

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

BEATRIZ SANDOVAL

**Ingestão de proteína em recém-nascidos prematuros e o excesso de peso na infância,
adolescência e vida adulta**

Ribeirão Preto - SP

2021

BEATRIZ SANDOVAL

**Ingestão de proteína em recém-nascidos prematuros e o excesso de peso na infância,
adolescência e vida adulta**

Trabalho apresentado à disciplina RNM4509 –
Trabalho de Conclusão de Curso, para
graduação no Curso de Nutrição e
Metabolismo da FMRP/USP.

Orientador: Prof. Dr. Fábio da Veiga Ued

RIBEIRÃO PRETO

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

A inclusão deste trabalho foi aprovada pela Comissão Coordenadora do Curso em sua 161ª Sessão Ordinária, realizada em 11/02/2022.

RESUMO

SANDOVAL, Beatriz. **Ingestão de proteína em recém-nascidos prematuros e o excesso de peso na infância, adolescência e vida adulta.** 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Nutrição e Metabolismo) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Recém-nascidos prematuros possuem necessidades nutricionais aumentadas, visto que detêm de uma reserva energética limitada, proporcional ao peso e tamanho reduzidos. Além da oferta energética, a oferta protéica também é essencial para garantir o bom desenvolvimento e evitar o estado catabólico. Porém, os benefícios do aumento da ingestão de proteína precisam ser balanceados com potenciais efeitos adversos. Assim, a presente revisão narrativa tem como objetivo analisar se existe associação entre a ingestão elevada de proteína na prematuridade e o ganho de peso na infância, adolescência e, posteriormente, na vida adulta. Para isso, foram buscados artigos nas bases de dados: PubMed, Scielo, Scopus e Cochrane Library, que investigaram a importância da ingestão protéica para recém-nascidos prematuros, os riscos da ingestão excessiva de proteína na prematuridade, e, principalmente, a relação entre ingestão protéica excessiva e risco para obesidade na infância. Os resultados mostraram que a proteína, de fato, desempenha um papel fundamental no neurodesenvolvimento e no crescimento de pré-terms, e, por isso, um aporte elevado, entre 3,0 a 4,5 g/kg/dia, é atualmente recomendado pelas diretrizes. Entretanto, também existem preocupações a respeito das consequências negativas que esse aporte pode acarretar, tais como: acidose metabólica, uremia, níveis elevados de aminoácidos na corrente sanguínea, aumento da pressão arterial, resistência à insulina e sobrepeso no futuro, que podem ocorrer devido à imaturidade metabólica dos órgãos ou, ainda, em resposta às adaptações endócrinas pelo excesso de proteína no organismo. Desta forma, foi possível concluir com os achados do presente estudo que existem evidências científicas sobre a associação entre a ingestão elevada de proteínas na prematuridade e uma maior chance de desenvolvimento de sobrepeso ou obesidade na infância, adolescência e vida adulta. Entretanto, trata-se de um assunto complexo, o qual precisa ser alvo de mais pesquisas para que possa haver um consenso sobre a quantidade protéica ideal para prematuros, balanceando os efeitos positivos e efeitos adversos.

Palavras-chave: Recém-nascido prematuro, necessidade protéica, dieta rica em proteínas, ganho de peso, obesidade pediátrica.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVO	2
3	METODOLOGIA	2
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	2
4.1	Importância da ingestão protéica para recém-nascidos prematuros.....	3
4.2	Riscos da ingestão excessiva de proteína e aminoácidos na prematuridade	6
4.3	Relação entre ingestão protéica excessiva e risco para obesidade na infância.....	9
4.4	Limitações do estudo.....	13
5	CONCLUSÃO	13
	REREFÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	14

1 INTRODUÇÃO

É considerado prematuro o recém-nascido cujo parto ocorre antes da 37ª semana de gestação ou entre 140 e 257 dias após o primeiro dia da última menstruação da mãe (RAMOS; MARTINS; VALÉRIO; MULLER, 2001). Estima-se que, no mundo, aconteçam 15 milhões de nascimentos prematuros anualmente (HOWSON; KINNEY; LAWN, 2012), sendo que, no Brasil, segundo dados da Fiocruz (BRASIL, 2020), este número corresponde a 340 mil bebês. Estes bebês possuem necessidades nutricionais aumentadas, visto que detêm de uma reserva energética limitada, proporcional ao peso e tamanho reduzidos (LLANOS; MENA; UAUY, 2004). Assim, além da oferta energética, a oferta protéica também é essencial para garantir o bom desenvolvimento e evitar o estado catabólico (HERNÁNDEZ, 1999) e, consequentemente, um agravamento do quadro de saúde dessas crianças.

Entretanto, os benefícios do aumento da ingestão de proteína e de outros nutrientes precisam ser balanceados com potenciais efeitos adversos, considerando a imaturidade metabólica dos órgãos dos prematuros (HAY; THUREEN, 2010). Segundo alguns estudos, o excesso de proteína e aminoácidos pode acarretar em riscos para o bebê, tais como: elevada concentração plasmática de ureia (BURATTINI *et al.*, 2013; CLARK *et al.*, 2007; FENTON *et al.*, 2020; SENTERRE *et al.*, 1983, p. 102-11) e de aminoácidos (como tirosina e fenilalanina) (FENTON *et al.*, 2020; MICHELI; FAWER; SCHUTZ, 1999), síndrome de realimentação (ROSS; FINCH; EBELING; TAYLOR, 2013) e acidose metabólica (DINERSTEIN *et al.*, 2006; MICHELI; FAWER; SCHUTZ, 1999; RÄIHÄ; HEINONEN; RASSIN; GAULLI, 1976; SVENNINGSEN; LINDROTH; LINDQUIST, 1982). Além disso, outros estudos alertam para a possibilidade de consequências a longo prazo, considerando que a oferta aumentada de proteína leva a um ganho de peso acelerado dos prematuros, podendo acarretar em aumento da pressão arterial (SINGHAL *et al.*, 2007; THUREEN, 2007), resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2 e obesidade (BHATIA; MENA; DENNE; GARCÍA, 2013; LUCAS; FEWTRELL; COLE, 1999; SINGHAL; LUCAS, 2004; THUREEN, 2007).

Sabe-se que o sobrepeso e a obesidade possuem causas multifatoriais, sendo possível destacar fatores genéticos e ambientais (KOLOTKIN; CROSBY; KOLOSKI; WILLIAMS, 2001), e neste se destaca a alimentação. Pesquisas indicam que a oferta elevada de proteína e aminoácidos para prematuros pode levar a um ganho de peso acelerado, tendo o potencial de

causar sobrepeso e obesidade no futuro (BHATIA; MENA; DENNE; GARCÍA, 2013; LEUNISSEN *et al.*, 2009; SINGHAL, 2016; SINGHAL; LUCAS, 2004; THUREEN, 2007).

2 OBJETIVO

Diante dos fatos apresentados, o presente estudo tem como objetivo analisar se existe associação entre a ingestão elevada de proteína na prematuridade e o ganho de peso ao longo da infância, adolescência e da vida adulta.

