Hum Dev* 2009;85:349-52.
40. Wells JC. The thrifty phenotype: An adaptation in growth or metabolism? *Am J Hum Biol* 2011;23:65-75.
41. Profit J, Kowalkowski MA, Zupancic JA, et al. Baby-MONITOR: a composite indicator of NICU quality. *Pediatrics* 2014;134:74-82.
42. Ziegler EE, Nelson SE. Growth charts compared. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2010;65:197-210; discussion -2.
43. Villar J, Knight HE, de Onis M, et al. Conceptual issues related to the construction of prescriptive standards for the evaluation of postnatal growth of preterm infants. *Arch Dis Child* 2010;95:1034-8.

44. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Garza C, Yang H, Group WHOMGRS. Comparison of the World Health Organization (WHO) Child Growth Standards and the National Center for Health Statistics/WHO international growth reference: implications for child health programmes. *Public Health Nutr* 2006;9:942-7.
45. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013;13:59.
46. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 2014;384:857-68.
47. Demerath EW, Fields DA. Body composition assessment in the infant. *Am J Hum Biol* 2014;26:291-304.
48. Lohman TG. Assessment of body composition in children. *pediatr Exerc Sci* 1989;1:19-30.
49. Wells JC. Body composition in infants: evidence for developmental programming and techniques for measurement. *Rev Endocr Metab Disord* 2012;13:93-101.
50. Uthaya S, Bell J, Modi N. Adipose tissue magnetic resonance imaging in the newborn. *Horm Res* 2004;62 Suppl 3:143-8.

51. Urlando A, Dempster P, Aitkens S. A new air displacement plethysmograph for the measurement of body composition in infants. *Pediatr Res* 2003;53:486-92.
52. Roggero P, Gianni ML, Amato O, et al. Evaluation of air-displacement plethysmography for body composition assessment in preterm infants. *Pediatr Res* 2012;72:316-20.
53. Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr* 1982;35:1169-75.
54. Heyward VH, Stolarczyk LM. Bioelectrical impedance method. In: *Applied body composition assessment*. Human Kinetics 1996:44-55.
55. Tang W, Ridout D, Modi N. Assessment of total body water using bioelectrical impedance analysis in neonates receiving intensive care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77:123-6.
56. Lingwood BE. Bioelectrical impedance analysis for assessment of fluid status and body composition in neonates--the good, the bad and the unknown. *Eur J Clin Nutr* 2013;67 Suppl 1:S28-33.
57. Uthaya S, Thomas EL, Hamilton G, Dore CJ, Bell J, Modi N. Altered adiposity after extremely preterm birth. *Pediatr Res* 2005;57:211-5.
58. Roggero P, Gianni ML, Forzenigo L, et al. No relative increase in intra-abdominal adipose tissue in healthy unstressed preterm infants at term. *Neonatology* 2015;107:14-9.

59. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988;82:527-32.
60. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7.
61. Sociedade Brasileira de Pediatria, Departamento Científico de Nutrologia. Avaliação nutricional da criança e do adolescente: manual de orientação. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria 2009.
62. Catalano PM, Drago NM, Amini SB. Factors affecting fetal growth and body composition. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1459-63.
63. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr* 2001;138:92-100.
64. Astraia software gmbh, Occamstr. 80802 Munich, Germany.
65. van de Lagemaat M, Rotteveel J, Lafeber HN, van Weissenbruch MM. Lean mass and fat mass accretion between term age and 6 months post-term in growth-restricted preterm infants. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:1261-3.
66. Hartnoll G, Bétrémieux P, Modi N. Body water content of extremely preterm infants at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83:56-59.
67. Meio MD, Sichieri R, Soares FV, Moreira ME. Total body water in small- and appropriate- for gestational age newborns. *J Perinat Med* 2008;36:354-8.

68. Mamelle N, Boniol M, Riviere O, et al. Identification of newborns with Fetal Growth Restriction (FGR) in weight and/or length based on constitutional growth potential. *Eur J Pediatr* 2006;165:717-25.
69. Kensara OA, Wootton SA, Phillips DI, Patel M, Jackson AA, Elia M, Hertfordshire Study Group. Fetal programming of body composition: relation between birth weight and body composition measured with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometric methods in older Englishmen. *Am J Clin Nutr* 2005;82:980-7.
70. Modi N, Thomas EL, Harrington TA, Uthaya S, Dore CJ, Bell JD. Determinants of adiposity during preweaning postnatal growth in appropriately grown and growth-restricted term infants. *Pediatr Res*. 2006;60(3):345-8.

Capítulo 2

2.1. Artigo 1

Growth and body composition of preterm infants less than or equal to 32 weeks: cohort study

Short Running Head: Longitudinal preterm infants body composition

Authors list: Leticia Duarte Villela; Maria Dalva Barbosa Baker Méio; Vânia de Matos Fonseca; Andrea Dunshee de Abranches; Saint-Clair Gomes Junior; Ana Carolina Carioca da Costa; Maria M. Murta; Sylvia Reis Golçalves Nehab; Fernanda Valente Mendes Soares; Maria Elisabeth Lopes Moreira.

Sources of Support: CNPq – Conselho Nacional de Pesquisa –Brazil

Abbreviations

AGA: appropriate for gestational age

CA: Corrected age

DoL: Day of life

FFM: fat-free mass

FM: fat mass

IGF-1: Insulin growth factor

Abstract

Background: Extrauterine growth restriction is still prevalent, mainly among very preterm infants, having a positive association with a fat mass (FM) gain.

Objective: To analyse the relationship of extrauterine growth restriction with fat mass (FM) and fat-free mass (FFM) gain at term age and at 1 and 3 months of corrected age in very preterm infants.

Method: A cohort of appropriate-for-gestational-age (AGA) preterm infants, with a gestational age less than or equal to 32 weeks. Infants were classified as AGA at birth if their birth weight was equal or higher to the 10th percentile of Fenton's growth chart. These preterm infants were included in the study at term age (40 weeks), when they were reclassified regarding extrauterine growth restriction: "with restriction" if weight z-scores were less than -2SD (exposed) and "without restriction" if the weight Z-scores were equal or higher than -2SD (non exposed) of Fenton's growth chart. Anthropometry, electric bioimpedance and air displacement pletismography were performed at term age and at 1 and 3 months of corrected age.

Results: The restricted group showed a greater proportion of maternal arterial hypertension and abnormalities of fetal Doppler indexes than the non-restricted group. At term, the FFM and the percentage of fat mass (FM) were

significantly lower in the restricted AGA compared to those of the non-restricted AGA infants. From term age plus 1 month, the gain in percentage fat mass (FM) was greater in the restricted group compared to the non-restricted group; therefore, the percentage of fat mass (FM) was similar between the groups at 1 month of corrected age. In comparing restricted to non-restricted group between birth and 3 months of corrected age, the Z-scores of weight, length and head circumference were lower in restricted group.

Conclusions: The restricted AGA preterm infants showed a fat-free mass (FFM) deficit and a catch-up in fat earlier than a catch-up in body weight and length during the first month of life. This precocity of body modifications especially of preterm infants which were probably restricted in utero, can contribute to the risk for long-term morbidities.

Introduction

Extrauterine growth restriction, especially of very preterm infants born at 32 weeks or less is still prevalent in spite of the survival of these infants and improvements in neonatal care¹⁻⁶. Half of the very-low birth weight preterm infants demonstrated a discharge weight less than the 10th percentile for their gestational age based on the last menstrual period; furthermore, one-quarter of those infants in the less-than-10th percentile weighed weigh less than the 3rd percentile³. This growth restriction is related to modifications in body composition^{4,7}, which raises concerns about the possible long-term morbidities in this group of very preterm infants⁸⁻¹⁰.

The body composition of infants born at term is different from that of the

equivalent age of infants born at term¹¹⁻¹³. At an equivalent age, preterm infants show a fat-free mass (FFM) deficit and a greater percentage of fat mass (FM) than those born at term^{4,7}.

A study of very-low birth weight infants found that the presence of intra or extrauterine growth restriction between term (40 weeks) and three months of corrected age led to an accelerated growth and a rapid gain in body fat¹⁴, which may be associated with increased risk of obesity and cardiometabolic disease in adult life¹⁵⁻²⁰.

Research in body composition can contribute to the knowledge of the dynamic features of growth during the early phase of life of these preterm infants²¹⁻²⁴. Moreover, there are very few studies on this subject, especially after hospital discharge when the modifications of body composition probably occur because of the rapid weight gain after discharge. Therefore, the objective of this study was to analyze during the first three months of corrected age, the relationship of extrauterine growth restriction with FM and FFM gain in very preterm infants classified as appropriate-for-gestational-age (AGA).

Method

Subjects

A cohort of AGA preterm infants, with a gestational age less than or equal to 32 weeks admitted in the Neonatal Intensive Care Unit of the Instituto Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz) during the period of 2012 to 2016 was studied. Infants were classified as AGA at birth if their birth weight was equal or higher to the 10th percentile of Fenton's growth chart. These preterm infants

were included in the study at term age (40 weeks), when they were reclassified regarding extrauterine growth restriction: “with restriction” if weight Z-scores were less than -2SD (exposed) and “without restriction” if the weight Z-scores were equal or higher than -2SD (non exposed) of Fenton’s growth chart.

Gestational age at birth was determined by a first trimester gestational ultrasound and the last menstrual period, and was corrected throughout the study with any addition of days of life (DoL), considering 40 weeks as term age.

Preterm infants with the following diseases and syndromes were excluded, their characteristics interfering with the outcomes²⁵: congenital diseases, genetic syndrome, exposure to congenital infection, intraventricular hemorrhage grades III-IV, severe neurological impairments, bronchopulmonary disease (need of oxygen beyond 36 weeks corrected age²⁶), patent ductus arteriosus requiring surgery, necrotizing enterocolitis (Bell’s stages II-III²⁷), exclusive parenteral feeding of more than 7 days, need of gastrointestinal surgery and perinatal hemolytic disease.

The sample size was calculated considering the different values of gain in fat mass (FM) between the groups of AGA infants with and without extrauterine growth restriction between term age and three months of corrected age, according to Roggero et al.¹⁴. Considering a confidence level of 95% and a power of 80%, the sample size of 34 infants was adequate for this study: 17 with and 17 without extrauterine growth restriction.

This study was approved by the Ethics Committee for Research of Instituto Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz) - (CAAE 00754612.9.0000.5269) and

Informed Consent Form was signed by the parents.

Data collection procedure

Preterm infant weight was measured without clothes on an electronic scale accurate to the nearest 1 gram. Body length was measured on a specific anthropometric instrument to the nearest 1mm, and head circumference was measured to the nearest 1mm with an inextensible millimeter tape²⁸. Trained professionals performed all measures.

Weight gain and weight, length and head circumference Z-scores for gestational age were used to evaluate growth at term and at 1 and 3 months of corrected age. Weight gain, in grams by day, was calculated considering the difference of the weight at one data point and the point immediately before, divided by the number of days between these points. The Fenton chart²⁹ was used to calculate weight, length and head circumference Z-scores until 50 weeks and the chart of World Health Organization afterward, that is, at 3 months of corrected age³⁰. Extrauterine growth rates were estimated considering the difference in weight, length and head circumference Z-score from one data point to the next.

The body composition assessment included the total body water, which was obtained using the principle of electric bioimpedance with the bioelectrical body composition analyzer Quantum II, RJL System. The equation used was proposed and validated in a former study³¹.

The air displacement plethysmography system (PEA POD Infant Body Composition System, LMI, Concord, CA) was used to assess fat mass (FM) and

fat-free mass (FFM)^{28,32}. In short, this technique utilizes the principles of body densitometry, in which the body density calculated from the body mass and volume is inserted in a standard equation to estimate fat mass (FM) and fat-free mass (FFM), and conforms to a two-component approach^{33,34}. The percentage of fat mass (FM) gain was calculated considering the difference of this variable from one data point to another. This value divided by the number of days between the data points corresponds to percentage fat mass (FM) gain velocity.

Maternal, fetal, and neonatal variables were used for the description of the population characteristics: arterial hypertension, diabetes, number of antenatal appointments, maternal age, schooling, use of antenatal steroids, type of delivery, gemelarity, sex, gestational age, weight, length, head circumference and the Z-scores of these anthropometrics measures at birth and during the hospital stay (7, 14, 21 and 28 DoL), neonatal severity score (score for neonatal acute physiology perinatal extension II – SNAPPEII³⁵), DoL to start enteral feeding, DoL with lowest postnatal weight, DoL when birth weight was regained, DoL when 100 Kcal/Kg/day enteral feeding, duration of parenteral nutrition and oxygen therapy, neonatal morbidities such as respiratory distress syndrome, patent ductus arteriosus requiring clinical treatment, intraventricular hemorrhage grades I-II, retinopathy, type of diet after term age (exclusive breastfeeding, formula or mixed diet).

Nutritional prescription followed the actual nutritional recommendations³⁶⁻⁴². After discharge, these nutritional practices occurred in accordance with the recommendation at the follow up clinic of maintaining breastfeeding and/or formula until 6 months of corrected age.

Statistical Analysis

The software SPSS was used for statistical analysis. The student t-test was used to verify differences of means between the two groups for the variables with normal distribution. When the distribution was not normal, the Mann-Whitney test was used. The Shapiro-Wilk test was used to verify the supposition of normality. The chi-square test was used to compare the nominal variables between groups. Fisher's exact test was used if an expected frequency of less than five was observed. The statistical level of significance for all the analyses was 0.05.

Results

There were a total of 78 preterm infants admitted to the NICU not affected by illnesses that could interfere with growth and body composition. Of these, we obtained 66 (84.6%) assessments at term age, as shown in the flow diagram (Figure 1).

The restricted group showed a greater proportion of maternal arterial hypertension and abnormalities of fetal Doppler indexes than the non-restricted one (Table 1). However, the neonatal morbidities (DoL on oxygen, respiratory distress syndrome, patent ductus arteriosus requiring clinical treatment, intraventricular hemorrhage grades I-II, retinopathy) and nutrition, except for diet at term age, were not statistically different between the groups.

In comparing restricted to non-restricted group between birth and term age, the difference of weight, length and head circumference Z-scores was greater in restricted group (Table 2).

The weight growth rate was similar between the groups from term age plus 1 month: $35.44 \pm 7.32\text{g/day}$ in restricted group and $33.17 \pm 8.35\text{g/day}$ in non-restricted one (p-value 0.317). However, during this period, the gain in percentage fat mass (FM) was greater (p-value 0.011) in the extrauterine restricted group ($9.41\% \pm 5.97$) compared to the non-restricted group ($5.84\% \pm 4.35$). The percentage fat mass (FM) gain velocity was also greater in the extrauterine restricted group compared to the non-restricted group (p-value 0.021) from term age plus 1 month corrected age.

Extrauterine growth restriction occurred in 27.2% of infants of this study and presented an impact on the body composition modification at term age and at 1 month of corrected age (Figures 2 and 3). A significant difference in diet occurred within the groups only at term age assessment (p-value 0.007).

In Figure 3 where “y” referred to Z-score weight and percentage fat mass (FM), restricted infants showed a greater weight and percent fat mass (FM) gain velocity compared to non-restricted ones.

At term, the percentage fat mass (FM) was significantly lower in the restricted AGA compared to that of the non-restricted AGA infants. Nevertheless, this difference was not significant at 1 month of corrected age, pointing to a greater percent of fat mass (FM) gain velocity than FFM gain in restricted AGA infants among term age plus 1 month (Table 3).

