



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



IFF

INSTITUTO NACIONAL
DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE | FERNANDES FIGUEIRA

AVALIAÇÃO DO GASTO METABÓLICO, CRESCIMENTO E COMPOSIÇÃO COPORAL EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMOS COM DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Paola Azara Tabicas Lima

Rio de Janeiro

Julho de 2022



AVALIAÇÃO DO GASTO METABÓLICO, CRESCIMENTO E COMPOSIÇÃO COPORAL EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMOS COM DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Projeto de pesquisa apresentado à pós-graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

Paola Azara Tabicas Lima

Orientadores: Maria Dalva Barbosa Baker Méio

Saint Clair Gomes Junior

Rio de Janeiro

Julho de 2022

CIP - Catalogação na Publicação

LIMA, PAOLA AZARA TABICAS.

AVALIAÇÃO DO GASTO METABÓLICO, CRESCIMENTO E COMPOSIÇÃO CORPORAL EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMOS COM DISPLASIA BRONCOPULMONAR / PAOLA AZARA TABICAS LIMA. - Rio de Janeiro, 2022. 116 f.

Tese (Doutorado Acadêmico em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2022.

Orientadora: Maria Dalva Barbosa Baker Méio.

Co-orientador: Saint Clair Gomes Junior.

Bibliografia: f. 53-61

1. Gasto Metabólico. 2. Composição Corporal. 3. Displasia Broncopulmonar. I. Título.

Dedicatória

Dedico esse estudo aos meus pais que sempre batalharam para que eu me tornasse uma boa profissional. Essa vitória é nossa. Meu muito obrigada hoje e sempre!

E ao meu marido, meu grande incentivador. Esse projeto é nosso, eu não conseguiria sem você.

Agradecimentos

Aos meus pais e à minha irmã que sempre acreditaram em mim, por todo amor e apoio. E por compreenderem a minha ausência enquanto me dedicava a realização deste estudo.

Ao meu marido, companheiro e amigo, que sempre esteve ao meu lado me apoiando e me incentivando a acreditar no meu potencial. Por todo seu amor e carinho e pelo entendimento nos momentos de ansiedade e ausência pelos estudos intermináveis.

Aos meus orientadores, Dra Maria Dalva Barbosa Baker Meio e Dr Saint Clair Gomes Junior, pela dedicação, pelo apoio e por acreditar em mim e neste projeto.

Aos amigos do departamento de neonatologia do Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente e da Perinatal, pelo apoio e incentivo.

Às amigas Laura, Amanda, Bruna, Carla, Ana Beatriz, Letícia e Pércide pelo carinho, pela paciência e pelo apoio durante a elaboração desse projeto.

À Andrea Dunshee de Abranches, por todo apoio e pelos ensinamentos durante toda realização deste projeto.

Aos pacientes e familiares, pelo comprometimento e por permitirem a realização deste projeto.

Resumo

Os recém-nascidos pré-termos, principalmente os de extremo baixo peso, com os avanços tecnológicos estão sobrevivendo mais e garantir uma nutrição adequada é um dos grandes desafios da neonatologia. As morbidades encontradas, entre as quais a displasia broncopulmonar, contribuem de forma determinante no manejo hídrico e nutricional desta população. A displasia broncopulmonar (DBP) é uma das morbidades mais frequentes em recém-nascidos pré-termos, e com os avanços médicos, as técnicas menos agressivas de suporte ventilatório, o uso de corticosteroides antenatais e surfactante, a tendência é uma diminuição na sua incidência, o que não ocorreu na população de pré-termos extremos, devido à maior sobrevida desta população. A restrição do crescimento após o nascimento neste grupo de recém-nascidos com DBP decorre de diversos fatores: o maior gasto energético devido ao aumento do trabalho respiratório, a inflamação e o reparo tissular e a diminuição da ingesta alimentar, dificultando a oferta de um aporte nutricional adequado. A nutrição tem efeito direto sobre a maturação pulmonar e, portanto, a oferta insuficiente de nutrientes pode exacerbar os danos alveolares. O conhecimento do gasto energético de repouso pode auxiliar na programação da oferta de energia diária. Estudos com calorimetria indireta têm sido utilizados para verificar o gasto energético dos recém-nascidos. É importante, portanto, estudar o gasto metabólico e avaliar o seu impacto no crescimento pondero-estatural e na composição corporal de recém-nascidos pré-termo com DBP, considerando as mudanças terapêuticas ocorridas. Os objetivos deste estudo foram: (i) avaliar o gasto metabólico, a composição corporal, e o crescimento pondero-estatural de recém-nascidos com e sem DBP na idade corrigida de termo; (ii) analisar a associação entre o gasto metabólico, a composição corporal e o crescimento (escores Z de peso, comprimento e perímetro cefálico) na idade corrigida de termo. Foram incluídos no estudo recém-nascidos com idade gestacional < 32 semanas, admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira; foi considerada como exposição o desenvolvimento de DBP. A DBP foi definida pela necessidade de oxigênio às 36 semanas de idade corrigida. Foram excluídos do estudo recém-nascidos com malformações congênitas, síndromes

genéticas, hidropisia fetal, infecções congênitas comprovadas e aqueles que estavam em suporte ventilatório no momento da avaliação do gasto energético. Para a avaliação do aporte nutricional foram registradas as quantidades de proteínas, lipídios, carboidratos e calorias efetivamente recebidas diariamente nas primeiras quatro semanas de vida e no momento de cada avaliação na idade corrigida de termo. Foram registradas informações gestacionais e perinatais. No momento de avaliação foi registrado o tipo de alimentação: leite materno exclusivo, leite materno complementado com fórmula, fórmula exclusiva ou fórmula especial. No caso dos recém-nascidos com DBP, foi registrada a terapia específica prescrita: diuréticos, corticoide, broncodilatadores. O gasto metabólico foi avaliado pela calorimetria indireta (Deltratac II Metabolic Monitor), realizada na idade corrigida de termo nos recém-nascidos com e sem DBP. Foi realizada avaliação antropométrica (peso, comprimento e perímetro cefálico) ao nascimento e na idade corrigida de termo. A composição corporal foi avaliada através da pletismografia por deslocamento de ar (PEA POD Infant Body Composition System) nos recém-nascidos com e sem DBP na idade corrigida de termo.

Foram realizadas análises descritivas para estimar frequências, identificar padrões e analisar discrepâncias de dados. As variáveis contínuas foram expressas em média (DP), e as frequências das variáveis categóricas foram expressas em porcentagens (%). O gasto energético de repouso, o volume do consumo de oxigênio, o volume do gás carbônico produzido, a porcentagem e o volume de massa livre de gordura, porcentagem e volume de massa gorda, as medidas antropométricas com os respectivos escores Z na idade gestacional corrigida de termo foram comparados entre os recém-nascidos pré-termos com e sem DBP.

Apesar de observamos maior gasto energético de repouso nos recém-nascidos com DBP na idade corrigida de termo, não se refletiu na composição corporal e no crescimento. Não observamos diferenças significativas na composição corporal e no crescimento entre os recém-nascidos com e sem DBP.

Abstract

The technological advances in neonatology are resulting in a greater survival of preterm newborns, especially those with extremely low birth weight, and one of the great challenges of neonatology is to ensure an adequate nutrition for these newborns. Neonatal morbidities, including bronchopulmonary dysplasia, contribute decisively to the fluids and nutritional management of this population. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is one of the most frequent morbidities in preterm newborns, and with medical advances, less aggressive techniques of mechanical ventilation, the use of antenatal corticosteroids and surfactant, the tendency is for a decrease in its incidence; nevertheless, this did not occur in the extremely preterm population, due to the greater survival of this population. The growth restriction after birth in the BPD newborns group is due to several factors: the greater energy expenditure due to the increase in respiratory work, inflammation and tissue repair, and the decrease in food intake, making the offer of an adequate nutrition difficult. Nutrition has a direct effect on lung maturation and, therefore, insufficient nutrient supply can exacerbate alveolar damage. The knowledge of resting energy expenditure can improve the daily energy supply programming. Studies with indirect calorimetry have been used to verify the energy expenditure of newborns. Therefore, it is important to study the metabolic expenditure and assess its impact on growth and body composition of preterm newborns with BPD, considering the therapeutic changes that have occurred. The objectives of this study were: (i) to assess metabolic expenditure, body composition, and growth of newborns with and without BPD at term equivalent age; (ii) to analyze the association between metabolic expenditure, body composition and growth (weight, length and head circumference Z scores) at term equivalent age. Newborns with gestational age < 32 weeks, admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of the National Institute of Women's, Children's and Adolescent's Health Fernandes Figueira, were included in the study; the exposure considered was the development of BPD. BPD was defined by the need for oxygen at 36 weeks of corrected gestational age. The exclusion criteria were newborns with congenital malformations, genetic syndromes, hydrops fetalis, proven congenital infections, and those who were on ventilatory support at the time of the

energy expenditure assessment. For the assessment of the nutritional intake, the daily quantities of proteins, lipids, carbohydrates, and calories effectively received in the first four weeks of life, and at the time of each assessment at term equivalent age were recorded. Gestational and perinatal information were recorded. The type of feeding was recorded at the assessment moments: exclusive breastfeeding, breast milk supplemented with formula, exclusive formula or special formula. In the case of newborns with BPD, the specific therapy prescribed was recorded: diuretics, corticosteroids, bronchodilators. Metabolic expenditure was assessed by indirect calorimetry (Deltratac II Metabolic Monitor), performed at term equivalent age in newborns with and without BPD. Anthropometric assessment (weight, length and head circumference) was performed at birth and at term equivalent age. Body composition was assessed using air displacement plethysmography (PEA POD Infant Body Composition System) in newborns with and without BPD at term equivalent age.