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa que irá investigar 1) a importância da ingestão protéica para recém-nascidos prematuros, 2) os riscos da ingestão excessiva de proteína e aminoácidos na prematuridade e 3) a relação entre ingestão protéica excessiva e risco para obesidade na infância, adolescência e vida adulta. Para isso, foram buscados artigos nas seguintes bases de dados: PubMed, Scielo, Scopus e Cochrane Library, utilizando os seguintes descritores e suas combinações nas línguas portuguesa e inglesa: “pré-termo”, “premature”, “ingestão de proteína”, “obesidade”, “*catch-up* acelerado”, “órgãos”, “aminoácidos”, “fórmula”, “leite humano”, “parenteral”, “enteral”. Foram definidos como critérios de inclusão os artigos publicados entre os anos de 1943 a 2020 indexados nas bases de dados referidas e nos idiomas português, inglês, espanhol e mandarim, que retratassem a temática. E foram determinados como critério de exclusão Trabalhos de Conclusão de Curso, Dissertações e cartas ao editor. Além disso, não foram incluídos artigos que não encontraram associação entre a ingestão protéica na prematuridade e o posterior excesso de peso.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em consequência dos avanços da medicina, a taxa de sobrevivência de bebês prematuros, especialmente os de muito baixo peso ao nascer, aumentou significativamente nas últimas décadas (DE CURTIS; RIGO, 2012). Porém, mais do que evitar a mortalidade, é necessário garantir que esses bebês cresçam e se desenvolvam com saúde, tendo em mente que

possuem maior risco de apresentar infecções, deficiências cognitivas e motoras em comparação a bebês nascidos a termo (BHATIA; MENA; DENNE; GARCÍA, 2013).

4.1 Importância da ingestão protéica para recém-nascidos prematuros

Considerando que o desenvolvimento cerebral ocorre de forma mais intensa durante o último trimestre de gestação e os primeiros três meses de vida pós-natal (MORGAN, 2013), momento em que o volume do cérebro aumenta em até 230% (CLOUCHOUX; GUIZARD; EVANS; du PLESSIS; LIMPEROPOULOS, 2012), pode-se dizer que recém-nascidos prematuros e de muito baixo peso passam por este período quase que inteiramente fora do útero, expostos aos riscos da terapia intensiva neonatal. E, com isso, deficiências neurocognitivas, muitas vezes irreversíveis, continuam a afetar de 20 a 45% dos pré-termos (MOORE *et al.*, 2012).

Sabendo, então, que a maturação do cérebro e de outros órgãos ocorre continuamente durante os períodos pré e pós-natal (DE CURTIS; RIGO, 2012), evidências sugerem que otimizar a nutrição desde o início da vida é um caminho seguro (LEENDERS; DE WAARD; VAN GOUDOEVEER, 2018) e promissor para atenuar as consequências adversas (BELFORT; EHRENKRANZ, 2017). A nutrição adequada e de boa qualidade tem o potencial de influenciar de forma positiva o crescimento, a composição corporal e o neurodesenvolvimento dos bebês com extremo baixo peso ao nascer (COSTA-ORVAY, 2011; DINERSTEIN *et al.*, 2006; LAFEVER, 2008; STEPHENS, 2009), sendo que a proteína desempenha um papel fundamental no processo.

A proteína, principal componente estrutural e funcional de todas as células, é formada por cadeias de aminoácidos unidas por ligações peptídicas (KOLETZKO *et al.*, 2005a). Para que ocorra acréscimo de proteína corporal, é preciso que haja uma boa ingestão de aminoácidos essenciais e não essenciais, além de energia o suficiente (DUFFY; GUNN; COLLINGE; PENCHARZ, 1981). Os pré-termos, por possuírem menos massa magra do que os nascidos à termo, necessitam de uma oferta protéica e de aminoácidos maior (KAMARUDIN *et al.*, 2016). Além disso, o crescimento e o desenvolvimento cerebral também dependem de uma alta taxa de síntese protéica, uma vez que esse macronutriente é considerado o suporte estrutural do cérebro (CORMACK; HARDING; MILLER; BLOOMFIELD, 2019).

Segundo a ESPGHAN (2010), para prematuros com menos de 1000 g, o objetivo deve ser atingir um valor total de 4,0 a 4,5 g/kg/dia de proteína, e, para prematuros com peso entre 1000 e 1800 g, a meta deve ser atingir valores de 3,5 a 4,0 g/kg/dia. Já a ASPEN (2002) recomenda uma ingestão de 3,0 a 4,0 g/kg/dia de proteína para recém-nascidos pré-termos de baixo peso, valores superiores à recomendação de 2,0 a 3,0 g/kg/dia de proteína para recém-nascidos a termo.

Dito isto, observa-se que o aporte protéico e o aporte de aminoácidos elevados logo após o nascimento são, atualmente, recomendados para prematuros, a fim de evitar restrição de crescimento extra-uterino, garantir o ganho de peso, evitar evoluções neurológicas desfavoráveis e um volume renal possivelmente diminuído (RIGO; DE CURTIS; PIELTAIN; PICAUD; SALLE; SENTERRE, 2000), além de a proteína estar associada à formação de constituintes dos ossos e do sangue e síntese de hormônios e enzimas (FOMON, 1993).

Em relação à via de administração da terapia nutricional, a via parenteral para pré-termos moderados e tardios nem sempre é considerada, já que os riscos podem não superar os benefícios (KOLETZKO *et al.*, 2005a). Porém, devido à imaturidade do trato gastrointestinal e à baixa reserva inicial de nutrientes, a nutrição enteral muitas vezes falha em atender às necessidades metabólicas de bebês prematuros extremos ou com muito baixo peso ao nascer (LI *et al.*, 2020). Neste caso, a recomendação é de que a nutrição parenteral seja iniciada o quanto antes, ainda nas primeiras 24 horas após o nascimento, para manter um balanço nitrogenado positivo e garantir o bom crescimento extra-uterino (Group of Pediatrics, Parenteral and Enteral Nutrition Society, Chinese Medical Association; Group of Neonatology, Pediatric Society, Chinese Medical Association; Group of Neonatology, Pediatric Surgical Society, Chinese Medical Association, 2006). A oferta precoce de aminoácidos através da parenteral é capaz de prevenir a desnutrição e possíveis falhas no desenvolvimento neurológico (ADAMKIN, 2013), além de possibilitar um desenvolvimento do fígado mais acelerado (WANG; CAI; TAO; TANG; FENG; WU, 2013) e estimular a secreção de insulina endógena (THUREEN; MELARA; FENNESSEY; HAY, 2003), podendo regular o nível de potássio no sangue e provocar maior crescimento do bebê (MORGAN, 2013). O objetivo neste período é garantir que sejam atingidas 100% das necessidades protéico-calóricas através da nutrição parenteral o mais rápido possível (AGOSTONI *et al.*, 2010).

Um estudo clínico randomizado recente realizado na China (LI *et al.*, 2020) dividiu 191 recém-nascidos prematuros em dois grupos, sendo que o primeiro grupo recebeu uma

quantidade de aminoácidos inferior ao segundo, ambos via parenteral, logo após o nascimento. O primeiro grupo recebeu uma dose inicial de 1,0 a 1,5 g/kg/dia, que foi aumentada em 0,5 g/kg, atingindo dose máxima de 3,5 g/kg/dia; e o segundo grupo iniciou com dose de 1,8 a 2,5 g/kg/dia, aumentada em 1,0 g/kg, com a dose máxima de 4,0 a 4,5 g/kg /dia. O resultado mostrou que o início da nutrição enteral e a recuperação do peso de nascimento foram mais rápidos no grupo 2, que também permaneceu menos tempo em ventilação mecânica. Sendo assim, o estudo sugere que doses mais elevadas de aminoácidos logo após o nascimento são benéficas aos pré-termos e são capazes de promover síntese protéica, maior secreção de surfactante pulmonar, melhorar o desenvolvimento pulmonar e diminuir o tempo para início da nutrição enteral.

