

Vitaminas, Minerais e Oligoelementos por Via Entérica no Recém-Nascido. Revisão do Consenso Nacional

Vitamins, Minerals And Trace Elements By the Enteral Route In Newborn Infants. Update Of The National Consensus Document

Eunice Soares¹, Luís Pereira-da-Silva², Manuela Cardoso¹, Maria José Castro³, em representação da Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria

1. Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Lisboa

2. Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Lisboa

3. Hospital de Faro, EPE, Faro

Acta Pediatr Port 2015;46:159-69

Resumo

Na presente atualização da recomendação sobre vitaminas, minerais e oligoelementos por via entérica no recém-nascido, é dada especial relevância às necessidades destes micronutrientes do recém-nascido de termo e pré-termo, suprimentos fornecidos pelo leite materno, leite humano fortificado, fórmulas lácteas para recém-nascido de termo e pré-termo comercializadas em Portugal e suplementos recomendados por rotina no recém-nascido de termo e pré-termo.

Palavras-chave: Consenso; Leite Humano; Alimentos Fortificados; Leite Materno; Recém-Nascido

Abreviaturas

FL - fórmula para lactente

FPT - fórmulas para pré-termo

LH - leite humano

LHF - leite humano fortificado

LM - leite materno

PDF - fórmulas para após alta

RCIU - restrição de crescimento intrauterino

RNPT - recém-nascido pré-termo

RNT - recém-nascido de termo

Abstract

In this update of the guideline on vitamins, minerals and trace elements by the enteral route in newborn infants, special attention is paid to the nutritional requirements for these micronutrients in term and preterm infants, intake provided by mothers' milk, fortified human milk, infant formulas for term and preterm infants marketed in Portugal, and supplementation routinely recommended in term and preterm infants.

Keywords: Consensus; Human Milk; Fortified Food; Mother's Milk; Newborn Infant

Introdução

Em 2004, foi publicado o primeiro consenso nacional

sobre vitaminas e oligoelementos por via entérica no recém-nascido.¹ O avanço do conhecimento e novas estratégias nutricionais levaram à necessidade de atualizar o referido consenso. Esta atualização tem por objetivo providenciar linhas gerais que apoiem a prática clínica, sublinhando-se que a prescrição deve ser ponderada individualmente.

As recomendações sobre vitaminas, minerais e oligoelementos administrados por nutrição parentérica e alguns minerais administrados por nutrição entérica estão incluídas em documentos congêneres da secção.^{2,3}

Na presente atualização, é dada especial relevância às necessidades entéricas de vitaminas hidrossolúveis, vitaminas lipossolúveis e oligoelementos no recém-nascido de termo (RNT) e pré-termo (RNPT), suprimento fornecido pelo leite materno (LM), leite humano fortificado (LHF), fórmulas lácteas para recém-nascido de termo (fórmula para lactente), fórmulas para pré-termo (FPT) e fórmulas para após alta destinadas a estas crianças (*post-discharge formulas*, PDF) comercializadas em Portugal e suplementos recomendados por rotina no RNT e RNPT.

No final do presente documento, são incluídas três tabelas para consulta rápida, resumindo o teor de vitaminas, minerais e oligoelementos fornecidos pelos LM, LHF, FPT, PDF e FL e suplementos vitamínicos comercializados em Portugal, assim como suplementação por rotina recomendada na criança nascida de termo e pré-termo. As estimativas são baseadas em suprimento de líquido de 150 mL/kg/dia, sendo necessário o cálculo proporcional para suprimentos superiores ou inferiores.

Para as principais recomendações, são indicados os respetivos graus de recomendação (por ordem decrescente de consistência: I, IIa, IIb ou III) e níveis de evidência (por ordem decrescente: A, B ou C).⁴

Vitaminas Hidrossolúveis

Estas vitaminas funcionam como cofatores enzimáticos. A sua utilização pelo organismo depende do suprimento energético e proteico da dieta, assim como da taxa de utilização de energia. Têm um período de armazenamento nas células reduzido, sendo facilmente eliminadas pela urina.⁵ O LM não fornece quantidade suficiente de vitaminas hidrossolúveis ao RNPT em crescimento.⁵ O LHF e as FPT fornecem a quantidade adequada (Tabela 1).^{5,6}

Vitamina C (ácido ascórbico)

A dose entérica de vitamina C recomendada no RNPT varia entre 11-46 mg/kg/dia ou entre 10-42 mg/100 kcal (B IIa).⁵

A vitamina C é um antioxidante importante para o RNPT, frequentemente sujeito a stress oxidativo.^{6,7} Também participa no metabolismo da tirosina, estando descritos casos de tirosinemia transitória em RNPT com suprimento elevado de proteína, resolvendo com o aumento do suprimento de vitamina C.⁶ Administrada conjuntamente, a vitamina C facilita a absorção do ferro, embora não haja recomendações específicas para a sua administração com este propósito.⁸

O LM fornece a quantidade recomendada de vitamina C ao RNPT (Tabela 1). Os processos de tratamento do leite humano (LH) reduzem o teor desta vitamina: perda de cerca de um terço com a congelação (-20º C) durante um mês e com a refrigeração (4º C) durante uma semana, perda de cerca de 36% com a pasteurização e de cerca de 44% com a administração por sistemas.⁹ Por estes motivos, é sugerida a suplementação de 20 mg/dia de vitamina C para compensar a sua perda no LH proveniente de bancos de leite.⁵

Tiamina (vitamina B₁)

A dose entérica de vitamina B₁ recomendada no RNPT varia entre 140-300 µg/kg/dia ou 125-275 µg/100 kcal (C IIa).⁵

A deficiência de vitamina B₁ é muito rara no período neonatal, porque o gradiente feto-materno da tiamina favorece o feto, podendo no entanto ocorrer se houver deficiência materna.⁷

Riboflavina (vitamina B₂)

A dose entérica de vitamina B₂ recomendada no RNPT varia entre 200-400 µg/kg/dia ou entre 180-365 µg/100

kcal (B IIa).⁵

A riboflavina sofre fotodegradação mesmo que contida no LH.^{6,7} A fototerapia pode ser causa de deficiência de riboflavina, podendo as concentrações séricas reduzir-se para metade após 24 horas desta terapêutica.⁶

No RNPT, a quantidade de riboflavina fornecida pelo LM é insuficiente e muito variável com a dieta materna.^{5,6,10}

Piridoxina (vitamina B₆)

A dose entérica de vitamina B₆ recomendada no RNPT varia entre 45-300 µg/kg/dia ou entre 41-273 µg/100 kcal (B IIa).⁵

A vitamina B₆ é fotossensível e termolábil, perdendo-se cerca de 15% no processo de pasteurização.^{6,9}

O conteúdo em vitamina B₆ do LM varia muito com a dieta e pode ser insuficiente para o RNPT.^{5,6}

Cobalamina (vitamina B₁₂)

A dose entérica de vitamina B₁₂ recomendada no RNPT varia entre 0,1-0,77 µg/kg/dia ou entre 0,08-0,7 µg/100 kcal (C IIa).^{5,6}

A absorção da vitamina B₁₂ no íleo distal requer ligação ao fator intrínseco, produzido pelas células gástricas parietais, pelo que está alterada em RN submetidos a gastrectomia ou ressecção do íleo terminal.