Descriptive analyzes were performed to estimate frequencies, identify patterns and analyze data discrepancies. Continuous variables were expressed as mean (SD), and frequencies of categorical variables were expressed as percentages (%). Resting energy expenditure, volume of oxygen consumption, volume of carbon dioxide produced, percentage and volume of fat-free mass, percentage and volume of fat mass, anthropometric measurements with the respective Z-scores at term equivalent age were compared between preterm infants with and without BPD.

Although we observed higher resting energy expenditure in newborns with BPD at term corrected age, this was not reflected in body composition and growth. We did not observe significant differences in body composition and growth between newborns with and without BPD.

Lista de Siglas e Abreviaturas

AAP – Academia Americana de Pediatria

AIG – Adequado para idade gestacional

DBP – Displasia Broncopulmonar

DEXA – Absorciometria por dupla emissão de raio x

DMH – Doença de membrana hialina

DPC – Doença Pulmonar Crônica

FiO₂ – Fração inspirada de oxigênio

GER – Gasto energético de repouso

HAP – Hipertensão arterial pulmonar

IFF – Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente
Fernandes Figueira

IG – Idade gestacional

IGC – Idade corrigida

IMC – Índice de massa corporal

MG – Massa gorda

MLG – Massa livre de gordura

PC – Perímetro cefálico

PCA – Persistência do canal arterial

PEEP – Pressão positiva ao final da expiração

PIG – Pequeno para idade gestacional

PN – Peso de nascimento

RBPN – Rede Brasileira de Pesquisa Neonatal

RCEU – Restrição de crescimento extrauterino

RCIU – Restrição de crescimento intrauterino

RN – Recém-nascido

RNMBP – Recém-nascido de muito baixo peso

RNPT – Recém-nascido pré-termo

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

UTIN – Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

VCO₂ – Volume de gás carbônico produzido

VM – Ventilação mecânica

VMI – Ventilação mecânica invasiva

VNI – Ventilação não invasiva

VO₂ – Volume de oxigênio consumido

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Definição de Displasia broncopulmonar: Critérios de gravidade.....	24
Tabela 2 - Estimativa de Requerimento Energético dos Recém-Nascidos com Baixo Peso ao Nascer	30
Tabela 3 - Equivalentes calóricos obtidos pela oxidação dos substratos in vivo	35

Lista de Figuras

Figura 1- – Estágios de desenvolvimento pulmonar, fatores potencialmente danosos e tipos de lesões pulmonares.....	25
Figura 2 - Diagrama de calorímetro indireto de circuito fechado.....	36
Figura 3 - Diagrama de calorímetro indireto de circuito aberto.....	37
Figura 4 - Representação do corpo como modelo de dois cilindros complementares...	43
Figura 5 - Pletismógrafo com deslocamento de ar: PEA POD Infant Body Composition System.....	44
Figura 6 - Deltatrack II Metabolic Monitor.....	50
Figura 7- Resultado impresso do exame de calorimetria indireta.....	50
Figura 8 - Resultado do exame de composição corporal.....	51

Sumário

1.	Introdução.....	16
2.	Justificativa.....	20
3.	Objetivos.....	23
1.	Objetivo geral.....	23
2.	Objetivos específicos.....	23
4.	Referencial Teórico.....	24
1.	Displasia Broncopulmonar.....	24
2.	Gasto energético.....	30
3.	Calorimetria Indireta.....	34
4.	Crescimento e composição corporal em pré-terms.....	37
5.	Avaliação da composição corporal por pletismografia por deslocamento de ar.....	42
5.	Hipótese.....	45
6.	Material e Métodos:.....	46
1.	Desenho do estudo:.....	46
2.	População do estudo:.....	46
3.	Critérios de inclusão:.....	46
4.	Critérios de exclusão:.....	46
5.	Local do estudo:.....	46
6.	Descrição do estudo:.....	46
7.	Variáveis pré e perinatais:.....	47
8.	Avaliação nutricional:.....	48
	Aporte hídrico, calórico e dos macronutrientes:.....	48
	Indicadores da terapia nutricional:.....	49

9.	Desfechos:	49
10.	Análise dos dados:	51
11.	Questões éticas:	52
7.	Referências.....	53
8.	Artigos.....	62
9.	Considerações Finais	94
Apendices		96
	Ficha de Coleta	96
	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	104
Anexos		110
	Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (Versão 2)	110
	Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (Versão 9)	114

1. Introdução

A displasia broncopulmonar (DBP) é uma doença pulmonar crônica da prematuridade que afeta recém-nascidos pré-termos (RNPT) que necessitam de ventilação mecânica (VM) e oxigenoterapia durante o período neonatal (1). Com as melhorias nas técnicas de VM, que se tornaram menos agressivas, o uso de corticosteroides antenatais e surfactante, a tendência seria uma diminuição na incidência da DBP. No entanto, ao contrário do esperado, na população de pré-termos extremos, entre 22 e 28 semanas de gestação, não houve modificação na incidência de desenvolvimento de DBP, estimada entre 48-68% (2).

Apesar da incidência da DBP permanecer praticamente inalterada é relatada uma doença menos grave, com menor risco de mortalidade do que a descrita por Northway, que resultava de estratégias ventilatórias agressivas e fração de oxigênio elevada (3,4). A “nova DBP”, como é referida por alguns autores, caracteriza-se por sequelas pulmonares mais leves, com menos fibrose e com evidências histopatológicas de desenvolvimento pulmonar estagnado, caracterizadas por simplificação do parênquima com escassez de estrutura alveolar e remodelamento dos vasos pulmonares (5).

Com a maior sobrevivência dos RNPT extremos, observamos que a incidência da DBP não se modificou nesta população. Houve uma mudança na fisiopatologia desta morbidade, que deixa de ser uma doença com mecanismo de causalidade predominantemente iatrogênico e passa a ser uma doença de desarranjo do desenvolvimento pulmonar, com a persistência e a interferência dos fatores iatrogênicos já conhecidos, e o conhecimento de novos fatores que contribuem para a fisiopatologia desta doença.

O fenótipo observado é, portanto, consequência de um processo multifatorial que compromete o desenvolvimento normal do pulmão. A prematuridade é o mais forte preditor da DBP, mas vários outros fatores podem contribuir para a interrupção do crescimento alveolar e do desenvolvimento vascular pulmonar, incluindo a VM, a

toxicidade do oxigênio, a infecção pré e pós-natal, a inflamação, a predisposição genética e a restrição de crescimento ou déficits nutricionais (1).

A nutrição adequada desempenha um papel importante no desenvolvimento e maturação pulmonares, e tem sido demonstrado que a oferta insuficiente de nutrientes exacerba os danos alveolares (6). A oferta adequada de nutrientes favorece o crescimento pulmonar e a reparação das lesões que já tenham ocorrido, modificando a evolução da doença nessas crianças (7). Entretanto o suporte nutricional adequado em RNPT com DBP é dificultado por conta do elevado trabalho respiratório e da presença de lesão pulmonar crônica. E frequentemente, a evolução da dieta enteral deve ser interrompida, devido a uma piora do quadro respiratório ou a uma intolerância alimentar (8).

Recém-nascidos (RN) com DBP apresentam maior gasto de energia em repouso comparados com crianças saudáveis da mesma idade e essa é uma das razões que explicam a ocorrência de restrição de crescimento nesses doentes (9). Há diferentes explicações para baixa taxa de crescimento observada nesses pacientes, tais como o aumento do gasto metabólico requerido para respiração, o uso precoce de corticosteroide, crescimento intrauterino restrito e problemas relacionados com a alimentação, seja devido à dieta inadequada ou à alta taxa metabólica (10).

RNPT com DBP mostram prejuízo no crescimento durante a primeira infância se comparados aos RN a termo e pré-termos sem doença. Huysman et al. (2003) acompanharam uma coorte de pré-termos com idade gestacional (IG) menor 30 semanas que desenvolveram DBP até 12 meses de idade e compararam este grupo com uma população de referência de crianças a termo. Estes autores relataram déficit na massa livre de gordura (MLG) nas crianças com DBP já com 6 semanas de idade corrigida, independente do sexo, e que, apesar de terem apresentado discreto aumento no crescimento, permaneceram abaixo dos controles nascidos a termo até a idade corrigida de um ano. Já a gordura corporal total aumentou até a idade corrigida de 9 meses, caindo posteriormente até a idade corrigida de 1 ano (11). Entretanto, estudo mais recente avaliando RNPT com DBP comparados a seus controles pré-termos não

observou diferenças significativas no crescimento e composição corporal com 1 mês de idade corrigida entre os dois grupos (12).

O conhecimento da quantidade de proteínas e calorias, e de outros macronutrientes, e a distribuição do acréscimo em MLG e em massa gorda (MG) em RNPT com e sem DBP podem ajudar a definir uma melhor abordagem nutricional para garantir crescimento extrauterino e composição corporal semelhantes aos RN a termo. Essas avaliações são possíveis através do uso da calorimetria indireta e de técnicas de determinação da composição corporal.

A calorimetria indireta é um método não invasivo que permite determinar as necessidades nutricionais e a taxa de utilização dos substratos energéticos a partir do consumo de oxigênio e da produção de gás carbônico obtidos por análise do ar inspirado e expirado pelos pulmões (13). O instrumento usado na calorimetria indireta determina o consumo de oxigênio e a produção de gás carbônico e calcula o gasto energético através de uma fórmula matemática. O conhecimento do gasto energético é importante para determinar o suporte nutricional ideal ao RN que contenha nutrientes em quantidade e qualidade necessários para repor as perdas e proporcionar crescimento adequado.

A avaliação do crescimento não se restringe à determinação de medidas antropométricas padrão como peso, comprimento, perímetro cefálico e o índice de massa corporal, que reflete MG e MLG como um valor. A diferenciação entre a quantidade de massa corporal de gordura e o tecido magro pode ter uma influência significativa nas mudanças biológicas e evolutivas que os RN sofrerão à medida que se desenvolvem (14). O estudo da composição corporal torna-se assunto de interesse à medida que mais atenção é atraída para possíveis fatores biológicos e ambientais na infância que podem desempenhar um papel no desenvolvimento de doenças no adulto, como diabetes, obesidade, hipertensão e doenças cardíacas (15,16).