Na nutrição enteral, tanto fórmulas infantis quanto leite humano são utilizados na prematuridade (RIGO; DE CURTIS; PIELTAIN; PICAUD; SALLE; SENTERRE, 2000). O oferecimento de leite materno, padrão ouro da alimentação no início da vida, deve ser incentivado, seja através da extração manual, da oferta de leite humano de um banco de leite ou, ainda, quando os bebês desenvolverem a capacidade de sucção (SCHANLER, 2001). Entretanto, devido ao fato de o leite humano possuir energia, proteína e minerais em quantidades insuficientes para atender às demandas necessárias para impulsionar o crescimento dos prematuros de muito baixo peso, este precisa ser fortificado (RIGO; DE CURTIS; PIELTAIN; PICAUD; SALLE; SENTERRE, 2000). Uma meta-análise incluindo 5 estudos e publicada em 2015 concluiu, apesar das limitações, que pré-termos que consumiam leite humano fortificado com um teor de proteína mais elevado em comparação a um leite fortificado padrão (entre 0,7 e 1,1 g a mais de proteína/100 ml, dependendo da marca), apresentaram maior ganho de peso e maior aumento da circunferência cefálica (LIU; DANG; LV; WANG; DU; WU, 2015).

Porém, mesmo que o aporte protéico seja atingido, outros fatores podem limitar a utilização desse nutriente pelo organismo. A deficiência de um único aminoácido, por exemplo, é capaz de limitar a síntese protéica (MARTINEZ; CAMELO JÚNIOR, 2001), além de também poder provocar desequilíbrio no organismo. A arginina e a leucina, isoladas ou combinadas com glicose, estimulam a secreção de insulina, aumentando a estimulação da síntese e acréscimo de proteína muscular (GRESORES *et al.*, 1997). Assim, estes mesmos aminoácidos, por influenciarem na regulação da via de sinalização de mTOR (alvo da rapamicina em mamíferos), responsável pelo ajuste da tradução de proteínas e das taxas de polimerização de

actina, estabelecem a complexidade neuronal (WANG *et al.*, 2015), e a disfunção dessa via implica em distúrbios como autismo, epilepsia e distúrbios neurodegenerativos (LIPTON; SAHIN, 2014).

Quando o aporte energético também encontra-se inadequado, a proteína perde sua função estrutural e torna-se fonte de energia, sendo que os grupos amino são clivados e convertidos em ureia, enquanto o esqueleto de carbono entra no ciclo do ácido cítrico para ser usado como fonte de energia (FENTON *et al.*, 2020).

Assim, pode-se concluir que a proteína ofertada aos recém-nascidos precisa estar adequada quantitativamente e também qualitativamente, contendo um equilíbrio perfeito entre os aminoácidos, aliado a um aporte energético suficiente para a criança. Entretanto, também existem preocupações a respeito das consequências negativas que o aporte protéico elevado, ou seja, acima das recomendações da ASPEN ou da ESPGHAN, pode acarretar tanto a curto quanto a longo prazo.

4.2 Riscos da ingestão excessiva de proteína e aminoácidos na prematuridade

O desafio para a ciência continua sendo, até a atualidade, determinar a quantidade de proteína adequada para recém-nascidos prematuros, de forma que não haja prejuízo causado nem pela falta nem pelo excesso desse nutriente. A oferta protéica deve ser capaz de possibilitar o ganho de peso, o crescimento e o desenvolvimento adequado dos bebês, sem causar efeitos como: acidose metabólica, uremia, níveis elevados de aminoácidos na corrente sanguínea (FENTON *et al.*, 2020), aumento da pressão arterial, resistência à insulina e sobrepeso no futuro (THUREEN, 2007), que podem ocorrer devido à imaturidade dos órgãos em metabolizar o excesso de aminoácidos (HAY; THUREEN, 2010) ou, ainda, em resposta às adaptações endócrinas (FENTON *et al.*, 2020) pelo excesso protéico no organismo.

Geralmente, o equilíbrio ácido-base no organismo se mantém constante devido à efetiva adaptação renal. Os rins têm o papel de facilitar a excreção de radicais ácidos e conservar bases, o que é feito através da secreção tubular de hidrogênio, amônia, ácido úrico e ureia, e da reabsorção de bicarbonato. Quando a excreção de ácidos não-voláteis é ineficiente, desenvolve-se a acidose metabólica (KIM; HAN; KIM; JOO; KIM; LEE, 1996). Para recém-nascidos à termo, o equilíbrio ácido-base não costuma depender da alimentação. Já os prematuros são mais vulneráveis a distúrbios no metabolismo, com predisposição ao desenvolvimento de acidose,

devido à maior imaturidade renal (MANZ; KALHOFF; REMER, 1997). Sugere-se que, em bebês nascidos com muito baixo peso, um desequilíbrio eletrolítico induzido por dieta ou por solução parenteral possa levar a episódios de acidose metabólica e crescimento diminuído (ROCHOW *et al.*, 2011).

Um estudo prospectivo realizado entre 2001 e 2003 (DINERSTEIN *et al.*, 2006) comparou dois tipos de intervenções nutricionais em recém-nascidos que pesavam de 750 a 1500 g. Um dos grupos, com 128 bebês, recebeu uma quantidade agressiva de energia e proteína (iniciando com 5,6 mg/kg/min de glicose e 1,5 g/kg/dia de proteína, até atingir 13 mg/kg/min e 4 g/kg/dia), e o outro grupo, com 72 bebês, recebeu uma quantidade consideravelmente menor (com dose inicial de 5,6 mg/kg/min de glicose e 0,5 g/kg/dia de proteína, até atingir de 8 a 9 mg/kg/min e 3 g/kg/dia, respectivamente). No primeiro grupo, insuficiência renal aguda, com creatinina sérica > 1,3 mg/dl, foi observada em cinco pacientes (4,2%) na primeira semana pós natal, e acidose metabólica foi observada em treze dos participantes (11%). Para minimizar esses efeitos adversos, a oferta de aminoácidos foi temporariamente reduzida para o grupo de recém-nascidos que estavam recebendo uma quantidade elevada de proteína, resultando em melhora no quadro.

Algo semelhante ocorreu no estudo de Raiha, Heinonen, Rassin e Gaulli (1976): recém-nascidos com baixo peso foram divididos em cinco grupos: o grupo 1 recebeu apenas leite humano, o grupo 2 recebeu fórmula infantil com 1,5 g de proteína/100ml (proporção proteína do soro do leite:caseína sendo 60:40), o grupo 3 recebeu fórmula infantil com 3 g de proteína/100ml (60:40), o grupo 4 recebeu fórmula infantil com 1,5 g de proteína/100ml (proporção proteína do soro do leite:caseína de 18:82) e, por último, o grupo 5 recebeu fórmula infantil com 3 g de proteína/100 ml (18:82). Acidose metabólica foi mais frequente, mais severa e mais prolongada nos bebês alimentados pelas fórmulas infantis com maior teor de caseína, e, uma vez removidos do estudo, passaram a receber leite humano e houve reversão do quadro.