Niacina (vitamina B₃)

A dose entérica de vitamina B₃ recomendada no RNPT varia entre 380-5500 µg/kg/dia ou entre 345-5000 µg/100 kcal (C IIa).⁵

Biotina (vitamina B₇)

A dose entérica de biotina recomendada no RNPT varia entre 1,7-16,5 µg/kg/dia ou entre 1,5-15 µg/100 kcal (C IIa).⁵

Não são conhecidas situações de deficiência de biotina em RNPT com nutrição entérica.⁶

Ácido pantoténico (vitamina B₅)

A dose entérica de ácido pantoténico recomendada no RNPT varia entre 330-2100 µg/kg/dia ou entre 300-1900 µg/100 kcal (C IIa).^{5,6}

Não existem registos de situações de deficiência ou toxicidade.⁶

Ácido fólico

A dose entérica de ácido fólico recomendada no RNPT varia entre 35-100 µg/kg/dia ou entre 32-90 µg/100 kcal (B IIa).⁵

As quantidades de ácido fólico no LM aumentam com a duração da amamentação, mas, em média, são consideradas insuficientes para fornecer a quantidade necessária para o RNPT em crescimento.⁶

Tabela 1. Comparação entre o suprimento entérico de vitaminas, minerais e oligoelementos recomendados no RNPT⁵ e no RNT^{20,42} e o suprimento fornecido por leite humano, leite humano fortificado, fórmulas para pré-termo, fórmulas para após alta e fórmulas para lactente atualmente comercializadas, considerando a ingestão de 150 mL/kg/dia [média (mínimo-máximo)].

	Recomendações RNPT	Recomendações RNT	LH ⁵²	LHF*	FPT [†]	PDF [‡]	FL ⁵³
	kg/dia	dose/dia	150 mL/kg/dia				
Vit A (µg RE)	400-1000	400	175,46	523,46	474,75 (225-557,5)	144 (138-150)	92,14 (81,8-106)
Vit D ₃ (UI/dia) [§]	800-1000	400	30	330	204 (180-234)	90 (78-102)	62,4 (56-72)
Vit E (mg α-TE)	2,2-11	4	1,08	4,98	5,29 (4,6-6)	2,745 (2,34-3,15)	1,46 (1,1-1,7)
Vit K ₁ (µg)	4,4-28	2	0,3	9,9	10,8 (9-15)	9,825 (8,85-10,8)	7,12 (5,8-10)
Vit B ₁ (µg)	140-300	200	31,2	229,2	206,2 (195-210)	142,5 (135-150)	89,7 (76-149)
Vit B ₂ (µg)	200-400	300	72,45	331,95	300 (300-300)	262,5 (225-300)	168,8 (136-231)
Niacina (µg)	380-5500	2000	0,23	3900,23	3637,5 (2400-4800)	1875 (1050-2700)	
Ácido pantoténico (µg)	330-2100	1700	270,75	1406,25	1572 (1200-1965)	999,75 (904,5-1095)	
Vit B ₆ (µg)	45-300	100	22,2	188,7	185,2 (141-240)	112,5 (105-120)	65,3 (58-100)
Ácido fólico (µg)	35-100	65	4,95	49,95	56,62 (45-67,5)	24,525 (19,05-30)	14,63 (11,7-19,7)
Vit B ₁₂ (µg)	0,1-0,77	0,4	0,08	0,38	0,401 (0,36-0,45)	0,345 (0,33-0,36)	0,263 (0,23-0,31)
Biotina (µg)	1,7-16,5	5	0,60	4,35	5,85 (4,5-7,65)	3,9 (3,3-4,5)	
Vit C (mg)	11-46	40	16,05	34,05	34,88 (25,5-45)	18,6 (18-19,2)	14,04 (11,7-20,3)
Cálcio (mg)	120-140	210	37,2	136,2	157,9 (150-174)	125,25 (120-130,5)	70,2 (63-85)
Fósforo (mg)	60-90	100	19,2	76,2	95,25 (84-115,5)	71,25 (70,5-72)	41,92 (35-62)
Magnésio (mg)	8-15	30	4,64	12,14	12,525 (12-13,35)	12,0 (10,5-13,5)	8,48 (6,7-12,9)
Ferro (mg)	2-3	0,27	0,18	0,18	2,438 (1,95-2,7)	1,478 (1,16-1,8)	1,073 (0,8-1,2)
Zinco (mg)	1,1-2	2	0,51	1,43	1,65 (1,5-1,8)	1,335 (1,32-1,35)	
Iodo (µg)	11-55	110	16,05	32,55	40,12 (37,5-46,5)	27,975 (25,95-30)	
Cobre (µg)	100-132	200	96,6	149,1	117 (103,5-124,5)	89,25 (88,5-90)	
Manganésio (µg)	≤ 27,5	3	0,9	8,4	20,62 (15-22,5)	13,875 (10,5-17,25)	
Selénio (µg)	5-10	15	2,22	4,77	6,52 (3,45-8,1)	2,85 (2,55-3,15)	

α-TE, equivalentes a α-tocoferol; FL, fórmula para lactente; FPT, fórmula para pré-termo; LH, leite humano; LHF, leite humano fortificado; PDF, fórmula para após alta; RE, equivalentes a retinol; Vit, vitamina.

*Fortificante Aptamil FMS®.

† Miltina O-VLBW®, Miltina O®, Prematil®, Pre Nan Stage 1®.

‡ Aptamil PDF®, Pre Nan Stage 2 PDF®.

§ Vit D diária independentemente do peso.

