



Official reprint from UpToDate®
www.uptodate.com ©2016 UpToDate®



Wolters Kluwer

Parenteral nutrition in premature infants

Author

Richard J Schanler, MD

Section Editor

Steven A Abrams, MD

Deputy Editor

Alison G Hoppin, MD

All topics are updated as new evidence becomes available and our [peer review process](#) is complete.

Literature review current through: Jun 2016. | This topic last updated: May 27, 2016.

Nutrição parenteral em prematuros

R3 de Neonatologia do Hospital Materno Infantil de Brasília
(HMIB)/SES/DF: Ana Carolina Lopes Rabelo

Coordenação: Diogo Botelho de Sousa Neas Pedroso

www.paulomargotto.com.br

Brasília, 13 de agosto de 2016

Introdução

- ❖ A dieta pós-natal ideal para os recém-nascidos (RNs) prematuros, especialmente <math><1500\text{g}</math>, geralmente depende da nutrição parenteral (NPT).
- ❖ A dieta enteral precoce ou a progressão da dieta é adiada pela preocupação de complicações, como: intolerância alimentar ou enterocolite necrosante.
- ❖ A alimentação enteral plena, muitas vezes, é demorada por causa da gravidade clínica associada à prematuridade.
- ❖ Como resultado, as necessidades nutricionais dos RNs de MBP nas duas primeiras semanas após o nascimento, raramente, são supridas pela nutrição enteral (NE).

Introdução

- ❖ A nutrição inadequada dos prematuros no início da vida resulta em prejuízo do crescimento que muitas vezes é difícil de recuperar e pode levar a sequelas permanentes.
- ❖ RNs prematuros tardios que costumam tolerar a nutrição enteral precoce não necessitam da NPT.
- ❖ A NPT deve ser usada criteriosamente devido aos riscos potenciais e complicações relacionadas.

Porque usar a NPT ?

NPT

- ❖ Alternativa nos casos em que a NE adequada não pode ser estabelecida:
 - * prematuros ou condições clínicas graves (hipotensão, hipóxia, acidose, hipotermia, infecção, pós operatórios).
- ❖ Minimiza a perda de peso
- ❖ Prevenir a restrição do crescimento extrauterino
- ❖ Melhora o crescimento e desenvolvimento neurológico
 - * aumenta os escores de Bayley- Índice de Desenvolvimento Mental (MDI) aos 18 meses de IG corrigida.
- ❖ Reduz o risco de mortalidade e de doenças adversas posteriores (enterocolite necrosante-ECN- e displasia broncopulmonar -DBP-)

Componentes da NTP

- ❖ Carboidratos
- ❖ Lipídeos
- ❖ Proteínas
- ❖ Minerais (Ca, Mg, P)
- ❖ Eletrólitos (Na, K)
- ❖ Vitaminas
- ❖ Oligoelementos (cobre, zinco, selênio)

Gasto Energético

Necessidade energética

- ❖ A energia fornecida deve satisfazer:
 - * taxa metabólica basal, atividades , termorregulação e o crescimento.
- ❖ **Necessidade calórica- 80 a 100 kcal/kg/dia.** Objetivo de conseguir ingestão total até o final da primeira semana.
- ❖ A ingestão calórica inicial para **prevenir o catabolismo- 30-40 kcal/kg/dia.**
- ❖ A taxa calórica da NPT é menor do que na NE
 - * devido a perdas fecais mínimas, menor necessidades energéticas para atividades e devido a um ambiente de neutralidade térmica controlado

- ❖ Comparação das necessidades nutricionais recomendadas para prematuros estáveis e em desenvolvimento

NPT x Dieta Enteral-Tabela 1

Comparison of parenteral and enteral fluid, energy, and nutrient intakes for stable, growing premature infants

Component, units	Unit/kg/day (except as noted)	
	Parenteral	Enteral
Water, mL	120 to 160	135 to 190
Energy, kcal	90 to 100	110 to 130
Protein, g	3.2 to 3.8	3.4 to 4.2
Fat, g	3 to 4	5.3 to 7.2
Carbohydrate, g	9.7 to 15	7 to 17
Linoleic acid, mg	340 to 800	600 to 1440
Vitamins		
Vitamin A, int. unit	700 to 1500	700 to 1500
Vitamin D, int. unit	40 to 160	150 to 400
Vitamin E, int. unit	2.8 to 3.5	6 to 12
Vitamin K*, mcg	10	8 to 10
Thiamin (vitamin B1), mcg	200 to 350	180 to 240
Riboflavin (vitamin B2), mcg	150 to 200	250 to 360
Pyridoxine (vitamin B6), mcg	150 to 200	150 to 210
Vitamin B12, mcg	0.3	0.3
Niacin, mg	4 to 6.8	3.6 to 4.8
Folic Acid, mcg	56	25 to 50
Electrolytes		
Sodium, mg	69 to 115	69 to 115
Potassium, mg	78 to 117	78 to 117
Chloride, mg	107 to 249	107 to 249
Minerals		
Calcium, mg	60 to 80	100 to 220
Phosphorus, mg	45 to 60	60 to 140
Magnesium, mg	4.3 to 7.2	7.9 to 15
Trace elements		
Iron, mg	100 to 200	2000 to 4000
Zinc, mcg	400	1000 to 3000
Copper, mcg	20	120 to 150
Chromium, mcg	0.05 to 0.3	0.1 to 2.25
Manganese, mcg	1	0.7 to 7.5
Selenium, mcg	1.5 to 4.5	1.3 to 4.5
Carnitine, mg	~3	~3

- ❖ A distribuição calórica não proteica é baseada no leite humano: 40% de lipídios e 45% de carboidratos.
- ❖ Soluções com oferta excessivas de glicose podem resultar em efeitos adversos no metabolismo respiratório.
 - * Conversão de glicose em gordura -> aumenta da produção de CO₂ -> ventilação minuto e quociente respiratório -> maior consumo de O₂.

- ❖ Uma distribuição equilibrada entre glicose e lipídio -> favorece a acumulação de proteínas;
- ❖ Infusão sem lipídios -> leva a oxidação da proteína;
- ❖ Infusão insuficiente de aminoácidos -> hiperglicemia;
- ❖ Infusão de aminoácidos e redução de glicose -> maior secreção de insulina e a normoglicemia nos recém-nascidos de extremo baixo peso (RNEBP).

- ❖ Orientação: Carboidratos 55% , Lipídeo 30% , Aminoácidos 15%

(Tabela 2)

Caloric balance PN preterm

	Concentration, percent	g/kg/day	kcal/kg/day	kcal, percent
Infusion rate at 135 mL/kg/day				
Glucose	12.5	16.9	57.5	57
Amino acids	2.5	3.4	13.6	13
Infusion rate at 15 mL/kg/day				
Lipid	20	3.0	30	30

Suggested distribution of energy sources in parenteral nutrition solutions for premature infants based upon an assumed total fluid intake of 150 mL/kg per day and total calorie intake is 102 kcal/kg per day.

GLICOSE

Glicose

- ❖ A glicose é a principal fonte de carboidrato utilizada na NPT.
- ❖ No prematuro, a regulação da glicose pode ser um desafio devido aos episódios hipo e hiperglicêmicos

Hipoglicemia

- ❖ A glicose é o substrato primário para o metabolismo cerebral.
- ❖ O valor da concentração limiar de glicose no plasma para definir hipoglicemia permanece controverso:
 - ❖ < 45 mg/dL nas primeiras 24h;
 - ❖ < 50 mg/dL após 24h.

- ❖ Logo após o nascimento pode ser necessário um suprimento de glicose exógena até a manutenção da homeostase da glicose.

Taxas de infusão elevada de glicose
(5 a 8 mg/kg/min) evitam a hipoglicemia nos RNs
prematuros.

Hiperglicemia

Recém Nascidos de de extremo baixo peso são suscetíveis a hiperglicemia, especialmente nos primeiros dias de vida.

Causas da hiperglicemia

- ❖ Resistência à insulina (aumento de catecolaminas e hormônios glicorreguladores -> persistência da gliconeogênese -> hiperglicemia)
- ❖ Secreção ineficaz de insulina
- ❖ Redução dos transportadores de glicose
- ❖ Diminuição da glicogenólise pela inativação da enzima glicogênio fosforilase.
- ❖ **Ausência de nutrição enteral (falta de estímulo a secreção de insulina)**
- ❖ Alta infusão de glicose

Insulinoterapia

- ❖ Não há estudo baseado em evidência que identifique qualquer concentração plasmática de glicose específica para definir início da insulinoterapia.
- ❖ **Estratégias de controle da hiperglicemia:**
 - ❖ Administração de aminoácidos e lipídios precoces (aumenta a secreção de insulina endógena e previne a proteólise);
 - ❖ Reduzir a TIG (usar apenas a necessária para o metabolismo cerebral).