Assim, pré-termos alimentados com uma proporção de proteína do soro do leite:caseína de 60:40 apresentam aminoácidos plasmáticos bem balanceados e uma síntese protéica adequada (BHATIA; MENA; DENNE; GARCÍA, 2013). Já proporções mais altas de caseína não podem ser metabolizadas com a mesma eficiência, levando a concentrações mais elevadas de tirosina e fenilalanina no sangue, além de acidose (RÄIHÄ; HEINONEN; RASSIN; GAULLI, 1976; RASSIN; GAULL; RAIHA; HEINONEN, 1977). Em teoria, essas alterações

metabólicas podem levar a consequências negativas no neurodesenvolvimento (FENTON *et al.*, 2020).

Ainda tratando-se dos rins, no período pós-natal, a taxa de filtração glomerular costuma ser mais baixa como forma de proteção aos túbulos renais imaturos (HERIN; ZETTERSTRÖM, 1987). Mas julga-se que a proteína ingerida em excesso impacte em um aumento dessa taxa de filtração dos prematuros e aumente a carga de soluto renal (MICHAELSEN; HOPPE; SCHACK-NIELSEN; MOLGAARD, 2002), que consiste na somatória de produtos finais metabólicos que devem ser excretados pelos rins. E lesões renais no período neonatal em bebês de muito baixo peso podem levar a consequências a longo-prazo, como anormalidades glomerulares (GUBHAJU *et al.*, 2009; SUTHERLAND *et al.*, 2011) e hipertensão sistêmica (KEIJZER-VEEN *et al.*, 2005).

Em 2007, foi publicado um estudo randomizado controlado, multicêntrico, que comparou os efeitos de doses diferentes de suplementação de aminoácidos em dois grupos de prematuros (CLARK *et al.*, 2007): no primeiro grupo, a dose inicial foi de 1,0 g/kg/dia, acrescentando 0,5 g/dia até dose máxima de 2,5 g/kg/dia; enquanto no segundo grupo a dose inicial foi de 1,5 g/kg/dia, acrescentando 1,0 g/dia, até atingir dose de 3,5 g/kg/dia. A suplementação de aminoácidos em doses elevadas (3,5 g/kg) resultou em altos níveis de alguns aminoácidos, como fenilalanina, além de aumento de ureia plasmática. O estudo ainda concluiu que aumentar o aporte protéico sem fornecer uma ingestão adequada de calorias não-protéicas pode resultar em falhas no crescimento, além das consequências citadas acima.

Acredita-se também que, quando combinada com um baixo aporte de eletrólitos, a oferta intravenosa elevada de aminoácidos após o nascimento do prematuro seja capaz de causar alterações no organismo, que caracterizam a síndrome da realimentação (ROSS; FINCH; EBELING; TAYLOR, 2013). A teoria é de que a oferta de aminoácidos nesse período, por aumentar a secreção de insulina e a transferência de fosfato para as células com o objetivo de produzir energia e sintetizar proteína, leve a quadros de hipofosfatemia, hipocalemia, hipercalcemia, hiperglicemia e hipomagnesemia extracelular (MOLTU *et al.*, 2013). No estudo de Li *et al.* (2020), já mencionado anteriormente, o grupo que recebeu maior aporte de aminoácidos (entre 4,0 e 4,5 g/kg/dia) apresentou mais casos de hipocalemia, quando comparado ao grupo que ingeriu uma menor quantidade.

Pelo fato de a proteína em altas doses no organismo do prematuro ser capaz de provocar aumento na secreção de insulina e também de IGF-1, pode ainda levar, quando associada a

quantidades normais de energia, a um maior crescimento nos primeiros 2 anos de vida (KARLBERG *et al.*, 1994), uma maior atividade adipogênica (HAUNER; WABITSCH; ZWIAUER; WIDHALM; PFEIFFER, 1989) e diminuição de lipólise (KOLETZKO *et al.*, 2005b). Esse crescimento acelerado, apesar de poder ser benéfico aos prematuros, é visto também como fator de risco na posterioridade (VICTORA; BARROS; HORTA; MARTORELL, 2001).

McCay, pesquisador responsável pela publicação de diversos artigos envolvendo aspectos da nutrição nas décadas de 1930 e 1940, já mostrava, em experimentos com ratos, evidências de que o crescimento acelerado logo após o nascimento poderia levar ao desenvolvimento de doenças crônicas e à uma menor expectativa de vida (MCCAY; GLADYS; LEROY, 1943). As respostas adaptativas da homeostase endócrina têm capacidade de favorecer o surgimento de doenças crônicas (FENTON *et al.*, 2020), como diabetes mellitus, pressão arterial elevada e sobrepeso ou obesidade (SINGHAL *et al.*, 2007; SINGHAL; LUCAS, 2004; THUREEN, 2007). Dessa forma, faz-se necessário considerar essas consequências negativas a longo prazo quando se trata da discussão em relação à dosagem protéica ideal que deve ser oferecida aos pré-termos.

4.3 Relação entre ingestão protéica excessiva e risco para obesidade na infância

Em 1954, o termo “*catch-up*” foi descrito por Bauer como a aceleração do crescimento em resposta a um período de restrição ou doença (BAUER, 1954). Depois, passou a ser usado também para descrever o rápido ganho de peso de prematuros após o nascimento (TANNER, 1981), período-chave para o desenvolvimento. O acompanhamento desse intenso crescimento é considerado fundamental no atendimento pediátrico (SINGHAL, 2017), principalmente levando em conta que já existem muitas evidências de que o *catch-up* possa afetar a saúde no futuro, fato que pode ser retratado pela expressão “cresça agora, pague depois” (METCALFE; MONAGHAN, 2001).

Assim como a genética, intervenções nutricionais e endócrinas logo após o nascimento influenciam no ganho de peso (SINGHAL, 2017), podendo provocar alterações fenotípicas para o futuro (GODFREY *et al.*, 2013). E, como já dito, a proteína desempenha papel fundamental neste processo (KARLBERG *et al.*, 1994).

A oferta protéica em altas doses pode induzir uma maior secreção insulínica e maiores níveis de leptina no plasma, o que pode levar a concentrações mais elevadas desses hormônios ao longo da vida, aumentando o limiar dos sinais de saciedade, com maior resistência dos receptores, e, portanto, uma propensão à obesidade (KARLBERG *et al.*, 1994; SINGHAL, 2016). Já o aumento do IGF-1 e o consecutivo aumento da proliferação celular, também induzidos pela proteína elevada no organismo do pré-termo (KARLBERG *et al.*, 1994; KOLETZKO *et al.*, 2005b, p. 69-79; ROLLAND-CACHERA; DEHEEGER; AKROUT; BELLISLE, 1995), podem provocar *catch-up* acelerado e afetar permanentemente as funções do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, levando a maiores concentrações de IGF-1 também no futuro (INIGUEZ *et al.*, 2006).