No tratamento da anemia da prematuridade com eritropoietina, a associação de 100 µg/kg/dia de ácido fólico, vitamina B12 e ferro parece melhorar a eritropoiese.^{5,11}

Doses mais elevadas de ácido fólico podem interferir com a absorção de zinco.^{6,7}

Na doença hemolítica do RN por isoimunização Rh, não há evidência que apoie a recomendação de ácido fólico suplementar para prevenção da anemia tardia.¹² Na esferocitose hereditária está indicada suplementação com ácido fólico na dose de 500 µg/kg/dia ou 2,5 mg/semana até aos 12 meses de idade.¹³

Vitaminas Lipossolúveis

Estas vitaminas dependem dos mecanismos de absorção da gordura, pelo que a insuficiência hepática e a colestase predispõem à sua carência. Têm a possibilidade de ser armazenadas no organismo pelo que, quando consumidas em excesso por período prolongado, são potencialmente tóxicas.^{5,6}

Vitamina A

A dose entérica de vitamina A, em equivalentes a retinol (RE), varia entre 400-1000 µg RE/kg/dia (1330-3330 UI/kg/dia) ou entre 360-740 µg RE/100 kcal (1210-2466 UI/100 kcal).⁵ Note-se que 1 µg de RE corresponde a 3,33 UI de vitamina A (B IIa).⁵

O desenvolvimento pulmonar e a integridade do epitélio das vias respiratórias dependem desta vitamina e a sua carência no RN de extremo pré-termo foi considerada um fator associado à doença pulmonar crónica, o que levou a rever em alta as doses recomendadas.^{5,6} Não está todavia definido o papel da suplementação de vitamina A, além das doses recomendadas, na prevenção da displasia broncopulmonar.¹⁴

Na colestase está indicado suprimento mais elevado de vitamina A, na ordem de 700 a 1500 µg/dia.¹⁵

O LHF e algumas FPT (Humana O-VLB®, Prematil®, Pre Nan Stage 1®) fornecem os valores mínimos recomendados ao RNPT (Tabela 1).⁵

Vitamina E

A dose entérica de vitamina E recomendada no RNPT, em equivalentes a α-tocoferol (α-TE), varia entre 2,2-11 mg α-TE/kg/dia ou entre 2-10 mg α-TE/100 kcal (B IIa).^{5,6}

As necessidades de vitamina E aumentam com o teor de ácidos gordos polinsaturados (PUFA) nas fórmulas lácteas, com o stress oxidativo e a administração de ferro suplementar.⁶ Geralmente, as FPT são suplementadas com vitamina E proporcional ao conteúdo em ácidos gordos polinsaturados, sendo recomendado que o rácio

entre a vitamina E (mg α-TE) e o total de ácidos gordos polinsaturados (g) seja igual ou superior a 1,5.⁶

Não existe evidência suficiente que apoie a recomendação da administração de vitamina E no RN de extremo pré-termo, em doses farmacológicas, na prevenção da displasia broncopulmonar, retinopatia da prematuridade ou hemorragia intraventricular.^{6,7}

Na colestase está indicado um suprimento mais elevado de vitamina E, na ordem de 100 mg/dia.¹⁵

O LHF e as FPT fornecem as quantidades recomendadas no RNPT (Tabela 1).^{5,6}

Vitamina K

Logo após o nascimento deve ser administrada vitamina K₁ (fitonadiona) por via intramuscular (IM) para profilaxia da doença hemorrágica do RN, na dose de 1 mg se o peso ao nascer for superior a 1000 g e entre 0,3-0,5 mg se for inferior 1000 g,⁶ providenciando a quantidade necessária desta vitamina para as primeiras duas semanas pós-natais.¹⁶ A administração oral de vitamina K₁ na profilaxia da doença hemorrágica é menos eficaz, não estando recomendada.^{17,18}

Partindo do princípio que foi feita a administração intramuscular de vitamina K₁ logo após o nascimento, a dose entérica recomendada no RNPT varia entre 4,4-28 µg/kg/dia ou entre 4-25 µg/100 Kcal (B IIa).^{5,6}

Na colestase está indicado suprimento mais elevado de vitamina K₁, na ordem de 1-2 mg/dia.¹⁵

O conteúdo em vitamina K do LM é muito baixo, mas o LHF e as FPT fornecem as quantidades recomendadas no RNPT (Tabela 1).^{5,6,16}

Vitamina D

A dose entérica de vitamina D recomendada no RNPT varia entre 800-1000 UI/dia (B IIa).⁵

A American Academy of Pediatrics propõe uma estratégia diferente da European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), recomendando doses mais baixas, entre 200-400 UI/dia,^{6,19} associadas a doses elevadas concomitantes de cálcio e fósforo, partindo do princípio de que no RNPT a absorção intestinal de cálcio está menos dependente da vitamina D do que no RNT. Não existe qualquer estudo que compare as duas estratégias.

Pela elevada osmolaridade destes suplementos vitamínicos, é sugerido que em RN de extremo pré-termo as doses mais elevadas sejam administradas por via entérica apenas quando é atingida a alimentação entérica exclusiva e o peso ultrapassa os 1500 g.¹⁹ Em RNPT com evidência radiológica de raquitismo ou fosfatase alcalina superior a 800 UI/L, é sugerida a administração de doses mais elevadas de vitamina D, até ao máximo de 1000 UI/dia, não

estando porém comprovada a eficácia desta medida.¹⁹

A vitamina D é uma pró-hormona que se transforma na hormona biologicamente ativa, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, após metabolização nas células renais dos túbulos proximais. Esta atua de forma concertada com a paratormona para a manutenção da homeostasia do cálcio e fósforo. No entanto, a avaliação do *status* da vitamina D tem uma correlação superior com a concentração sérica de 25-OH-D.^{5,6} Considera-se insuficiência de vitamina D um valor de 25-OH-D inferior a 75 nmol/L (< 30 ng/mL) e deficiência um valor inferior a 50 nmol/mL (< 20 ng/mL).^{5,6,20-22} Não existe evidência que apoie o doseamento por rotina da concentração da vitamina D em RNPT, o qual pode ser considerado na má-absorção ou doença renal, sendo objetivo manter a concentração de 25-OH-D superior a 125 nmol/mL (> 50 ng/mL).¹⁹

Na colestase está indicado suprimento mais elevado de vitamina D, entre 1300- 2200 UI/dia.¹⁵

O LM contém quantidades muito baixas de vitamina D.⁵ O LHF e as FPT fornecem esta vitamina em quantidade variável (Tabela 1), devendo a suplementação ser ajustada ao produto utilizado.^{5,6,19}

Minerais

Cálcio e fósforo

A dose entérica de cálcio recomendada no RNPT varia entre 120-140 mg/kg/dia ou entre 110-130 mg/100 kcal (B IIa).⁵

Considerando que o rácio cálcio:fósforo ideal (mg) nas FPT varia entre 1,7-2, para maximizar a retenção destes minerais, o suprimento recomendado de fósforo é de 60-90 mg/kg/dia ou 55-80 mg/100 kcal.⁵ Como referido anteriormente em relação à vitamina D, a American Academy of Pediatrics propõe uma estratégia diferente, recomendando suprimentos mais elevados destes minerais: cálcio entre 150-220 mg/kg/dia e fósforo entre 75-140 mg/kg/dia.¹⁹