Orientação

- ❖ Iniciar com glicose - 3,5 mg/kg/min e progressão diária, ou como tolerar, de 1 a 2 mg/kg/min até 12 mg/kg/min.
- ❖ **Nenhuma taxa de infusão de glicose >12 mg/kg/min é necessária** a menos que haja condições subjacentes, tais como a hiperinsulinemia.
- ❖ Se uma criança de extremo baixo peso (EBP) desenvolve hiperglicemia, deve diminuir a infusão de glicose (usar apenas 5% de glicose), e a insulinoterapia, muitas vezes é iniciada.
- ❖ Quando necessita de insulinoterapia deve suspeitar de **hemorragia intraventricular grave** (pela limitação severa da capacidade de utilizar a glicose).

AMINOÁCIDOS

Aminoácidos

- ❖ O fornecimento de aminoácidos, em conjunto com uma quantidade adequada de energia, resulta em um balanço de nitrogênio positivo e melhora do desenvolvimento.
- ❖ Sem a ingestão de aminoácidos a perda de proteína endógena é cerca de 1g/kg/dia devido ao catabolismo protéico nos primeiros dias após o nascimento.

- ❖ **A ingestão necessária de aminoácidos: 3,5 a 4 g/kg/dia**
- ❖ Uma revisão da literatura mostrou que infusão ≥ 4 g/kg/dia foi tolerada sem efeitos adversos e está associada a menor ocorrência de DBP quando comparado com os consumos de 3g/kg/dia.
- ❖ A infusão alta de aminoácido embora tenha sido bem tolerada e melhora a tolerância á glicose, está associada ao risco de uremia.
- ❖ Em estudos mais recentes, não houve diferença na escala de Bayley aos 2 anos de idade em crianças que receberam dose maior (3,5 a 4 g/kg/dia) em comparação àqueles que receberam dose de 2,5 a 3 g/kg/dia.
- ❖ Um estudo mostrou que mesmo aqueles com infusão elevada de aminoácidos pode ter um déficit cumulativo de proteínas, sugerindo a necessidade de manter um maior aporte com base nas taxas de incorporação do feto.

Aminoácidos em RNEBP

- ❖ Os efeitos da administração precoce de altas doses de aminoácidos ($> 2,5$ g/kg/dia) sobre os resultados a longo prazo nos escores cognitivos e nas mensurações antropométricas ainda são limitados.
- ❖ Em um estudo com RNEBP, o peso, comprimento e PC de crianças com IG 36 semanas foram maiores em crianças que receberam dose maior (3g/kg/dia por 5 dias) em comparação àqueles que receberam dose menor.
- ❖ Porém aos 18 meses de idade corrigida, não houve diferença no desenvolvimento neurológico entre os dois grupos, e só houve aumento do PC em pacientes do sexo masculino.
- ❖ Em outro estudo prospectivo, a administração de aminoácidos <24 h de vida em RN de muito baixo peso resultou em maior ganho de peso e menor tempo de NPT comparado com administração após 24h de vida.

Aminoácidos e Lipídeos

- ❖ A administração concomitante de aminoácidos e lipídeos reduz a necessidade de glicose exógena, o que pode reduzir a incidência de hiperglicemia.

Cisteína e Glutamina

- ❖ A suplementação destes dois aminoácidos pode melhorar a síntese de glutathione (antioxidante).
- ❖ A suplementação de cisteína foi associada a um melhor equilíbrio de nitrogênio, mas a suplementação na primeira semana de vida não afectou significativamente o crescimento.
- ❖ Os estudos não demonstraram nenhum benefício clínico importante com a suplementação de glutamina na NTP.

Carnitina

- ❖ Carnitina é um aminoácido essencial, presente no leite materno e nas fórmulas, mas não está incluído nas soluções padrões de NPT.
- ❖ É importante no transporte mitocondrial dos ácidos graxos de cadeia longa para oxidação lipídica. Produz energia para os tecidos, tais como o músculo cardíaco e esquelético.
- ❖ Para os prematuros que necessitam de NPT por >2 semanas, sugere-se administrar carnitina em doses de 10 a 20 mg/kg/dia, até estabelecer uma NE adequada.

Orientação

- ❖ Fornecer aminoácidos de 3,5g/kg/dia ao nascimento, ou logo que possível, e posteriormente, progredir para 4g/kg/dia até o final da primeira semana.
- ❖ Suplementar com cloridrato de cisteína (30mg/g de aa) por volta do 3º dia de vida. E não adicionar glutamina como suplemento, até o momento.
- ❖ Iniciar a infusão de lipídeos, com dose de 1g/kg/dia. **Tabela 3** a seguir.

Early total parenteral solution (TPN) for extremely premature infants*

Component	Quantity	Approximate intake, unit/kg/day
Amino acids	3.5 g/100 mL	3.5 g
Glucose	5 to 10 g/100 mL	5 to 10 g
Calcium gluconate	650 mg/100 mL	650 mg
Multivitamin-Pediatric	2 mL/kg/day	2 mL
Zinc	400 micrograms/kg/day	400 micrograms
Selenium	2 micrograms/kg/day	2 micrograms
Heparin	1 unit/mL	100 units
Lipid [¶] (by separate infusion)	5 mL/kg/day	1 g
Water		100 + 5 = 105 mL

* This initial TPN solution contains no electrolytes, phosphorus, magnesium, or cysteine. Ongoing monitoring is required for serum glucose (determine whether to increase glucose infusion rate), and electrolytes, phosphorus, magnesium (determine when these are to be added). When phosphorus is added, ensure that cysteine has been added so that solubility of minerals is optimized.

¶ Lipid is administered intravenously through a separate site.

Reference:

1. Nutrition & Gastroenterology Clinical Review Committee. Nutrition support. In: Guidelines for the Acute Care of the Neonate, Adams JM, Garcia-Prats JA, Schanler RJ, et al (Eds), Newborn Section, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston 2002. p.43.

LIPÍDEO

Lipídeos

- ❖ A administração intravenosa precoce de lipídeos fornece ácidos graxos essenciais (ácidos linoleico e linolênico), energia necessária para o crescimento e equilíbrio na distribuição de calorías não protéicas.
- ❖ Pequenas quantidades de ácidos graxos essenciais (aproximadamente 4% da ingestão calórica ou 0,5g/kg/dia) são necessários para prevenir a deficiência.
- ❖ A carência pode levar ao aparecimento de manifestações clínicas ao final da primeira semana após o nascimento. (dermatite, trombocitopenia, risco infeccioso e deficit de crescimento).

- ❖ A infusão intermitente de lipídeos em relação a infusão contínua pode aumentar a ocorrência de hipertrigliceridemia e causar efeitos deletérios sobre a função pulmonar.
- ❖ Em um estudo, não houve diferenças a curto prazo em relação a morbimortalidade, ao desenvolvimento e risco de doença pulmonar em RNs prematuros graves que receberam lipídeo precoce (≤ 5 dias após o nascimento) e tardio.

- ❖ Uma dose maior de lipídeo na primeira semana após o nascimento, melhora o consumo de energia e pode ser tolerável na criança de muito baixo peso sem um aumento de eventos adversos significativos.
- ❖ Em um estudo com 110 RN de muito baixo peso (MBP), um grupo recebeu dose de 2g/kg de lipídeo e outro 0,5 g/kg. Em ambos os grupos, a dosagem de lipídeo foi aumentada 0,5g/kg/dia, até 3,5g/kg/dia conforme a tolerância.
- ❖ O grupo que recebeu dose mais elevada teve um consumo maior de energia na primeira semana de vida e alcançou uma taxa calórica de 90kcal/kg/dia mais cedo (média de 7,4 contra 9,4 dias).
- ❖ O grupo que recebeu dose mais elevada apresentou triglicerídeos >200mg/dl em relação ao outro grupo (15% x 4%), embora não houve efeitos adversos.
- ❖ No entanto, antes de ser recomendada uma infusão alta de lipídios (dose inicial >1g/kg) mais estudos são necessários para demonstrar a tolerância

Complicações

- ❖ Risco de hiperlipidemia e hipertrigliceridemia (aumenta quanto menor a idade gestacional e presença de sepse).
 - * A diminuição na velocidade de infusão dos lipídeos geralmente é suficiente para normalizar os níveis de triglicerídeos (<200mg).
- ❖ Embora não existam estudos específicos, os lipídeos podem aumentar os níveis de bilirrubina indireta (em tese, **os ácidos graxos deslocam a bilirrubina ligada a albumina, aumentando os níveis de bilirrubina livre**).
 - * Com isso, as taxas de lipídeos devem ser < 3g/kg/dia nos casos de hiperbilirrubinemia próxima ao nível exsangüineotransfusão.
- ❖ Os lipídeos podem interferir na oxigenação pulmonar, alterando o tônus vascular pulmonar e a pressão da artéria pulmonar através das vias mediadas pelo tromboxane ou pela formação de radicais livres.
 - * No entanto os estudos são controversos

Concentrações de Lipídeos

- ❖ Existem concentrações de 10%, 20% e 30%
- ❖ Não tem estudo em prematuros com concentração de 30%.
- ❖ Em prematuros, a solução a 20% é melhor tolerada do que a de 10%, devido a concentrações mais baixa de fosfolipídios, colesterol e triglicerídeos.