Discussion

The extrauterine growth restriction, considered a universal problem and prevalent mainly in very preterm infants, influenced not only growth but also

body composition of these infants beyond the term age. At term, the extrauterine growth restricted group showed a mean Z-score for weight, length, head circumference and percentage fat mass (FM) lower in comparison to non-restricted one.

Moreover, the prevalence of extrauterine growth restriction was 27%, high considering that the selected newborn infants were AGA at birth and did not present major complications during the hospitalization. In another study infants weight 501g to 1500g born in hospital of the *Vermont Oxford Network* showed that 27.5% of these infants had severe postnatal growth failure, defined as discharge weight less than the 3rd percentile for corrected age³. Another study showed that the rate of extrauterine growth restriction was 39.1%, and this high prevalence probably occurred due to the number of small for gestational age infants in this population⁶.

Roggero et al. analyzed growth and body composition in very-low birth weight infants according to intra and extrauterine growth restriction¹⁴. At term and at 3 months of corrected age, the authors observed that the mean Z-score for weight and head circumference was lower in the restricted AGA in comparison to non-restricted AGA, consistent with the results presented in this study¹⁴. In addition, van de Lagemaat et al.⁴³ has observed that mean z-scores for weight and length in restricted AGA was lower from birth to sixth months in comparison to that of non-restricted infants. In the present study, the restricted AGA showed mean Z-scores for weight, length and head circumference lower compared to non-restricted AGA at birth.

The difference of this study is that the previous ones assessed growth

and body composition at term and at 3 and 5 months¹⁴ and at term and 6 months of corrected age⁴³. The present study, however, assess the growth and body composition at 1 month of corrected age, disclosing important changes in rapid gain of percentage fat mass (FM) during the first month, which suggests the precocity of body modifications. Similar to findings in the study of Roggero et al.¹⁴, the percent of fat mass (FM) gain velocity was higher in the restricted AGA than in the non-restricted AGA infants. However, this increase occurred up to the first month of corrected age in this study, and not just at the third month as observed by Roggero et al.¹⁴. From the first and the third month, there was no significant difference in percent fat mass (FM) gain velocity between restricted and non-restricted groups.

Thus, these findings contribute to the knowledge of dynamic features of growth and body composition beyond term age in infants with a gestational age less than or equal to 32 weeks. Both the percent of fat mass (FM) gain velocity and the fat-free mass (FFM) deficit, which were higher in the restricted AGA, could have effects in metabolism. This fact can have clinical implications for metabolic and cardiovascular diseases risks, which can be modified depending on the moment and how growth recovery occurs¹⁹.

In this study, the group of non-restricted AGA preterm infant presented at term a deviation of -0.8 weight Z-score below their intrauterine percentile. This finding is comparable to the one recently reported by Rochow et al.²⁴, which observed a model for how preterm infants physiologically adjust from fetal to neonatal growth trajectories. These authors observed that the difference of -0.8 weight Z-score occurred only during the first 10 DoL, which corresponds to

postnatal adaptation. In contrast, our results showed a weight Z-score decrease from 28 DoL to term in restricted AGA infants, possibly because of differences in nutritional needs between restricted and non-restricted AGA preterm infants and the type of predominant diet: breast milk, mixed diet or formula. The absence of protein and caloric ingestion assessment in each period of study was a limitation of this research.

We observed a greater proportion of total body water in the restricted AGA than in the non-restricted AGA infants, a finding that has already been showed in small for gestation age newborn infants⁴⁴.

The difference regarding growth and body composition of these very preterm infants can be related to the influence of antenatal factors, as those who demonstrated extrauterine growth restriction had greater exposure to maternal arterial hypertension and abnormalities in fetal Doppler indexes, which evaluate fetal well-being.

A previous study⁴⁵ also reported greater rates of maternal arterial hypertension during pregnancy in newborn infants with fetal growth restriction but which were classified as AGA by the neonatal definition. This study⁴⁵ demonstrated that this group of newborn infants, classified as AGA, had suffered intrauterine growth restriction, evidenced by the fetal growth chart, and, besides, this group presented cord blood serum levels of IGF-1 significantly lower when compared to that of non-exposed intrauterine growth restriction infants. Still the same research suggests the idea of individual constitutional growth potential, the authors observing that 21% of the newborn infants with fetal growth restriction were wrongly classified as not being small for gestational

age by clinical neonatal evaluation⁴⁵. The importance of intrauterine environment, building on the thrifty phenotype hypothesis⁴⁶, is amplified to the first thousand DoL⁴⁷ to describe the hypothesis of fetal origins of adult metabolic and cardiovascular diseases^{16,48}.

Concluding, the restricted AGA preterm infants accumulated more fat than non-restricted AGA preterm infants during the first month of life; therefore, they showed a fat-free mass (FFM) deficit and a catch-up in fat earlier than a catch-up in body weight and length. Future research on nutritional ingestion and body composition during this period can perhaps contribute to improve nutritional management and modify the risk for long-term morbidities related to individual traits of body composition.

Acknowledgments: To the physicians of the Fetal Medicine Unit of Instituto Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz) who performed and contributed with fetal Doppler data analysis.

References

1. Cooke RJ, Ainsworth SB, Fenton AC. Postnatal growth retardation: a universal problem in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F428-30.
2. Higgins RD, Devaskar S, Hay WW, Jr., et al. Executive summary of the workshop "Nutritional Challenges in the High Risk Infant". *J Pediatr* 2012;160:511-6.

3. Horbar JD, Ehrenkranz RA, Badger GJ, et al. Weight Growth Velocity and Postnatal Growth Failure in Infants 501 to 1500 Grams: 2000-2013. *Pediatrics* 2015;136:e84-92.
4. Johnson MJ, Wootton SA, Leaf AA, Jackson AA. Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012;130:e640-9.
5. Martin CR, Brown YF, Ehrenkranz RA, et al. Nutritional practices and growth velocity in the first month of life in extremely premature infants. *Pediatrics* 2009;124:649-57.
6. Lima PA, de Carvalho M, da Costa AC, Moreira ME. Author's reply: Z-Score: Fenton 2013. Ten-year update. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90:427-8.
7. Ramel SE, Gray HL, Ode KL, Younge N, Georgieff MK, Demerath EW. Body composition changes in preterm infants following hospital discharge: comparison with term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:333-8.
8. Lapillonne A, Griffin IJ. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes. *J Pediatr* 2013;162:S7-16.
9. Ong KK, Kennedy K, Castaneda-Gutierrez E, et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatr* 2015;104:974-86.
10. Parkinson JR, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Modi N. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2013;131:e1240-63.

11. Gianni ML, Roggero P, Piemontese P, et al. Body composition in newborn infants: 5-year experience in an Italian neonatal intensive care unit. *Early Hum Dev* 2012;88 Suppl 1:S13-7.
12. Quintal VS, Diniz EM, Caparbo Vde F, Pereira RM. Bone densitometry by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) in preterm newborns compared with full-term peers in the first six months of life. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90:556-62.
13. Roggero P, Gianni ML, Amato O, et al. Is term newborn body composition being achieved postnatally in preterm infants? *Early Hum Dev* 2009;85:349-52.
14. Roggero P, Gianni ML, Liotto N, et al. Rapid recovery of fat mass in small for gestational age preterm infants after term. *PLoS One* 2011;6:e14489.
15. Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD, Hanson MA. Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. *Pediatr Res* 2007;61:5R-10R.
16. Okada T, Takahashi S, Nagano N, Yoshikawa K, Usukura Y, Hosono S. Early postnatal alteration of body composition in preterm and small-for-gestational-age infants: implications of catch-up fat. *Pediatr Res* 2015;77:136-42.
17. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* 2007;261:412-7.

18. Belfort MB, Gillman MW, Buka SL, Casey PH, McCormick MC. Preterm infant linear growth and adiposity gain: trade-offs for later weight status and intelligence quotient. *J Pediatr* 2013;163:1564-9 e2.
19. Griffin IJ, Cooke RJ. Development of whole body adiposity in preterm infants. *Early Hum Dev* 2012;88 Suppl 1:S19-24.
20. Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet* 2004;363:1642-5.
21. Demerath EW, Johnson W, Davern BA, et al. New body composition reference charts for preterm infants. *Am J Clin Nutr* 2017;105:70-7.
22. Raiten DJ, Steiber AL, Carlson SE, et al. Working group reports: evaluation of the evidence to support practice guidelines for nutritional care of preterm infants-the Pre-B Project. *Am J Clin Nutr* 2016;103:648S-78S.
23. Rice MS, Valentine CJ. Neonatal Body Composition: Measuring Lean Mass as a Tool to Guide Nutrition Management in the Neonate. *Nutr Clin Pract* 2015;30:625-32.
24. Rochow N, Raja P, Liu K, et al. Physiological adjustment to postnatal growth trajectories in healthy preterm infants. *Pediatr Res* 2016;79:870-9.
25. Villar J, Knight HE, de Onis M, et al. Conceptual issues related to the construction of prescriptive standards for the evaluation of postnatal growth of preterm infants. *Arch Dis Child* 2010;95:1034-8.

26. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988;82:527-32.
27. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7.
28. Demerath EW, Fields DA. Body composition assessment in the infant. *Am J Hum Biol* 2014;26:291-304.
29. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013;13:59.
30. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Garza C, Yang H, Group WHOMGRS. Comparison of the World Health Organization (WHO) Child Growth Standards and the National Center for Health Statistics/WHO international growth reference: implications for child health programmes. *Public Health Nutr* 2006;9:942-7.
31. Tang W, Ridout D, Modi N. Assessment of total body water using bioelectrical impedance analysis in neonates receiving intensive care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77:F123-6.
32. Roggero P, Gianni ML, Amato O, et al. Evaluation of air-displacement plethysmography for body composition assessment in preterm infants. *Pediatr Res* 2012;72:316-20.

33. Ma G, Yao M, Liu Y, et al. Validation of a new pediatric air-displacement plethysmograph for assessing body composition in infants. *Am J Clin Nutr* 2004;79:653-60.
34. Urlando A, Dempster P, Aitkens S. A new air displacement plethysmograph for the measurement of body composition in infants. *Pediatr Res* 2003;53:486-92.
35. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr* 2001;138:92-100.
36. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:85-91.
37. Embleton ND, Simmer K. Practice of parenteral nutrition in VLBW and ELBW infants. *World Rev Nutr Diet* 2014;110:177-89.
38. Hay WW, Jr. Strategies for feeding the preterm infant. *Neonatology* 2008;94:245-54.
39. Lapointe M, Barrington KJ, Savaria M, Janvier A. Preventing postnatal growth restriction in infants with birthweight less than 1300 g. *Acta Paediatr* 2016;105:e54-9.
40. Senterre T. Practice of enteral nutrition in very low birth weight and extremely low birth weight infants. *World Rev Nutr Diet* 2014;110:201-14.

41. Su BH. Optimizing nutrition in preterm infants. *Pediatr Neonatol* 2014;55:5-13.
42. Tudehope D, Fewtrell M, Kashyap S, Udaeta E. Nutritional needs of the micropreterm infant. *J Pediatr* 2013;162:S72-80.
43. van de Lagemaat M, Rotteveel J, Lafeber HN, van Weissenbruch MM. Lean mass and fat mass accretion between term age and 6 months post-term in growth-restricted preterm infants. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:1261-3.
44. Meio MD, Sichieri R, Soares FV, Moreira ME. Total body water in small- and appropriate- for gestational age newborns. *J Perinat Med* 2008;36:354-8.
45. Mamelle N, Boniol M, Riviere O, et al. Identification of newborns with Fetal Growth Restriction (FGR) in weight and/or length based on constitutional growth potential. *Eur J Pediatr* 2006;165:717-25.
46. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35:595-601.
47. Cunha AJ, Leite AJ, Almeida IS. The pediatrician's role in the first thousand days of the child: the pursuit of healthy nutrition and development. *J Pediatr (Rio J)* 2015;91:S44-51.
48. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995;311:171-4.

Table 1: Maternal, fetal and neonatal findings in a cohort of AGA preterm infants according to extrauterine growth patterns.

Characteristics	Restricted AGA (n=18)	Non-restricted AGA (n=48)	p-value
Maternal and fetal			
Age (years)	25 (14-43)	28 (14-42)	0.910
Antenatal appointments	5 (0-10)	5 (2-16)	0.512
Years of school	10.5 (4-14)	11 (4-16)	0.775
Hypertension (%)	55.6	16.7	0.004
Fetal Doppler abnormalities (%)*	52.9	18.2	0.011
Diabetes (%)	5.6	8.3	1.000
Steroid use (%)	100	89.6	0.312
Cesarean section (%)	66.7	66.7	1.000
Gemularity (%)	50.0	66.0	0.266
Neonatal			
Gestational age (weeks)	30.0 (27-32)	30.00 (25-32)	0.491
Sex (% male)	44.4	41.7	1.000
Birth weight (g)	1236.28±333.98	1355.35±319.12	0.187
Birth length (cm)	38.39±2.78	39.08±3.05	0.412
Birth head circumference (cm)	26.54±2.07	27.32±2.42	0.254
Birth weight Z-score	-0.54±0.65	0.07±0.71	0.002
Birth length Z-score	-0.28±0.72	0.22±0.72	0.015
Birth head circumference Z-score	-0.61±0.79	0.15±0.74	0.001
Snappe II**	15 (0-41)	14 (0-52)	0.608
DoL start enteral feeding	3 (2-14)	3 (1-7)	0.178
DoL 100kcal/kg/day enteral feeding	17 (12-41)	16 (8-37)	0.270
DoL with lowest postnatal weight	6 (4-11)	6 (1-14)	0.598
% postnatal weight loss	11.85 (3.5-30.0)	12.60 (0.0-32.2)	0.385
Birth weight recovery (days)	15.6±5.4	16.7±6.5	0.542
Parenteral nutrition (days)	11 (0-20)	9 (0-25)	0.082
Exclusive breastfeeding at term age (%)	44.4	8.7	0.007

Legend: *abnormalities of Doppler=abnormality of pulsatility index of umbilical artery or medial cerebral artery or fetal centralization; **SNAPPE II=score for neonatal acute physiology perinatal extension II; DoL=days of life; % postnatal weight loss=(birth weight - lowest postnatal weight)/birth weight x 100.

Table 2: Extrauterine growth trajectories (Z-score difference) of the restricted group in comparison to those non-restricted appropriate for gestational age (AGA) preterm infants until 3 months of corrected age.