As estimativas das necessidades de cálcio e fósforo no RNPT são calculadas a partir de estudos realizados sobre a deposição óssea de cálcio e fósforo no terceiro trimestre de gestação e nas curvas de crescimento intrauterinas.⁵ A deposição óssea intrauterina de cálcio aumenta exponencialmente entre as 24 e 37 semanas, correspondendo a 80% do conteúdo mineral no RN termo. A deposição óssea de fósforo durante a gestação é cerca de metade da de cálcio.^{6,19} Os RNPT e aqueles com restrição de crescimento intrauterino (RCIU) têm necessidades acrescidas destes minerais.¹⁹

O LM tem um conteúdo em cálcio e fósforo insuficiente para o RNPT em crescimento, sendo recomendada a

sua fortificação.^{5,6,19} As fórmulas destinadas ao RNT, incluindo fórmulas à base de proteínas de soja ou extensamente hidrolisadas, não têm cálcio e fósforo em quantidade suficiente para as necessidades do RNPT, sendo nestes indicadas as FPT.^{6,19} Em RN com RCIU e peso ao nascer inferior a 1500 g recomenda-se a suplementação destes minerais usando o LHF.^{19,23,24} Quando não é possível a utilização de LHF ou de FPT por intolerância às proteínas do leite de vaca ou à lactose, deve ser feita vigilância laboratorial de défice mineral. Nestes casos, alguns autores sugerem a suplementação oral destes minerais, inicialmente com 20 mg/kg/dia de cálcio elementar e 10-20 mg/kg/dia de fósforo elementar que, se tolerados, podem aumentar-se até 70-80 mg/kg/dia e 40-50 mg/kg/dia, respetivamente.¹⁹ A eficácia desta estratégia não foi contudo testada. Existem soluções injetáveis às quais se poderá recorrer, como o gluconato de cálcio a 10% (9,3 mg/mL de cálcio elementar) e o fosfato monopotássico (31 mg/mL de fósforo elementar), cuja eficácia também não foi testada neste contexto.

Há grande variação na biodisponibilidade do cálcio por alteração da sua absorção em função de outros constituintes da dieta, assim como da sua retenção, sobretudo quando associada a medicação com diuréticos de ansa ou corticoides.^{6,19} Nestes casos, mesmo providenciando suprimento recomendado, pode ocorrer doença metabólica óssea do RN (osteopénia e osteomalacia), sendo fatores de risco a prematuridade inferior a 27 semanas, o peso ao nascer inferior a 1000 g, a nutrição parentérica prolongada (mais de quatro semanas), a displasia broncopulmonar grave requerendo diuréticos de ansa e restrição hídrica, a utilização prolongada de esteroides, os antecedentes de enterocolite necrosante e a intolerância a FPT ou a fortificantes do LH.^{19,25}

Uma revisão sistemática identificou como melhores marcadores laboratoriais precoces da doença metabólica óssea do RN a hipofosforemia e o aumento da fosfatase alcalina sérica.²⁶ Foram propostos vários valores de corte, mas os mais consensuais são a hipofosforemia inferior a 4-4,5 mg/dL e a fosfatase alcalina sérica superior a 800-900 UI/L.^{19,25-28} O diagnóstico radiológico é um indicador tardio, sendo necessário que a mineralização óssea diminua cerca de 20-40% para que se tornem visíveis os sinais radiológicos.²⁹ Se estes surgirem, é necessário aumentar o suprimento mineral, otimizando a nutrição e/ou administrando suplementos minerais.^{19,27}

Magnésio

A dose entérica de magnésio recomendada no RNPT varia entre 8-15 mg/kg/dia ou entre 7,5-13,6 mg/100 kcal (B IIa).⁵

O nível plasmático de magnésio não reflete com precisão

o seu *status* corporal, dado que é um catião predominantemente intracelular e armazenado no esqueleto em cerca de 60%.⁶ Pode surgir carência de magnésio por falta de suprimento, limitação da absorção intestinal secundária ou não a cirurgia, perdas gastrointestinais excessivas (drenagem gástrica), ou alteração da função renal.⁶

O LM contém quantidade insuficiente para o RNPT, mas o LHF e as FPT fornecem a quantidade recomendada (Tabela 1).⁵

Oligoelementos

Os oligoelementos são minerais que constituem menos de 0,01% do peso corporal. As suas funções mais conhecidas estão relacionadas com os sistemas enzimáticos. Os RNPT possuem depósitos endógenos mínimos de oligoelementos, predispondo a deficiências.³⁰ Embora estas possam ser notadas apenas durante o período de maior velocidade de crescimento, têm origem num suprimento inicial insuficiente.³⁰

Ferro

A dose entérica de ferro recomendada no RNPT varia entre 2-3 mg/kg/dia ou entre 1,8-2,7 mg/100 kcal (A IIa).⁵ Sendo um elemento nutricional essencial para o crescimento e desenvolvimento, pode, por outro lado, ser tóxico por aumentar o potencial oxidativo e não haver um mecanismo regulador da sua excreção do organismo.^{5,6}

O *status* de ferro do RNPT é mais lábil do que o do RN de termo. O RNPT não só tem menores reservas, mas também maior necessidade de incorporação de ferro durante o crescimento rápido.⁶ Circunstâncias maternas, tais como anemia, diabetes na gravidez e hipertensão arterial associada a RCIU, concorrem para a diminuição dos depósitos de ferro, tanto no RNPT como no RNT.³¹

A quantidade de ferro corporal do feto e RN é de cerca de 75 mg/kg. Num RNPT com ganho ponderal de cerca de 15-20 g/dia, serão necessários cerca de 1-1,5 mg/kg/dia de ferro para que se mantenha a sua incorporação. A taxa de absorção de ferro oral é de cerca de 30%.^{5,8} O balanço de ferro no RNPT é influenciado pela espoliação para análises e transfusões de concentrado de eritrócitos (1 mL de sangue contribui com 0,5-1 mg de ferro), variando de acordo com a política assistencial de cada unidade.^{6,8,24}

No RNPT está recomendado iniciar a suplementação profilática de ferro (em fórmula e/ou suplemento) na dose de 2-3 mg/kg/dia⁵ entre as 2-6 semanas de vida e nos RN de muito baixo peso, em particular, entre as 2-4 semanas.^{5,24}