Recém-nascidos em aleitamento materno possuem concentrações menores de IGF-1, quando comparados aos que recebem fórmula infantil, sendo que, quanto maior o teor protéico da fórmula, maior tende a ser a concentração de IGF-1, como indicado por um estudo clínico randomizado (SOCHA *et al.*, 2011). Assim, uma hipótese bastante aceita, conhecida como “*early protein hypothesis*”, defende que o leite humano possua efeito protetor contra a obesidade na infância e em outros períodos da vida devido ao seu menor teor protéico em relação à fórmula (KOLETZKO *et al.*, 2005b; WENG; REDSELL; SWIFT; YANG; GLAZEBROOK, 2012).

O estudo prospectivo de Cormack e Bloomfield (2013) comparou os efeitos de baixa ingestão *versus* alta ingestão protéica por prematuros < 1000 g, todos com características semelhantes. O primeiro grupo, com 50 bebês nascidos entre 2006 e 2007, recebeu inicialmente nutrição parenteral, com o máximo de 3,8 g de proteína/kg/dia. Após a introdução da nutrição enteral, o leite humano foi fortificado com 0,8 g de proteína/100ml de leite, e, se feito o uso de fórmula infantil, esta fornecia 2 g de proteína/100ml. Já no segundo grupo, com 50 bebês nascidos entre 2009 e 2010, o máximo de proteína fornecida pela via parenteral foi de 4 g de proteína/kg/dia. E, na nutrição enteral, o leite humano foi fortificado com 1 g de proteína/100 ml, enquanto a fórmula infantil, quando utilizada, fornecia 2,5 g de proteína/100 ml. O teor energético das fórmulas infantis e do leite humano fortificado era similar para os dois grupos. Como resultado, o segundo grupo, que recebeu mais proteína do que o grupo 1 no primeiro mês de vida (média de 3,8 *versus* 3,3 g/kg/dia), apresentou crescimento mais acelerado nos primeiros 30 dias após a recuperação do peso de nascimento (19,5 *versus* 16,2 g/kg/dia, equivalente a um crescimento 20% mais rápido) e tornou-se significativamente mais pesado ao

fim das primeiras 4 semanas. Entretanto, vale ressaltar que no estudo não é informado se o excesso de peso se deu devido a um aumento exclusivo de gordura ou também de musculatura.

Um ensaio clínico europeu multicêntrico, duplo-cego e randomizado, conhecido como “*Childhood Obesity Project*”, foi utilizado para dois estudos. O primeiro (KOLETZKO *et al.*, 2009) analisou o ganho de peso até os 2 anos de idade de bebês nascidos à termo entre 2002 e 2004, comparando ingestão alta e baixa de proteína durante os primeiros meses de vida. Posteriormente, foi feita uma continuação, publicada em 2014, que buscou verificar o IMC e risco de obesidade aos 6 anos dos mesmos participantes (WEBER *et al.*, 2014). Esses participantes foram divididos em 2 grupos: o primeiro recebeu fórmula infantil com elevado teor protéico e, o segundo, com teor protéico mais baixo, sendo que todas possuíam conteúdo energético igual. Até os 6 meses, as fórmulas continham 2,05 g de proteína/100 ml e 1,25 g de proteína/100 ml, respectivamente, e, dos 6 aos 12 meses, continham 3,2 g/100ml e 1,6 g/100 ml. Além disso, foi acompanhado um grupo de referência, composto por bebês em aleitamento materno exclusivo. Os resultados indicaram que os bebês do primeiro grupo, que receberam mais proteína, tiveram uma taxa mais alta de ganho de peso no primeiro ano, um IMC maior aos 2 anos de idade e um risco 2,4 vezes maior de obesidade aos 6 anos, comparados aos bebês do grupo 2 e aos que foram amamentados.

Um outro estudo, de Monteiro *et al.* (2003), mostrou uma maior prevalência de sobrepeso e obesidade aos 14-16 anos de idade em indivíduos que ganharam peso de forma acelerada do nascimento até os 20 meses ou dos 20 aos 43 meses de vida. Este achado torna válido dizer que o *catch-up* acelerado influencia o peso não apenas na infância, mas também na adolescência e na vida adulta.

A obesidade vem sendo associada não só a desvantagens e prejuízos sociais (LEUNISSEN *et al.*, 2009), mas também a outras complicações e comorbidades no futuro, como resistência à insulina, diabetes, hipertensão e desbalanço no perfil lipídico (GORAN; BALL; CRUZ, 2003; LEUNISSEN *et al.*, 2009; SINGHAL *et al.*, 2007; SINGHAL; FEWTRELL; COLE; LUCAS, 2003; SINGHAL; FEWTRELL; COLE; LUCAS, 2005). E, assim, pode-se afirmar que todas essas condições estão também relacionadas ao *catch-up* acelerado dos prematuros, que, como mostrado, pode ser impulsionado pela alta oferta protéica (LEUNISSEN *et al.*, 2009; SINGHAL *et al.*, 2007; SINGHAL; FEWTRELL; COLE; LUCAS, 2003; SINGHAL; FEWTRELL; COLE; LUCAS, 2005).

Em 2009, por exemplo, foi publicado um estudo observacional que indicou que recém-nascidos pequenos para a idade gestacional com rápido ganho de peso até os 3 meses possuíam, entre os 18 e 24 anos de idade, menor sensibilidade à insulina, menores concentrações plasmáticas de HDL, maiores concentrações de triglicérides, maior porcentagem de gordura corporal e condições propensas ao desenvolvimento de aterosclerose (LEUNISSEN *et al.*, 2009).

Há não muito tempo atrás, a infância não era uma fase da vida muito visada para a prevenção de obesidade (STETTLER; ZEMEL; KUMANYIKA; STALLINGS, 2002). Porém, hoje já se sabe que as consequências da nutrição logo no início da vida precisam ser consideradas, e, portanto, ter um controle da ingestão protéica de recém-nascidos pode ser uma abordagem valiosa para evitar o ganho de peso abundante precoce (WEBER, 2014), que favorece o sobrepeso e a obesidade no futuro.

Vale lembrar que prematuros necessitam de uma oferta protéica e de aminoácidos elevada (KAMARUDIN *et al.*, 2016; RIGO; DE CURTIS; PIELTAIN; PICAUD; SALLE; SENTERRE, 2000). Com isso, surge um impasse: garantir, através de um grande aporte protéico, que não haja subnutrição, nem a ocorrência de infecções e um possível retardo no desenvolvimento, ou priorizar a saúde a longo prazo, a fim de evitar a obesidade e comorbidades associadas, ofertando uma quantidade de proteína e de aminoácidos menor?

De acordo com Singhal (2016), deve-se analisar o risco-benefício para a população de cada país, considerando o cenário epidemiológico. Em países de baixa renda, pode ser mais benéfico amenizar as possíveis consequências no período logo após o parto de pré-terms e garantir menor risco de mortalidade infantil, ofertando proteína em altas doses, incluindo fortificação do leite materno ou fórmulas infantis que, naturalmente, possuem teor protéico maior do que o leite materno. Já em países mais desenvolvidos, ou até mesmo em países de baixa renda com populações muito heterogêneas, com uma classe média crescente, que possuem um estilo de vida propenso ao desenvolvimento de obesidade, os prematuros podem beneficiar-se de uma oferta protéica ligeiramente menor, sem necessariamente oferecer leite materno fortificado ou fórmulas com elevado conteúdo protéico, com o objetivo de evitar mortalidade no futuro por doenças cardiovasculares e outras comorbidades (ERIKSSON; FORSÉN; TUOMILEHTO; OSMOND; BARKER, 2001; SINGHAL, 2016; VICTORA; BARROS; HORTA; MARTORELL, 2001). No geral, as recomendações nutricionais para

prematturos visam os benefícios a curto prazo, pela mortalidade adulta ser menos impactante do que a infantil (MURRAY *et al.*, 1996).