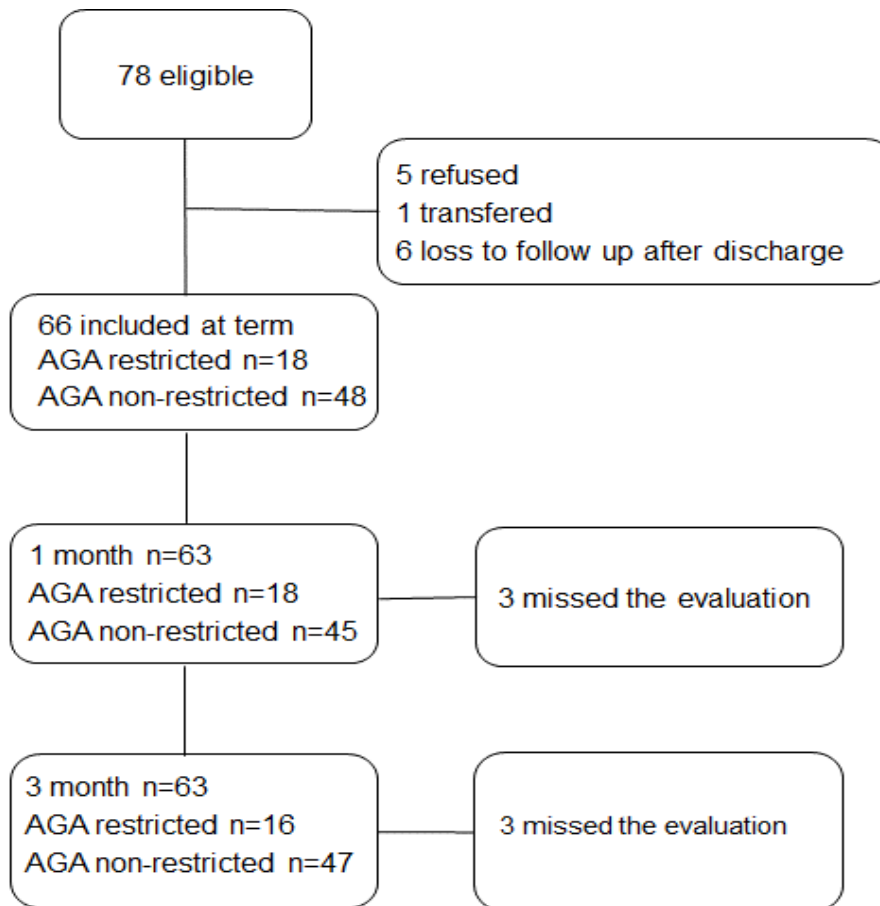
Extrauterine growth trajectories	Restricted AGA	Non-restricted AGA	p-value
Z difference: birth until term	n=18	n=48	
Weight	-2.06±0.58	-0.79±0.87	0.000
Length	-1.95±0.68	-0.91±0.80	0.000
Head circumference	-0.36±0.54	0.42±0.81	0.001
Z difference: term until 1 month	n=18	n=45	
Weight	1.00±0.59	0.34±0.55	0.000
Length	0.28±0.57	0.21±0.51	0.650
Head circumference	0.74±0.45	0.33±0.53	0.005
Z difference: 1 until 3 months	n=16	n=47	
Weight	0.37±0.76	0.03±0.64	0.093
Length	0.91±0.48	0.58±0.77	0.111
Head circumference	-0.19±0.60	-0.05±0.68	0.457

Table 3: Growth and body composition in restricted AGA and non-restricted AGA preterm infants.

	Restricted AGA	Non-restricted AGA	p-value
At term age	n=18	n=48	
Weight (g)	2274.6±215.8	3207.7±531.1	0.000
Weight Z-score	-2.51 (-3.95--2.17)	-0.99 (-1.86-1.75)	0.000
Length (cm)	45.06±2.24	49.32±2.41	0.000
Length Z-score	-2.35 (-4.80--0.80)	-0.70 (-2.20-1.60)	0.000
HC (cm)	33.02±1.24	35.70±1.74	0.000
HC Z-score	-1.05±0.71	0.53±1.00	0.000
Fat mass (g)	211.0 (57-343)	476.0 (191-1216)	0.000
Percent % fat	9.5 (2.4-14.4)	15.5 (8.2-27.8)	0.000
Fat-free mass (g)	2065.1±212.8	2686.6±372.2	0.000
TBW (%)	70.7 (67.9-77.9)	66.0 (59.8-73.0)	0.000
At 1 month CA	n = 18	n=45	
Weight (g)	3514.5 (2849-4426)	4297.0 (2908-7423)	0.000
Weight Z-score	-1.60±0.73	-0.44±1.02	0.000
Length (cm)	50.47±2.42	53.92±24.9	0.000
Length Z-score	-1.95±1.03	-0.55±0.81	0.000
HC (cm)	36.55±1.31	38.29±1.89	0.001
HC Z-score	-0.30±0.78	0.82±1.18	0.000
Fat mass (g)	675.9±251.2	960.9±348.2	0.003
Percent fat (%)	18.1 (10.7-28.5)	22.7 (8.8-29.4)	0.052
Fat-free mass (g)	2873.5 (2332-3573)	3307.0 (2501-5446)	0.000
TBW (%)	64.3 (60.1-69.1)	60.7 (46.6-69.0)	0.000
At 3 months CA	n = 16	n = 47	
Weight (g)	5334.5 ± 842.4	5988.5±913.3	0.014
Weight Z-score	-1.18±1.06	-0.32±1.12	0.009
Length (cm)	57.81±2.59	60.34±2.23	0.000
Length Z-score	-1.03±1.09	0.05±0.90	0.000
HC (cm)	39.51±1.77	41.05±1.80	0.004
HC Z-score	-0.46±1.17	0.74±1.35	0.002
Fat mass (g)	1234.8±429.9	1427.6±459.8	0.146
Percent fat (%)	22.65±5.63	23.35±5.19	0.650
Fat-free mass (g)	4099.3±532.0	4560.5±554.7	0.005
TBW (%)	55.7±3.2	52.9±3.8	0.011

Legend: AGA=appropriate for gestational age; CA=corrected age; HC=head circumference; TBW (%)=Percent total body water.

Figure 1 - Flow diagram of the study.



Legend: AGA=appropriate for gestational age.

Figure 2: Z-score of postnatal weight, length and head circumference changes for restricted and non-restricted appropriate for gestational age (AGA) preterm infants from birth to term.

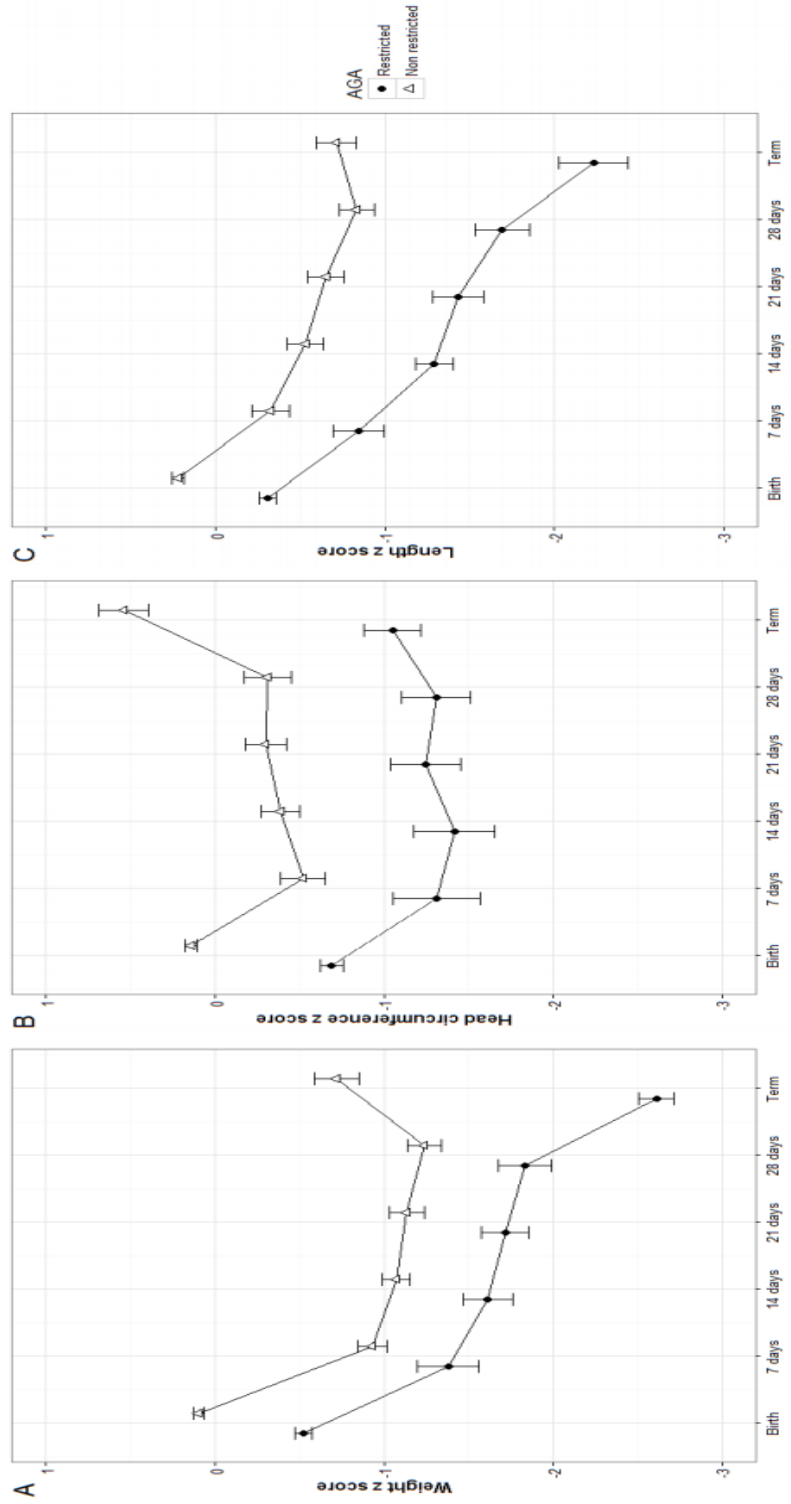
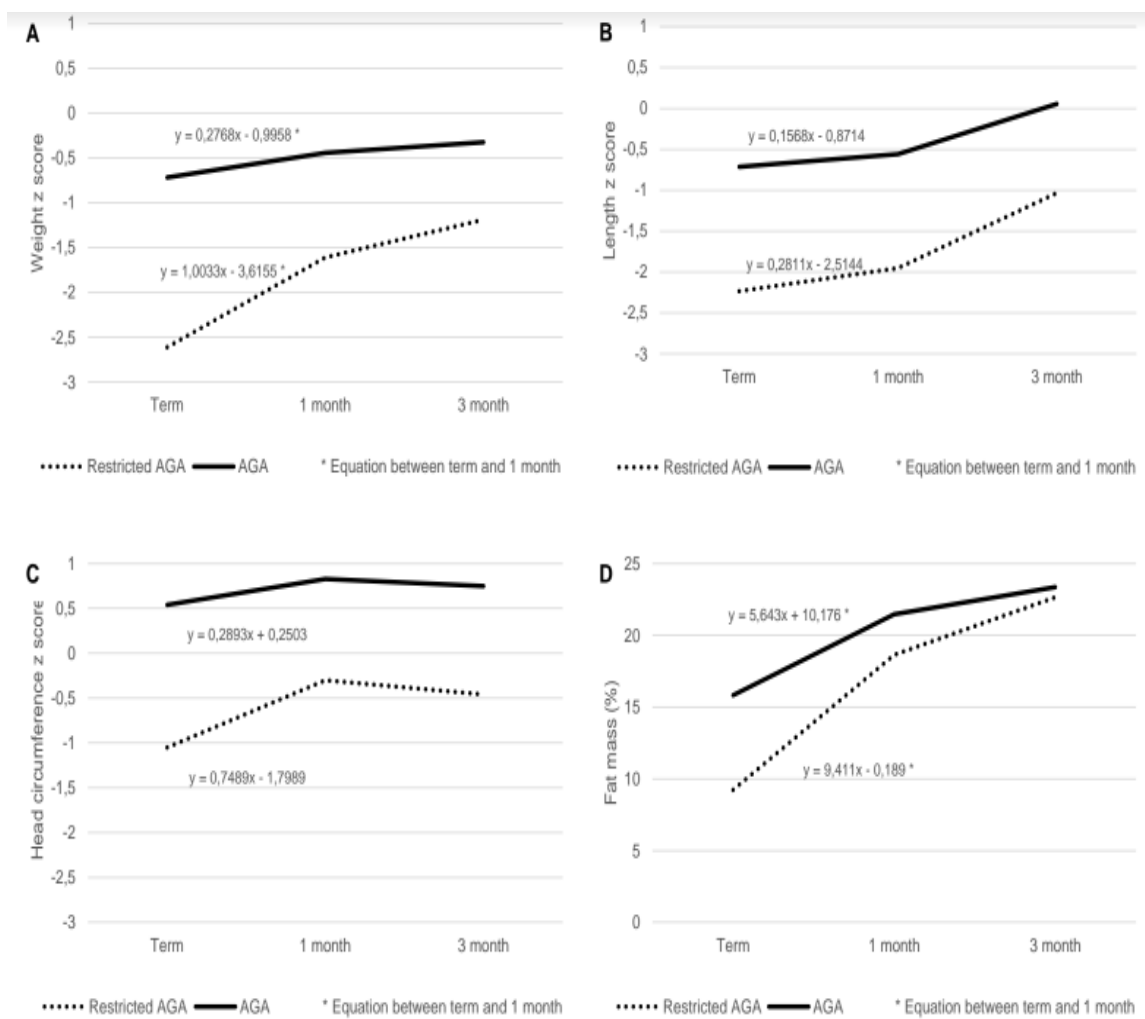


Figure 3: Z-scores of weight, length and head circumference and fat mass (FM) % for restricted and non-restricted appropriate for gestational age (AGA) preterm infant.



2.2. Artigo 2

Body composition in preterm infants with intrauterine growth restriction: A cohort study

Authors list: Letícia Duarte Villela; Maria Dalva Barbosa Baker Méio; Andrea Dunshee de Abranches; Saint-Clair Gomes Junior; Fernanda Valente Mendes Soares; Maria Elisabeth Lopes Moreira.

Abstract

Aims: To analyze the relationship of intrauterine growth restriction with gains in fat and lean mass between the corrected term age and 5 months in preterm infants.

Methods: This cohort study included 92 preterm infants at term age, younger than 32 weeks or 1,500g, admitted to the Neonatal Intensive Care Unit. These infants were classified in two groups: small for gestational age (SGA), and appropriate for gestational age (AGA). Anthropometry and body composition, estimated by air displacement plethysmography, were evaluated at the corrected ages: term and 1, 3, and 5 months.

Results: The SGA group had lower weight and length Z scores than the AGA group during the first 3 months, as well as a lower lean mass, fat mass, and percent fat mass at term age. The percent of fat mass gain was higher in the SGA group than in the AGA group in the first month of corrected age, but both reached the same percent fat mass at the corrected age of 1 month.

Conclusions: Evaluation of body composition in the first month showed greater

fat gain in SGA than in AGA infants. A routine assessment of body composition may optimize nutritional treatment in the future.

Introduction:

Intrauterine growth restriction contributes to the deficit of lean mass, which is the main component responsible for low weight [1]. Since the 1980s and 1990s, epidemiological studies have shown a positive association between low birth weight and the prevalence of cardiovascular diseases and metabolic syndrome [2].

Lean mass deficit in preterm infants was observed in a meta-analysis study that compared the body composition of these preterm infants at term age with full-term infants [3]. In addition, research on body composition in preterm infants exposed and not exposed to growth restriction has demonstrated that in the presence of growth restriction, there is a greater deficit of lean mass at term age [4] and higher rate of percent fat mass gain between the term age and 3 months of corrected age [5].

Thus, knowledge of the individual characteristics of body composition may contribute to the clinical improvement of the nutritional status of preterm infants at the beginning of postnatal life [6,7] and possibly to the modification of the factors involved in the onset of cardiovascular diseases and metabolic syndrome [8].