Emulsões Lipídicas

- ❖ As emulsões de lipídios intravenosas, derivadas dos óleos de soja, óleo de oliva e óleo de peixe, contêm glicerol, triglicerídeos e fosfolipídios da gema de ovo para emulsificação.
- ❖ **Omegaven** é uma formulação feita a partir de óleo de peixe, contendo ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (DHA e ARA).
 - * Esta formulação foi fabricada para substituir as **emulsões derivadas da soja (pró-inflamatórias e contribuírem para disfunção hepática)**.
- ❖ **Em um estudo de RNs com síndrome do intestino curto, 18 crianças que receberam Omegaven apresentaram reversão mais rápida da doença hepática colestática associada à exposição prolongada da NPT em comparação com 21 crianças que receberam emulsões de soja (9,4 x 44 semanas). Além disso, houve diminuição da mortalidade (2 x 7) e de transplantes hepáticos (0 x 2) (Gura KM, Lee S, Valim C, et al. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. Pediatrics 2008; 121:e678).**

Orientação

- ❖ Oferta lipídeo à 20%, dose de 1g/kg/dia, e progredir conforme tolerado até 3g/kg/dia.
- ❖ Uma dose de 4g/kg/dia, ocasionalmente é usada em lactentes cronicamente doentes incapazes de tolerar alimentação entérica para satisfazer suas necessidades de energéticas.
- ❖ Nos RNs de muito baixo peso uma dosagem maior de lipídios (hipertrigliceridemia- definida como $> 200\text{mg}$) é tolerável na primeira semana após o nascimento, o que melhora o consumo de energia, sem nenhum efeito colateral significativos.

Tabela 4

Comparison of different intravenous lipid emulsion formulations used in premature infants

	Intralipid (Baxter Healthcare/ Fresenius Kabi)	Liposyn II (Hospira)*	Liposyn III (Hospira)	Nutrilipid (B. Braun)	Omegaven (Fresenius Kabi)*[¶]	SMOFlipid (Fresenius Kabi)*
Concentrations (percent)	10, 20, 30	10, 20	10, 20, 30	20	10	20
Oil source (percent)	Soybean 100	Soybean 50 Safflower 50	Soybean 100	Soybean 100	Fish 100	Soybean 30 MCT 30 Olive 25 Fish 15
Fatty acids (percent)^Δ						
Linoleic (C 18:2 ω-6)	44 to 62	66	55	48 to 58	1 to 7	18.7
Linolenic (C 18:3 ω-3)	4 to 11	4	8	4 to 11	2	2.4
Palmitic (C 16:0)	7 to 14	9	11	9 to 13	2.5 to 10	9.2
Oleic (C 18:1 ω-9)	19 to 30	18	22	17 to 30	6 to 13	27.8
Stearic (C 18:0)	1.4 to 5.5	3.4	4	2.5 to 5	0.5 to 2	2.7
EPA (C 20:5 ω-3)	0	0	0	0	12.5 to 28.2	2.4
DHA (C 22:6 ω-3)	0	0	0	0	14.4 to 30.9	2.2
Caprylic acid (C 8:0)	0	0	0	0	0	16.3
Caproic acid (C 10:0)	0	0	0	0	0	11.4
Ratio (ω-6:ω-3)	7:1	Not available	Not available	Not available	1:7	2.5:1

Tabela 4- continuação

Egg yolk phospholipids (percent)	1.2	1.2	1.2, 1.2, 1.8	1.2	1.2	1.2
Glycerin (percent)	2.25, 2.25, 1.7	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Energy density (kcal/mL)	1.1, 2, 3	1.1, 2	1.1, 2, 2.9	2	1.1	2
Osmolarity (mosm/L)	260, 260, 200	276, 258	284, 292, 293	390 [◇]	308 to 376 [◇]	380 [◇]

Omegaven and SMOFlipid are not approved by the United States (US) Food Drug Administration (FDA).

Omegaven is available in the US under an investigational new drug (IND) expanded access program administered by the FDA. For information on how to obtain Omegaven in the US, refer to [FDA IND](#) website.

PUFA: long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids; MCT: medium chain triglycerides; DHA: docosahexaenoic acid; EPA: eicosapentaenoic acid.

* Not available in US. Liposyn II is available in Canada and some other countries. Omegaven may be available in US under a special access program (see above). SMOFlipid and Omegaven are available in other countries.

¶ Omegaven fish oil contains several other n-3 PUFAs and arachidonic acid in addition to those shown in this table. A more detailed description is available in the product information which may be accessed from the [oley.org](#) website.

Δ For fatty acids the percentages shown are based on the lipid component of emulsion only. Thus, for a 10 percent lipid emulsion, the final concentration (ie, grams per 100 mL) is obtained by dividing each fatty acid percent shown in the table by 10. The chemical structure is noted as: length of hydrocarbon chain (C atoms): number of double bonds; and position of first double bond (ω).

◇ mosm/kg.

Data from:

1. Gura KM, Duggan CP, Collier SB, et al. Reversal of parenteral nutrition - associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: implications for future management. *Pediatrics* 2006; 118:197.
2. Nordenstrom J, Thorne A. Comparative studies on a new concentrated fat emulsion: intralipid 30 percent vs. 20 percent. *Clin Nutr* 1993; 12:160.
3. SMOFlipid 20 percent. Canada Product Monograph. Available at Health Canada website <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp> (accessed January 2, 2014).
4. Rayvan M, Devliger H, Jochum F et al. Short-term use of parenteral nutrition with a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, olive oil, medium-chain triglycerides and fish oil: A randomized double-blind study in preterm infants. *J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36:81S.

MINERAIS- Cálcio, Fósforo e Magnésio

Hipocalcemia

- ❖ O RN prematuro tem reserva insuficientes de cálcio ao nascer porque a maior transferência fetal ocorre durante no último trimestre de gravidez.
- ❖ Após o nascimento, o cálcio sérico tende a diminuir devido:
 - ❖ a ingesta reduzida;
 - ❖ possível resposta inadequada ao hormônio da paratireóide;
 - ❖ aumento dos níveis de calcitonina;
 - ❖ aumento da perda urinária.

Hipermagnesemia

- ❖ Pode ocorrer em prematuros cujas mães foram tratadas com Sulfato de magnésio. No entanto, normalizado o magnésio sérico, a suplementação é necessária.

Fósforo

- ❖ O nível sérico do fósforo muitas vezes é elevado em prematuros após o nascimento (taxa de filtração glomerular diminuída).
- ❖ A suplementação é necessária após a melhora da excreção do fósforo.
- ❖ Hipofosfatemia resulta em diminuição da deposição óssea e hipercalcemia.

Cálcio e Fósforo

- ❖ Ingestão inadequada de cálcio e fósforo resulta em desmineralização óssea.
- ❖ As manifestações clínicas dependem do grau da desmineralização óssea e pode incluir a osteopenia da prematuridade, raquitismo, e fraturas.
- ❖ Doença metabólica óssea (DMO) pode afetar a estabilidade da parede torácica levando a atelectasias e ao risco aumentado de DBP.
- ❖ Quantidades de suplementação são limitadas pela solubilidade da solução.
- ❖ Embora a ingesta de cálcio e fósforo possa ser aumentada pelo fornecimento em separado de cálcio e fósforo, em dias alternados, não se recomenda esse procedimento porque resulta em hipercalciúria e hipercalcemia nos dias em que o P não é fornecido, e em hiperfosfatúria e hiperfosfatemia, quando não se fornece Ca.
- ❖ Portanto, **os dois minerais não devem ser administrados separadamente, mas sim em conjunto para otimizar a reposição óssea.**

Cálcio e Fósforo

- ❖ A quantidade de suplementação de Ca dependente da idade gestacional, da duração prevista de NPT, dos dias de vida (<3 ou >3 dias de vida), e da quantidade de aminoácido na solução.
- ❖ Recomenda-se que a suplementação seja iniciada tão logo seja possível afim de prevenir e tratar a hipocalcemia precoce associada a prematuridade.
- ❖ Em geral, a dose varia de 25 a 75mg/kg/dia (2,5ml/kg/dia a 7,5ml/kg/dia)
- ❖ O fósforo pode não ser necessário nos primeiros 2 dias, mas deve ser adicionado quando estabilizar o nível sérico, ou seja, quando < 5mg/dl. A dose varia de 45 a 60mg/kg/dia.
- ❖ A relação adequada de Ca e P varia 1,3 a 1,7 mg/kg.