Os RNPT com espoliação ou perda de sangue não compensadas, ou sob terapêutica com eritropoietina, podem necessitar de doses iniciais de ferro mais eleva-

das,^{5,6} não devendo exceder 5 mg/kg/dia.^{5,32}

Nos RNPT politransfundidos e com níveis de ferritina sérica elevados deve ser adiado o início da suplementação com ferro,⁵ não existindo ainda orientações específicas nestas situações. O risco de sobrecarga de ferro em RNPT, com regulação pouco eficaz da sua absorção intestinal em função do défice ou excesso no organismo, e a morbimortalidade associada à referida sobrecarga, aconselham uma avaliação criteriosa e individualizada.⁸ O *status* de ferro no RN pode ser determinado por avaliação laboratorial, baseada na hemoglobinemia, hematócrito, contagem de reticulócitos, ferritina sérica e saturação da transferrina. A ferritina sérica é um parâmetro sensível (1 µ/L de ferritina sérica corresponde a 8-10 mg de ferro armazenado). No entanto, sendo uma proteína de fase aguda, deve avaliar-se concomitantemente a proteína C reativa para melhor interpretação.^{31,33} Valores de ferritina sérica inferiores a 10 µg/L e/ou saturação da transferrina inferior a 10-17% indicam deficiência de ferro.^{8,31} Na terapêutica estimulante da eritropoiese é aconselhado manter níveis de ferritina superiores a 50 µg/kg.³⁴ Outros indicadores como o recetor solúvel da transferrina (STfR), o índice ferritina (STfR / log ferritina) e a concentração hemoglobina reticulocitária (Chr) poderão no futuro ajudar a distinguir a anemia ferropriva da anemia por doença crónica. Nos RNPT sob terapêutica estimulante da eritropoiese, poderão ainda permitir monitorizar a atividade eritropoética, a avaliação de depósitos e a deficiência funcional de ferro.^{35,36} Estes marcadores estão ainda em investigação no RNPT, não existindo valores referência.³³

O LH contém quantidade de ferro insuficiente para o RNPT, apesar da sua maior biodisponibilidade; a suplementação da lactante com ferro não resolve o problema.⁸ Dado que os fortificantes disponíveis não contêm ferro, é necessária a sua suplementação quando se utiliza LHF. As FPT são suplementadas com quantidades adequadas de ferro, embora possam nem sempre ser suficientes (Tabela 1).⁵

Zinco

A dose entérica de zinco recomendada no RNPT varia entre 1,1-2 mg/kg/dia ou entre 1-1,8 mg/100 kcal (A IIa).⁵ Os RNT têm reservas hepáticas de zinco suficientes até aos dois meses pós-natais, o que não se verifica nos RNPT, sobretudo nos de muito baixo peso. Após o nascimento, nos RNPT há um declínio progressivo dos níveis plasmáticos de zinco, com nadir cerca das seis semanas e subsequente aumento, tendo os RNPT necessidades superiores aos RNT com a mesma idade gestacional (até às 48 semanas).⁶

O conteúdo em zinco do LH, apesar da sua elevada biodisponibilidade, é insuficiente para o RNPT.⁶ O LHF e as

FPT fornecem a quantidade adequada (Tabela 1).^{5,6} As FPT enquadram-se na recomendação de não exceder o rácio ferro:zinco de 2:1, considerando a possibilidade de um elevado teor em ferro interferir na absorção do zinco.⁶

Cobre

A dose entérica de cobre recomendada no RNPT varia entre 100-132 µg/kg/dia ou entre 90-120 µg/100 kcal (B IIa).⁵

A acumulação de cobre pelo feto é de cerca de 50 µg/kg/dia, contribuindo para o seu armazenamento hepático que vai aumentando com a idade gestacional, inclusivamente no RNPT.⁶ A homeostasia do cobre é regulada pela absorção intestinal e excreção biliar, podendo ocorrer acumulação no organismo na colestase.⁶ O suprimento excessivo de cobre pode ser lesivo para o fígado, rim e sistema nervoso central.⁵

O conteúdo em cobre no LH vai reduzindo ao longo da lactação. Apesar de ser maior a absorção deste oligoelemento no LH do que no leite de vaca (60% *versus* 16%), o suprimento é insuficiente para o RNPT. O LHF providencia a quantidade adequada, podendo fornecer valores superiores aos recomendados (Tabela 1), embora no limite da tolerância.^{5,6} O suprimento excessivo de zinco interfere na absorção de cobre, pelo que é recomendado que as fórmulas contenham um rácio molar zinco:cobre igual ou inferior a 20.^{5,6} As FPT fornecem este oligoelemento nas quantidades recomendadas (Tabela 1).^{5,6}

Selénio

A dose entérica de selénio recomendada no RNPT varia entre 5-10 µg/kg/dia ou entre 4,5-9 µg/100 kcal (B IIa).⁵ O selénio integra a enzima antioxidante glutatona peroxidase, importante na prevenção da formação de radicais livres de oxigénio. O seu teor no LH é influenciado pela dieta materna, localização geográfica e características do solo.⁶

O LHF fornece a quantidade adequada de selénio.⁵ As FPT são suplementadas com este oligoelemento (Tabela 1). Entre as comercializadas em Portugal, três FPT enquadram-se nos valores recomendados pela ESPGHAN⁴ (Miltina 0-VLB[®], Prematil[®], Pré Nan Stage 1[®]); uma outra (Miltina 0[®]) enquadra-se em recomendações de outros autores para RN de extremo baixo peso.³⁷

Iodo

A dose entérica de iodo recomendada no RNPT varia entre 11-55 µg/kg/dia ou entre 10-50 µg/100 kcal (B IIa).⁵ À semelhança de outros oligoelementos, o seu teor no LH é influenciado pela quantidade de iodo no meio ambiente e nos alimentos.^{6,10} No nosso país verificou-se, pelo doseamento da excreção urinária de iodo, que

cerca de 80% das grávidas têm ingestão de iodo inferior ao recomendado,³⁸ enquadrando-se assim Portugal no grupo de países para os quais a Organização Mundial de Saúde recomenda que as grávidas e lactantes recebam a suplementação diária de 250 µg/dia.^{39,40}

O LHF e as FPT fornecem a quantidade adequada de iodo (Tabela 1).⁵

Manganésio

A dose entérica de manganésio recomendada no RNPT varia entre ≤27 µg/kg/dia ou entre 6,3-25 µg/100 kcal (B IIa).^{5,6}

A homeostasia do manganésio é regulada pela absorção intestinal e excreção na bÍlis, pelo que na colestase pode ocorrer acumulação no organismo.⁶ Os RNPT de muito baixo peso têm menor capacidade de síntese biliar e menores concentrações de bÍlis em relação ao peso ou superfície corporal do que os RNT, existindo a preocupação da possível acumulação tóxica deste oligoelemento.⁶

A deficiência em ferro promove a absorção de manganésio e a suplementação em ferro ou em cálcio podem inibir a sua absorção, embora no RNPT não esteja estabelecido se estes efeitos podem ser suficientes para afetar o *status* desse oligoelemento. É recomendado que as FPT tenham um rácio (mg) ferro:manganésio entre 30:1 e 120:1 e de cálcio (mg):manganésio (µg) igual ou inferior a 50:1.⁶

O LHF e as FPT fornecem ao RNPT as quantidades recomendadas de manganésio.^{5,6} Todas as FPT atualmente comercializadas em Portugal contêm o rácio ferro:manganésio recomendado, exceto a Prematil[®] (Tabela 1).