De qualquer forma, o consumo de leite humano por pré-termos deve ser incentivado, por estar associado a um efeito protetor contra obesidade, problemas cardíacos, dislipidemia e resistência à insulina (SINGHAL; LUCAS, 2004). A respeito da fortificação, muitas vezes o leite materno enriquecido acaba por fornecer proteína em excesso. Assim, o ideal, apesar de não ser viável na prática, seria individualizar a fortificação de acordo com a necessidade de cada prematturo (GERRITSEN; LINDEBOOM; HUMMEL, 2020).

4.4 Limitações do estudo

Deve-se levar em consideração que as pesquisas apresentadas possuem diversas limitações, dentre elas, a variação da qualidade protéica de cada fórmula infantil testada, as diferenças no grau de prematuridade e peso entre as crianças e as diferentes assistências médicas prestadas aos recém-nascidos em cada estudo e período de tempo, já que alguns estudos são conduzidos por longos intervalos de tempo e a medicina tende a evoluir rapidamente (TONKIN; COLLINS; MILLER, 2014).

Ressalta-se também que a presente revisão narrativa abrange artigos de diversas épocas, podendo ser considerada, de certa forma, como uma revisão histórica. Porém, os estudos mais antigos incluídos podem ser uma limitação, visto o grande avanço na ciência ao longo das últimas décadas.

Por fim, é importante pontuar que algumas pesquisas foram realizadas em bebês nascidos com baixo peso ou extremo baixo peso, mas que não necessariamente nasceram prematturos.

5 CONCLUSÃO

Há evidências na literatura científica sobre a associação positiva entre a ingestão elevada de proteínas na prematuridade e uma maior chance de desenvolvimento de obesidade na infância e na vida adulta. Entretanto, o dilema da oferta protéica é complexo e deve ser alvo de mais estudos para que possa haver um consenso sobre a quantidade ideal de proteína para recém-nascidos prematturos, respeitando-se o peso e o grau de prematuridade de cada criança,

sem que haja dano para os órgãos imaturos e posterior aumento do IMC e surgimento de comorbidades.

REREFÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMKIN, David H. Early total parenteral nutrition in very low birthweight infants: is it safe? Is it worth it?. **The Journal of pediatrics**, v. 163, n. 3, p. 622-624, 3 jun. 2013.

AGOSTONI, Carlo *et al.* Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 50, n. 1, p. 85-91, jan. 2010.

BAUER, Herbert. **Nephrosesyndrom und koerperwachstum**. Alemanha, 1954. Tese de Doutorado.

BELFORT, Mandy Brown; EHRENKRANZ, Richard A. Neurodevelopmental outcomes and nutritional strategies in very low birth weight infants. *In: Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, v. 22, n. 1, fev. 2017. P. 42-48.

BHATIA, J.; MENA, P.; DENNE, S.; GARCÍA, C. Evaluation of adequacy of protein and energy. **The Journal of pediatrics**, v. 162, n. 3, p. S31-S36. 2013.

BOARD, ASPEN. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 17, p. 1SA-52SA, 1993.

BRASIL. Ministério da Mulher, da Família e dos Direitos Humanos. Governo Federal apresenta ações para mães e bebês prematuros. Brasília, DF, 2020. Disponível em: <<http://www.gov.br/mdh/pt-br/assuntos/noticias/2020-2/novembro/governo-federal-apresenta-acoes-para-maes-e-bebes-prematuros>>. Acesso em: 2 ago. 2021

BURATTINI, Ilaria *et al.* Targeting 2.5 versus 4 g/kg/day of amino acids for extremely low birth weight infants: a randomized clinical trial. **The Journal of pediatrics**, v. 163, n. 5, p. 1278-1282. e1, 2013.

CLARK, Reese H. *et al.* Effects of two different doses of amino acid supplementation on growth and blood amino acid levels in premature neonates admitted to the neonatal intensive care unit: a randomized, controlled trial. **Pediatrics**, v. 120, n. 6, p. 1286-1296, 2007.

CLOUCHOUX, C.; GUIZARD, N.; EVANS, A.C.; du PLESSIS, A.J.; LIMPEROPOULOS, C. Normative fetal brain growth by quantitative in vivo magnetic resonance imaging. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 206, n. 2, p. 173. e1-173. e8. 2012.

CORMACK, Barbara Elizabeth; BLOOMFIELD, Frank H. Increased protein intake decreases postnatal growth faltering in ELBW babies. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, v. 98, n. 5, p. F399-F404. 2013.

CORMACK, B. E.; HARDING, J. E.; MILLER, S. P.; BLOOMFIELD, F. H. The Influence of Early Nutrition on Brain Growth and Neurodevelopment in Extremely Preterm Babies: A Narrative Review. **Nutrients**, v. 11, n. 9, p. 2029, 2019.

COSTA-ORVAY, Juan Antonio *et al.* The effects of varying protein and energy intakes on the growth and body composition of very low birth weight infants. **Nutrition journal**, v. 10, n. 1, p. 1-8. 2011.

DE CURTIS, Mario; RIGO, Jacques. Nutrition and kidney in preterm infant. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 25, n. sup1, p. 55-59, 2012.

DINERSTEIN, A. *et al.* Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants. **Journal of perinatology**, v. 26, n. 7, p. 436-442. 2006.

DUFFY, B.; GUNN, T.; COLLINGE, J.; PENCHARZ, P. The effect of varying protein quality and energy intake on the nitrogen metabolism of parenterally fed very low birthweight (less than 1600 g) infants. **Pediatric research**, v. 15, n. 7, p. 1040-1044, 1981.

ERIKSSON, J. G.; FORSÉN, T.; TUOMILEHTO, J.; OSMOND, C.; BARKER, D. J. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. **Bmj**, v. 322, n. 7292, p. 949-953, 21 abr. 2001.

FENTON, Tanis R. *et al.* Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, 2020.

FOMON, Samuel J. **Nutrition of Normal Infants**. St. Louis, MO: Mosby Incorporated, 1993.

GERRITSEN, Linda; LINDEBOOM, Robert; HUMMEL, Thalia. Prescribed Protein Intake Does Not Meet Recommended Intake in Moderate-and Late-Preterm Infants: Contribution to Weight Gain and Head Growth. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 35, n. 4, p. 729-737, 2020.

GODFREY, Keith M. *et al.* Non-imprinted epigenetics in fetal and postnatal development and growth. *In: Recent advances in growth research: nutritional, molecular and endocrine perspectives*. Karger Publishers. 2013. P. 57-63.

GORAN, Michael I.; BALL, Geoff D. C.; CRUZ, Martha L. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, n. 4, p. 1417-1427, 1 abr. 2003.

GRESORES, ADRIAN *et al.* Separate and joint effects of arginine and glucose on ovine fetal insulin secretion. **American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism**, v. 272, n. 1, p. E68-E73, 1997.