Currently, there is little research on this subject [9], especially in infants younger than 32 weeks or 1,500g, which are considered as very preterm infants in this study. Thus, the objective was to analyze the relationship of intrauterine

growth restriction with the gain of lean mass and fat mass at the corrected term age and at 1, 3 and 5 months corrected ages in very preterm infants.

Methods:

Study Population

A cohort study was conducted with preterm infants younger than 32 weeks or 1,500g admitted between 2012 and 2016 to the Neonatal Intensive Care Unit of the Instituto Nacional em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz). These preterm infants were included in the study at term corrected age. The Fenton growth chart (2013) [10] was used to classify the following groups: small for gestational age (SGA), if the birth weight was lower than the 10th percentile (exposed); and appropriate for gestational age (AGA), if the birth weight was greater than or equal to the 10th percentile (not exposed).

Gestational age at birth was calculated by considering the first trimester gestational ultrasonogram and the date of the last menstrual period. Gestational age was corrected throughout the study by the addition of weeks of postnatal life.

We excluded preterm infants with congenital malformation, genetic syndrome, congenital infection, and those with neonatal complications that contribute to extrauterine growth restriction [11]: intraventricular hemorrhage III and IV, severe neurological impairment, bronchopulmonary dysplasia (the need for supplemental oxygen beyond 36 weeks [12]), persistent ductus arteriosus requiring surgery and necrotizing enterocolitis (stages II and III, according to the

Bell classification [13]), exclusive parenteral nutrition for more than 7 days, gastrointestinal surgery and perinatal haemolytic disease.

The sample size was calculated considering the difference in fat mass gain between the SGA and AGA preterm infants without extrauterine growth restriction between term age and 3 months of corrected age, according to Roggero and collaborators (2011) [5]. Considering a difference of 40% between the groups and a confidence level of 95% and a power of 80%, the required sample size was 46 preterm infants (23 SGA and 23 AGA).

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Instituto Fernandes Figueira (CAAE 00754612.9.0000.5269), and informed consent was signed by the children's parents or legal guardians before the beginning of the study.

Data collection procedure

The outcome variables were Z scores for weight, length, and head circumference, lean mass, fat mass, and percent fat mass. These were evaluated at corrected ages of term and 1, 3 and 5 months.

Anthropometric measurements were measured by professionals trained for this study. Z scores for weight, length, and head circumference were obtained using the Fenton growth chart [10] up to 50 weeks of corrected age and the World Health Organization chart [14] at 3 and 5 months of corrected ages. The percentage of mass gain rate was calculated as the difference of the percent fat mass of the final moment by the initial moment divided by the number of days between the evaluated moments. The trajectory of extra uterine

growth was estimated by the difference of the weight Z score between the two moments.

Body composition was estimated by air displacement plethysmography using the PEA POD Infant Body Composition System (Life Measurement, Inc., Concord, CA). This method estimates the amount of fat mass and fat-free mass according to the two-compartment model, and it is considered ideal for serial evaluations of the percentage fat mass of very preterm infants [15,16]. A detailed description of the method is found in other studies [16,17]. In this research, fat-free mass was considered lean mass.

Maternal, fetal, and neonatal variables were used to describe the population: arterial hypertension; diabetes; number of antenatal appointments; maternal age; education level; use of antenatal corticosteroids; fetal Doppler abnormalities; type of delivery; gemelarity; sex; gestational age; weight, length, and head circumference at birth; neonatal severity score (score for neonatal acute physiology perinatal extension II - SNAPPEII [18]); days of life (DoL) to start enteral feeding; DoL with lowest postnatal weight; DoL when birth weight was regained; DoL when enteral feeding was 100 kcal/kg/day; time of parenteral nutrition and oxygen therapy; respiratory distress syndrome; persistent ductus arteriosus requiring clinical treatment; and type of diet (exclusive breastfeeding, exclusive formula, or any breastfeeding).

The nutritional supply followed the parenteral and enteral diet protocol used in the neonatal unit, which follows the current nutritional recommendations for very preterm infants [19,20]. After hospital discharge, nutritional practices

were based on the routine follow-up visit to the clinic, with the guidance of maintaining breast milk and/or starting formula up to 6 months of corrected age.

Statistical analysis

The Student t-test was used to verify the differences of means of the variables with normal distribution between the two groups. When the distribution of the variable did not follow the normality standard, we used the Mann-Whitney test. To verify the normality assumption, the Shapiro-Wilk test was used. The chi-square test was used to compare the nominal variables between the groups. In cases in which at least one expected frequency was less than five, the Fisher exact test was used. The level of statistical significance adopted for all analyzes was 0.05.

Results:

Ninety-two preterm infants younger than 32 weeks or 1500g were included in this study, as shown in the flow diagram (Figure 1).

Compared to AGA preterm infants, SGA newborns had a higher frequency of fetal Doppler abnormalities (Table 1). However, the groups were similar in terms of maternal age and education, number of antenatal appointments, use of prenatal corticosteroids, sex, and type of diet.

There was a difference in the weight Z score between birth and term of -0.74 ± 0.73 for SGA and -1.15 ± 0.98 for AGA infants, with no statistical significance between the groups (p value = 0.06).

SGA preterm infants reached the birth weight Z score between the term

and 1 month corrected age. At 1 month, the SGA infants had a weight Z score similar to that at birth (p value = 0.156). The AGA infants did not recover the birth weight Z score up to 5 months corrected age (birth weight Z score versus 1, 3, and 5 months, p value < 0.005). Both groups recovered the birth length Z score at 3 months corrected age (birth length Z score versus 3 months, p value 0.246 for SGA and 0.054 for AGA).

SGA infants had lower weight, length and head circumference Z scores until 3 months corrected age; afterward these measures were similar for both groups (Figure 2).

The severe extrauterine growth restriction, defined as the weight Z score less than -2 SD at term corrected age, occurred in 42% of newborns, divided in 27% of AGA and in 84% of SGA infants.

At term age, the SGA preterm infants had less lean mass and fat mass than AGA infants (p value = 0.000). However, the percentage fat mass gain rate during the first month corrected age was higher in the SGA group than in the AGA group (p value = 0.001) (Figure 3).

Discussion:

The findings evidenced the influence of intrauterine growth restriction on both growth and body composition of the very preterm infants. At term age, SGA preterm infants had lower Z scores for weight, length and head circumference, as well as lower fat mass, lean mass, and percentage fat mass than AGA infants. However, SGA preterm infants showed greater fat gain than AGA infants during the first month corrected age. At this time point, both groups

presented similar percentage of fat, although the SGA preterm infants still had a lower weight and length than AGA infants up to 3 months corrected age.

Weight, length and head circumference Z scores remained lower in SGA than in AGA infants up to 3 months of corrected age. Our findings were similar to those of Roggero et al. (2011) until 3 months. However, at 5 months corrected age, they demonstrated lower weight and head circumference Z score in SGA infants, whereas in our study all the Z scores were similar between the groups [5]. van de Lagemaat et al. (2014) also reported that weight and length Z scores were lower in SGA than in AGA preterm infants at birth and at term corrected age [4].

In the present study, there was a deviation of the weight Z score during extrauterine growth in relation to the intrauterine curve. This deviation was similar to the deviation of -0.8 weight Z score, which was attributed to postnatal physiological adaptation of preterm healthy newborns by Rochow et al. (2016) [21]. In our study the weight Z scores were assessed after the term corrected age, and between SGA and AGA preterm infants. Our study showed that the time point at which the groups reached birth weight was different, with SGA infants starting their catch up for weight earlier than the AGA.

Extrauterine growth restriction, which occurred in 42% of very preterm infants, was similar to that reported by Lima et al. (39.1%) [22]. The prevalence was high compared to the 27.5% observed by Horbar et al. [23], which was the same as that in the AGA group of the present study. Being born SGA was considered an important factor on extrauterine growth restriction [22]. However,

in the current study, both SGA and AGA infants had a similar weight Z score deviation between birth and term age.

Growth restriction at a crucial period may compromise the development and function of specific organs and tissues [2,24]. Given the thrifty phenotype hypothesis in the etiology of the metabolic syndrome, Wells proposed a model of metabolic risk based on the imbalance of two components of the phenotype: metabolic capacity (lean mass proxy) and metabolic overload (fat mass proxy) [25]. In this context, low weight is considered a risk factor because it is an indicator of low muscle mass [2] and it is associated with the recovery of growth at the expense of a rapid and early increase of body fat [26]. Modi et al. (2006) have reported a positive association between the recovery of postnatal growth and adiposity in the first weeks of life [27].

Body modifications occurred early during the first month corrected age, with greater fat percentage gain in the SGA than in AGA infants. This precocity could not be observed in previous studies since the assessments occurred at the corrected ages of term, 3 and 5 months [5], and of term and 6 months [4]. Roggero et al. also observed a higher percent of fat mass gain in SGA than in AGA infants during the first 3 months [5]. As for lean mass, van de Lagemaat et al. also reported lower values in SGA than in AGA infants, in the corrected age of term [4].

One limitation of this study was that we did not evaluate the presence of extrauterine restriction within the AGA infants group. The possibility of extrauterine restriction in part of this group of infants could modify the results of body composition assessments.

The study's findings contribute to the knowledge of growth dynamics, especially in the first month of corrected age, and signal the early gain of percent fat mass in preterm infants with restricted intrauterine growth. In the future, a routine assessment of body composition in neonatal units may help individualized nutritional treatment of very preterm infants, and consequently, minimizing the risk of developing the metabolic syndrome.

References:

1. Demerath EW, Fields DA. Body composition assessment in the infant. *Am J Hum Biol* 2014;26(3):291-304. doi: 10.1002/ajhb.22500.
2. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35(7):595-601.
3. Johnson MJ, Wootton SA, Leaf AA, Jackson AA. Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012;130(3):e640-9. doi: 10.1542/peds.2011-3379.
4. van de Lagemaat M, Rotteveel J, Lafeber HN, van Weissenbruch MM. Lean mass and fat mass accretion between term age and 6 months post-term in growth-restricted preterm infants. *Eur J Clin Nutr* 2014;68(11):1261-3. doi: 10.1038/ejcn.2014.182.
5. Roggero P, Gianni ML, Liotto N, Taroni F, Orsi A, Amato O, Morlacchi L, Piemontese P, Agosti M, Mosca F. Rapid recovery of fat mass in small for gestational age preterm infants after term. *PLoS One* 2011;6(1):e14489. doi: 10.1371/journal.pone.0014489.

6. Demerath EW, Johnson W, Davern BA, Anderson CG, Shenberger JS, Misra S, Ramel SE. New body composition reference charts for preterm infants. *Am J Clin Nutr* 2017;105(1):70-77. doi: 10.3945/ajcn.116.138248.
7. Rice MS, Valentine CJ. Neonatal Body Composition: Measuring Lean Mass as a Tool to Guide Nutrition Management in the Neonate. *Nutr Clin Pract* 2015;30(5):625-32. doi: 10.1177/0884533615578917.
8. Griffin IJ, Cooke RJ. Development of whole body adiposity in preterm infants. *Early Hum Dev* 2012;88 Suppl 1:S19-24. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.12.023.
9. Raiten DJ, Steiber AL, Carlson SE, Griffin I, Anderson D, Hay WW Jr, Robins S, Neu J, Georgieff MK, Groh-Wargo S, et al. Working group reports: evaluation of the evidence to support practice guidelines for nutritional care of preterm infants - the Pre-B Project. *Am J Clin Nutr* 2016;103(Suppl):648S-78S. doi: 10.3945/ajcn.115.117309.
10. 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.
11. Villar J, Knight HE, de Onis M, Bertino E, Gilli G, Papageorgiou AT, Ismail LC, Barros FC, Bhutta ZA, International Fetal and Newborn Growth Consortium. Conceptual issues related to the construction of prescriptive standards for the evaluation of postnatal growth of preterm infants. *Arch Dis Child* 2010;95(12):1034-8. doi: 10.1136/adc.2009.175067.

12. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988;82(4):527-32.
13. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187(1):1-7.
14. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Garza C, Yang H, WHO multicentre growth reference study group. Comparison of the World Health Organization (WHO) Child Growth Standards and the National Center for Health Statistics/WHO international growth reference: implications for child health programmes. *Public Health Nutr* 2006; 9(7): 942–947. doi: 10.1017/PHN20062005.
15. Roggero P, Gianni ML, Amato O, Piemontese P, Morniroli D, Wong WW, Mosca F. Evaluation of air-displacement plethysmography for body composition assessment in preterm infants. *Pediatr Res* 2012;72(3):316-20. doi: 10.1038/pr.2012.75.
16. Urlando A, Dempster P, Aitkens S. A new air displacement plethysmograph for the measurement of body composition in infants. *Pediatr Res* 2003;53(3):486-92. doi: 10.1203/01.PDR.0000049669.74793.E3.
17. Ma G, Yao M, Liu Y, Lin A, Zou H, Urlando A, Wong WW, Nommsen-Rivers L, Dewey KG. Validation of a new pediatric air-displacement plethysmograph for the measurement of body composition in infants. *Pediatr Res* 2003;53:486-92.

18. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr* 2001;138(1):92-100.
19. Embleton ND, Simmer K. Practice of parenteral nutrition in VLBW and ELBW infants. In: Koletzko B, Poindexter B, Uauy R, editors. *Nutritional care of preterm infants*. Basel (Switzerland): Karger; 2014. p. 177-189.
20. Senterre T. Practice of enteral nutrition in very low birth weight and extremely low birth weight infants. In: Koletzko B, Poindexter B, Uauy R, editors. *Nutritional care of preterm infants*. Basel (Switzerland): Karger; 2014. p. 201-214.
21. Rochow N, Raja P, Liu K, Fenton T, Landau-Crangle E, Gottler S, Jahn A, Lee S, Seigel S, Campbell D, et al. Physiological adjustment to postnatal growth trajectories in healthy preterm infants. *Pediatr Res* 2016;79(6):870-9. doi: 10.1038/pr.2016.15.
22. Lima PA, de Carvalho M, da Costa AC, Moreira ME. Author's reply: Z score: Fenton 2013. Ten-year update. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90:427-8. doi: 10.1016/j.jped.2014.04.004.
23. Horbar JD, Ehrenkranz RA, Badger GJ, Edwards EM, Morrow KA, Soll RF, Buzas JS, Bertino E, Gagliardi L, Bellù R. Weight Growth Velocity and Postnatal Growth Failure in Infants 501 to 1500 Grams: 2000-2013. *Pediatrics* 2015;136(1):e84-92. doi: 10.1542/peds.2015-0129.