Suplementos Recomendados Por Rotina

No recém-nascido de termo

Para o RNT a alimentação ideal é o LM. O suprimento entérico de vitaminas e minerais fornecidos pelo leite de mãe com bom estado de nutrição é suficiente, com exceção das vitaminas K e D.^{17,41,42}

No RNT alimentado com fórmula láctea, os suplementos recomendados são calculados a partir dos fornecidos pelo LM, com exceção da vitamina K₁, cuja quantidade fornecida pela fórmula é mais elevada (Tabela 1).⁶

Vitamina K₁: deve ser administrada por via intramuscular na dose de 1 mg, até às seis horas pós-natais, não havendo justificação para a sua administração por via oral.^{17,42,43}

Vitamina D: o suplemento oral deve ser de 400 UI/dia, quer na criança amamentada quer alimentada com fór-

mula láctea.^{17,20} Utilizando os suplementos atualmente comercializados, deve administrar-se 1 gota/dia de Vigantol® ou 2 gotas/dia de Dedrogyl® a partir da primeira semana de vida (Tabela 2).

A concentração de vitaminas, oligoelementos e minerais no LM apresenta variabilidade, quer individual quer no decurso da lactação. Na Tabela 1 figuram os valores médios fornecidos. Durante a lactação, a secreção de micronutrientes no leite, como as vitaminas B1, B2, B6, B12, A, D, selénio e iodo, varia muito com a ingestão materna, podendo haver insuficiência do fornecimento em estados de carência materna, facilmente corrigíveis aumentando a sua ingestão pela lactante.^{10,20} A secreção de ácido fólico, cálcio, cobre e zinco no LM é relativamente pouco afetada pela ingestão ou reservas maternas.^{10,44,45}

Mães vegetarianas (vegan ou lacto-ovo-vegetarianas): Nos RN de mães vegetarianas está indicada a suplementação oral em vitamina B12 (5 µg/dia) desde o nascimento e/ou associada a suplementação materna (35 µg/dia).^{10,41,42,46}

No recém-nascido pré-termo

Vitamina K₁: Logo após o nascimento deve ser administrado por via intramuscular 1 mg se o peso ao nascer for superior a 1000 g ou 0,3-0,5 mg se for inferior a 1000 g.⁶ Para o RNPT a alimentação com LM continua a ser a primeira opção pelos importantes benefícios associados.^{17,41} No entanto, o LM, assim como as fórmulas para lactente (de termo), não são suficientes para suprir as necessidades em vitaminas e oligoelementos do RNPT, deficitário em reservas adquiridas maioritariamente por transferência placentar no terceiro trimestre de gestação. Além disso, nesta população, as necessidades são maiores pela elevada velocidade de crescimento e utilização desses micronutrientes nas funções de defesa e reconstrução tecidual.^{5,30} A maioria das necessidades em vitaminas e oligoelementos no RNPT não é conhe-

cida nem consensual, sendo objeto de investigação. Com a proposta de recomendação para o RNPT, é pretendido não só prevenir deficiências, mas também evitar a administração suplementar excessiva, sem benefícios e potencialmente tóxica.⁵

Durante o internamento na unidade neonatal

Como atrás referido, o LM contém quantidade insuficiente de cálcio, fósforo, vitaminas e oligoelementos para o RNPT em crescimento, mas o LHF e as FPT fornecem a quantidade recomendada.^{5,6} A fortificação do LH está indicada em RNPT nascidos com menos de 1500 g, quando o volume de LH atinge 100 mL/kg e deve ser mantida até à alta hospitalar.^{23,24}

Vitamina D: está recomendado o suprimento de 800-1000 UI/dia desde os primeiros dias pós-natais, esteja alimentado com LH, LHF ou FPT.⁵ Utilizando as soluções comercializadas, exclusivas de vitamina D, devem ser administradas as seguintes doses: 1 gota/dia de Vigantol® ou 3 gotas/dia de Dedrogyl® (Tabela 2). A fim de evitar a sobredosagem, deve ter-se em consideração o conteúdo dessa vitamina no LHF, nas fórmulas lácteas (Tabela 1) e em solução polivitamínica administrada concomitantemente (Tabela 2).

Ferro: o LM tem quantidade insuficiente para o RNPT e o fortificante multicomponente não contém ferro. Está recomendado o suprimento oral de 2-3 mg/kg/dia a partir das duas a seis semanas pós-natais,^{5,8} estando disponível a solução oral Ferrum Hausmann® que contém 2,8 mg/gota. As FPT geralmente têm quantidade apreciável de ferro, podendo não requerer suplementação (Tabela 1). Se o ferro for administrado para tratamento de anemia, a dose será naturalmente maior.

Nos RNPT sujeitos a restrição hídrica e consequente restrição do suprimento de micronutrientes, pode ser necessário ajustar individualmente recorrendo a suplementos (Tabela 2).

Tabela 2 . Composição, por gota, das soluções de vitaminas e ferro orais atualmente comercializadas.

	Protovit N®	Dagravit 8®	Dedrogyl®	Vigantol®	FerrumHausmann®
Vit A, retinol (µg RE)	37,5	10			
Vit D ₃ , colecalciferol (UI)	37,5	13,3	200	667	
Vit E, α-tocoferol (mg α- TE)	0,62				
Vit B ₁ , tiamina (µg)	83	66,66			
Vit B ₂ , riboflavina (µg)	62,5	66,66			
Vit B ₃ , ác. pantoténico (µg)	416	133,3			
Vit B ₆ , piridoxina (µg)	83	66,66			
Vit B ₇ , biotina (µg)	8,3				
Vit C, ác. ascórbico (mg)	3,33	2,3			
Hidróxido férrico-polimaltose (mg)					2,8

ác, ácido; α-TE, equivalentes a α-tocoferol; RE, equivalentes a retinol; Vit, vitamina.

Tabela 3. Suplementação por rotina em crianças nascidas de termo e pré-termo, considerando a ingestão diária de 150 mL/kg.