Tabela 5

Calcium, phosphorus, and magnesium requirements (mmol [mg/dL]) in infants who receive parenteral nutrition (PN)

	Term infants, usual short-term	Premature infants, usual short-term	All infants, long- term use
Calcium	1.2 (48)	1.5 (60)	1.75 (70)
Phosphorus	1.2 (37)	1.5 (47)	1.75 (54)
Magnesium	0.21 (5)	0.25 (6)	0.25 (6)

Short-term: assumes PN with ≥ 2.4 percent amino acids + cysteine.

Long-term: assumes PN with > 2.5 percent amino acids + cysteine.

Adapted from:

1. Schanler RJ, Rifka M. Calcium, phosphorus, and magnesium needs for low birth weight infants. *Acta Paediatr* 1994; 83:111.
2. Greene HL, Hambidge KM, Schanler RJ, Tsang RC. Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: report of the Subcommittee on Pediatric Parenteral Nutrient Requirements from the Committee on Clinical Practice Issues of The American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1988; 48:1324.
3. Laine L, Shulman RJ, Pitre D, et al. Cysteine usage increases the need for acetate in neonates who receive total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:565.

VITAMINAS

Vitaminas

- ❖ As vitaminas são compostos químicos orgânicos e nutrientes essenciais que não são sintetizadas pelos seres humanos. São classificadas em vitaminas hidrossolúveis e lipossolúveis.
- ❖ Atualmente, as formulações de vitamínicos utilizados na NPT não fornecem quantidades suficientes para manter as concentrações recomendadas para prematuros (quantidades menores de vitamina A e excessivas de Vitamina C e B2).
- ❖ Até que uma solução de vitamina específica para prematuros seja desenvolvida orienta-se usar as formulações pediátricas a partir do dia de nascimento. Assim níveis fisiológicos de vitamina A e E podem ser alcançados.

Tabela 6

Suggested intakes of vitamins for premature infants receiving parenteral nutrition

Vitamin	Current regimen based upon pediatric multivitamin formulation* (unit/kg/day)	Estimate based upon the needs of premature infants (unit/kg/day)	Maximum not to exceed term infant (unit/day)
Fat-soluble vitamins			
A (microg) [¶]	280	500	700
E (mg) ^Δ	2.8	2.8	7
K (microg)	80	80	200
D (microg) [◇]	4	4	10
Water-soluble vitamins			
C, Ascorbic acid (mg)	32	25	80
B1, Thiamin (mg)	0.48	0.35	1.2
B2, Riboflavin (mg)	0.56	0.15	1.4
B6, Pyridoxine (mg)	0.4	0.18	1
Niacin (mg)	6.8	6.8	17
Pantothenate (mg)	2	2	5
Biotin (microg)	8	6	20
Folate (microg)	56	56	140
Vitamin B12 (microg)	0.4	0.3	1

Vitamina A

Vitamina A

- ❖ É uma vitamina lipossolúvel com múltiplas funções:
 - ❖ desenvolvimento da visão (córnea e conjuntiva)
 - ❖ fortalecimento do sistema imunológico
 - ❖ proteção da pele (renovação celular e formação de colágeno)
 - ❖ desenvolvimento pulmonar (mantem a integridade das células epiteliais)
- ❖ RN-MBP têm níveis baixos de vitamina A: 1/3 têm estoques hepáticos <20 g/g (indicativos de deficiência) e 3/4 têm estoques <40 g/g.
- ❖ Na NPT a vitamina A é difícil de ser fornecida em quantidades suficientes para RN- MBP sem administração de quantidades excessivas de outras vitaminas, devido à sua perda através de fotodegradação.
- ❖ A mistura com emulsões de lipídios permite manter concentrações maiores de vitamina A.

- ❖ Uma metanálise, incluindo oito ensaios com 653 RN de muito baixo peso, demonstrou que a **suplementação da vitamina A** (administrada tanto por NE ou NPT) comparada com a não suplementação:
 - ❖ reduziu o risco de morte e de dependência de O₂ com um mês de idade (RR 0,93, 95% CI 0.88-0.99);
 - ❖ reduziu a necessidade de O₂ entre os sobreviventes com IGpc: 36 semanas (RR 0,87, 95% CI 0.77-0.98).
 - ❖ houve uma tendência na redução da retinopatia da prematuridade (RR 0,44, 95 % CI 0.68-1.06) .

Vitamina E

Vitamina E

- ❖ É uma vitamina antioxidante
- ❖ Os dados de ensaios clínicos randomizados mais antigos em prematuros mostraram que a vitamina E reduz o risco de DBP e ROP. No entanto, estudos recentes não demonstraram ou houve uma pequena redução com a utilização de doses farmacológicas de vitamina E.
- ❖ Estudos antigos também demonstraram que a vitamina E administrada até 12 horas após o nascimento reduziu a incidência e gravidade da hemorragia intraventricular. A dose sugerida para reduzir a HIV é > 1 mg/dL nas primeiras 24 horas de vida e > 2 mg/dL com três dias de vida.
- ❖ Atualmente a vitamina E está disponível nas formulações de vitamínicos e fornece uma dose de 2,8 mg/kg/dia.

Vitaminas hidrossolúveis

- ❖ Atualmente, as formulações disponíveis de vitamínicos geralmente fornecem mais vitaminas hidrossolúveis do que o necessários para o prematuros.
- ❖ Há vários relatos de níveis elevados de vitamina C, B2 em prematuros que recebem NPT, mas não está claro se estes aumentos das concentrações tem algum efeito adverso.

Eletrólitos

Sódio e Potássio

- ❖ O sódio é um indicador de hidratação dos prematuros nos primeiros dias de vida.
- ❖ A suplementação do Sódio e Potássio geralmente não é necessária logo após o nascimento devido o conteúdo excessivo no fluido extracelular e corporal.
- ❖ Normalmente, a suplementação de Na é iniciada quando começa a perda de peso fisiológica, e a concentração sérica de Na começa a diminuir. Geralmente, é excretado na urina em 24 a 48 horas.
- ❖ Após as primeiras 24 horas após o nascimento, as concentrações séricas do sódio e potássio são monitorados e a suplementação é ajustada diariamente.
- ❖ Em geral, a dose de Na e K de manutenção é de 2 a 4 mEq/L.
- ❖ No entanto, outras fontes de ingestão de sódio além da parenteral devem ser consideradas no cálculos da necessidade basal, tais como infusões de soro fisiológico intravenoso para administrar medicamentos.

Acidose metabólica

- ❖ O equilíbrio entre cloreto e acetato depende da condição ácido-base do RN.
- ❖ A acidose metabólica é frequente em prematuros devido a perda de bicarbonato na urina ou mesmo pela adição na NPT de aminoácido (cloridrato de cisteína) que reduz o pH da solução.
- ❖ O acetato é comumente adicionado de 1 a 2 mEq/kg/dia, seja juntamente com o Na ou K, nos casos de acidose metabólica. Impede a acidose sem afetar a solubilidade dos sais minerais.

Oligoelementos

Oligoelementos

- ❖ As necessidades de ingestão dos oligoelementos são baseadas no peso ao nascer e nas taxas de incorporação do feto.