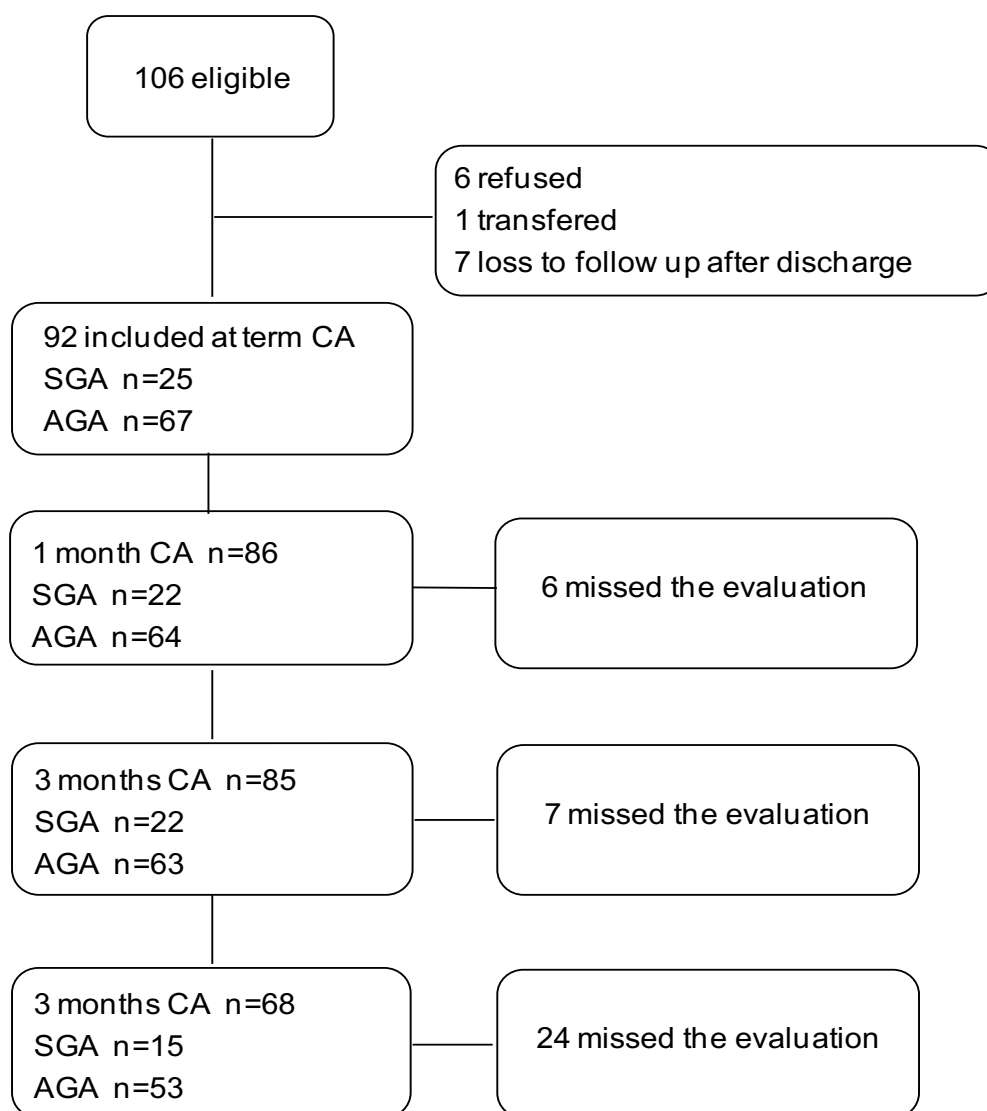
24. Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: Is there a unifying hypothesis? *Lancet* 2004;363(9421):1642-5. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16210-7.
25. Wells JCK. Body composition in infants: evidence for developmental programming and techniques for measurement. *Rev Endocr Metab Disord* 2012;13(2):93-101. doi: 10.1007/s11154-012-9213-9.
26. Okada T, Takahashi S, Nagano N, Yoshikawa K, Usukura Y, Hosono S. Early postnatal alteration of body composition in preterm and small-for gestational-age infants: implications of catch-up fat. *Pediatr Res* 2015;77(1):136-42. doi: 10.1038/pr.2014.164.
27. Modi N, Thomas EL, Harrington TAM, Uthaya S, Doré CJ, Bell JD. Determinants of adiposity during preweaning postnatal growth in appropriately growth and growth-restricted term infants. *Pediatr Res* 2006;60(3):345-348. doi: 10.1203/01.pdr.0000232732.93000.52.

Table 1 – Characteristics of SGA and AGA preterm newborns during the maternal, fetal, and neonatal periods.

Variables	SGA (n=25)	AGA (n=67)	p value
Maternal and fetal			
Hypertension (%)	36,0	26,9	0,395
Doppler abnormalities (%)	76,0	25,4	0,000
Diabetes (%)	4,0	7,5	0,552
Cesarean section (%)	96,0	67,2	0,005
Gemularity (%)	56,0	60,6	0,691
Neonatal			
Gestational age (weeks)	32 (27-35)	30 (25-32)	0,000
Birthweight (g)	1270 (590-1470)	1295 (710-2085)	0,073
Length (cm)	39,0 (31,2-41,5)	39,0 (33,0-44,5)	0,510
HC (cm)	28,5 (21,5-31,1)	27,0 (21,5-31,3)	0,048
Weight Z score	-1,77 (-3,27--1,32)	-0,22 (-1,27-2,13)	0,000
Length Z score	-1,50 (-3,10--0,70)	0,20 (-1,70-1,60)	0,000
HC Z score	-1,10 (-2,60-0,20)	0,10 (-1,90-1,60)	0,000
SNAPPE II	15 (0-56)	15 (0-52)	0,650
DoL start enteral feeding	3 (2-8)	3 (1-14)	0,040
DoL reach full diet	17 (11-30)	16 (8-41)	0,362
DoL of lower weight	4 (1-11)	6 (1-19)	0,000
Postnatal weight loss (%)	7,9 (0,0-18,5)	12,1 (0,0-32,2)	0,000
BW recovery (day)	9 (1-23)	16 (1-29)	0,000
Parenteral nutrition (day)	10 (5-28)	10 (0-25)	0,701
Oxygen therapy (day)	1 (0-45)	7 (0-64)	0,000
RDS (%)	32,0	83,6	0,000
PDA (%)	4,0	13,4	0,198

Legend: SGA=small for gestational age; AGA=appropriate for gestational age; HC=head circumference; SNAPPE II=score for neonatal acute physiology perinatal extension II; DoL=days of life; BW=birth weight; RDS=respiratory distress syndrome; PDA=persistent ductus arteriosus.

Figure 1 – Flow diagram of SGA and AGA preterm newborns included in the study.



Legend: SGA=small for gestational age; AGA=appropriate for gestational age; CA=corrected age.

Figure 2 - Z scores of weight, length, and head circumference between small (SGA) and appropriate (AGA) for gestational age preterm newborns at each time point of the study.

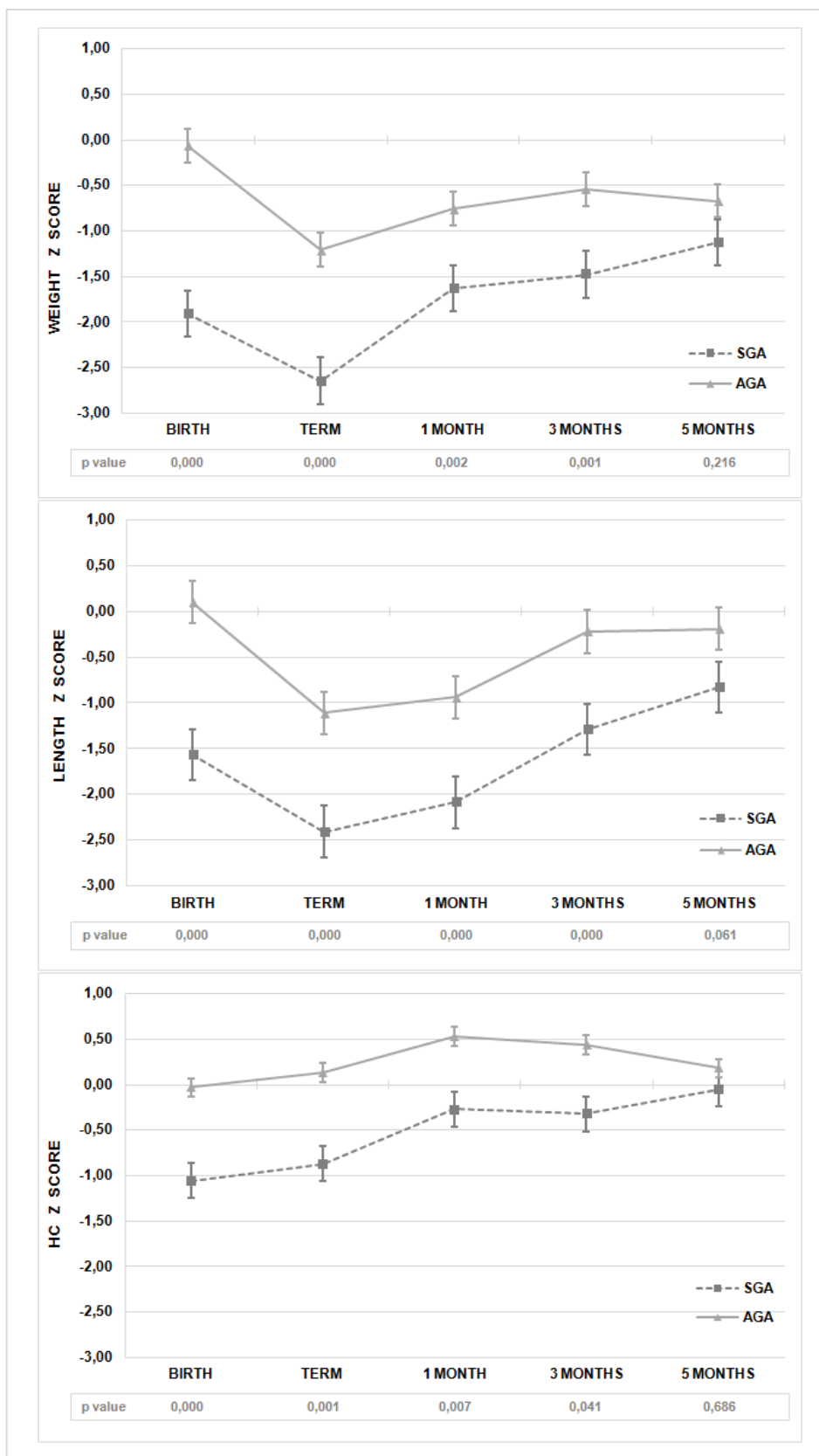
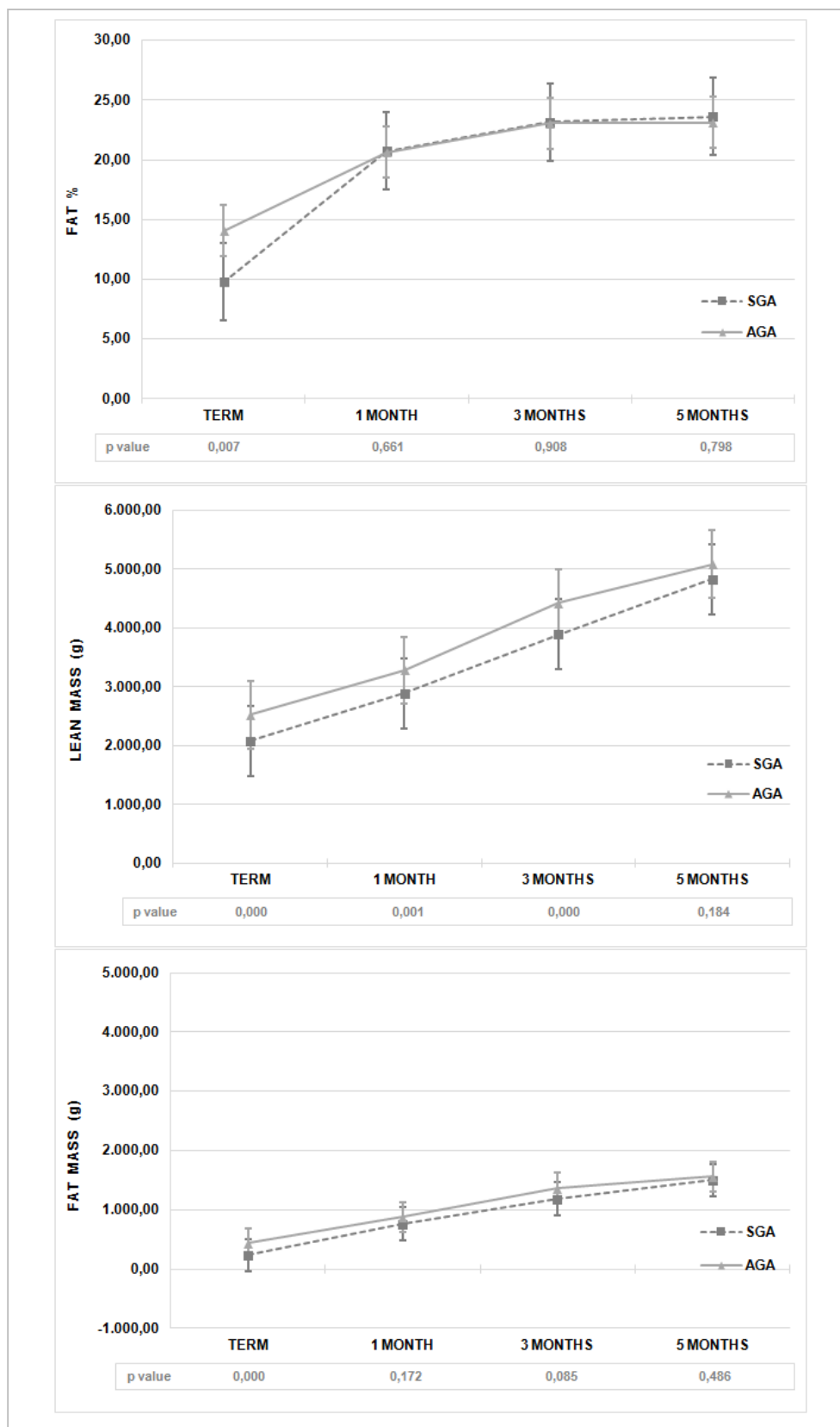


Figure 3 - Comparison of body composition between small (SGA) and appropriate (AGA) for gestational age preterm newborns at corrected ages: term and 1, 3, and 5 months.



2.3. Artigo 3

Páginas: 19
Palavras: 3.781
Caracteres s/ espaço: 21.030
Caracteres c/ espaço: 24.630

Revista de Nutrição
Protocolo nº 1440
Data 26/06/2014
1ª Forma

ANTROPOMETRIA E COMPOSIÇÃO CORPORAL DE RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO NA IDADE GESTACIONAL E NO PESO EQUIVALENTE AO TERMO.

Crescimento dos recém-nascidos.

ANTHROPOMETRY AND BODY COMPOSITION IN PRETERM NEWBORN INFANTS AT TERM AGE AND WEIGHT EQUIVALENT TO TERM AGE.

Newborn infant growth.