O modelo mais simples de composição corporal divide a massa corporal em dois componentes, a MLG (água corporal total; proteína; massa mineral óssea e um componente residual de minerais e glicogênio) e a MG, e é suficiente para a avaliação da adiposidade na infância (17). A pletismografia por deslocamento de ar, que está

sendo usada neste estudo, segue esse modelo, sendo não invasiva e considerada como a técnica ideal para avaliação da composição corporal, inclusive em RN (18).

Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar o gasto metabólico e seu impacto no crescimento pondero-estatural, assim como na composição corporal de RNPT com DBP, considerando as mudanças nutricionais e de técnicas ventilatórias usadas recentemente.

2. Justificativa

A prevalência de DBP em três unidades neonatais públicas do Rio de Janeiro, incluindo o Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF), que avaliou RN com IG inferior a 32 semanas nascidos entre dezembro de 2015 e outubro de 2017 foi de 32,8 % (12). Essa prevalência é maior que a da RBPN e da Rede Vermont no mesmo período, 24,6% e 30,1% respectivamente. Esta é, portanto, uma morbidade importante nos RNPT, e apesar dos esforços para proteger o pulmão vulnerável desses RN, a DBP continua sendo o resultado adverso mais frequente na população nascida com idade gestacional inferior a 30 semanas (2) e causa frequente de readmissões hospitalares após a alta da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) (19,20).

A nutrição adequada é essencial para o desenvolvimento e a maturação pulmonar, (21,22) porém nutrir os RNPT, sobretudo os portadores de DBP, é um grande desafio. A subnutrição pode resultar de restrição de fluidos e nutrientes, necessidade de suspensão da dieta por piora clínica e aumento do gasto metabólico em consequência de maior trabalho respiratório, inflamação e reparo de tecido pulmonar (23,24).

Os estudos que relatam aumento do gasto metabólico e déficit de crescimento em RN com DBP datam da década de 90, quando as estratégias ventilatórias eram mais agressivas. Além disso, a definição de DBP, o momento de avaliação do gasto metabólico, o método de avaliação do gasto metabólico utilizado e a oferta de nutrientes eram diferentes do que é proposto atualmente, em função do avanço no conhecimento sobre esta doença (23,25–27). Estudo mais recente avaliando o gasto metabólico em RNPT com risco de doença pulmonar observou que mesmo RN com formas leves de DBP apresentaram aumento do gasto metabólico ao longo das primeiras semanas de vida, dobrando entre a 2ª e a 5ª semanas, e que o gasto metabólico era maior quando comparado com RNPT sem DBP (28).

O déficit de crescimento comum neste grupo, não diz respeito apenas à quantidade, aferida através de medidas antropométricas, mas também à qualidade do

crescimento (10). A forma como se dá o acréscimo de tecido, determinando a composição corporal com o ganho de peso, pode ter repercussões na vida adulta (29,30), já que o crescimento acelerado no período pós-natal pode estar associado com o desenvolvimento da síndrome metabólica e doença cardiovascular na vida adulta (15,16,31). Portanto, tanto a desnutrição quanto o excesso de nutrição no início da vida pós-natal devem ser evitados.

Dois estudos mais antigos utilizando dois métodos de análise diferentes mostraram alteração na composição corporal em criança com DBP. deRegnier et al. (1996), utilizando medidas antropométricas e pregas cutâneas, observaram que os RN com DBP apresentavam menor acréscimo de gordura e músculo e cresciam mais lentamente que os RN sem DBP (32). Huysman et al. (2003), acompanharam uma coorte de pré-termos menores que 30 semanas que desenvolveram DBP e utilizando bioimpedância, encontraram menor MLG nas crianças com DBP comparadas a uma população de referência de crianças a termo (11). Martins et al. (2018) compararam o crescimento e a composição corporal em RNPT com e sem DBP com 1 mês de IGC e não observaram diferenças entre os dois grupos (12). É possível que as mudanças nos protocolos nutricionais para RNPT internados nas UTIN e o método de avaliação da composição corporal possam justificar esses resultados. No estudo de Martins et al. (12) a composição corporal foi avaliada através da pletismografia por deslocamento de ar, que é uma técnica não invasiva, de fácil realização, curta duração, sendo considerada atualmente, o método de escolha para avaliação da composição corporal em crianças (18).

No IFF contamos com a técnica de calorimetria indireta (Deltratac II Metabolic Monitor), para avaliação do gasto energético, e a técnica de pletismografia por deslocamento de ar (PEA POD Infant Body Composition System) para fazer avaliações de composição corporal, permitindo a realização de um estudo que possa avaliar estas associações. A pletismografia por deslocamento de ar é uma técnica não invasiva, de fácil realização e curta duração. Entretanto essa tecnologia ainda é utilizada apenas como pesquisa devido ao seu custo elevado, além de não ser portátil, necessitando ser realizada no IFF. O conhecimento do aporte nutricional e do gasto metabólico em RNPT

com DBP e sua relação com o crescimento e a composição corporal, pode contribuir para a criação de um protocolo nutricional para essa população.

3. Objetivos

1. Objetivo geral

Avaliar o gasto metabólico, a composição corporal, e o crescimento pondero-estatural de RNPT com e sem DBP na IGC de termo.

2. Objetivos específicos

Analisar a relação entre o gasto metabólico e a composição corporal na IGC de termo em RNPT com e sem DBP;

Analisar a relação entre o gasto metabólico e o crescimento pondero-estatural na IGC de termo em RNPT com e sem DBP;

Descrever a correlação do aporte hídrico, calórico e de macronutrientes nas primeiras 4 semanas de vida e a composição corporal e o crescimento pondero-estatural em recém-nascidos com e sem DBP;

Avaliar a evolução do gasto metabólico após a suspensão do oxigênio e na idade corrigida de termo em recém-nascidos com DBP.

4. Referencial Teórico

1. Displasia Broncopulmonar

A DBP é uma doença pulmonar comumente observada em RNPT que necessitam de ventilação mecânica e oxigenoterapia para o desconforto respiratório agudo. Foi inicialmente descrita em 1967 por Northway como alterações fibroproliferativas do parênquima pulmonar em neonatos submetidos à ventilação mecânica agressiva (33).

Os critérios para definir a DBP historicamente carecem de uniformidade. A primeira definição clínica de DBP foi limitada à necessidade de oxigênio aos 28 dias com mudanças radiológicas consistentes (34). Em 1988, estes foram modificados para incluir a necessidade contínua de oxigenoterapia com 36 semanas de IGC (35). Em 2001, Jobe e Bancalari, publicaram um consenso no qual englobaram todas as definições anteriores de DBP, incluindo a classificação de gravidade de doença, que são utilizadas até hoje (36). Os RN foram divididos em dois grupos de acordo com a IG (maiores ou menores do que 32 semanas ao nascer) e classificados em DBP leve, moderada ou grave conforme a necessidade de oxigênio com 36 semanas de IGC, ou na alta hospitalar (Tabela 1).

Tabela 1 - Displasia broncopulmonar: Critérios de gravidade*

RN dependentes de O ₂ suplementar aos 28 dias de vida	Idade gestacional	
	RN < 32 semanas	RN ≥ 32 semanas
Momento da avaliação	36 semanas IGC ou no momento da alta	56 dias de idade pós-natal ou no momento da alta
DBP leve	Ar ambiente	Ar ambiente
DBP moderada	Necessidade de FiO ₂ < 30%	Necessidade de FiO ₂ < 30%
DBP grave	Necessidade de FiO ₂ ≥ 30% ou uso de CPAP ou VMI	Necessidade de FiO ₂ ≥ 30% ou uso de CPAP ou VMI

RN – Recém-nascido; IGC – idade corrigida; DBP – displasia broncopulmonar; FiO₂ – fração inspirada de oxigênio; CPAP – pressão positiva nas vias aéreas; VMI – ventilação mecânica invasiva.

*Adaptado de Bancalari & Jobe (36).

Com o avanço tecnológico significativo que ocorreu nos cuidados intensivos neonatais nos últimos 20 anos, um número crescente de bebês extremamente

prematuros está sobrevivendo e houve uma modificação nos aspectos histopatológicos: a DBP atual caracteriza-se por uma simplificação do parênquima com escassez de estrutura alveolar e remodelamento dos vasos pulmonares (5). O fenótipo observado na DBP é o resultado final de um processo multifatorial complexo no qual vários fatores pré e pós-natais comprometem o desenvolvimento normal no pulmão imaturo (1).