Nascido de termo	<ul style="list-style-type: none"> - Vitamina K₁ ao nascer 1 mg IM - Vigantol® 1 gota/dia ou Dedrogyl® 2 gotas/dia - Vitamina B12 - 5 µg/dia se a mãe for vegetariana
Nascido pré-termo durante internamento	<ul style="list-style-type: none"> - Vitamina K₁ IM ao nascer: 1 mg se >1000 g e 0,3-0,5 mg se <1000 g - LH não fortificado (diariamente): Vigantol® 1 gota ou Dedrogyl® 3 gotas + Protovit N® 6 gotas + ácido fólico 50 µg + Ferrum Hausmann® 1 gota/kg - LHF (diariamente): Vigantol® 1 gota ou Dedrogyl® 3 gotas + Ferrum Hausmann® 1 gota/kg - FPT (diariamente): Vigantol® 1 gota ou Dedrogyl® 3 gotas
Nascido pré-termo após alta	<p>Até atingir 40 semanas pós-menstruais:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amamentação exclusiva (diariamente): Vigantol® 1 gota ou Dedrogyl® 3 gotas + Protovit N® 6 gotas + Ferrum Hausmann® 1 gota/kg - PDF (diariamente): Vigantol® 1 gota ou Dedrogyl® 3 gotas + Ferrum Hausmann® 1 gota/kg <p>Após 40 semanas pós-menstruais (diariamente): Vigantol® 1 gota ou Dedrogyl® 2 gotas até 12 meses pós-natais + Ferrum Hausmann® 1 gota/kg até seis a 12 meses pós-natais</p>

LH, leite humano; LHF, leite humano fortificado; IM, intramuscular; PDF, fórmula para após alta; FPT, fórmula para pré-termo.

Em suma, utilizando os suplementos atualmente comercializados, com suprimento diário de 150 mL/kg (Tabela 3):

- LH não fortificado: recomenda-se a suplementação diária de Vigantol® 1 gota ou Dedrogyl® 3 gotas + Protovit N® 6 gotas + ácido fólico 50 µg + Ferrum Hausmann® 1 gota/kg. A solução Protovit N® não contém vitamina K₁, niacina e vitamina B₁₂, pelo que este esquema fornece dose insuficiente destas vitaminas, fornecendo dose relativamente excessiva de vitaminas B₁, B₆ e ácido pantoténico. A solução Dagravit 8®, na dose diária de 12 gotas, tem o inconveniente adicional de fornecer uma dose muito baixa de vitamina A. O LH não fortificado fornece quantidade insuficiente de cálcio e fósforo.
- LHF: é suficiente a suplementação diária de Vigantol® 1 gota ou Dedrogyl® 3 gotas + Ferrum Hausmann® 1 gota/kg.
- FPT: é suficiente a suplementação diária de Vigantol® 1 gota ou Dedrogyl® 3 gotas.

Após a alta hospitalar

Não existem recomendações específicas para o suprimento da maioria das vitaminas e minerais a médio e longo prazo para a criança nascida pré-termo.⁴⁷

Tal suprimento irá depender em parte do tipo de alimentação láctea, tendo em conta que as PDF são enriquecidas não só em energia e macronutrientes, mas também em micronutrientes, incluindo vitaminas, minerais e oligoelementos.^{5,6,24,48} A recomendação da alimentação láctea tem sido baseada mais no suprimento energético-proteico e no crescimento do que no suprimento em micronutrientes.⁴⁸

Vitamina D: deve garantir-se o suprimento de 800-1000 UI/dia até às 40 semanas de idade pós-menstrual e

depois passar à dose recomendada no lactente nascido de termo.^{5,49}

Ferro: deve garantir-se o suprimento de 2-3 mg/kg/dia até aos seis a 12 meses pós-natais, dependendo do grau de prematuridade, tipo de alimentação e indicadores hematológicos.^{5,8,49}

Vitamina A: alguns autores propõem a sua suplementação na criança nascida pré-termo, especialmente quando a alimentação é exclusiva com LM ou FL, embora esta sugestão seja controversa e não estejam definidas as doses a utilizar.^{47,49-51}

Em suma, utilizando os suplementos atualmente comercializados, com suprimento diário de 150 mL/kg (Tabela 3): Até atingir as 40 semanas de idade pós-menstrual:

- Amamentação exclusiva: recomenda-se a suplementação diária de Vigantol® 1 gota ou Dedrogyl® 3 gotas + Protovit N® 6 gotas + Ferrum Hausmann® 1 gota/kg.
- PDF: é suficiente a suplementação diária de Vigantol® 1 gota ou Dedrogyl® 3 gotas + Ferrum Hausmann® 1 gota/kg.

Após as 40 semanas de idade pós-menstrual é suficiente a suplementação diária de Vigantol® 1 gota ou Dedrogyl® 2 gotas pelo menos até aos 12 meses pós-natais + Ferrum Hausmann® 1 gota/kg até aos seis a 12 meses pós-natais.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Correspondência