Autores:

Letícia Duarte Villela

**Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente
Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz) - Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)**

Titulação: Mestre

Email: leவில்lela@globo.com

Telefone: (21) 2554 1819 / (21) 99661 6188

Contribuições:

Elaboração do projeto

Coleta de dados

Análise e interpretação dos dados

Elaboração do artigo

Fernanda Valente Mendes Soares

**Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente
Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz) - Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)**

Titulação: Doutor

Email: fevalente@gmail.com

Telefone: (21) 2554 1913

Contribuições:

Elaboração do projeto

Análise e interpretação dos dados

Elaboração do artigo

Andrea Dunshee de Abranches

**Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente
Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz) - Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)**

Titulação: Mestre

Email: andreadunshee@gmail.com

Telefone: (21) 2554 1826

Contribuições:

Elaboração do projeto

Análise e interpretação dos dados

Elaboração do artigo

Saint-Clair Gomes Junior

**Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente
Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz) - Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)**

Titulação: Doutor

Email: scgomes@iff.fiocruz.br

Telefone: (21) 2554 1917

Contribuições:

Elaboração do projeto

Análise e interpretação dos dados

Elaboração do artigo

Maria Dalva Barbosa Baker Méio

**Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente
Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz) - Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)**

Titulação: Doutor

Email: mdmeio@centroin.com.br

Telefone: (21) 2554 1911

Contribuições:

Elaboração do projeto

Análise e interpretação dos dados

Elaboração do artigo

Maria Elisabeth Lopes Moreira

**Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente
Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz) - Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)**

Titulação: Doutor

Email: bebeth@iff.fiocruz.br

Telefone: (21) 2554 1911 / (21) 99985 1716

Contribuições:

Elaboração do projeto

Análise e interpretação dos dados

Elaboração do artigo

Conflito de interesse: "nada a declarar"

**Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente
Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz) - Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)**

Avenida Rui Barbosa, 716. Bloco 2 – Unidade de Pesquisa Clínica

Bairro Flamengo – Rio de Janeiro/RJ

CEP: 22250-020

Tel/Fax: (21) 2554-1911

Responsável pela correspondência e contatos pré-publicação:

Maria Elisabeth Lopes Moreira

Avenida Rui Barbosa, 716. Bloco 2 – Unidade de Pesquisa Clínica

Bairro Flamengo – Rio de Janeiro/RJ

CEP: 22250-020

Tel/Fax: (21) 2554-1911

Email: bebeth@iff.fiocruz.br

Fonte de Financiamento: FAPERJ / Processo número: 102.873/2008

Contagem total das palavras do texto: 2551

Contagem total das palavras do resumo: 250

Número de tabelas: 2

Número de gráficos: 3

Resumo

Objetivo: O objetivo do estudo foi analisar o crescimento e a composição corporal de recém-nascidos pré-termo na idade gestacional corrigida de termo e ao alcançarem um peso entre 3,0 e 3,5kg.

Métodos: Estudo longitudinal, realizado no Instituto Fernandes Figueira/Rio de Janeiro, com 39 recém-nascidos pré-termo e que apresentaram muito baixo peso ao nascer. Medidas antropométricas e água corporal total foram avaliadas no primeiro, no sétimo e no dia da recuperação do peso de nascimento, na idade gestacional corrigida do termo e em torno de três semanas de idade gestacional corrigida (correspondente ao tempo de vida para alcançar um peso entre 3,0 e 3,5kg). O grupo de referência foi constituído por 32 recém-nascidos a termo, adequados para a idade gestacional, avaliados no segundo dia de vida. Considerou-se restrição de crescimento o escore Z menor do que -2 para peso, comprimento e perímetro cefálico segundo Fenton, 2013.

Resultados: Na idade de termo, 71,8% dos recém-nascidos pré-termo apresentaram restrição do crescimento para peso, 61,5% para comprimento e 25,6% para perímetro cefálico. Com três semanas de idade gestacional corrigida, estes recém-nascidos apresentaram a prega cutânea tricípital e a circunferência abdominal estatisticamente maiores que o grupo de referência enquanto o comprimento e a porcentagem de água corporal total foram menores.

Conclusões: Os recém-nascidos pré-termo apresentaram perfil antropométrico e de água corporal diferente dos recém-nascidos a termo, sugerindo acúmulo de gordura. Houve recuperação do crescimento entre a idade de termo e três semanas de idade corrigida, sendo mais evidente em relação ao perímetro cefálico e peso.

Palavras-chave: Antropometria; Composição corporal; Recém-nascido; Prematuro

Abstract

Objective: The objective of this study was to analyze growth and body composition of preterm newborns at term gestational age and weight between 3,0 and 3,5Kg.

Methods: Longitudinal study in Instituto Fernandes Figueira/Rio de Janeiro enrolling 39 preterm newborns with very low birth weight. Anthropometric measures and electric bioimpedance were performed at 5 moments: day 1 and 7 after birth, at recovery of birth weight, at term corrected gestational age, and around three weeks of corrected gestational age (corresponding to the age of reaching weight between 3.0 and 3.5kg). A reference group comprising 32 term newborns, appropriate for gestational age, was evaluated at day 2 after birth. Growth restriction was defined as Z-score below -2 for weight, length and head circumference according to Fenton (2013).

Results: At term age, 71.8% of the preterm newborns presented growth restriction for weight, 61.5% for length and 25.6% for head circumference. When the newborns reached three weeks of corrected gestational age, triceps skinfold and abdominal circumference were greater than those of the reference group and length and percent of total body water were lower.

Conclusions: Anthropometric profile and total body water in preterm newborns were different from those of the term newborns, suggesting fat deposition. There was catch up growth between term age and three weeks of corrected gestational age, which was more evident for head circumference and weight.

Keyword: Anthropometry; Body composition; Infant, Newborn; Infant, Premature

1. Introdução

Os recém-nascidos com idades gestacionais e pesos cada vez menores admitidos nas unidades de terapia intensiva e a preocupação com o desenvolvimento nos primeiros anos de vida fazem com que o crescimento pós-natal seja um tema em foco na neonatologia^{1,2,3}.

O crescimento pós-natal de recém-nascidos pré-termo (RNPT) deve ser semelhante ao que ocorre intra-útero, tanto na velocidade de crescimento como na composição corporal^{4,5,6}. Apesar desta recomendação, a restrição do crescimento pós-natal é uma realidade mundial e estudos atuais sugerem uma nutrição precoce e agressiva do ponto de vista proteico-calórico, como uma tentativa de evitar esta restrição⁷⁻¹¹. Por outro lado, existe a preocupação com o crescimento acelerado no período pós-natal, o qual pode ter uma associação com o desenvolvimento da síndrome metabólica e doença cardiovascular na vida adulta¹²⁻¹⁶. Segundo Barker, a alteração permanente no metabolismo corporal pode ter origem nas fases iniciais do desenvolvimento¹⁷.

Em 2012 foi realizada uma metanálise que incluiu 8 estudos e analisou a composição corporal de 733 RNPT e termo. Os autores verificaram que os RNPT alcançaram a idade gestacional corrigida (IGC) do termo com maior porcentagem de gordura corporal total e significativa redução da massa livre de gordura¹⁸. O melhor entendimento sobre o crescimento pós-natal, restrição e a composição corporal, pode ser um guia no tratamento nutricional dos RNPT e ainda são poucos os estudos principalmente na população brasileira.

O objetivo do estudo foi analisar o crescimento e a composição corporal de RNPT na idade gestacional corrigida de termo e com três semanas de idade gestacional corrigida (correspondente ao tempo de vida para os RNPT alcançarem um peso entre 3,0 e 3,5kg).

2. Método

Trata-se de um estudo longitudinal realizado com RNPT de muito baixo peso ao nascer, admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Instituto Nacional em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira/Fiocruz em 2010. Os recém-nascidos a termo, adequados para a idade gestacional (AIG), foram incluídos como grupo de referência.

Foi considerado RNPT de muito baixo peso aquele com menos que 37 semanas de idade gestacional e peso menor que 1500g ao nascimento e recém-nascido a termo aquele com a idade gestacional ao nascimento entre 37 e 41 semanas.

Para o cálculo da idade gestacional ao nascimento foi utilizada a data da última menstruação materna e, em caso deste dado não estar disponível, a ultrassonografia de primeiro trimestre ou a avaliação de Ballard, nesta ordem¹⁹. A idade gestacional foi corrigida no decorrer do estudo pelo acréscimo de semanas de vida pós-natal e foi considerada IGC de termo entre 37 e 41 semanas.

Foram excluídos os recém-nascidos com malformação congênita, síndrome genética, infecção congênita do grupo TORCH (toxoplasmose,

rubéola, citomegalovírus e herpes), filhos de mães com vírus da imunodeficiência humana (HIV positivas) e filhos de mães diabéticas.

A Figura 1 descreve o fluxo de seleção dos participantes, de acordo com os critérios de elegibilidade adotados.

As variáveis estudadas foram: peso, comprimento, perímetro cefálico, circunferência abdominal, prega cutânea tricipital (PCT) e porcentagem de água corporal total (ACT%). Também foi analisada a razão da porcentagem de água corporal total e prega cutânea tricipital, com o objetivo de verificar se a diminuição de ACT (%) estava relacionada ao ganho na PCT.

Os RNPT foram avaliados em 5 momentos: no primeiro dia de vida, no sétimo dia de vida, no dia da recuperação do peso de nascimento, na IGC de termo e posteriormente em torno de três semanas de IGC (correspondente ao tempo de vida para alcançar um peso entre 3,0 e 3,5kg semelhante ao peso do recém-nascido a termo). Os recém-nascidos a termo foram avaliados no segundo dia, após 36 horas de vida, período posterior à maior perda de água do compartimento extracelular²⁰.

Considerando uma confiança de 95% e um poder de 80% e as estimativas do estudo piloto e de outros estudos publicados calculou-se uma amostra de 31 recém-nascidos considerando as diferenças na água corporal total entre os RNPT e termo^{21,22,23}.

Para avaliação antropométrica, a aferição do peso foi feita com balança digital Filizola[®] com sensibilidade de 5g. O comprimento foi obtido por uma régua antropométrica idealizada e confeccionada na oficina de precisão da

USP de Ribeirão Preto. Esta régua apresenta lâminas de acrílico unidas de forma retangular, permitindo encaixe na superfície da incubadora ou berço²⁴. A medida do perímetro cefálico foi obtida utilizando uma fita milimetrada inextensível, a qual foi ajustada à cabeça do recém-nascido, passando anteriormente pela região supra-orbitária e posteriormente pela proeminência occipital, registrando o maior perímetro obtido²⁵. A circunferência abdominal foi realizada com a fita métrica inextensível com recém-nascido em decúbito dorsal, na linha da cintura, no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca²⁶. A prega cutânea tricipital foi obtida no ponto médio entre o acrômio e o olecrâneo do braço esquerdo usando o plicômetro tipo Cescorf²⁷.

O cálculo do escore Z do peso, comprimento e perímetro cefálico para a idade gestacional foi realizado por meio da curva de crescimento neonatal publicada em 2013 por Fenton & Kim²⁸. Esta curva permite o cálculo do escore Z para a idade gestacional e sexo, desde 23 semanas a 50 semanas de idade gestacional corrigida e, portanto é adequada para avaliar o crescimento longitudinalmente.

A bioimpedância elétrica foi utilizada para avaliar a porcentagem de água corporal total dos recém-nascidos utilizando o valor da resistência. Esta medida foi realizada por meio do equipamento RJL System (Aparelho Quantum BIA 101Q), que é de baixo custo, não invasivo, portátil e que possibilita o exame na incubadora ou à beira do leito. O cálculo da água corporal total foi obtido a partir da equação proposta por Tang et al.²³.

Os dados foram inseridos e analisados no software SPSS 21.0. Foi utilizada a análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas para

verificação de diferenças dos RNPT nos diferentes momentos e o teste t para comparação entre os RNPT e termo. Para o tratamento estatístico da razão da porcentagem de água corporal total (ACT) e prega cutânea tricípital (PCT) foi utilizado o teste de Mann-Whitney, pois esta não apresentou uma distribuição normal. Para todas as análises considerou-se um nível de significância de 0,05.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira (CAAE 0292.0.008.000-05), e foi obtido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado pelos responsáveis antes do início do estudo.

3. Resultados

Foram elegíveis para o estudo 83 recém-nascidos. Conforme demonstrado no diagrama de fluxo (Figura 1), no momento da comparação por idade, 32 pertenciam ao grupo dos recém-nascidos a termo e 39 dos pré-termo. Ao longo do seguimento dos RNPT, houve 7 perdas, as quais 1 foi por óbito e 6 não compareceram ao ambulatório para avaliação das medidas com três semanas de IGC.

Os RNPT apresentaram média \pm desvio padrão do peso ao nascer de 1095g \pm 210 e da idade gestacional de 29,7 \pm 2,2. No momento do nascimento 4 RNPT foram classificados como pequenos para a idade gestacional, considerando o peso menor que o percentil 3 da curva de crescimento de Fenton²⁸. Os demais foram classificados como adequados para a idade gestacional. Os RNPT apresentaram com três semanas de IGC, a média \pm desvio padrão do peso (3122g \pm 266) semelhante à dos recém-nascidos a

termo, de $3174\text{g} \pm 226$, conforme a tabela 1. Ao nascimento a média \pm desvio padrão do perímetro cefálico e do comprimento ao nascer dos recém-nascidos a termo foi de $34,6\text{cm} \pm 0,9$ e de $49,6\text{cm} \pm 1,3$, respectivamente.

Na idade gestacional corrigida do termo, 71,8%, 61,5% e 25,6% dos recém-nascidos pré-termo apresentaram o escore Z para a idade gestacional menor que -2 para o peso, comprimento e perímetro cefálico, respectivamente.

Na análise longitudinal dos RNPT, verifica-se que houve uma redução do escore Z do peso e comprimento do nascimento até a IGC de termo e um aumento significativo do escore Z do perímetro cefálico entre o sétimo dia de vida e a IGC de termo ($p = 0,043$). A recuperação do peso e perímetro cefálico foi mais significativa no período compreendido entre a IGC de termo e três semanas de IGC (Figura 2). Nesse mesmo período, os RNPT apresentaram um aumento de 64% da prega cutânea tricípital e diminuição da porcentagem de água corporal total (Tabela 1).

Ao comparar os resultados encontrados com o grupo de referência, verifica-se que na IGC de termo, os RNPT apresentaram valores significativamente inferiores das variáveis antropométricas ($p\text{-valor} < 0,001$). Ao alcançarem três semanas de IGC, a circunferência abdominal e a prega cutânea tricípital apresentaram-se significativamente maiores para pesos equivalentes ($p\text{-valor} < 0,001$), conforme a tabela 2.

Ao analisar a razão entre água corporal total (%) e prega cutânea tricípital verificou-se que houve uma diferença significativa desta razão entre os RNPT e o grupo de referência, tanto na IGC de termo como com três semanas

de IGC (Figura 3). Observa-se nos RNPT, que para cada milímetro de prega cutânea tricipital tem-se 38% de água corporal na IGC de termo e 14,9% às três semanas de IGC. O grupo de referência apresentou a razão entre água corporal total (%) e prega cutânea tricipital de 19%. Este resultado demonstra que para um mesmo peso, os RNPT com 3 semanas de IGC, apresenta menor razão de água corporal total (%) e prega cutânea tricipital que o grupo de referência.

4. Discussão

Este estudo evidencia que muitos RNPT, avaliados com medidas antropométricas e de bioimpedância elétrica, apresentam restrição do crescimento pós-natal e a composição corporal diferente ao alcançarem a idade gestacional corrigida do termo, quando comparados com os que nasceram a termo.

Quanto ao perímetro cefálico houve recuperação do crescimento mais acelerada após a IGC de termo. Esta melhora do escore Z do perímetro cefálico para idade foi relatada em estudos prévios, principalmente quando comparado com o escore Z de peso e comprimento^{29,30}. Diferentemente do peso e do comprimento, que só apresentaram recuperação após a idade do termo, o crescimento do perímetro cefálico, usado como proxy do crescimento cerebral, iniciou uma recuperação lenta após o sétimo dia de vida, que se acentuou entre a IGC de termo e três semanas de IGC. Esse fato talvez indique que o crescimento cerebral esteja preservado. A importância desse achado deve-se ao fato do crescimento pós-natal do perímetro cefálico indicar

um melhor prognóstico em relação ao desenvolvimento cognitivo, apesar da restrição do crescimento pós-natal³¹.