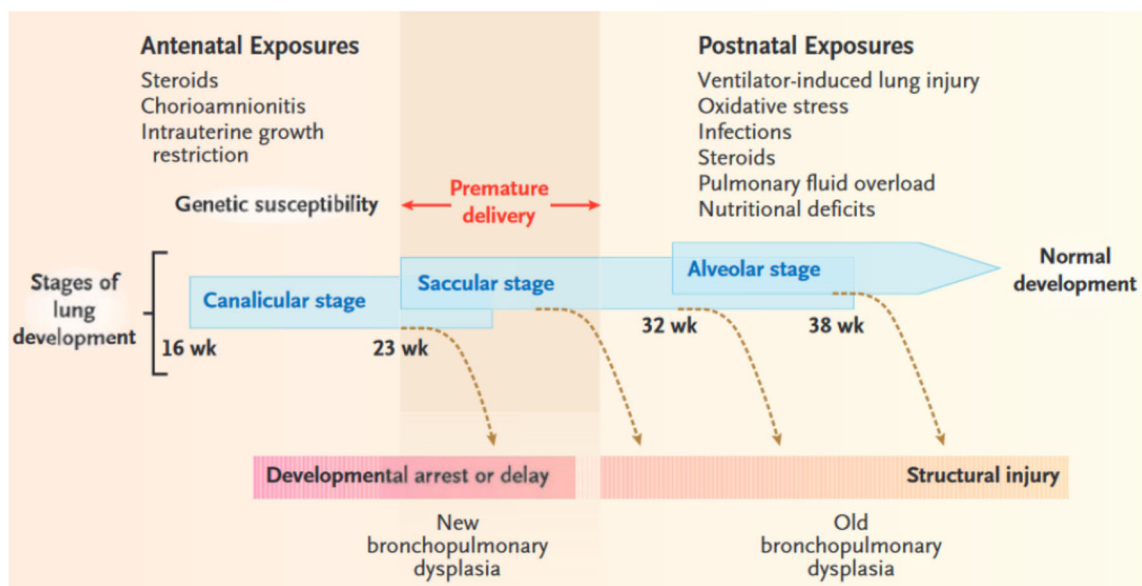


Figura 1 – Estágios de desenvolvimento pulmonar, fatores potencialmente danosos e tipos de lesões pulmonares

Adaptado de Baraldi (2007) (37)

A prematuridade é o mais forte preditor de DBP, sendo o risco diretamente proporcional à idade gestacional. A incidência geral de DBP em RN com IG de 23 semanas é cerca de 78%, dos quais 58 % desenvolveram DBP grave, enquanto a incidência geral de um RN com IG de 28 semanas é de apenas 23%, dos quais apenas 8% desenvolveram DBP grave, demonstrando a relação desta doença com o desenvolvimento pulmonar (2). Além da imaturidade estrutural e funcional em função do nascimento prematuro, a exposição às intervenções necessárias ao cuidado, como a suplementação de oxigênio e a VM resulta em lesão pulmonar que pode interromper ainda mais o desenvolvimento pulmonar devido às respostas reparadoras prejudicadas.

Os principais fatores pós-natais englobam estresse oxidativo e hiperóxia, VM, sepse neonatal, persistência do canal arterial (PCA) e o estado nutricional. Os RNPT estão sob alto risco de desenvolver estresse oxidativo devido à imaturidade das suas defesas antioxidantes e susceptibilidade aumentada à inflamação e infecção (38). O estresse oxidativo leva à interrupção do desenvolvimento pulmonar por mecanismos

que envolvem a interrupção da liberação do fator de crescimento, montagem da matriz extracelular, proliferação celular, apoptose e vasculogênese (39).

Os estudos indicam que a sepse neonatal aumenta a incidência de DBP (40,41). A sepse interrompe o desenvolvimento pulmonar e contribui para o aparecimento da DBP por mecanismos que envolvem inflamação, estresse oxidativo e lesão endotelial (42).

A patogênese da lesão pulmonar induzida pela ventilação é complexa e os principais determinantes são o barotrauma, o volutrauma, o atelectrauma e o biotrauma. A lesão pulmonar induzida pela ventilação resulta em uma cascata inflamatória que perturba as vias de sinalização envolvidas no desenvolvimento e reparo pulmonar e contribui para o desenvolvimento da DBP (43).

As estratégias para diminuir a lesão pulmonar induzida pela ventilação e facilitar o crescimento e reparo do pulmão, incluem evitar volume corrente excessivo, fornecer PEEP adequada para evitar o atelectrauma, minimizar a administração excessiva de oxigênio, prevenir infecção nosocomial e fornecer uma nutrição adequada (44).

Estudos recentes têm relatado a importância da nutrição no desenvolvimento pulmonar e na prevenção da DBP. Wemhöner et al. (2011) demonstraram que RN diagnosticados posteriormente com DBP receberam menor oferta proteica e energética nos primeiros 14 dias de vida, quando comparados aos que não desenvolveram DBP (21). Gianni et al. (2014) relataram os resultados de um estudo de intervenção nutricional, no qual RN com DBP receberam maior aporte proteico e calórico, comparando o crescimento deste grupo de crianças com uma coorte histórica semelhante com menor oferta de nutrientes. Estes autores encontraram maior ganho de peso e maior velocidade de crescimento no grupo de RN que recebeu a intervenção (22).

Um estudo de caso controle realizado na Austrália analisando dados de RN com IG < 28 semanas e nascidos entre janeiro de 2011 e dezembro de 2013, observaram que necessidade de suporte ventilatório aos 28 dias de vida e oferta calórica na quarta semana de vida foram preditores do desenvolvimento de DBP. A necessidade de suporte ventilatório invasivo aos 28 dias de vida aumentou as chances de DBP (OR=16,5 (IC

95%:3,0-89,2; $p < 0,005$) e a ingesta calórica média na 4ª semana de vida diminuiu as chances de DBP (OR= 0,89, IC 95%: 0,82-0,89; $p < 0,005$) (45). E um estudo de coorte mais recente, mostrou que um aumento de 10 kcal/kg/dia no consumo de energia entre a segunda e a quarta semanas pós-natal foi associado a uma redução de 9% do risco de DBP e 6% de qualquer grau de retinopatia da prematuridade (46).

Milanesi et al. (2021), avaliaram uma coorte de RN com IG < 32 semanas nascidos entre dezembro de 2015 e setembro de 2019 no IFF, e foram avaliados 78 RN (16 com DBP e 62 sem DBP). O objetivo era avaliar a associação entre a ingestão média de líquidos, calorias e proteínas durante as primeiras 4 semanas de vida e o desenvolvimento de DBP. Não encontraram essa associação, mas observaram diferenças nos escores Z das medidas antropométricas e na ingestão hídrica e calórica. Os escores Z de peso de ambos os grupos de RN mostraram uma diminuição semelhante durante as primeiras 4 semanas de vida, mas na idade de termo, o escores Z de peso dos RNPT com DBP continuaram a diminuir, enquanto os RNPT sem DBP iniciaram recuperação, apesar de não haver significância estatística entre os grupos. Os autores observaram que as quantidades de proteína recebidas por todos os RNPT foram semelhantes durante as primeiras 4 semanas de vida, porém os RN com DBP receberam menor taxa hídrica nas terceira e quarta semanas de vida e de lipídeos na terceira semana, refletindo em taxas calóricas significativamente menores, com baixa razão caloria/proteína até o final da quarta semana (47). Os RN com DBP necessitam de suporte nutricional para o desenvolvimento pulmonar e minimizar as lesões pulmonares, e é conhecido que é necessário complementar de 30 a 40 cal/g de proteína administrada para incorporar a proteína para o crescimento celular, e não apenas para oxidação e produção de energia (22,48).

Em relação aos fatores pré-natais que contribuem para o desenvolvimento de DBP, os principais são: a susceptibilidade genética, a restrição do crescimento intrauterino (RCIU), a corioamnionite e as desordens maternas hipertensivas.

Evidências emergentes de estudos com gêmeos sugerem que a DBP tem um forte componente genético (49). A incidência de DBP moderada a grave é significativamente maior em gêmeos idênticos quando comparada a gêmeos não

idênticos, enquanto a incidência de DBP leve é semelhante em ambos os grupos (50,51). Estes estudos indicam que a suscetibilidade genética pode desempenhar um papel importante na patogênese da doença moderada a grave. Por outro lado, um estudo de base populacional não conseguiu associar quaisquer locos genômicos com DBP moderada a grave (52). Essas controvérsias sugerem que a DBP é uma doença heterogênea que resulta de múltiplos genes em associação com outros fatores.

A contribuição da corioamnionite para o desenvolvimento da DBP, permanece controverso porque os estudos falharam consistentemente em demonstrar uma associação entre corioamnionite e DBP (53–55). Um dos principais fatores para essa inconsistência é a não adoção de diagnóstico uniforme. Verificou-se que a corioamnionite clinicamente diagnosticada correlaciona-se mal com os achados patológicos da corioamnionite, o padrão ouro para diagnosticá-la. Portanto, estudos que incluíram pacientes com diagnóstico clínico podem não refletir uma verdadeira associação entre corioamnionite e DBP (56). Além disso, outros estudos mostraram que a inflamação intrauterina não é o fator de risco independente para DBP, mas são as consequências a ela associadas, como a sepse neonatal, que aumentam as chances de desenvolver DBP (40,57).

No que diz respeito à doença hipertensiva da gestação, postula-se que um desequilíbrio entre mediadores pró e antiangiogênicos favorecem a diminuição da angiogênese interrompendo o desenvolvimento pulmonar (44). Estudo recente avaliando biomarcadores no sangue de cordão umbilical de mães com perfusão vascular placentária reduzida, visto em pacientes com nascimentos complicados por pré-eclâmpsia e RCIU, observou que o fator de crescimento placentário (PIGF), o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) e o fator de crescimento endotelial vascular A estavam diminuídos nestas mães com perfusão vascular placentária reduzida e em RNPT com DBP associada à hipertensão pulmonar (58). A identificação desses fatores angiogênicos no sangue de cordão de grávidas com pré-eclâmpsia e RCIU, e que variam com o grau de função placentária, poderiam ser indicadores de como a disfunção placentária afeta a angiogênese pulmonar fetal.

Um estudo em modelos experimentais de RCIU observou diminuição alveolar e vascular e disfunção de células endoteliais da artéria pulmonar in vitro, o que poderia contribuir para o aumento do risco de desfechos respiratórios adversos e DBP (59). Recentemente, um estudo de coorte populacional, que incluiu 2.697 RN com IG < 32 semanas, mostrou que a incidência de DBP moderada a grave estava fortemente associada à RCIU e transtornos hipertensivos da gestação com RCIU, mas não com a doença hipertensiva da gestação isolada. A RCIU foi o mais forte preditor de DBP (60). Observação semelhante foi feita por Bose et al. (2009) (61), em que a DBP foi associada positivamente com pré-eclâmpsia e RCIU, mas não com a pré-eclâmpsia materna isolada. Esses estudos indicam que, na ausência de RCIU, a hipertensão materna pode não ser um fator de risco para o desenvolvimento de DBP.