Oligoelementos	Peso ao nascer \leq 2,5 kg	Peso ao nascer $>$ 2,5 kg
Zinco	400 mcg/kg	250 mcg/kg
Cobre	20 mcg/kg	10 mcg/kg
Cromo	0,4 mcg/kg	0,1 mcg/kg
Manganês	1 mcg/kg	2,5 mcg/kg
Selênio	2 mcg/kg	1,5 mcg/kg

- ❖ O zinco e o selênio são os únicos oligoelementos recomendados desde o 1º dia.
- ❖ Outros oligoelementos não são necessários nas duas primeiras semanas de idade.
- ❖ O ferro não é necessário na primeira semana após o nascimento.
- ❖ Quantidades maiores de zinco pode ser necessária em crianças com perdas intestinais, como diarreia, cirurgias intestinais ou doenças como ECN.
- ❖ O cobre e o manganês são excretados na bile. A ingestão destes elementos deve ser reduzida em doentes com diminuição da excreção biliar, o que ocorre na síndrome colestática. Nestes pacientes, o cobre e manganês são administrados apenas duas vezes por semana.
- ❖ O selênio é excretado por via renal e sua ingestão deve ser reduzida em pacientes com insuficiência renal.
- ❖ As soluções pediátricas de oligoelemento normalmente contêm zinco, cobre, manganês, e cromo. O selênio é um componente da glutathiona peroxidase e deve ser adicionado como um suplemento.

Administração da NPT

- ❖ Via de administração
- ❖ Conteúdo da NPT
- ❖ Monitorização

Administração da NPT

- ❖ Pode ser infundido através das veias periféricas ou centrais (PICC, cateter venoso umbilical-CVU- ou cateter central).
- ❖ RN de extremo baixo peso deve ser administrada no primeiro dia de vida para proporcionar uma nutrição adequada, minimizar a perda de peso precoce, a degradação de proteínas, e melhorar o resultado do crescimento.
- ❖ Equilibrar a distribuição de calorias entre fontes não proteicas (lipídeos e carboidratos) e fontes de proteína para otimizar o balanço nitrogenado e evitar efeitos adversos sobre o metabolismo respiratório e oxidação de proteína.

Início e progressão da NPT

- ❖ Glicose: 3,5mg/kg/min e aumento lento até 12mg/kg/min ao longo de vários dias.
- ❖ Aminoácidos: 3,5g/kg/dia aumentar até 4g/kg/dia.
- ❖ Lipídio: 1g/kg/dia, aumento conforme tolerado até 3g/kg/dia.
- ❖ Cálcio (650 mg/kg/dia= 3meq/kg/dia) e polivitamínicos.
- ❖ Eletrólitos: não são incluídos inicialmente na NPT, mas são adicionados conforme necessário, com base na avaliação laboratorial.

- ❖ Em pacientes que necessitam da NPT por um longo período, a concentração calórica deve ser aumentada afim de fornecer quantidades adequadas de calorias para o crescimento.
- ❖ Oligoelementos, fósforo, magnésio, e cisteína são adicionados para otimizar o crescimento.
- ❖ Os lipídeos são infundidos em um local de acesso separado, a 1g/kg/dia.
- ❖ THT é restrita a 100 mL/kg/dia durante a primeira semana.

Tabela 7

Composition of routine parenteral nutrition (PN) regimen for premature infants

Component	Concentration/additive	Intake
Glucose	12.5 percent	Glucose = 16 g/kg/day
Amino acids*	2.6 percent	Amino acids = 3.5 g/kg/day
Cysteine-HCl	30 mg/g amino acids	
NaCl	2.6 mmol = 2.6 mEq	Na = 3.4 mmol/kg/day
KCl	0 to 0.2 mmol (mEq)	Total K = 3.1 to 3.8 mmol/kg/day
K_2PO_4 - $KHPO_4$ [¶]	1.5 to 2.0 mmol P	P = 2.0 to 2.6 mmol/kg/day
Ca gluconate ^Δ	1.5 to 2.0 mmol Ca	Ca = 2.0 to 2.6 mmol/kg/day
MgSO ₄	0.25 mmol = 0.5 mEq	Mg = 0.3 mmol/kg/day
Multivitamin-Pediatric® [◇]	40 percent of vial (2 mL/kg/day)	
MTE-4® [§]	0.2 mL/kg/day	See below for Zn, Cu, Mn, Cr
Zinc	200 mcg/kg/day	See total zinc below
Selenium	2 mcg/kg/day	
Heparin	1 unit/mL	
Intralipid® 20 percent [¥]	15 mL/kg/day	
Total fluid	150 mL/kg/day	

Routine use in premature infants generally after five days of age who had received the early PN regimen.

Monitorização laboratorial

- ❖ A monitorização é necessária para ajustar o conteúdo da NPT, evitar excessos ou deficiências de qualquer nutriente e para monitorar complicações, como colestase e doença óssea metabólica.

Tabela 8

Laboratory monitoring of infants receiving parenteral nutrition (PN)

Laboratory test	Frequency
Blood	
Electrolytes: sodium, potassium, chloride, bicarbonate	Daily until stable, then serially as indicated
Glucose	Daily until stable, then serially as indicated
BUN, creatinine, calcium, phosphorus, magnesium, alkaline phosphatase, liver function studies (bilirubin, alanine and aspartate aminotransferases)	After the first week and then serially on an alternate week schedule as indicated
Urine dipstick	Daily until stable, then as indicated

- ❖ Glicosúria- indica hiperglicemia com taxas que ultrapasse o limite de reabsorção renal.
- ❖ Triglicerídeos - Dosagem de triglicerídeos sérico é usado para ajustar a dosagem de lipídeo. Orienta-se tentar manter os valores <150 mg/dL.
- ❖ Uremia - um marcador não específico para a administração excessiva de aminoácidos ou energia.
- ❖ Eletrólitos sérico - incluindo Na, K, Cl, e CO₂
- ❖ Minerais: Ca, P, Mg

- ❖ A fosfatase alcalina - é um marcador ósseo, quer como um crescimento rápido (deposição mineral abundante), ou como desmineralização (ingestão inadequada de Ca e P).
- ❖ Função hepática - incluindo bilirrubina conjugada e TGO e TGP (disfunção hepática e colestase).
- ❖ Creatinina - indica disfunção renal (quando aumentada os nutrientes excretados por via renal devem ser reajustados).

Complicações

- ❖ Doença hepática (colestase)
- ❖ **Sepse** - (*Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus*). Nos RN de extremo baixo peso as infecções por *Candida* estão associadas com a administração de NPT e do uso de cateteres venosos centrais.
- ❖ Infiltração, extravasamento, trombose, efusão pericárdica e pleural
- ❖ Doença metabólica óssea (fornecer nutrientes inadequados).

SUMMARY AND RECOMMENDATIONS — In the first weeks after birth before adequate enteral nutrition can be established, parenteral nutrition (PN) is initiated to help treat in-utero growth restriction and to lessen postnatal growth failure in very low birth weight premature infants (birth weight less than 1500 g).

Composition — The components of PN provide the following ([table 1](#) and [table 6](#)):

- Energy needs – PN should provide sufficient calories for energy expenditure (resting, metabolic rate, activity, and thermoregulation) and growth. The premature infant who receives parenteral nutrition has an energy need of 80 to 100 kcal/kg per day by the end of the first week. Initially, caloric intake of 30 to 40 kcal/kg per day is given to prevent catabolism, and is advanced to the full energy needs. Carbohydrates and fat primarily provide the calories for energy. (See [‘Energy needs’](#) above.)
- Carbohydrates – Glucose is the carbohydrate used in PN and is a major source of caloric intake needed to meet energy needs. Exogenous glucose is needed after delivery to prevent hypoglycemia. In our practice, we start a glucose infusion rate at 3.5 mg/kg per minute and advance the rate daily, as tolerated, by 1 to 2 mg/kg per minute to a maximum of 12 mg/kg per minute. Serum glucose should be monitored because premature infants, especially extremely low birth weight (ELBW) infants (birth weights <1000 g), are susceptible to both hypo- and hyperglycemia. (See [‘Glucose’](#) above.)
- Amino acids – The delivery of adequate intakes of both protein and energy, and an optimal mixture of essential/nonessential amino acids are needed to achieve a positive nitrogen balance required for growth and to prevent protein turnover. Early administration of amino acids within the first 24 hours of life prevents protein breakdown and is well tolerated. In our practice, we start an amino acid infusion rate at 3.5 g/kg per day with increasing increments as tolerated to 4 g/kg per day. (See [‘Amino acids’](#) above.)
- Lipids – Intravenous lipid (IL) administration provides essential fatty acids (ie, linoleic and linolenic acids) that cannot be synthesized by humans and is an important nonprotein source of energy ([table 4](#)). We initiate IL infusion as a continuous infusion using a 20 percent solution at a dose of 1 g/kg per day and advance as

tolerated to a target of 3 g/kg per day. A dose of 4 g/kg per day occasionally is used in a chronically ill infant unable to tolerate enteral feedings. (See ['Lipids'](#) above.)