Na comparação realizada quando os RNPT alcançaram o peso que corresponde a 3 - 3,5kg, verificou-se o aumento da circunferência abdominal e da prega cutânea tricípital assim como uma menor porcentagem de água corporal total em relação aos que nasceram a termo, o que pode refletir um aumento na porcentagem da gordura corporal. O estudo de Roggero et al. também demonstra que ao alcançarem a idade do termo, os RNPT apresentam menor peso, comprimento e perímetro cefálico e a composição corporal diferente dos que nasceram a termo, sendo maior a porcentagem de gordura corporal total entre os RNPT³². Estes achados são semelhantes aos da metanálise publicada por Johnson et al em 2012 que também verificou maior porcentagem de gordura corporal entre os RNPT, principalmente às custas de menor massa livre de gordura¹⁸. Um aumento da massa de gordura pode estar associado ao desenvolvimento futuro de doenças crônicas não transmissíveis do adulto como obesidade, diabetes, hipercolesterolemia e hipertensão arterial, que tem sido descritos em recém-nascidos que sofreram restrição de crescimento³³.

A porcentagem de recém-nascidos com restrição do crescimento pós-natal varia entre os hospitais e depende das práticas nutricionais, dentre outros fatores⁸. Este estudo observou que a restrição do crescimento pós-natal ocorreu em 71% dos RNPT que apresentaram muito baixo peso ao nascer, enquanto ocorreu em 63% e 39% nos estudos de Gianini et al e de Lima et al, respectivamente^{34,35,36}. Embleton et al. demonstraram que a restrição do

crescimento pós-natal está relacionada com a deficiência cumulativa da ingestão proteica e calórica observada até a quinta semana de vida³⁷ Simon et al. evidenciaram uma associação entre a baixa idade gestacional e a diminuição do escore Z do peso durante a internação com um maior risco de déficit de massa livre de gordura. Apesar das avaliações terem sido realizadas em momentos diferentes (alta hospitalar no estudo de Simon e na IGC de termo no nosso estudo) os resultados foram semelhantes, assim como os resultados do estudo de Daly-Wolfe et al.^{10,38}.

O crescimento pós-natal adequado dos RNPT continua sendo um desafio na neonatologia. A meta é ainda tentar alcançar extra-útero a velocidade de crescimento da vida fetal, preservando principalmente o crescimento cerebral^{4,5,6,39}. Por outro lado, um crescimento acelerado após um período de restrição, fenômeno intitulado como *catch-up*, aumenta a preocupação com a síndrome metabólica no futuro. Existe sim uma relação entre o *catch-up* e o desenvolvimento dos RNPT mas o momento que esta recuperação do crescimento deve ocorrer ainda não encontra-se estabelecido⁴⁰.

O estudo evidenciou a recuperação do peso entre a IGC de termo e 3 semanas de IGC, principalmente com predomínio de gordura. A maioria dos recém-nascidos desta coorte apresentou restrição do crescimento na IGC do termo e semelhante aos achados de Roggero et al., tanto a restrição de crescimento intra-uterina como a pós-natal influenciam a velocidade de recuperação da massa de gordura corporal. Neste estudo citado, os RNPT foram divididos em três grupos e os que nasceram pequenos para idade

gestacional e os que apresentaram restrição do crescimento pós-natal apresentaram um ganho maior de massa de gordura que os sem restrição do crescimento pós-natal⁴¹. No período pós-natal imediato, os RNPT acumulam mais gordura que os a termo e apresentam a recuperação da massa de gordura mais precocemente que a recuperação do peso e comprimento³³.

Um melhor entendimento sobre o crescimento pós-natal dos RNPT, durante a internação e após a alta hospitalar, torna-se necessário devido as implicações na saúde futura destes recém-nascidos⁴². Futuros estudos que incorporem informações nutricionais com o perfil de ganho de peso, perímetro cefálico, comprimento, massa livre de gordura e massa de gordura são importantes para determinação da melhor forma de nutrir estes recém-nascidos proporcionando um melhor crescimento e desenvolvimento sem aumentar o risco de doença metabólica no futuro.

Uma das limitações deste nosso estudo foi não registrar variáveis nutricionais longitudinalmente nos mesmos momentos das avaliações antropométricas e de bioimpedância. O seguimento dos recém-nascidos até a idade pré-escolar também seria interessante para permitir a análise de fatores que poderiam estar associados com a incidência de sobrepeso e obesidade, ainda com poucos estudos a respeito⁴³. Além disto, a bioimpedância elétrica nesta faixa etária não permite a avaliação da massa livre de gordura e massa de gordura tornando necessário futuros estudos usando métodos e técnicas que permitam esta avaliação. A curva usada para determinação do escore Z para peso, comprimento e perímetro cefálico de Fenton & Kim de 2013, também fornece dados transversais do momento de nascimento refletindo a

situação nutricional ao nascer, semelhante a curva de Olsen et al.⁴⁴ e a curva do estudo de Niklasson et al.⁴⁵ e isto também pode ser uma limitação.

5. Conclusão

Os RNPT apresentam perfil antropométrico e de água corporal diferente dos recém-nascidos a termo, sugerindo acúmulo de gordura. A recuperação do crescimento mais evidente em relação ao perímetro cefálico é um achado importante, pois talvez indique que o crescimento cerebral esteja preservado. Novas pesquisas na área são necessárias para o melhor entendimento sobre como estes recém-nascidos crescem fora do útero, quais as suas reais necessidades nutricionais durante a internação e após a alta hospitalar e como influencia o desenvolvimento neuropsicomotor.

Referências

1. Uauy R, Koletzko B. Defining the Nutritional Needs of Preterm Infants. In: Koletzko B, Poindexter B, Uauy R. Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines. World Review of Nutrition and Dietetics. Basel, Switzerland: Karger; 2014. pp 4-10. doi: 10.1159/000358453.
2. Belfort MB, Gillman MW, Buka SL, Casey PH, McCormick MC. Preterm Infant Linear Growth and Adiposity Gain: Trade-Offs for Later Weight Status and Intelligence Quotient. J Pediatr 2013 Dec;163(6):1564-69. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.06.032>
3. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and

- growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006 Apr;117(4):1253-61. doi: 10.1542/peds.2005-1368.
4. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1985 May;75(5):976-86.
 5. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010 Jan;50(1):85-91. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181adaee0.
 6. Embleton ND, Simmer K. Practice of Parenteral Nutrition in VLBW and ELBW Infants. In: Koletzko B, Poindexter B, Uauy R. *Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines*. World Review of Nutrition and Dietetics. Basel, Switzerland: Karger; 2014. pp 177-89. doi: 10.1159/000358466.
 7. 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):280-89.
 8. Horbar JD, Ehrenkranz RA, Badger GJ, Edwards EM, Morrow KA, Soll RF, et al. Weight growth velocity and postnatal growth failure in infants 501 to 1500grams: 2000–2013. *Pediatrics* 2015 Jul;136(1):e84-92. doi: 10.1542/peds.2015-0129.
 9. Ehrenkranz RA. Early, aggressive nutritional management for very low birth weight infants: What is the evidence? *Semin Perinatol* 2007 Apr;31(2):48-55. doi : <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2007.02.001>

10. Simon L, Frondas-Chauty A, Senterre T, Flamant C, Darmaun D, Rozé JC. Determinants of body composition in preterm infants at the time of hospital discharge. *Am J Clin Nutr* 2014 Jul;100(1):98-104. doi: 10.3945/ajcn.113.080945.
11. Martin CR, Brown YF, Ehrenkranz RA, O Shea TM, Allred EN, Belfort MB, et al. Nutritional practices and growth velocity in the first month of life in extremely premature infants.the preterm infant. *Pediatrics* 2009 Aug;124(2):649-57. doi: 10.1542/peds.2008-3258.
12. Mathai S, Derraik JGB, Cutfield WS, Dalziel SR, Harding JE, Biggs J, et al. Increased Adiposity in Adults Born Preterm and Their Children. *PLoS One* 2013 Nov; 8(11):e81840. doi: 10.1371/journal.pone.0081840.
13. Leunissen RWJ, Kerkhof GF, Stijnen T, Hokken-Koelega ACS. Effect of birth size and catch-up growth on adult blood pressure and carotid intima-media thickness. *Horm Res Paediatr* 2012 Jul;77(6):394-401. doi: 10.1159/000338791.
14. Kerkhof GF, Hokken-Koelega ACS. Rate of neonatal weight gain and effects on adult metabolic health. *Nat Rev Endocrinol* 2012 Nov;8(11):689-92. doi: 10.1038/nrendo.2012.168.
15. Modi N, Thomas EL, Harrington TAM, Uthaya S, Doré CJ, Bell JDB. Determinants of adiposity during preweaning postnatal growth in appropriately growth and growth-restricted term infants. *Pediatr Res* 2006 Sep;60(3):345-48. doi:10.1203/01.pdr.0000232732.93000.52.

16. Uthaya S, Thomas EL, Hamilton G, Doré CJ, Bell J, Modi N. Altered adiposity after extremely preterm birth. *Pediatr Res* 2005 Feb;57(2):211-15. doi:10.1203/01.PDR.0000148284.58934.1C.
17. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* 2007 May;261(5):412-17. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x.
18. Johnson MJ, Wootton SA, Leaf AA, Jackson AA. Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012 Sep;130(3): e640-49. doi: 10.1542/peds.2011-3379.
19. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991 Sep;119(3): 417-23.
20. Rodríguez G, Ventura P, Samper MP, Moreno L, Sarría A, Pérez-González JM. Changes in body composition during the initial hours of life in breast-fed healthy term newborns. *Biol Neonate*. 2000;77(1):12-16.
21. Villela LV. O crescimento e a composição corporal dos recém-nascidos prematuros de muito baixo peso ao nascer. Rio de Janeiro. Dissertação [Mestrado em Ciências da Saúde] – Instituto Nacional em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira/Fiocruz; 2007.
22. Méio MD, Sichieri R, Soares FV, Moreira ME. Total body water in small- and appropriate- for gestational age newborns. *J Perinat Med* 2008 Jul;36(4):354-58. doi: 10.1515/JPM.2008.058.

23. Tang W, Ridout D, Modi N. Assessment of total body water using bioelectrical impedance analysis in neonates receiving intensive care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997 Sep;77(2):123-26. doi:10.1136/fn.77.2.F123.
24. Moreira MEL. Avaliação do crescimento e composição corporal de recém-nascidos pré-termo. São Paulo. Tese [Doutorado em Ciências da Saúde] – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP; 1997.
25. Sasanow SR, Georgieff MK, Pereira GR. Mid-arm circumference and mid-arm/head circumference ratios: standard curves for anthropometric assessment of neonatal nutritional status. *J Pediatr* 1986 Aug;109(2):311-15.
26. Sociedade Brasileira de Pediatria; Departamento Científico de Nutrologia. Avaliação nutricional da criança e do adolescente: manual de orientação. Rio de Janeiro: SBP; 2009.
27. Catalano PM, Drago NM, Amini SB. Factors affecting fetal growth and body composition. *Am J Obstet Gynecol* 1995 May;172(5):1459-63. Factors affecting fetal growth and body composition. doi:10.1016/0002-9378(95)90478-6.
28. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics* 2013 Apr;13:59. doi: 10.1186/1471-2431-13-59. <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/13/5>

29. Cooke RJ, Griffin I. Altered body composition in preterm infants at hospital discharge. *Acta Paediatr* 2009 Aug;98(8):1269-73. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01354.x.
30. Costa-Orvay JA, Figueras-Aloy J, Romera G, Closa-Monasterolo R, Carbonell-Estrany X. The effects of varying protein and energy intakes on the growth and body composition of very low birth weight infants. *Nutr J* 2011 Dec;10:140. doi: 10.1186/1475-2891-10-140. <http://www.nutritionj.com/content/10/1/140>
31. Cheong JLY, Hunt RW, Anderson PJ, Howard K, Thompson DK, Wang HX, et al. Head growth in preterm infants: correlation with magnetic resonance imaging and neurodevelopmental outcome. *Pediatrics* 2008 Jun;121(6):e1534-40. doi: 10.1542/peds.2007-2671.
32. Roggero P, Gianni ML, Amato O, Orsi A, Piemontese P, Morlacchi L, et al. Is term newborn body composition being achieved postnatally in preterm infants? *Early Hum Dev* 2009 Jun;85(6):349-52. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2008.12.011.
33. Okada T, Takahashi S, Nagano N, Yoshikawa K, Usukura Y, Hosono S. Early postnatal alteration of body composition in preterm and small-for-gestational-age infants: implications of catch-up fat. *Pediatr Res* 2015 Jan;77(1-2):136-42. doi: 10.1038/pr.2014.164.
34. Gianini NM, Vieira AA, Moreira MEL. Avaliação dos fatores associados ao estado nutricional na idade corrigida de termo em recém-nascidos de muito baixo peso. *J Pediatr (Rio J)* 2005 Jan-Feb;81(1): 34-40.

35. Lima PA, Carvalho M, 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):22-27. doi: 10.1016/j.jpmed.2013.05.007.
36. Lima PA, de Carvalho M, da Costa AC, Moreira ME. Author's reply: Z-Score: Fenton 2013. Ten-year update. *J Pediatr (Rio J)*. 2014 Jul-Aug;90(4):427–28. doi:10.1016/j.jpmed.2014.04.004.
37. 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):270-73. doi: 10.1542/peds.107.2.270.
38. Daly-Wolfe K, Jordan K, Slater H, Beachy J, Moyer-Mileur L. Mid-arm circumference is a reliable predictor of adiposity in preterm and term infants. *Pediatr Res* 2015 May 28. doi:10.1038/pr.2015.103. [Epub ahead os print]
39. Rice MS, Valentine CJ. Neonatal Body Composition: Measuring Lean Mass as a Tool to Guide Nutrition Management in the Neonate. *Nutr Clin Pract* 2015 Apr 23. pii: 0884533615578917. [Epub ahead of print]
40. Cooke R. Nutrition of preterm infants after discharge. *Ann Nutr Metab* 2011 Jun;58(suppl 1):32-36. doi: 10.1159/000323385.
41. Roggero P, Gianni ML, Liotto N, Taroni F, Orsi A, Amato O, et al. Rapid recovery of fat mass in small for gestational age preterm infants after term. *Plos One* 2011 Jan;6(1):e14489. doi: 10.1371/journal.pone.0014489.

42. Gianni ML, Roggero P, Piemontese P, Orsi A, Amato O, Taroni F, et al. Body composition in newborn infants: 5-year experience in an Italian neonatal intensive care unit. *Early Hum Dev* 2012 Mar;88(Suppl 1):13-17. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.12.022.
43. Menezes CFB, Neves J, Gonzalez PS, Vasconcelos FAG. Incidência de sobrepeso/obesidade em pré-escolares durante dois anos de acompanhamento. *Rev Nutr Campinas* 2014 Jun; 27(3):269-78. <http://dx.doi.org/10.1590/1415-52732014000300001>.
44. Olsen IE, Lawson ML, Ferguson AN, Cantrell R, Grabich SC, Zemel BS, et al. BMI Curves for preterm infants. *Pediatrics* 2015 Mar;135(3):e572-81. doi: 10.1542/peds.2014-2777.
45. Niklasson A1, Albertsson-Wikland K. Continuous growth reference from 24th week of gestation to 24 months by gender. *BMC Pediatr* 2008 Feb;8:8. doi: 10.1186/1471-2431-8-8.

Figura 1 – Fluxo de seleção dos participantes, de acordo com os critérios de elegibilidade. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira/RJ, 2010.