Uma revisão sistemática recentemente publicada explorou a associação entre o endótipo (um subtipo de uma condição de saúde, que é definida por um mecanismo funcional ou patobiológico distinto) de disfunção placentária e DBP. Os dados dessa metanálise corroboram os achados de estudos anteriores, onde apenas a doença hipertensiva da gestação associada a classificação de pequeno para idade gestacional (PIG)/RCIU foi associada ao risco de desenvolver DBP. Entretanto um achado interessante dessa meta-análise, é que só foi observada associação significativa com DBP definida pela necessidade de oxigênio às 36 semanas de idade corrigida. A meta-análise não mostrou associação significativa entre presença de doença hipertensiva da gestação ou PIG/RCIU e o risco de desenvolver DBP, definida pela necessidade de oxigênio aos 28 dias de vida (62).

A fisiopatologia da DBP mudou significativamente nas duas últimas décadas. A nova e atual DBP é caracterizada pela simplificação vascular alveolar e pulmonar, com anormalidades persistentes nas trocas gasosas, na função das vias aéreas, na mecânica do sistema respiratório e nos volumes pulmonares (20,63). Portanto, os RNPT com DBP podem apresentar manifestações clínicas ou fenótipos variados, incluindo doença do parênquima pulmonar, doença vascular pulmonar e doença das vias aéreas. No entanto, a maioria destes recém-nascidos apresentam substancial sobreposição desses três fenótipos.

2. Gasto energético

Energia é necessária para crescimento e manutenção do corpo, e esta é obtida pela oxidação dos nutrientes contidos nos alimentos ingeridos. A energia química potencial contida nas ligações C-H dos carboidratos, lipídios e proteínas é liberada por oxidação desses substratos dentro das células, numa série de passos bioquímicos que ocorrem no citosol e nas mitocôndrias, conhecidos como metabolismo intermediário (64).

Segundo a Academia Americana de Pediatria (AAP) (65), o suporte nutricional ideal para o RN deve conter nutrientes em quantidade e qualidade que permita reposição das perdas e proporcione crescimento adequado. Fatores como metabolismo basal, atividade física, termorregulação, efeito térmico dos alimentos, crescimento e excreção devem ser levados em consideração ao se prescrever as necessidades energéticas.

Tabela 2 - Estimativa de Requerimento Energético dos Recém-Nascidos com Baixo Peso ao Nascer *

Energia	Média Estimada, kcal/kg/dia
Gasto energético	40-60
Taxa metabólica de repouso	40-50 †
Atividade	0-5 †
Termorregulação	0-5 †
Síntese	15 ‡
Energia Armazenada	20-30 ‡
Energia Excretada	15
Ingestão calórica	90-120

* Adaptado do Comitê de Nutrição de Recém-Nascidos Pré-Termo, ESPGAN (66)

† Energia de Manutenção

‡ Energia para o crescimento

O gasto energético basal é responsável por manter as funções corpóreas normais e a homeostase (circulação, respiração, temperatura corporal, energia consumida pelo sistema nervoso central) em condições controladas e padronizadas. Além do controle da temperatura, do repouso corporal e mental do indivíduo e ausência de atividade física vigorosa nas últimas 12 horas, a necessidade do jejum de 12 horas dificulta a

avaliação do gasto energético basal na prática clínica (67), principalmente em RN que necessitam ser alimentados a cada duas ou três horas. Já o gasto energético de repouso (GER) corresponde ao gasto energético nas mesmas condições do gasto energético basal, porém pode ser medido após refeição ou atividade normal. Em RN e lactentes, o GER se assemelha ao gasto energético basal (68). O gasto energético de RN a termo e pré-termos é influenciado pela maturidade, crescimento, ingesta calórica, atividade física, medicamentos e várias doenças (28,69–72).

Estudos longitudinais realizados no ano de 2003 em RNPT com objetivo de avaliar o gasto energético observaram uma forte correlação do gasto energético com a ingesta calórica (69,73) . No entanto estes estudos foram pequenos e avaliaram um pequeno número de RN. J Bauer et al. em 2009 estudaram 197 RN adequados para idade gestacional (AIG) divididos em 4 grupos de acordo com a IG: 75 com IG 26-28 semanas, 49 com IG 29-32 semanas, 59 com IG 33-35 semanas e 14 com IG 38-40 semanas. Todos os RN respiravam espontaneamente, não apresentavam malformações congênitas, sepse, comprometimento pulmonar ou circulatório e não estavam recebendo suplemento de oxigênio durante todo o período do estudo (74). O objetivo dos autores foi mensurar o GER e seus principais componentes longitudinalmente durante as primeiras semanas de vida e quantificar seus determinantes significativos. Observaram um aumento do GER ao longo das semanas de vida em todos os grupos. Nos RNPT extremos o GER aumentou 2,4 vezes na 5ª semana e nos RN com IG 29-32 semanas observaram um aumento de 77% do GER da 1ª para a 5ª semana. Nos pré-termos com IG 33-35 semanas e nos RN a termo o aumento do GER foi de 60 e 47%, respectivamente, da 1ª para 4ª semana. Encontrou uma forte correlação do GER com a ingesta calórica ($r^2 = 0,606$, $p < 0,0001$), a idade pós-natal ($r^2 = 0,727$, $p < 0,001$) e o ganho de peso ($r^2 = 0,338$, $p < 0,0001$).

A associação do gasto energético com o tipo de alimentação também é interesse de estudo. Putet et al (1984) avaliaram o gasto energético por calorimetria indireta e oxidação de proteínas em recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP) de acordo com o tipo de alimentação recebida às 36 semanas de IGC. Observaram que os RN alimentados com leite humano apresentaram menor GER em comparação aos alimentados por fórmula ($51,5 \pm 2,9$ kcal/kg/dia vs. $63,3 \pm 4,5$ kcal/kg/dia

respectivamente, $p < 0,005$). Entretanto, também observaram uma diferença significativa na ingestão nutricional (energia $109 \pm 11,1$ kcal/kg/dia e proteína $2,36 \pm 0,03$ g/kg/dia em RN com leite humano vs. energia $129,8$ kcal/kg/dia e proteína $3,13 \pm 0,1$ g/kg/dia em uso de fórmula, $p < 0,005$ e $p < 0,01$, respectivamente) e na taxa e oxidação de proteínas ($0,51 \pm 0,1$ g/kg/dia em leite humano vs. $0,76 \pm 0,2$ g/kg/dia em fórmula, $p < 0,05$). Os autores concluíram que é possível que o menor GER e a menor oxidação de proteína no leite humano possa ser consequência da ingestão insuficiente de energia e proteína para atender às necessidades nutricionais de RNPT (75).

Soares et al (2019) em ensaio clínico randomizado observaram um GER significativamente maior com uso de fórmula em comparação a oferta de leite humano de doadora ($69,4 \pm 8,3$ kcal/kg/dia vs $63 \pm 9,6 \pm 8,3$ kcal/kg/dia, respectivamente, $p = 0,02$). Entretanto, o principal resultado desses autores foi a razão entre o GER e a densidade calórica dos dois tipos de leites (gasto energético diário em kcal/kg dividido pelo valor calórico medido no leite em kcal/100 ml). Encontraram uma razão entre o gasto de energia e a densidade calórica de leite humano fortificado significativamente maior do que o da fórmula (1,04 versus 0,81). Avaliando um subgrupo de RN do estudo que receberam leite humano de doadora fortificado com > 60 kcal/100 ml, nenhuma diferença estatística foi encontrada entre o tipo de leite e o gasto energético ajustado, indicando que o leite fortificado com maior teor calórico/proteico pode influenciar o gasto metabólico. Neste subgrupo que recebeu leite humano de doadora mais calórico, a razão do gasto de energia e a densidade calórica do leite foi 0,85 demonstrando que quando o conteúdo calórico do leite aumenta, o gasto energético ajustado diminui. Portanto, aproximadamente 15% das calorias ingeridas podem ser usadas para outros gastos (crescimento, atividade física, regulação térmica, perdas) além do GER (76).

Perrone et al (2021) avaliaram 50 RNMBP para verificar se o gasto energético e a composição corporal poderiam ser influenciados pelo modo de alimentação. Os autores não observaram diferença estatisticamente significativa no GER na IGC de termo ao comparar os RN alimentados com leite materno e fórmula ($59,69 \pm 9,8$ kcal/kg/dia vs. $59,27 \pm 13,15$ kcal/kg/dia, respectivamente), e a ingestão nutricional em ambos os grupos foi igual. Portanto, não houve nenhum confundimento por influência de ingestão nutricional inadequada (77).

No que diz respeito ao uso de medicamentos e alteração do gasto energético, a administração de metilxantinas é uma preocupação visto que é uma das medicações mais frequentemente prescritas na UTIN e seu uso em adultos e em experimentos em animais tem sido proposto com objetivo de manutenção e promoção da perda de peso por aumento do gasto metabólico (78,79) .

J Bauer et al. (2001) estudaram o efeito da cafeína no gasto energético e avaliaram RN com IG 28-33 semanas respirando espontaneamente e recebendo cafeína devido à apneia idiopática grave. Comparando 9 RN em uso de cafeína com controles pareados por peso e IG sem uso de cafeína, os autores observaram um aumento significativo do gasto energético 48 h após terapia com cafeína em relação aos níveis pré-tratamento e ao grupo controle. Além disso, observaram que o gasto energético permaneceu acima dos níveis do grupo controle durante as 4 semanas de tratamento (70). K Bauer et al. (2003) avaliando gasto metabólico em RNPT com IG < 30 semanas observaram um aumento de 19 % no GER em RN recebendo cafeína no longo prazo em relação aos RN sem uso de cafeína (69).