Eunice Soares
eunice.soares@gmail.com

Recebido: 02/12/2014

Aceite: 21/01/2015

Referências

- Gomes A, Soares E, Moleiro A, Nona M, Castro MJ. Nutrição entérica do recém-nascido; vitaminas e minerais. In: Consensos Nacionais de Neonatologia. Coimbra: Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria; 2004. p.117-25.
- Pereira-da-Silva L, Castela J, Malheiro L, Nona M, Macedo I, Rocha G, et al. em representação da Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria. Nutrição parentérica no recém-nascido: 1ª revisão do consenso nacional, 2008. *Acta Ped Port* 2008;39:125-34.
- Pereira-da-Silva L, Gomes A, Macedo I, Alexandrino AM, Pissarra S, Cardoso M, em representação da Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria. Nutrição entérica na criança nascida pré-termo: revisão do consenso nacional. *Acta Pediatr Port* 2014;45:326-39.4
- Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. Recommendations for guidelines production. European Society of Cardiology, 2010.
- Agostoni C, Buoncore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al, ESPGHAN Committee on Nutrition. Enteral supply for preterm infants: commentary from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:85-91.
- Klein CJ. Nutrient requirements for preterm infant formulas. *J Nutr* 2002;132:1395S-577.
- Greer FR. Vitamin metabolism and requirements in the micropremie. *Clin Perinatol* 2000;27:95-113.
- Rao R, Georgieff MK. Iron therapy for preterm infants. *Clin Perinatol* 2009;36:27-42.
- van Zoeren-Grobbe D, Schrijver J, van den Berg H, Berger HM. Human milk vitamin content after pasteurisation, storage, or tube feeding. *Arch Dis Child* 1987;62:161-5.
- Allen LH. B Vitamins in breast milk: relative importance of maternal status and intake on infant status and function. *Adv Nutr* 2012;3:362-9.
- Haiden N, Klebermass K, Cardona F, Schwindt J, Berger A, Kohlhauser-Vollmuth C, et al. A randomized, controlled trial of the effects of adding vitamin B12 and folate to erythropoietin for the treatment of anemia of prematurity. *Pediatrics* 2006;118:180-8.
- Smits-Wintjens V, Walther FJ, Lopriore E. Rhesus haemolytic disease of the newborn: postnatal management, associated morbidity and long-term outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008;13:265-71.
- Murray NA, Roberts IAG. Haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F83-8.
- Guimarães H, Guedes MB, Rocha G, Tomé T, Albino-Teixeira A. Vitamin A in prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Curr Pharm Des* 2012;18:3101-13.
- Tyler W, McKiernan PJ. Prolonged jaundice in the preterm infant – what to do, when and why. *Current Paediatrics* 2006;16:43-50.
- Greer FR. Vitamin K the basics - what's new? *Early Hum Dev* 2010;86:S43-7.
- American Academy of Pediatrics, Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012;129:e827-41.
- van Hasselt PM, de Koning TJ, Kvist N, de Vries E, Lundin CR, Berger R, et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in breastfed infants: lessons from the Dutch and Danish biliary atresia registries. *Pediatrics* 2008;121:e857-63.
- Abrams SA, Committee on Nutrition. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics* 2013;131:e1676-83.
- Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents. *Pediatrics* 2008;122:1142-52.
- Alves M, Bastos M, Leitão F, Marques G, Ribeiro G, Carrilho F. Vitamina D - importância da avaliação laboratorial. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab* 2013;8:32-9.
- Bischoff-Ferrari HA. The 25-hydroxyvitamin D threshold for better health. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:614-9.
- Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab* 2011;58:8-18.
- Tudehope D, Fewtrell M, Kashyap S, Udaeta E. Nutritional needs of the micropremie infant. *J Pediatr* 2013;162:S72-80.
- Vachharajani AJ, Mathur AM, Rao R. Metabolic bone disease of prematurity. *NeoReviews* 2009;10:e402-11.
- Visser F, Spruij AJ, Brus F. The validity of biochemical markers in metabolic bone disease in preterm infants: a systematic review. *Acta Paediatr* 2012;101:562-8.
- Mitchell SM, Rogers SP, Hicks PD, Hawthorne KM, Parker BR, Abrams SA. High frequencies of elevated alkaline phosphatase activity and rickets exist in extremely low birth weight infants despite current nutritional support. *BMC Pediatr* 2009;9:47-53.
- Abrams SA. In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:604S-7.
- Gianni ML, Mora S, Roggero P, Mosca F. Quantitative ultrasound and dual-energy x ray absorptiometry in bone status assessment of ex-preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F146-7.
- Aggett PJ. Trace elements of the micropremie. *Clin Perinatol* 2000;27:119-29.
- Baker RD, Greer FR, Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics* 2010;126:1040-50.
- Friel J K, Andrews WL, Aziz K, Kwa PG, Lepage G, L'Abbe MR.

A randomized trial of two levels of iron supplementation and developmental outcome in low birth weight infants. *J Pediatr* 2001;139:254-60.

33. Greer FR. Update on nutritional recommendations for the pediatric patient. *Adv Pediatr* 2011;58:27-39.

34. Ohls RK, Christensen RD, Kamath-Rayne BD, Rosenberg A, Wiedmeier SE, Roohi M, et al. A randomized masked, placebo-controlled study of darbepoetin alfa in preterm infants. *Pediatrics* 2013;132:e119-27.

35. Kasper DC, Widness JA, Haiden N, Berger A, Hayde M, Pollak A, et al. Characterization and differentiation of iron status in anemic very low birth weight infants using a diagnostic nomogram. *Neonatology* 2009;95:164-71.

36. Thomas C, Kirschbaum A, Boehm D, Thomas L. The diagnostic plot: a concept for identifying different states of iron deficiency and monitoring the response to epoetin therapy. *Med Oncol* 2006;23:23-36.

37. Rao R, Georgieff M. Microminerals. In: Tsang RC, Uauy R, Zlotkin SH, Koletzko B, editors. *Nutrition of the preterm infant*. Cincinnati, Ohio: Digital Educational Publishing, Inc; 2005. p.277-310.

38. Santana Lopes M, Jácome De Castro J, Marcelino M, Oliveira MJ, Carrilho F, Limbert E, Grupo de Estudos da Tiroide. Iodo e tiroide: o que o clínico deve saber. *Acta Med Port* 2012;25:174-8.

39. WHO Secretariat, Andersson M, Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the technical consultation. *Public Health Nutrition* 2007;10:1606-11.

40. Azizi F, Smyth P. Breastfeeding and maternal and infant iodine nutrition. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:803-9.

41. ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, et al. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:112-25.

42. Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD, editors. *Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements*. Washington DC: The National Academy Press; 2006.

43. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 2003;112:191-2.

44. Krebs NF, Reidinger CJ, Hartley S, Roberson AD, Hambidge KM. Zinc supplementation during lactation: effects on maternal status and milk zinc concentrations. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1030-6.

45. Sazawal S, Black RE, Dhingra P, Jalla S, Krebs N, Malik P, et al. Zinc supplementation does not affect the breast milk zinc concentration of lactating women belonging to low socioeconomic population. *J Hum Nutr Food Sci* 2013;1:1014-20.

46. Roschitz B, Plecko B, Huemer M, Biebl A, Foerster H, Sperl W. Nutritional infantile vitamin B12 deficiency: pathobiochemical considerations in seven patients. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F281-2.

47. Dall'Agnola A, Beghini L. Post-discharge supplementation of vitamins and minerals for preterm neonates. *Early Human Dev* 2009;85:S27-9.

48. ESPGHAN Committee on Nutrition, Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, De Curtis M, Goulet O, Hernell O, et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:596-603.

49. Lapillonne A, O'Connor DL, Wang D, Rigo J. Nutritional recommendations for the late-preterm infant and the preterm infant after hospital discharge. *J Pediatr* 2013;162:S90-100.

50. Delvin EE, Salle BL, Claris O, Putet G, Hascoet JM, Desnoullez L, et al. Oral Vitamin A, E and D supplementation of preterm newborns either breast-fed or formula-fed: a 3-month longitudinal study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:43-7.

51. Greer FR. Post-discharge nutrition: What does the evidence support? *Semin Perinatol* 2007;31:89-95.

52. Young TE, Magnum B, eds. *Neofax: a manual of drugs used in neonatal care*. 24th ed. Montvale: Thomson Reuters; 2011.

53. Rêgo C, Teles A, Nazareth M, Guerra A. Leite e fórmulas infantis: a realidade portuguesa revisitada em 2012. *Acta Pediatr Port* 2013;44:S50-93.