- We recommend that early PN be given on the first day of life. It should include glucose (5 percent), amino acids (3.5 g/kg per day), calcium (650 mg/dL or 3 mEq/dL or 1.5 mmol/dL), multivitamins, zinc, and [selenium \(table 3\)](#). In a separate access site, IL at 1 g/kg per day is infused. Total fluids are restricted to 100 mL/kg per day in the first week.
- Other nutrients – Other nutrients are included once "usual PN" is initiated: [carnitine](#), minerals (magnesium, and phosphorus), vitamins, electrolytes (sodium, potassium, chloride, and acetate), and trace elements (copper, zinc, and [selenium](#)) required for growth. (See ['Other nutrients'](#) above.)

Administration and complications

- PN can be infused through peripheral or central veins. However, in most cases, PN is administered through a central line. (See ['Route'](#) above.)
- In ELBW infants, PN should be administered within the first day after birth to provide adequate nutrition to minimize early weight loss and protein breakdown, and improve growth outcome. The composition of early PN in ELBW infants includes glucose, amino acids, lipids, vitamins, calcium, and heparin ([table 3](#)). (See ['Timing and contents'](#) above.)
- In patients who require ongoing administration of PN, caloric concentration is increased to provide adequate calories for growth. In addition, trace elements, phosphorus, magnesium, and [cysteine](#) are added to PN ([table 6](#)).
- Laboratory monitoring is required to adjust the contents of PN to avoid excesses or deficiencies of any given nutrient and to monitor for PN-associated complications ([table 8](#)).
- PN-associated complications include cholestasis, line infection and sepsis, infiltration and sloughing of the skin, and air embolus. (See ['Complications'](#) above.)

REFERENCES

1. Berry MA, Conrod H, Usher RH. Growth of very premature infants fed intravenous hyperalimentation and calcium-supplemented formula. *Pediatrics* 1997; 100:647.
2. 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. Cazacu A, Fraley JK, Schanler RJ. We are inadequately nourishing healthy low birth weight infants. *Pediatr Res* 2001; 49:343A.
4. Ehrenkranz RA. Early, aggressive nutritional management for very low birth weight infants: what is the evidence? *Semin Perinatol* 2007; 31:48.
5. Moyses HE, Johnson MJ, Leaf AA, Cornelius VR. Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013; 97:816.
6. Christmann V, Visser R, Engelkes M, et al. The enigma to achieve normal postnatal growth in preterm infants—using parenteral or enteral nutrition? *Acta Paediatr* 2013; 102:471.
7. Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, et al. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77:F4.
8. Ehrenkranz RA, Das A, Wrage LA, et al. Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely LBW infants. *Pediatr Res* 2011; 69:522.
9. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009; 123:1337.
10. Hay WW Jr, Lucas A, Heird WC, et al. Workshop summary: nutrition of the extremely low birth weight infant. *Pediatrics* 1999; 104:1360.
11. Sinclair JC. Metabolic rate and body size of the newborn. *Clin Obstet Gynecol* 1971; 14:840.
12. Sinclair JC. Energy balance of the newborn. In: *Temperature Regulation and Energy Metabolism in the Newborn*, Sinclair JC. (Ed), Grune & Stratton, New York 1978. p.187.
13. Bresson JL, Bader B, Rocchiccioli F, et al. Protein-metabolism kinetics and energy-substrate utilization in infants fed parenteral solutions with different glucose-fat ratios. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:370.
14. Piedboeuf B, Chessex P, Hazan J, et al. Total parenteral nutrition in the newborn infant: energy substrates and

- respiratory gas exchange. *J Pediatr* 1991; 118:97.
15. Salas-Salvadó J, Molina J, Figueras J, et al. Effect of the quality of infused energy on substrate utilization in the newborn receiving total parenteral nutrition. *Pediatr Res* 1993; 33:112.
 16. Stensvold HJ, Strommen K, Lang AM, et al. Early Enhanced Parenteral Nutrition, Hyperglycemia, and Death Among Extremely Low-Birth-Weight Infants. *JAMA Pediatr* 2015; 169:1003.
 17. Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, Hay WW Jr. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatr Res* 2003; 53:24.
 18. Sunehag AL, Haymond MW, Schanler RJ, et al. Gluconeogenesis in very low birth weight infants receiving total parenteral nutrition. *Diabetes* 1999; 48:791.
 19. Zlotkin SH, Bryan MH, Anderson GH. Intravenous nitrogen and energy intakes required to duplicate in utero nitrogen accretion in prematurely born human infants. *J Pediatr* 1981; 99:115.
 20. Malloy MH, Rassin DK, Richardson CJ. Total parenteral nutrition in sick preterm infants: effects of cysteine supplementation with nitrogen intakes of 240 and 400 mg/kg/day. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3:239.
 21. Mitton SG. Amino acids and lipid in total parenteral nutrition for the newborn. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18:25.
 22. Schanler RJ, Shulman RJ, Prestridge LL. Parenteral nutrient needs of very low birth weight infants. *J Pediatr* 1994; 125:961.
 23. Klein CJ. Nutrient requirements for preterm infant formulas. *J Nutr* 2002; 132:1395S.
 24. Porcelli Jr PJ, Sisk PM. Increased parenteral amino acid administration to extremely low-birth-weight infants during early postnatal life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:174.
 25. Burattini I, Bellagamba MP, Spagnoli C, et al. Targeting 2.5 versus 4 g/kg/day of amino acids for extremely low birth weight infants: a randomized clinical trial. *J Pediatr* 2013; 163:1278.
 26. Clark RH, Chace DH, Spitzer AR, Pediatrix Amino Acid Study Group. 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* 2007; 120:1286.
 27. Tan MJ, Cooke RW. Improving head growth in very preterm infants—a randomised controlled trial I: neonatal outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93:F337.
 28. Pierro A, Camielli V, Filler RM, et al. Characteristics of protein sparing effect of total parenteral nutrition in the surgical infant. *J Pediatr Surg* 1988; 23:538.
 29. Helms RA, Christensen ML, Mauer EC, Storm MC. Comparison of a pediatric versus standard amino acid formulation in preterm neonates requiring parenteral nutrition. *J Pediatr* 1987; 110:466.
 30. Heird WC, Dell RB, Helms RA, et al. Amino acid mixture designed to maintain normal plasma amino acid patterns in infants and children requiring parenteral nutrition. *Pediatrics* 1987; 80:401.
 31. Heird WC, Hay W, Helms RA, et al. Pediatric parenteral amino acid mixture in low birth weight infants. *Pediatrics* 1988; 81:41.
 32. Roberts SA, Ball RO, Filler RM, et al. Phenylalanine and tyrosine metabolism in neonates receiving parenteral nutrition differing in pattern of amino acids. *Pediatr Res* 1998; 44:907.
 33. Van Goudoever JB, Sulkers EJ, Timmerman M, et al. Amino acid solutions for premature neonates during the first week of life: the role of N-acetyl-L-cysteine and N-acetyl-L-tyrosine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994; 18:404.
 34. Zelikovic I, Chesney RW, Friedman AL, Ahlfors CE. Taurine depletion in very low birth weight infants receiving prolonged total parenteral nutrition: role of renal immaturity. *J Pediatr* 1990; 116:301.
 35. Viña J, Vento M, Garcia-Sala F, et al. L-cysteine and glutathione metabolism are impaired in premature infants due to cystathionase deficiency. *Am J Clin Nutr* 1995; 61:1067.
 36. Denno R, Rounds JD, Faris R, et al. Glutamine-enriched total parenteral nutrition enhances plasma glutathione in the resting state. *J Surg Res* 1996; 61:35.
 37. Soghier LM, Brion LP. Cysteine, cystine or N-acetylcysteine supplementation in parenterally fed neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD004869.

38. te Braake FW, Schierbeek H, Vermes A, et al. High-dose cysteine administration does not increase synthesis of the antioxidant glutathione preterm infants. *Pediatrics* 2009; 124:e978.
39. Dunham B, Marcuard S, Khazanie PG, et al. The solubility of calcium and phosphorus in neonatal total parenteral nutrition solutions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15:608.
40. Laine L, Shulman RJ, Pitre D, et al. Cysteine usage increases the need for acetate in neonates who receive total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:565.
41. Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, et al. Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2004; 113:1209.
42. Moe-Byrne T, Brown JV, McGuire W. Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4:CD001457.