O processo de adaptação pós-natal e as doenças infecciosas e respiratórias podem acarretar uma considerável variabilidade do gasto energético. O aumento do gasto energético em RN com doença pulmonar crônica pode ser decorrente de aumento do trabalho respiratório, do aumento da frequência cardíaca, da hipóxia, inflamação e reparo tissular (23,24). O GER pode estar marcadamente aumentado em RNPT já durante a fase aguda da doença respiratória, isto é, na primeira semana de vida após o nascimento e aumenta com o grau de doença respiratória (25,26).

J Bauer et al. (2003) avaliaram o gasto energético de 16 recém-nascidos AIG, com idade gestacional entre 28 e 33 semanas, considerados com risco de desenvolverem doença pulmonar crônica (DPC), entre 2ª e a 5ª semanas de vida. Todos tinham histórico de Doença de Membrana Hialina (DMH) e de assistência respiratória, e estavam respirando espontaneamente ao serem incluídos no estudo. Dentro deste grupo, 8 RN foram diagnosticados como DPC leve baseado na necessidade de suplementação de oxigênio e características radiológicas com 28 dias de vida, e foram pareados com outros 8 sem DPC. Os autores observaram que os valores médios de VO₂ e VCO₂ foram

significativamente maiores no grupo com DPC em comparação com o grupo controle durante o período inteiro do estudo. Os valores de gasto energético aumentaram em ambos os grupos da terceira para quinta semana. No grupo controle os gastos energéticos foram 48 ± 10 kcal/kg/dia e 70 ± 12 kcal/kg/dia na terceira e quinta semana, respectivamente. Entretanto no grupo com DPC, os gastos energéticos foram maiores, sendo 80 ± 10 kcal/kg/dia na terceira semana e 102 ± 12 kcal/kg/dia na quinta semana. Encontraram, ainda, aumento significativo da necessidade de oxigênio na segunda semana de vida nos RN com DPC (28).

Os RNPT estão expostos a muitas condições que levam à considerável variabilidade do gasto energético, portanto a quantificação das necessidades de energia pode facilitar a promoção de uma nutrição mais adequada para prover crescimento e composição corporal similar àquela de fetos normais dentro do útero da mesma idade gestacional.

3. Calorimetria Indireta

A calorimetria indireta é um método não invasivo que mede a produção de energia a partir das trocas gasosas do organismo com o meio ambiente. Baseia-se em três princípios: 1- não existe reserva apreciável de oxigênio no organismo, 2- o oxigênio consumido reflete a oxidação de nutrientes, 3- toda energia química é proveniente da oxidação de carboidratos, gorduras e proteínas(13) .

A denominação indireta revela que a produção de energia é calculada a partir dos equivalentes calóricos do oxigênio consumido e do gás carbônico produzido (80). Admitindo-se que todo o oxigênio consumido é utilizado para oxidar os substratos energéticos e que todo o gás carbônico produzido é eliminado pela respiração, é possível calcular a quantidade de energia produzida. Essa “produção de energia” significa a conversão da energia química armazenada nos nutrientes em energia química armazenada no ATP mais a energia dissipada como calor durante o processo de oxidação (81).

A quantidade de energia produzida, o volume de oxigênio consumido (VO_2) e o volume de gás carbônico produzido (VCO_2) por grama de substrato metabólico oxidado no organismo foram determinadas experimentalmente por alguns pesquisadores

(82,83). A relação entre o VCO₂ e o VO₂ é referida como quociente respiratório (QR) e pode ser empregada para conhecer o tipo de substrato que está sendo oxidado pelo indivíduo em estudo (tabela 3).

Na condição de repouso, o QR varia entre 0,7 e 1, onde o valor de 1 reflete uma utilização prevalente de carboidratos como fonte de energia, enquanto um valor de 0,7 está associado ao uso prevalente de lipídios e um valor de 0,8 a 0,9 reflete oxidação dos 3 macronutrientes (84).

Tabela 3 — Equivalentes calóricos obtidos pela oxidação dos substratos in vivo*

Substrato	CO ₂ produzido por grama de substrato L/g	O ₂ consumido por grama de substrato L/g	QR	Calor produzido por grama de substrato kcal/g	Calor produzido por litro de O ₂ consumido kcal/L
Glicogênio	0,829	0,829	1,00	4,18	5,05
Sacarose	0,786	0,786	1,00	3,96	5,04
Glicose	0,746	0,746	1,00	3,74	5,01
Lipídio	1,427	2,019	0,70	9,46	4,69
Proteína	0,774	0,966	0,80	4,32	4,48

*Baseado em Houssay et al. (1969) (77), Simonson e DeFronzo, 1990 (81).

Conhecendo os valores de VO₂ e o gás carbônico produzido, a produção de energia (GER) pode ser calculada pela fórmula de Weir:

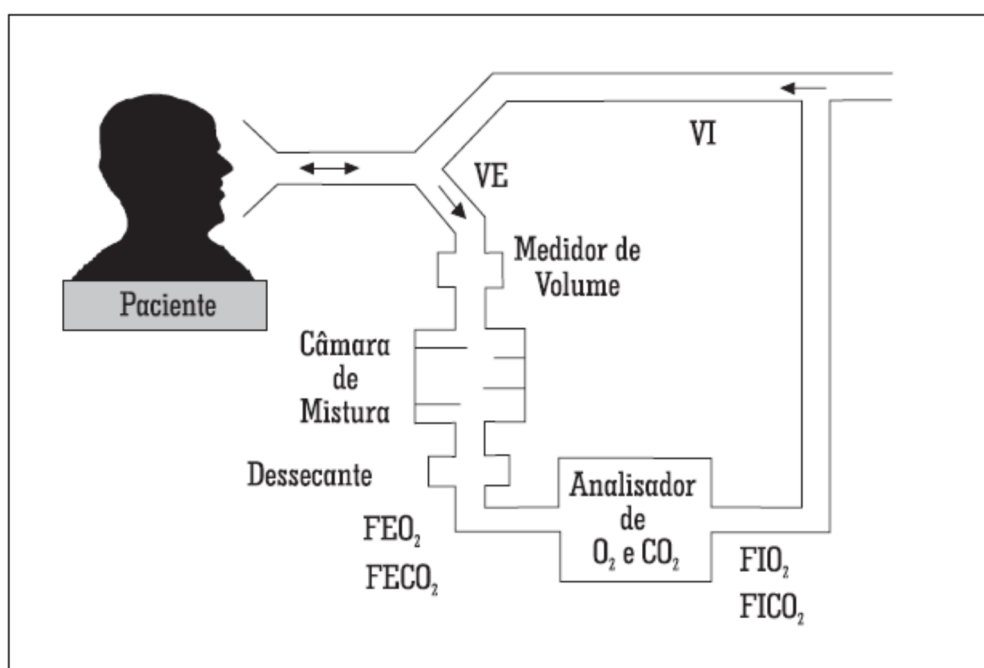
$$\text{GER: } [3,9 \times (\text{VO}_2) + 1,1 (\text{VCO}_2)] \times 1,44 - 2,17 \text{ (nitrogênio urinário)}$$

Weir mostrou que assumindo a excreção de nitrogênio como zero, o efeito da oxidação da proteína é desprezível. Assim o gasto energético pode ser estimado a partir do consumo de oxigênio e da produção de gás carbônico (85) .

Na prática atual da calorimetria indireta, os instrumentos utilizados para a captação dos gases inspirados e expirados já estimam VO₂, VCO₂ a partir de fórmulas matemáticas utilizando concentrações de oxigênio e gás carbônico no ar inspirado (FIO₂, FICO₂) e expirado (FEO₂ e FECO₂) e o volume minuto inspiratório (VI) e expiratório (VE) e o GER pela fórmula de Weir.

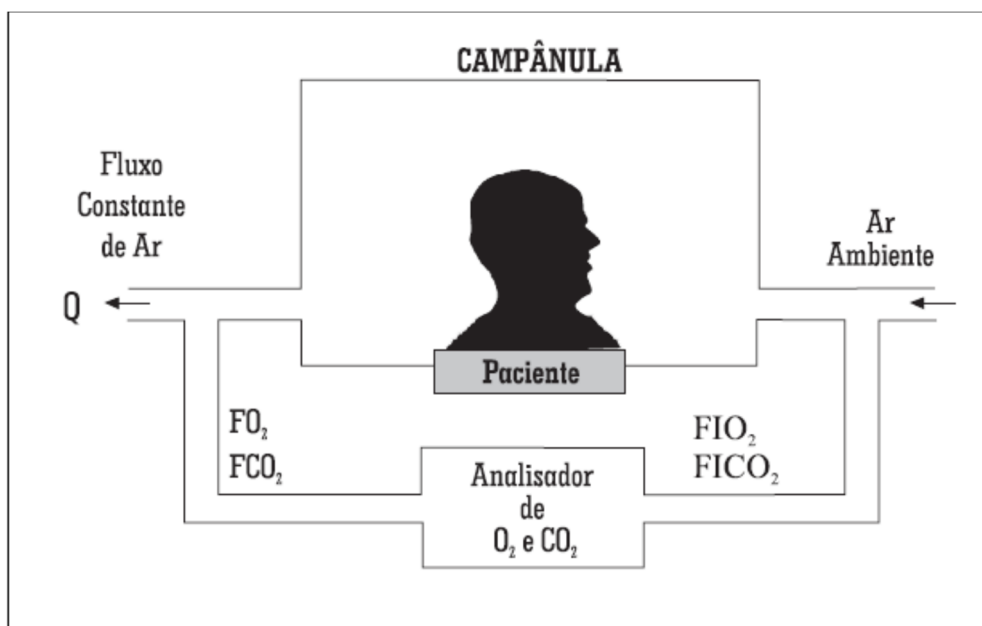
Os equipamentos de calorimetria indireta podem ser classificados como de circuito fechado e circuito aberto (80). Nos equipamentos de circuito fechado o VO_2 e o VCO_2 são medidos por alterações no volume dentro de um reservatório fechado contendo oxigênio. Esses aparelhos são considerados o padrão ouro, mas atualmente não são muito utilizados. Nos aparelhos de circuito aberto ambos os extremos do sistema se comunicam com o ambiente. O ar inspirado e o expirado são separados por um sistema de válvulas unidirecionais. A análise dos gases é feita por um computador (80).