GUBHAJU, Lina *et al.* Is nephrogenesis affected by preterm birth? Studies in a non-human primate model. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 297, n. 6, p. F1668-F1677. 2009.

HAUNER, H.; WABITSCH M.; ZWIAUER, K.; WIDHALM, K.; PFEIFFER E. F. Adipogenic activity in sera from obese children before and after weight reduction. **The American journal of clinical nutrition**, v. 50, n. 1, p. 63-67, 1 jul. 1989.

HAY, William W.; THUREEN, Patti. Protein for preterm infants: how much is needed? How much is enough? How much is too much?. **Pediatrics & Neonatology**, v. 51, n. 4, p. 198-207, 2010.

HERNÁNDEZ, Jacinto A. Desafíos Nutricionales en Infantes Prematuros de Peso Muy Bajo (< 1500g). 1999.
HERIN, P.; ZETTERSTRÖM, R. Studies in renal response to various protein intakes in preterm infants. **Acta Pædiatrica**, v. 76, n. 3, p. 447-452, 1987.

HOWSON, C. P.; KINNEY, M. V.; LAWN, J. E. March of dimes, PMNCH, save the children, WHO. Born too soon: the global action report on preterm birth. Geneva: World Health Organization, 2012. Disponível em: <https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf>. [Acesso em 20 de março de 2021].

INIGUEZ, Germán *et al.* Longitudinal changes in insulin-like growth factor-I, insulin sensitivity, and secretion from birth to age three years in small-for-gestational-age children. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 91, n. 11, p. 4645-4649, 1 nov. 2006.

KAMARUDIN, Aini *et al.* Amino acid dosing in parenteral nutrition for very low birth weight preterm neonates: An outcome assessment. **Asia Pacific journal of clinical nutrition**, v. 25, n. 1, p. 53-61. 2016.

KARLBERG, J. *et al.* Linear growth retardation in relation to the three phases of growth. **European journal of clinical nutrition**, v. 48, n. 1, p. S25-S44. 1994.

KEIJZER-VEEN, Mandy G. *et al.* Microalbuminuria and lower glomerular filtration rate at young adult age in subjects born very premature and after intrauterine growth retardation. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 16, n. 9, p. 2762-2768. 2005.

KIM, G. H.; HAN, J. S.; KIM, Y. S.; JOO, K. W.; KIM, S.; LEE, J. S. Evaluation of urine acidification by urine anion gap and urine osmolal gap in chronic metabolic acidosis. **American journal of kidney diseases**, v. 27, n. 1, p. 42-47, 1996.

KOLETZKO, Berthold *et al.* 1. Guidelines on paediatric parenteral nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 41, p. S1-S4, 2005a.

KOLETZKO, Berthold *et al.* Protein Intake in the First Year of Life: A Risk Factor for Later Obesity?. In: KOLETZKO, B.; DODDS, P.; AKERBLOM, H.; ASHWELL, M. (eds). Early nutrition and its later consequences: new opportunities: Perinatal Programming of Adult Health — EC Supported Research. Vol. 569. Dordrecht: Springer, 2005b. P. 69-79.

KOLETZKO, Berthold *et al.* Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. **The American journal of clinical nutrition**, v. 89, n 6, p. 1836–1845, 22 abr. 2009.

KOLOTKIN R. L.; CROSBY R. D.; KOLOSKI K. D.; WILLIAMS G. R. Development of a brief measure to assess quality of life in obesity. **Obesity research**, v. 9, n. 2, p. 102-111. 2001.

LAFEBER, Harrie N. *et al.* Nutritional factors influencing infections in preterm infants. **The Journal of nutrition**, v. 138, n. 9, p. 1813S-1817S. 2008.

LEENDERS, Erika K. S. M.; DE WAARD, Marita; VAN GOUDOEVEER, Johannes B. Low-versus high-dose and early versus late parenteral amino-acid administration in very-low-birth-weight infants: A systematic review and meta-analysis. **Neonatology**, v. 113, n. 3, p. 187-205. 2018.

LEUNISSEN, Ralph W. J. *et al.* Timing and tempo of firstyear rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood. **Jama**, v. 301, n. 21, p. 2234-2242. 2009.

LI, Yue *et al.* Early administration of amino acids with different doses in low birth weight premature infants. **Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences**, v. 25, 2020.

LIPTON, Jonathan O.; SAHIN, Mustafa. The neurology of mTOR. **Neuron**, v. 84, n. 2, p. 275-291, 22 out. 2014.

LIU, T. T.; DANG, D.; LV, X. M.; WANG, T. F.; DU, J. F.; WU, H. Human milk fortifier with high versus standard protein content for promoting growth of preterm infants: a meta-analysis. **Journal of International Medical Research**, v. 43, n. 3, p. 279-289. 2015.

LLANOS, Adolfo; MENA, Patricia; UAUY, Ricardo. Tendencias actuales en la nutrición del recién nacido prematuro. **Revista chilena de pediatría**, Santiago, v. 75, n. 2, p. 107-121, mar. 2004.

LUCAS, A.; FEWTRELL, M. S.; COLE, T. J. Fetal origins of adult disease—the hypothesis revisited. **Bmj**, v. 319, n. 7204, p. 245-249. 1999.

MANZ, Friedrich; KALHOFF, Hermann; REMER, Thomas. Renal acid excretion in early infancy. **Pediatric Nephrology**, v. 11, n. 2, p. 231-243, 1997.

MARTINEZ, Francisco E.; CAMELO JÚNIOR, J. S. Nutrition of the preterm infant. **J Pediatr**, v. 77, n. Suppl 1, p. S32-40, 2001.

MCCAY, Clive M.; GLADYS, Sperling; LEROY, L. Barnes. Growth, ageing, chronic diseases, and life span in rats. **Arch. Biochem.** v. 2, p. 469-479, 1943.

METCALFE, Neil B.; MONAGHAN, Pat. Compensation for a bad start: grow now, pay later?. **Trends in ecology & evolution**, v. 16, n. 5, p. 254-260, 2001.

MICHAELSEN, K. F.; HOPPE, C.; SCHACK-NIELSEN, L.; MOLGAARD, C. Does an excessive protein intake early in life cause health problems such as obesity later in life?. In: **Public Health Issues in Infant and Child Nutrition. Nestle Nutrition Workshop series. Vol. 48**. Philadelphia; Lippincott-Raven; 1999, 2002. P. 279-294.

MICHELI, Jean-Leopold; FAWER, Claire-Lise; SCHUTZ, Yves. Protein requirement of the extremely low-birthweight preterm infant. In: Ziegler, E. E.; Lucas, A.; Moro, G. E. (eds). **Nutrition of the very low birthweight infant. Nestle Nutrition Workshop Series. Vol. 43**. Philadelphia, PA: Nestec, Ltd, Lippincott Williams & Wilkins, 1999. P. 155-177.

MOLTU, Sissel J. *et al.* Enhanced feeding in very-low-birth-weight infants may cause electrolyte disturbances and septicemia—a randomized, controlled trial. **Clinical Nutrition**, v. 32, n. 2, p. 207-212. 2013.

MONTEIRO, Paulo Orlando Alves *et al.* Birth size, early childhood growth, and adolescent obesity in a Brazilian birth cohort. **International journal of obesity**, v. 27, n. 10, p. 1274-1282, 26 set. 2003.