43. de Kieviet JF, Oosterlaan J, Vermeulen RJ, et al. Effects of glutamine on brain development in very preterm children at school age. *Pediatrics* 2012; 130:e1121.
44. Van Goudoever JB, Colen T, Wattimena JL, et al. Immediate commencement of amino acid supplementation in preterm infants: effect on serum amino acid concentrations and protein kinetics on the first day of life. *J Pediatr* 1995; 127:458.
45. van Lingen RA, van Goudoever JB, Luijendijk IH, et al. Effects of early amino acid administration during total parenteral nutrition on protein metabolism in pre-term infants. *Clin Sci (Lond)* 1992; 82:199.
46. Anderson TL, Muttart CR, Bieber MA, et al. A controlled trial of glucose versus glucose and amino acids in premature infants. *J Pediatr* 1979; 94:947.
47. Rivera A Jr, Bell EF, Stegink LD, Ziegler EE. Plasma amino acid profiles during the first three days of life in infants with respiratory distress syndrome: effect of parenteral amino acid supplementation. *J Pediatr* 1989; 115:465.
48. Blanco CL, Gong AK, Green BK, et al. Early changes in plasma amino acid concentrations during aggressive nutritional therapy in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2011; 158:543.
49. Rivera A Jr, Bell EF, Bier DM. Effect of intravenous amino acids on protein metabolism of preterm infants during the first three days of life. *Pediatr Res* 1993; 33:106.
50. van den Akker CH, te Braake FW, Wattimena DJ, et al. Effects of early amino acid administration on leucine and glucose kinetics in premature infants. *Pediatr Res* 2006; 59:732.
51. Trivedi A, Sinn JK. Early versus late administration of amino acids in preterm infants receiving parenteral nutrition. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD008771.
52. te Braake FW, van den Akker CH, Wattimena DJ, et al. Amino acid administration to premature infants directly after birth. *J Pediatr* 2005; 147:457.
53. Poindexter BB, Langer JC, Dusick AM, et al. Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: relation to growth and neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2006; 148:300.
54. Valentine CJ, Fernandez S, Rogers LK, et al. Early amino-acid administration improves preterm infant weight. *J Perinatol* 2009; 29:428.
55. Vlaardingerbroek H, Vermeulen MJ, Rook D, et al. Safety and efficacy of early parenteral lipid and high-dose amino acid administration to very low birth weight infants. *J Pediatr* 2013; 163:638.
56. Friedman Z, Danon A, Stahlman MT, Oates JA. Rapid onset of essential fatty acid deficiency in the newborn. *Pediatrics* 1976; 58:640.
57. Gutcher GR, Farrell PM. Intravenous infusion of lipid for the prevention of essential fatty acid deficiency in premature infants. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:1024.
58. Gilbertson N, Kovar IZ, Cox DJ, et al. Introduction of intravenous lipid administration on the first day of life in the very low birth weight neonate. *J Pediatr* 1991; 119:615.
59. Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; :CD005256.
60. Haumont D, Deckelbaum RJ, Richelle M, et al. Plasma lipid and plasma lipoprotein concentrations in low birth weight infants given parenteral nutrition with twenty or ten percent lipid emulsion. *J Pediatr* 1989; 115:787.
61. Haumont D, Richelle M, Deckelbaum RJ, et al. Effect of liposomal content of lipid emulsions on plasma lipid concentrations in low birth weight infants receiving parenteral nutrition. *J Pediatr* 1992; 121:759.
62. Kao LC, Cheng MH, Warburton D. Triglycerides, free fatty acids, free fatty acids/albumin molar ratio, and cholesterol levels in serum of neonates receiving long-term lipid infusions: controlled trial of continuous and intermittent regimens. *J Pediatr* 1984; 104:429.

-
63. Greene HL, Hazlett D, Demaree R. Relationship between Intralipid-induced hyperlipemia and pulmonary function. *Am J Clin Nutr* 1976; 29:127.
 64. Periera GR, Fox WW, Stanley CA, et al. Decreased oxygenation and hyperlipemia during intravenous fat infusions in premature infants. *Pediatrics* 1980; 66:26.
 65. Brans YW, Dutton EB, Andrew DS, et al. Fat emulsion tolerance in very low birth weight neonates: effect on diffusion of oxygen in the lungs and on blood pH. *Pediatrics* 1986; 78:79.
 66. Spear ML, Stahl GE, Hamosh M, et al. Effect of heparin dose and infusion rate on lipid clearance and bilirubin binding in premature infants receiving intravenous fat emulsions. *J Pediatr* 1988; 112:94.
 67. Drenckpohl D, McConnell C, Gaffney S, et al. Randomized trial of very low birth weight infants receiving higher rates of infusion of intravenous fat emulsions during the first week of life. *Pediatrics* 2008; 122:743.
 68. Park W, Paust H, Schröder H. Lipid infusion in premature infants suffering from sepsis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1984; 8:290.
 69. Rubin M, Naor N, Sirota L, et al. Are bilirubin and plasma lipid profiles of premature infants dependent on the lipid emulsion infused? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21:25.
 70. Spear ML, Stahl GE, Paul MH, et al. The effect of 15-hour fat infusions of varying dosage on bilirubin binding to

- albumin. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1985; 9:144.
71. Hammerman C, Aramburo MJ. Decreased lipid intake reduces morbidity in sick premature neonates. *J Pediatr* 1988; 113:1083.
 72. Pitkänen O, Hallman M, Andersson S. Generation of free radicals in lipid emulsion used in parenteral nutrition. *Pediatr Res* 1991; 29:56.
 73. Helbock HJ, Motchnik PA, Ames BN. Toxic hydroperoxides in intravenous lipid emulsions used in preterm infants. *Pediatrics* 1993; 91:83.
 74. Sosenko IR, Rodriguez-Pierce M, Bancalari E. Effect of early initiation of intravenous lipid administration on the incidence and severity of chronic lung disease in premature infants. *J Pediatr* 1993; 123:975.
 75. Gura KM, Duggan CP, Collier SB, et al. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: implications for future management. *Pediatrics* 2006; 118:e197.
 76. Gura KM, Lee S, Valim C, et al. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics* 2008; 121:e678.
 77. Kapoor V, Glover R, Malviya MN. Alternative lipid emulsions versus pure soy oil based lipid emulsions for parenterally fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD009172.
 78. MacMahon P, Blair ME, Treweeke P, Kovar IZ. Association of mineral composition of neonatal intravenous feeding solutions and metabolic bone disease of prematurity. *Arch Dis Child* 1989; 64:489.
 79. Koo WW. Parenteral nutrition-related bone disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16:386.
 80. Glasgow JF, Thomas PS. Rachitic respiratory distress in small preterm infants. *Arch Dis Child* 1977; 52:268.
 81. Fitzgerald KA, MacKay MW. Calcium and phosphate solubility in neonatal parenteral nutrient solutions containing TrophAmine. *Am J Hosp Pharm* 1986; 43:88.
 82. Pelegano JF, Rowe JC, Carey DE, et al. Simultaneous infusion of calcium and phosphorus in parenteral nutrition for premature infants: use of physiologic calcium/phosphorus ratio. *J Pediatr* 1989; 114:115.
 83. Hoehn GJ, Carey DE, Rowe JC, et al. Alternate day infusion of calcium and phosphate in very low birth weight infants: wasting of the infused mineral. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6:752.
 84. Prestridge LL, Schanler RJ, Shulman RJ, et al. Effect of parenteral calcium and phosphorus therapy on mineral retention and bone mineral content in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1993; 122:761.
 85. Koo WK, Tsang RC. Calcium, magnesium, phosphorus, and vitamin D. In: *Nutritional Needs of the Preterm Infant*, Tsang RC, Lucas A, Uauy R, Zlotkin S (Eds), Williams & Wilkins, Baltimore 1993. p.135.
 86. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; :CD000501.
 87. Shenai JP. Vitamin A. In: *Nutritional Needs of the Preterm Infant*, Tsang RC, Lucas A, Uauy R, Zlotkin S (Eds), Williams & Wilkins, Baltimore 1993. p.87.
 88. Zachman RD. Retinol (vitamin A) and the neonate: special problems of the human premature infant. *Am J Clin Nutr* 1989; 50:413.
 89. Bates CJ, Liu DS, Fuller NJ, Lucas A. Susceptibility of riboflavin and vitamin A in breast milk to photodegradation and its implications for the use of banked breast milk in infant feeding. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74:40.
 90. Baeckert PA, Greene HL, Fritz I, et al. Vitamin concentrations in very low birth weight infants given vitamins intravenously in a lipid emulsion: measurement of vitamins A, D, and E and riboflavin. *J Pediatr* 1988; 113:1057.
 91. Porcelli PJ, Greene HL, Adcock EW. Retinol (vitamin A) and riboflavin (vitamin B2) administration and metabolism in very low birth weight infants. *Semin Perinatol* 1992; 16:170.
 92. Raju TN, Langenberg P, Bhutani V, Quinn GE. Vitamin E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity: a reappraisal of published trials. *J Pediatr* 1997; 131:844.
 93. Phelps DL, Rosenbaum AL, Isenberg SJ, et al. Tocopherol efficacy and safety for preventing retinopathy of prematurity: a randomized, controlled, double-masked trial. *Pediatrics* 1987; 79:489.
 94. Puklin JE, Simon RM, Ehrenkranz RA. Influence on retrolental fibroplasia of intramuscular vitamin E administration during respiratory distress syndrome. *Ophthalmology* 1982; 89:96.