Figura 2 – Diagrama de calorímetro indireto de circuito fechado



FIO_2 = Fração de oxigênio no ar inspirado; $FICO_2$ = Fração de gás carbônico no ar inspirado; FEO_2 = Fração de oxigênio no ar expirado; $FECO_2$ = Fração de gás carbônico no ar expirado; VI = Volume minuto inspiratório; VE = Volume minuto expiratório. Adaptado de Diener (1997) (80).

Figura 3 - Diagrama de calorímetro indireto de circuito aberto



FIO₂ = Fração de oxigênio no ar inspirado; FICO₂ = Fração de gás carbônico no ar inspirado; FEO₂ = Fração de oxigênio no ar expirado; FECO₂ = Fração de gás carbônico no ar expirado; Q = Fluxo total de ar. Adaptado de Diener (1997) (80).

O Deltatrac II Metabolic Monitor, que foi utilizado neste estudo, é um desses instrumentos para uso na prática clínica. Trata-se de um aparelho portátil de calorimetria indireta, que usa o princípio de circuito aberto e um gerador de fluxo contínuo. Apesar deste aparelho ter sido retirado do mercado nacional e internacional e não ser mais produzido, foi o mais utilizado em estudos de validação do aparelho, da técnica em pacientes saudáveis e na presença de complicações clínicas, em todas as faixas etárias (86–88) e em estudos do cálculo do gasto energético no período neonatal (69,73).

4. Crescimento e composição corporal em pré-termos

O crescimento é um indicador global de bem-estar desde a vida fetal e por todo o período da infância e adolescência, especialmente em RNPT. Embora seja recomendado que o crescimento pós-natal de RNPT seja semelhante ao que ocorre no útero materno, tanto na velocidade de crescimento como na composição corporal (65), a restrição de crescimento extrauterino (RCEU) continua sendo uma realidade mundial. Estudos recentes realizados nos Estados Unidos, na Europa e na China mostraram uma prevalência de RCEU em RN de muito baixo peso ao nascer entre 50-70% (89–91).

A fim de evitar tal desfecho, na última década os protocolos nutricionais têm objetivado uma nutrição enteral e parenteral precoce, o uso do leite materno ou o uso

de leite humano como alimentação de escolha, a fortificação do leite humano e um elevado aporte proteico-calórico. E ainda implementação de práticas nutricionais com monitoramento do crescimento e da ingestão nutricional, progressão sistematizada da dieta enteral com uma rotina uniformizada de suspensão da dieta quando necessária, com objetivo de melhorar a qualidade do cuidado nutricional e conseqüentemente crescimento adequado (92,93) .

Estudos demonstram que o tipo de alimentação e a quantidade de macronutrientes podem influenciar o crescimento e a composição corporal dos RN. A composição corporal difere entre lactentes amamentados e alimentados com fórmula. Uma revisão sistemática e metanálise demonstrou que lactentes nascidos a termo alimentados com fórmula apresentam maior MLG aos 3-4 meses, aos 8-9 meses e aos 12 meses quando comparados aos lactentes amamentados. Já a MG é menor em lactentes alimentados com fórmula aos 3-4 meses e aos 6 meses que em lactentes amamentados. No entanto, aos 12 meses de idade lactentes alimentados com fórmula apresentam maior MG comparados aos lactentes amamentados (94). Uma revisão sistemática e metanálise mais recente avaliando composição corporal em RNPT comparando uso de fórmula e leite materno encontrou MLG e percentual de MG maiores em RN alimentados com fórmula em comparação aos amamentados às 36 semanas de idade corrigida. Porém aos 3 meses, 6 meses e 12 meses de IGC, não observaram diferenças significativas na MG, MLG e percentual de MG entre os dois grupos (95).

O teor de proteínas do leite humano diminui significativamente após 1-2 semanas de lactação, passando de 2,5g/dl para 1-1,5g/dl, tornando-se mais rico em gordura e com menor teor de proteínas (96,97). Bebês alimentados com fórmula recebem quantidades maiores e mais constante de proteína em todo o primeiro ano de vida.

Em um estudo controlado randomizado de RN com IG < 32 semanas e peso de nascimento (PN) < 1500g, alimentados com fórmula pré-termo padrão fornecendo 3,7, 4,2 ou 4,7 g/kg/dia de proteína por um período de 4 semanas, observou-se que os dois grupos alimentados com as fórmulas com maior teor de proteína apresentaram maior

ganho de peso, devido ao maior aumento da MLG. Os RN alimentados com uma dieta rica em proteínas também apresentaram maior perímetro cefálico em comparação com o controle (98).

Por outro lado, estudo com oferta de dietas com quantidades de energia não proteica não observou aumento na MLG. Um estudo controlado randomizado comparou RN com IG menor que 31 semanas e peso menor que 1500g ao nascimento alimentados com dietas com maior teor calórico fornecido pela suplementação de gordura ou carboidrato com um grupo controle semelhante alimentado com fórmula pré-termo padrão. Os RN alimentados com fórmulas suplementadas com energia não proteica apresentaram maior ganho de peso devido a aumento da MG em comparação com os controles, sem aumento no comprimento e no perímetro cefálico (PC) (99). Esses estudos demonstram a importância da composição nutricional para que ocorra velocidade de crescimento e composição corporal apropriadas em RNPT.

Mais recentemente Perrone et al (2021) avaliaram a associação entre o tipo de alimentação e o metabolismo energético e a composição corporal em RNMP estáveis na IGC de termo. Observaram que RN alimentados com leite humano, comparados aos alimentados com fórmula, apresentaram MLG significativamente maior ($2,05 \pm 0,26$ kg vs. $1,82 \pm 0,35$ kg, respectivamente, $p < 0,01$). Não encontraram diferença em relação ao peso na IGC de termo e a ingestão hídrica, calórica e a quantidade de macronutrientes entre os dois grupos, mas observaram menor taxa de oxidação de proteína nos RN alimentados com leite humano em relação aos alimentados com fórmula ($1,7 \pm 0,92$ g/kg/dia vs. $2,8 \pm 1,65$ g/kg/dia, respectivamente, $p < 0,01$), sem diferença no GER. Os autores acreditam que nos RN alimentados por leite humano, o carboidrato é utilizado como fonte preferencial de energia, com relativa preservação da proteína, utilizada para anabolismo e deposição de MLG (77).

Outros fatores como o sexo, IG e PN podem influenciar o crescimento e a composição corporal. Johnson et al. realizaram um estudo de revisão sistemática e de metanálise, em que incluíram oito estudos e 733 RN. Os RNPT, com a média de IG de 30 semanas e de PN de 1.180g, apresentaram peso, comprimento e PC na IGC de termo menores que os do RN a termo. Em relação à composição corporal, os RNPT na IGC de

termo apresentam maior percentual de gordura (diferença média 3%), menor MG (diferença média 50 g) e muito menos MLG (diferença média 460 g) em comparação com os RN a termo. Portanto, apesar de tanto a MG quanto a MLG serem significativamente menores, esta diferença é bem mais acentuada em relação à massa magra do que em relação à massa de gordura (100).

Como parte de um grande estudo de coorte de nascimentos de base populacional, Hawkes et al. avaliaram a MG, a MLG e o percentual de gordura corporal de 743 RN aos 4 dias de vida e observaram aumento estatisticamente significativo do percentual de gordura corporal com aumento da IG, sendo as médias percentuais 8,9% e 11,2% às 36-37^{6/7} semanas e 41 semanas e 6 dias, respectivamente. Neste mesmo estudo, os autores observaram diferenças na composição corporal de acordo com o sexo. Os RN do sexo feminino apresentaram maior percentual de MG em relação aos RN do sexo masculino, sendo os percentuais de massa gorda 12,5% e 10% respectivamente as 41 semanas e 6 dias (101).

Demonstrou-se que baixo peso ao nascer é associado a maiores riscos para morbimortalidade em adultos, incluindo obesidade, doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e síndrome metabólica (102,103). Muitos desses dados se baseiam na associação de doenças na vida adulta com dados antropométricos, peso, comprimento e índice de massa corporal (IMC) ao nascimento (14). Entretanto, atualmente, outra preocupação é a forma como ocorre o acréscimo de tecido nos RNPT em crescimento, como se dá o aumento da adiposidade e ou a distribuição regional aberrante do tecido adiposo, conhecidos marcadores de doenças cardiovasculares (104).

Cooke et al., avaliaram a composição corporal de 149 RNPT com IG média de 31 semanas e compararam com RN de referência com mesmo peso ou IG, na alta hospitalar. Os autores observaram menor MLG e maior MG e maior massa de gordura central nos RNPT (105). Dados semelhantes foram encontrados em outro estudo avaliando a composição corporal em RN de baixo peso ao nascer. Os autores observaram que esses bebês apresentavam maior probabilidade de ter menos MLG e ainda maior concentração de MG centralizada que seus controles na idade adulta (106). Portanto, é essencial monitorar as mudanças de crescimento e composição corporal

continuamente em relação a diferentes intervenções nutricionais, porque o padrão de crescimento e a composição corporal parecem ter um efeito a longo prazo nos resultados de saúde.

A RCEU e as diferenças na composição corporal de RNPT são provavelmente multifatoriais. A nutrição do RN no útero, a adaptação à vida extrauterina no ambiente adverso da UTIN, manter sua própria termorregulação, equilíbrio de fluidos e déficits nutricionais ao nascimento, a capacidade do intestino prematuro absorver e processar os nutrientes e as morbidades inerentes à prematuridade dificultam alcançar um crescimento padrão, não apenas em termos de quantidade, mas também de qualidade, como é recomendado pela AAP (65).