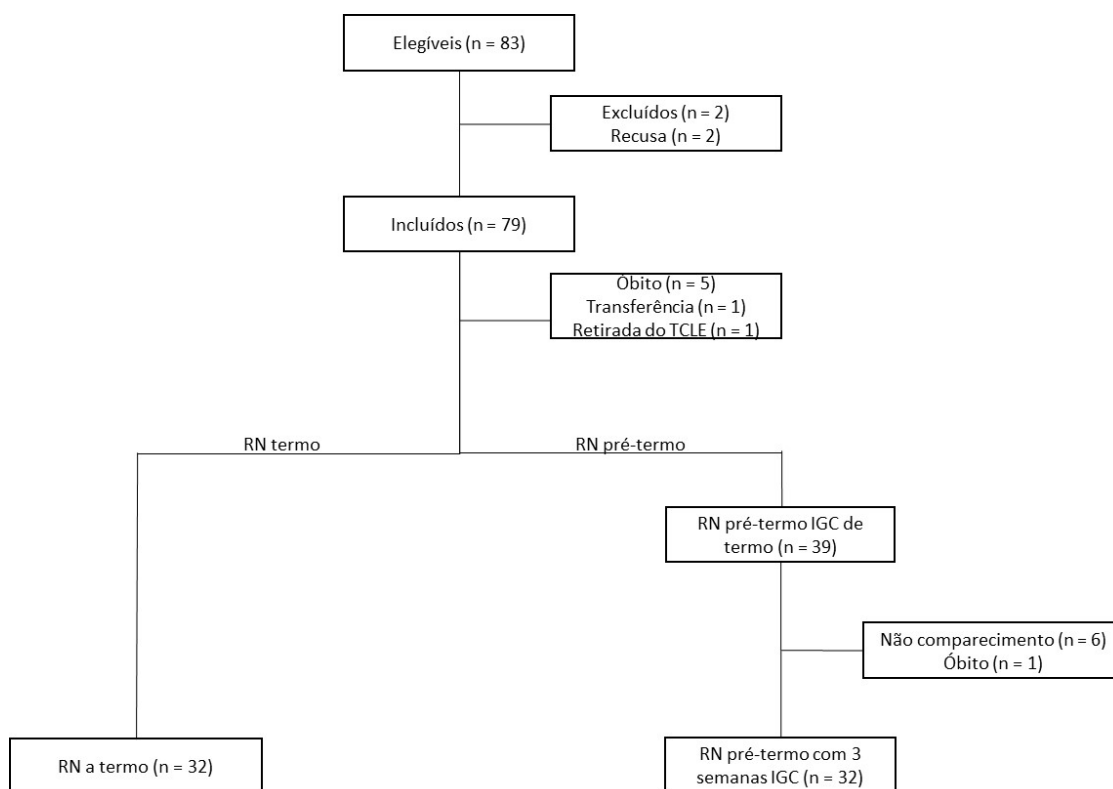
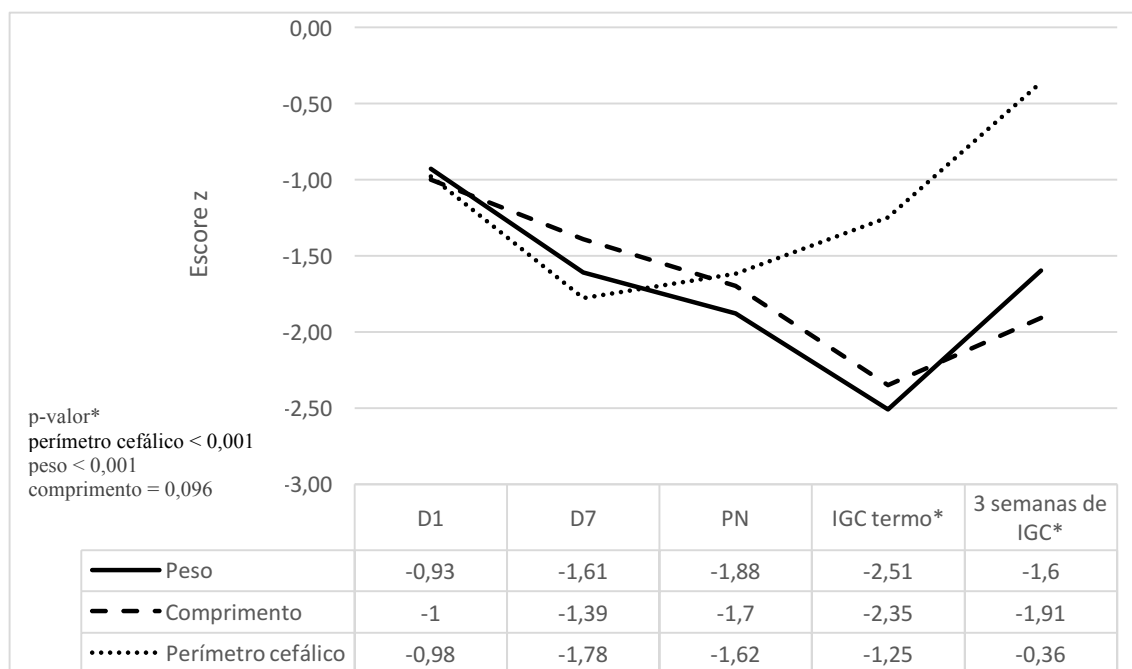


Figura 2 – Evolução do escore Z de peso, comprimento e perímetro cefálico para a idade gestacional dos recém-nascidos pré-termo. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira/RJ, 2010.



* Comparação realizada apenas nos momentos da IGC de termo e 3 semanas de IGC. Legenda: D1=primeiro dia de vida; D7=sétimo dia de vida; PN=dia de recuperação do peso de nascimento; IGC=idade gestacional corrigida.

Figura 3 – Razão da porcentagem de água corporal total (ACT) e prega cutânea tricípital (PCT) nos RN pré-termo na idade gestacional corrigida (IGC) de termo e com três semanas de IGC. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente, Fernandes Figueira/RJ, 2010.

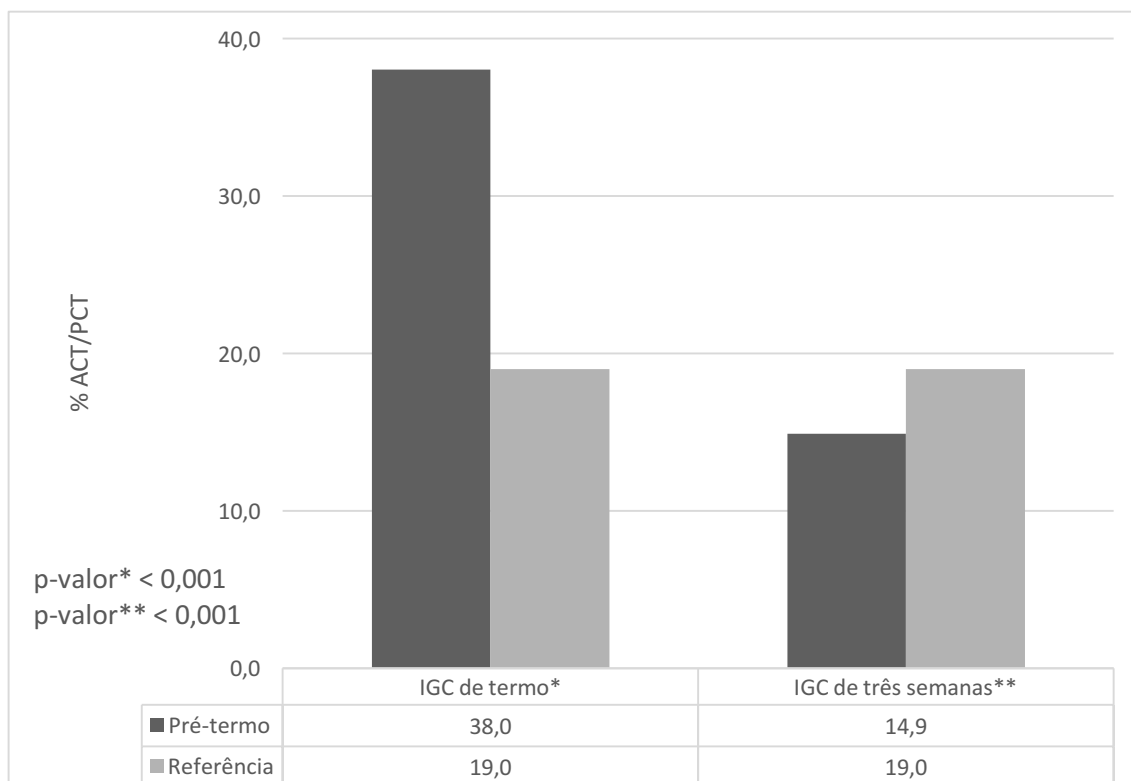


Tabela 1 – Evolução das medidas antropométricas e porcentagem de água corporal total dos recém-nascidos pré-termo. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira/RJ, 2010.

Média ± DP	D1	D7	PN	IGC termo	3 semanas de IGC
Peso (g)	1095±210	1022±252	1140±234	2154±537	3122±266
Comprimento (cm)	36,7±2,7	37,1±2,7	38,4±2,4	44,1±2,7	48,6±1,4
PC (cm)	26,1±1,8	26,0±2,2	27,5±1,8	32,6±1,7	35,6±1,4
CA (cm)	22,1±1,8	22,0±2,0	23,7±1,8	29,7±2,6	33,5±2,3
PCT (mm)	0,5±0,4	1,0±0,7	1,2±0,7	2,8±1,4	4,6±1,0
ACT (%)	78,9±2,4	75,6±2,0	74,9±2,4	70,5±3,5	65,1±1,6

Legenda: DP=desvio padrão; D1=primeiro dia de vida; D7=sétimo dia de vida; PN=dia de recuperação do peso de nascimento; IGC=idade gestacional corrigida; PC=perímetro cefálico; CA=circunferência abdominal; PCT=prega cutânea tricipital; ACT=água corporal total.

Tabela 2 – Comparação das medidas antropométricas e da porcentagem de água corporal total dos recém-nascidos a termo com os recém-nascidos pré-termo (na IGC de termo e com 3 semanas de IGC). Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira /RJ, 2010.

Média ± DP	Pré-termo		Termo (n=32)	p valor	
	IGC termo (n=39)	3 semanas de IGC (n=32)		IGC termo	3 semanas de IGC
Z peso	-2,51±1,2	-1,59±0,9	-0,49±0,5	< 0,001	< 0,001
Z comprimento	-2,35±1,1	-1,91±1,1	-0,50±0,6	< 0,001	< 0,001
Z PC	-1,25±1,1	-0,36±1,0	-0,25±0,7	< 0,001	0,621
CA (cm)	29,7±2,6	33,5±2,3	31,6±1,7	0,001	< 0,001
PCT (mm)	2,8±1,4	4,6±1,0	3,7±0,5	0,003	< 0,001
ACT (%)	70,5±3,5	65,1±1,6	68,0±2,8	0,002	< 0,001

Legenda: DP=desvio padrão; Z peso=escore Z peso para idade gestacional; z comprimento=escore Z comprimento para idade gestacional; z PC=escore Z perímetro cefálico para idade gestacional; IGC=idade gestacional corrigida; CA=circunferência abdominal; PCT=prega cutânea tricípital; ACT=água corporal total.

Capítulo 3

3.1. Considerações Finais

Os RNPT expostos à restrição do crescimento extrauterino apresentaram o crescimento e a composição corporal semelhantes aos FIG; com menor massa livre de gordura durante os primeiros três meses de idade corrigida e maior acúmulo de gordura no primeiro mês de idade corrigida que os AIG que evoluíram sem a restrição do crescimento extrauterino. Tal evidência gera preocupação com risco de morbidades no longo prazo, até o momento descrito para os FIG.

A avaliação e o acompanhamento do crescimento e da composição corporal contribuem com o conhecimento da dinâmica do crescimento. Desta forma, a utilização na assistência clínica das curvas de crescimento e de composição corporal, estas últimas publicadas recentemente em RNPT entre 30 e 37 semanas de gestação, poderá otimizar o tratamento nutricional e prevenir a restrição do crescimento extrauterino que se mantém elevada principalmente nos recém-nascidos de muito baixo peso e idade gestacional.

Anexo

Folha de rosto de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo de afecções do período perinatal e suas conseqüências na mortalidade, incidência de doenças crônicas, crescimento, desenvolvimento e composição corporal de recém-nascidos pré-termos: estudo de coorte

Pesquisador: maria elisabeth lopes moreira

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 00754612.9.0000.5269

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Patrocinador Principal: FUN CARLOS CHAGAS F. DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - FAPERJ
CNPQ
Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 827.100

Data da Relatoria: 02/10/2014

Apresentação do Projeto:

Estudo de afecções do período perinatal e suas conseqüências na mortalidade, incidência de doenças crônicas, crescimento, desenvolvimento e composição corporal de recém-nascidos pré-termos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Avaliar o impacto das afecções perinatais e das praticas clinicas/nutricionais precoces no crescimento, desenvolvimento e composição corporal do recém-nascido, ao nascimento, semanalmente, na alta, na idade corrigida do termo e ate o final do primeiro ano de vida

Objetivo Secundário:

- Avaliar através da dosagem das citocinas a associação entre afecções inflamatórias ao nascimento e na primeira semana de vida no crescimento e desenvolvimento.

- Avaliar o papel da leptina e adiponectina na composição corporal do recém-nascido pretermo na ocasião do termo- Avaliar a composição corporal do recém-nascido pretermo na alta e na idade

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



Continuação do Parecer: 827.100

corrigida do termo comparando com a composição corporal do termo ao nascer.- Avaliar se o tipo de nutrição oferecida (leite humano e formula) influenciam o gasto metabólico e o ganho de peso.

- Avaliar o crescimento, composição corporal e desenvolvimento entre 12 e 24 meses de vida

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Riscos relacionados a coleta de sangue como hematomas e dor e anemia da prematuridade.

Benefícios:

Avaliação da adequação nutricional e possibilidade de intervenção precoce.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os autores solicitam através da ementa:

- o aumento do numero de participantes no estudo para 100 recém-nascidos,

-inclusão do BOD POD para exame de composição corporal após 8 Kg já que o PEA BOD não consegue fazer este exame após 8 Kg e pode haver lactentes com mais de 8 KG no final do primeiro ano.

Os autores incluíram também no projeto:

- validação da análise do perfil inflamatório usando Luminex através de citometria de fluxo. Os exames serão realizados no sangue do cordão e não implica em aumento de volume de sangue colhido de bebês.

-O TCLE foi refeito de forma a contemplar a 466.

Aumento da prorrogação do tempo de coleta de dados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Nesta segunda ementa todas as etapas de modificações foram assinaladas e documentos de apresentação obrigatória foram apresentados.

Recomendações:

O novo TCLE deve receber novo carimbo com as novas datas da coleta de dados.

Os autores devem manter o projeto de pesquisa atualizado junto a plataforma Brasil.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências nem inadequações.

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO CEP: 22.250-020
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-8491 E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



Continuação do Parecer: 827.100

Necessita Avaliação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

RIO DE JANEIRO, 10 de Outubro de 2014

Assinado por:
Juan Clinton Llerena Junior
(Coordenador)

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO **CEP:** 22.250-020
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 **Fax:** (21)2552-8491 **E-mail:** cepiff@iff.fiocruz.br