-
95. Watts JL, Milner RA, McCormick AO. Failure of vitamin E to prevent RLF. Clin Invest Med 1985; 8:A176.
 96. Ehrenkranz RA, Ablow RC, Warshaw JB. Effect of vitamin E on the development of oxygen-induced lung injury in neonates. Ann N Y Acad Sci 1982; 393:452.
 97. Saldanha RL, Cepeda EE, Poland RL. The effect of vitamin E prophylaxis on the incidence and severity of bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1982; 101:89.
 98. Watts JL, Milner R, Zipursky A, et al. Failure of supplementation with vitamin E to prevent bronchopulmonary dysplasia in infants less than 1,500 g birth weight. Eur Respir J 1991; 4:188.
 99. Ehrenkranz RA. Vitamin E and retinopathy of prematurity: still controversial. J Pediatr 1989; 114:801.

100. Chiswick ML, Johnson M, Woodhall C, et al. Protective effect of vitamin E (DL-alpha-tocopherol) against intraventricular haemorrhage in premature babies. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287:81.
101. Law MR, Wijewardene K, Wald NJ. Is routine vitamin E administration justified in very low-birthweight infants? *Dev Med Child Neurol* 1990; 32:442.
102. Sinha S, Davies J, Toner N, et al. Vitamin E supplementation reduces frequency of periventricular haemorrhage in very preterm babies. *Lancet* 1987; 1:466.
103. Levy R, Herzberg GR, Andrews WL, et al. Thiamine, riboflavin, folate, and vitamin B12 status of low birth weight infants receiving parenteral and enteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16:241.
104. Moore MC, Greene HL, Phillips B, et al. Evaluation of a pediatric multiple vitamin preparation for total parenteral nutrition in infants and children. I. Blood levels of water-soluble vitamins. *Pediatrics* 1986; 77:530.
105. Greene HL, Smith R, Pollack P, et al. Intravenous vitamins for very-low-birth-weight infants. *J Am Coll Nutr* 1991; 10:281.
106. Bhatia J. Palliative care in the fetus and newborn. *J Perinatol* 2006; 26 Suppl 1:S24.
107. Greene HL, Hambidge KM, Schanler R, Tsang RC. Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: report of the Subcommittee on Pediatric Parenteral Nutrient Requirements from the Committee on Clinical Practice Issues of the American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1988; 48:1324.
108. Zlotkin SH, Buchanan BE. Meeting zinc and copper intake requirements in the parenterally fed preterm and full-term infant. *J Pediatr* 1983; 103:441.
109. Darlow BA, Austin NC. Selenium supplementation to prevent short-term morbidity in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; :CD003312.
110. Lockitch G, Jacobson B, Quigley G, et al. Selenium deficiency in low birth weight neonates: an unrecognized problem. *J Pediatr* 1989; 114:865.
111. Kien CL, Ganther HE. Manifestations of chronic selenium deficiency in a child receiving total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1983; 37:319.
112. Van Caillie-Bertrand M, Degenhart HJ, Fernandes J. Selenium status of infants on nutritional support. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73:816.
113. Schmidt-Sommerfeld E, Penn D, Wolf H. Carnitine deficiency in premature infants receiving total parenteral nutrition: effect of L-carnitine supplementation. *J Pediatr* 1983; 102:931.
114. Bonner CM, DeBrie KL, Hug G, et al. Effects of parenteral L-carnitine supplementation on fat metabolism and nutrition in premature neonates. *J Pediatr* 1995; 126:287.
115. Pande S, Brion LP, Campbell DE, et al. Lack of effect of L-carnitine supplementation on weight gain in very preterm infants. *J Perinatol* 2005; 25:470.
116. Kumar M, Kabra NS, Paes B. Role of carnitine supplementation in apnea of prematurity: a systematic review. *J Perinatol* 2004; 24:158.
117. Nutrition & Gastroenterology Clinical Review Committee. Nutrition support. In: *Guidelines for the Acute Care of the Neonate*, Adams JM, Garcia-Prats JA, Schanler RJ, et al (Eds), Newborn Section, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston 2002. p.43.
118. 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.
119. Blanco CL, Falck A, Green BK, et al. Metabolic responses to early and high protein supplementation in a randomized trial evaluating the prevention of hyperkalemia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2008; 153:535.
120. Cronin WA, Germanson TP, Donowitz LG. Intravascular catheter colonization and related bloodstream infection in critically ill neonates. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990; 11:301.

NOTA DO EDITOR DO SITE, Dr. Paulo R. Margotto

Consultem também!

Clicar Aqui!

[Estratégias para a alimentação do pretermo: intravenoso e oral. Quando e como?](#)

[William Ray \(EUA\). Realizado por Paulo R. Margotto](#)

NUTRIÇÃO PARENTERAL E LESÃO HEPÁTICA

Óleo de peixe

Uma complicação da nutrição parenteral que comentarei brevemente é a **lesão hepática**, principalmente nas crianças com exigência de longo tempo de nutrição parenteral total devido a enterocolite necrosante, cirurgia gastrintestinal, síndrome do intestino, condições que levam a problemas inflamatórios, dificuldade de nutrição enteral, dismotilidade intestinal). O supercrescimento bacteriano intestinal leva a mais inflamação intestinal aumentando a translocação de bactérias e/ou agonistas de receptores *toll-like* para a circulação portal (já notamos que a hiperplasia das células de Kupffer e a inflamação são características da histopatologia hepática nas crianças com lesão hepática induzida pela nutrição parenteral). A maioria dos produtos lipídicos que infundimos endovenoso são muito mais balanceados para ácidos graxos omega-6, ativando as células de Kupffer e inflamação. Não são produtos normais que o feto humano receberia, pois nada disto está presente no leite humano. Não há nenhum produto lipídico de soja no leite humano. Estes produtos que infundimos endovenoso acabam levando a inibição de transportadores de ácidos biliares intracanaliculares. O processo é altamente complexo. Também não faz muita diferença passa de soja para semente de girassol, passar de linoleico para linolênico. Há pouquíssimo ácido graxo de cadeia longa ([Toll-like receptor 4-dependent Kupffer cell activation and liver injury in a novel mouse model of parenteral nutrition and intestinal injury](#). El Kasmi KC, Anderson AL, Devereaux MW, Fillon SA, Harris JK, Lovell MA, Finegold MJ, Sokol RJ. *Hepatology*. 2012 May;55(5):1518-28. doi: 10.1002/hep.25500. Epub 2012 Mar 18). **Artigo integral.**

Temos um produto novo que usamos para as crianças com colestase grave, como por exemplo, na síndrome do intestino curto que é o óleo de peixe-(Omegavent^R). Não está comercialmente disponível, apenas para pesquisa ou quando muito necessário. Aqui temos um exemplo com crianças com colestase grave que estavam piorando, em situação com risco de ir a óbito e vejam a dramática queda bilirrubina com o uso do Omegavent^R em poucas semanas ([Prevention and reversal of intestinal failure-associated liver disease in premature infants with short bowel syndrome using intravenous fish oil in combination with omega-6/9 lipid emulsions](#). Lilja HE, Finkel Y, Paulsson M, Lucas S. *J Pediatr Surg*. 2011 Jul;46(7):1361-7).

Acredito que o Omegavent^R poderá tornar-se cuidado padrão para estas crianças graves. Será que vamos começar a usar emulsão de óleo de peixe para todos os prematuros, com maior teor de DHA? Isto está ainda por ser demonstrada. Lembro que não tenho nada a ver com esta empresa que produz Omegavent^R. Nem uso, pois não tenho acesso a ele. Só acho empolgante esta realidade, talvez seja uma das coisas mais bacanas na nutrição parenteral ([The use of Omegaven in treating parenteral nutrition-associated liver disease](#). Park KT, Nespor C, Kerner J Jr. *J Perinatol*. 2011 Apr;31 Suppl1:S57-60).

OBRIGADA!