MOORE, Tamanna *et al.* Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. **Bmj**, v. 345, 2012.

MORGAN, Colin. Early amino acid administration in very preterm infants: Too little, too late or too much, too soon?. In: **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 18, n. 3, jun. 2013. P. 160-165.

MURRAY, Christopher JL *et al.* **The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020: summary**. World Health Organization, 1996.

Group of Pediatrics, Parenteral and Enteral Nutrition Society, Chinese Medical Association; Group of Neonatology, Pediatric Society, Chinese Medical Association; Group of Neonatology, Pediatric Surgical Society, Chinese Medical Association. Chinese Guidelines for the Use of Nutritional Support in Critically Ill Neonates. **Chinese journal of pediatrics**, v. 44, n. 9, p. 711-714, 2006.

RÄIHÄ, N. C.; HEINONEN, K.; RASSIN, D. K.; GAULLI, G. E. Milk protein quantity and quality in low-birthweight infants: I. Metabolic responses and effects on growth. **Pediatrics**, v. 57, n. 5, p. 659-674. 1976.

RAMOS, J. G. L.; MARTINS, S. H. C.; VALÉRIO, E. G.; MULLER, A. L. L. Nascimento pré-termo. In: FREITAS, F.; MARTINS, S. H. C.; RAMOS, J. G. L.; MAGALHÃES, J. A. **Rotinas em obstetrícia**. Porto Alegre, RS: Artmed. 2001. P. 69-80.

RASSIN, D. L.; GAULL, G. E.; RAIHA, N. C.; HEINONEN, K. Milk protein quantity and quality in low-birth-weight infants: IV. Effects on tyrosine and phenylalanine in plasma and urine. **The Journal of pediatrics**, v. 90, n. 3, p. 356-360, 1977.

RIGO, J.; DE CURTIS, M.; PIELTAIN, C.; PICAUD, J. C.; SALLE, B. L.; SENTERRE, J. Bone mineral metabolism in the micropremie. **Clinics in perinatology**, v. 27, n. 1, p. 147-170, 2000.

ROCHOW, Niels *et al.* Fortification of breast milk in VLBW infants: metabolic acidosis is linked to the composition of fortifiers and alters weight gain and bone mineralization. **Clinical nutrition**, v. 30, n. 1, p. 99-105, 2011.

ROLLAND-CACHERA, M. F.; DEHEEGER, M.; AKROUT, M.; BELLISLE, F. Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. **International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 19, n. 8, p. 573-578, 1995.

ROSS, J. R.; FINCH, C.; EBELING, M.; TAYLOR, S. N. Refeeding syndrome in very-low-birth-weight intrauterine growth-restricted neonates. **Journal of Perinatology**, v. 33, n. 9, p. 717-720. 2013.

SCHANLER, Richard J. The use of human milk for premature infants. **Pediatric Clinics of North America**, v. 48, n. 1, p. 207-219, 1 fev. 2001.

SENTERRE, J. *et al.* Nitrogen, fat and mineral balance studies in preterm infants fed bank human milk, a human milk formula, or a low birth-weight infant formula. *In: Human milk processing, fractionation, and the nutrition of the low birth-weight baby, Nestle Nutrition Workshop series. Vol. 3. New York: Raven Press. 1983. P. 102-11.*

SINGHAL, Atul *et al.* Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age: is there an adverse effect on later blood pressure?. **Circulation**, v. 115, n. 2, p. 213-220. 2007.

SINGHAL, Atul. The role of infant nutrition in the global epidemic of non-communicable disease. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 75, n. 2, p. 162-68, mai. 2016.

SINGHAL, Atul. Long-term adverse effects of early growth acceleration or catch-up growth. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 70, n. 3, p. 236-240, 2017.

SINGHAL, Atul; LUCAS, Alan. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis?. **The Lancet**, v. 363, n. 9421, p. 1642-1645. 2004.

SINGHAL, A.; FEWTRELL, M.; COLE, T. J.; LUCAS, A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. **The Lancet**, v. 361, n. 9363, p. 1089-1097, 29 mar. 2003.

SINGHAL, A.; FEWTRELL, M.; COLE, T. J.; LUCAS, A. Breast milk feeding and lipoprotein profile in adolescents born preterm: Follow up of a prospective, randomized study. **Obstetrical & gynecological survey**, v. 60, n. 1, p. 19-21, 2005.

SOCHA, Jerzy *et al.* Milk protein intake, the metabolic-endocrine response, and growth in infancy: data from a randomized clinical trial. **The American journal of clinical nutrition**, v. 94, n. suppl_6, p. 1776S-1784S, dez. 2011.

STEPHENS, Bonnie E. *et al.* First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. **Pediatrics**, v. 123, n. 5, p. 1337-1343, 2009.

STETTTLER, N.; ZEMEL, B. S.; KUMANYIKA, S.; STALLINGS, V. A. Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study. **Pediatrics**, v. 109, n. 2, p. 194-199, fev. 2002.

SUTHERLAND, Megan R. *et al.* Accelerated maturation and abnormal morphology in the preterm neonatal kidney. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 22, n. 7, p. 1365-1374. 2011.

SVENNINGSSEN, N. W.; LINDROTH, M.; LINDQUIST, B. A comparative study of varying protein intake in low birthweight infant feeding. **Acta Pædiatrica**, v. 71, p. 28-31. 1982.

TANNER, James M. Catch-up growth in man. **British Medical Bulletin**, v. 37, n. 3, p. 233-238, set. 1981.

THUREEN, Patti J. The neonatologist's dilemma: Catch-up growth or beneficial undernutrition in very low birth weight infants—What are optimal growth rates?. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 45, p. S152-S154. 2007.

THUREEN, P. J.; MELARA, D.; FENNESSEY, P. V.; HAY, W. W. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. **Pediatric research**, v. 53, n. 1, p. 24-32. 2003.

TONKIN, Emma L.; COLLINS, Carmel T.; MILLER, Jacqueline. Protein intake and growth in preterm infants: a systematic review. **Global Pediatric Health**, v. 1. 15 out. 2014.

VICTORA, C. G.; BARROS F. C.; HORTA, B. L.; MARTORELL, R. Short-term benefits of catch-up growth for small-for-gestational-age infants. **International journal of epidemiology**, v. 30, n. 6, p. 1325-1330, dez. 2001.

WANG, Shuyu *et al.* Lysosomal amino acid transporter SLC38A9 signals arginine sufficiency to mTORC1. **Science**, v. 347, n. 6218, p. 188-194, 2 jan. 2015.

WANG, Y.; CAI, W.; TAO, Y. X.; TANG, Q. Y.; FENG, Y.; WU, J. Glutamine supplementation in preterm infants receiving parenteral nutrition leads to an early improvement in liver function. **Asia Pacific journal of clinical nutrition**, v. 22, n. 4, p. 530-536, 2013.

WEBER, Martina *et al.* Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. **The American journal of clinical nutrition**, v. 99, n. 5, p. 1041-1051, mar. 2014.

WENG, S. F.; REDSELL, S. A.; SWIFT, J. A.; YANG, M.; GLAZE BROOK, C. P. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. **Archives of disease in childhood**, v. 97, n. 12, p. 1019-1026. 2012.