Estudos realizados em RNPT com DBP avaliando a composição corporal por pregas cutâneas (32) e bioimpedância (11) observaram uma menor MLG nesta população. As medidas de pregas cutâneas e bioimpedância, apesar de terem amplo uso na avaliação da composição corporal de RN, apresentam limitações que impactam na precisão das medidas. Estudo mais recente analisando crescimento e composição corporal, por meio da pletismografia por deslocamento de ar, de RNPT com IG < 32 semanas com DBP e comparando com seus controles, não observaram diferenças estatisticamente significativas em relação às medidas antropométricas e à composição corporal com um mês de IGC entre os grupos (12). Os autores acreditam que não foram observadas diferenças no crescimento e na composição corporal entre os grupos de risco e controle devido a mudanças ocorridas na abordagem nutricional dos RN entre as épocas dos estudos, garantindo melhor nutrição dos RN. Entretanto o método de avaliação da composição corporal talvez, também pudesse justificar as diferenças entre os estudos.

Há diversas técnicas disponíveis para avaliação da composição corporal por métodos indiretos, tais como indicadores antropométricos e dobras cutâneas, medidas de volume hídrico corporal pelo método de bioimpedância, absorciometria por dupla emissão de raio x (DEXA – dual X-ray absorptiometry) e pletismografia por deslocamento de ar. Cada uma delas foi validada como uma maneira precisa de determinar a composição corporal neonatal, embora nenhuma foi comprovada como uma forma

mais precisa de avaliação (14). Ter vários métodos de análise pode dificultar a comparação dos dados e fornecer resultados variados. Deve-se ter cuidado ao comparar dados coletados por métodos diferentes, pois todas são medidas indiretas da composição corporal e baseiam-se em suposições usando cálculos de densidade, deslocamento do ar, distribuição da água corporal e densidade óssea de RNPT (100) .

5. Avaliação da composição corporal por pletismografia por deslocamento de ar

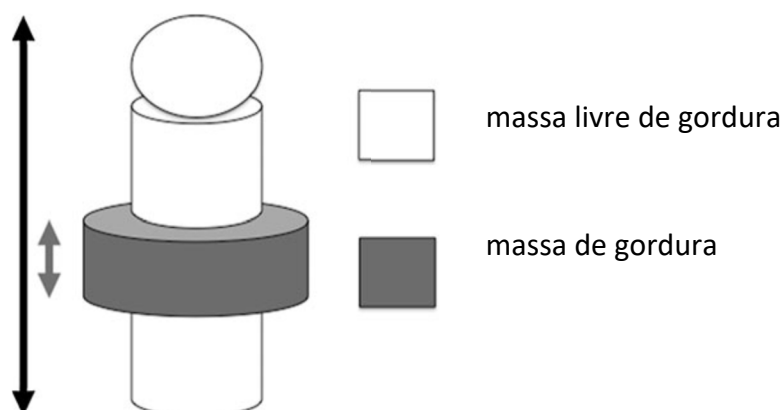
A avaliação da composição corporal fornece dados quantitativos dos principais componentes estruturais do corpo humano que compõem a massa corporal total, sendo os ossos, músculos e gordura seus maiores componentes. A diferença entre a quantidade desses tecidos é responsável pelas variações na massa corporal dos indivíduos de acordo com o gênero e as faixas etárias (107).

O método considerado padrão ouro segue o modelo de quatro componentes da composição corporal, baseado na divisão do corpo em gordura, água, proteína e minerais (17).

O modelo de quatro componentes utiliza várias técnicas: escala eletrônica para a avaliação da massa corporal; diluição com isótopo para a avaliação da água corporal total; DEXA para a avaliação do conteúdo mineral ósseo; e a pletismografia por deslocamento de ar para a detecção do volume corporal. Essa avaliação é longa, o que limita seu uso para medidas seriadas na neonatologia (17).

O modelo mais simples de composição corporal divide a massa corporal em dois componentes, a MLG (água corporal total; proteína; massa mineral óssea e um componente residual de minerais e glicogênio) e a MG. A figura 4 ilustra o modelo de dois componentes da composição corporal usando um modelo de cilindro, no qual cada uma das massas é retratada como um cilindro com um determinado comprimento. A MG é o cilindro externo menor, porque a maior parte (embora não todo) do tecido adiposo é distribuído por via subcutânea e o cilindro central compreende a MLG. O ajuste do comprimento do cilindro permite essencialmente comparar volume relativo de tecido, equivalente a massas relativas de tecido. Portanto, essa abordagem é análoga ao IMC, cada um dos quais ajusta o peso para comprimento (108).

Figura 4 – Representação do corpo como modelo de dois cilindros complementares



Adaptado de Wells (2012) (101)

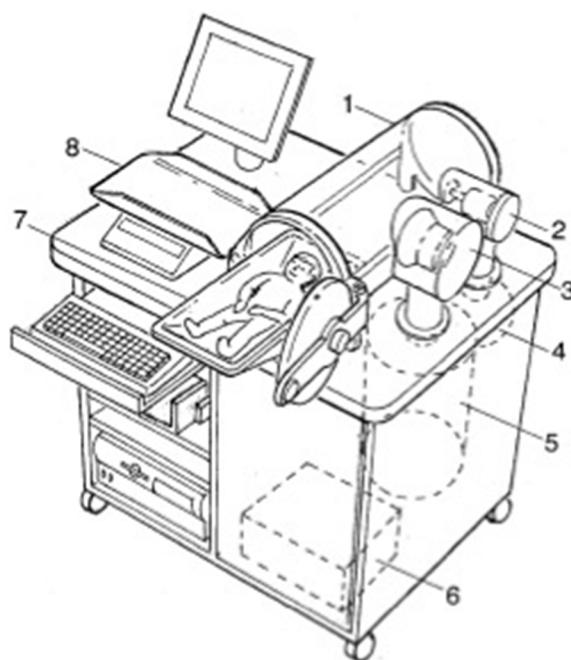
A primeira consideração na escolha do método de avaliação é determinar quais elementos da composição corporal são importantes para pesquisa. O modelo clássico de dois componentes é suficiente para avaliação da adiposidade total na infância (17).

Seguindo o modelo de dois componentes, o desenvolvimento do pletismógrafo com deslocamento de ar (PEA POD Infant Body Composition System, Life Measurement, Inc., Concord, CA – Figura 5) possibilitou estimar a composição corporal por meio de sua densidade. A pletismografia por deslocamento de ar é uma técnica não invasiva, de fácil realização, curta duração e considerada ideal na avaliação seriada em RNPT. Atualmente, é considerada um método de escolha para avaliação da composição corporal em crianças (18). Além de ser um método rápido e que não envolve radiação, fornece informações precisas quanto à mensuração da gordura corporal e tem se mostrado superior à DEXA em estudos comparativos (109). No entanto, essa tecnologia ainda é utilizada apenas como pesquisa devido ao seu custo elevado, além de não ser portátil e requerer manutenção especializada.

A pletismografia utiliza os princípios de Arquimedes de densitometria corporal, em que a densidade corporal (DC) é igual à relação da massa (MC) e do volume corporal (VC). A massa é aferida pelo peso por meio da escala eletrônica e o volume, pela pletismografia por deslocamento de ar. A pletismografia calcula o VC, por meio da lei de Boyle ($P_1V_1 = P_2V_2$), por detectar diferenças na pressão do ar entre a câmara de teste, onde a criança é colocada, e a câmara de referência. O indivíduo é colocado dentro de uma câmara de fibra de vidro acoplada a um computador, que é constituída

funcionalmente por dois compartimentos com volumes de ar conhecidos e que se conectam entre si, permitindo que o volume de ar correspondente ao volume do indivíduo se desloque da câmara de teste para a câmara de referência, e, dessa forma calcula-se a densidade corporal (110,111).

Figura 5- Pletismógrafo com deslocamento de ar: PEA POD Infant Body Composition System



Legenda: 1. câmara de teste; 2. válvula de calibração; 3. diafragma; 4. calibração de volume; 5. câmara de referência; 6. eletrônicos; 7. tabuleiro de deslizamento; 8. escala eletrônica ou balança. Adaptado de Urlando et al. (2003) (103).

A proporção de gordura corporal é estimada por meio da densidade corporal (DC) e do conhecimento da densidade de gordura de 0,9007g/ml (DG) e dos coeficientes da densidade de massa livre de gordura (DMLG) específicos para o sexo e a idade (112), de acordo com a equação:

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

5. Hipótese

Na Displasia Broncopulmonar existe aumento do gasto metabólico com consequentes modificações na composição corporal e no crescimento pondero-estatural dos RN comprometidos.

6. Material e Métodos:

1. Desenho do estudo:

Trata-se de um estudo transversal em uma coorte de RNPT em acompanhamento desde 2015 no projeto de pesquisa “Análise do Crescimento e Composição Corporal em Recém-Nascidos Pré-termos com Displasia Broncopulmonar”

2. População do estudo:

RN com IG inferior a 32 semanas nascidos entre abril de 2018 e abril de 2021, admitidos na UTIN, e acompanhados no Ambulatório de Seguimento após a alta hospitalar.

3. Critérios de inclusão:

Neste estudo foram incluídos os RN com IG inferior a 32 semanas nascidos no IFF e que tiveram a GER e a composição corporal avaliadas na idade corrigida de termo.

4. Critérios de exclusão:

Para este estudo os critérios de exclusão foram malformações congênitas, síndromes genéticas, hidropisia fetal, erros inatos do metabolismo e infecções congênitas comprovadas. RNPT em suporte ventilatório (VMI, VNI, CPAP, Hood ou cateter nasal) na IGC de termo também foram excluídos porque é difícil mensurar a GER nesses pacientes e interpretar os resultados encontrados.

5. Local do estudo:

A seleção, inclusão e o seguimento dos pacientes foram realizados exclusivamente no IFF.

6. Descrição do estudo:

Neste estudo foram avaliados o GER e a composição corporal na IGC de termo (37- 41 semanas) e o crescimento pondero-estatural ao nascimento e na IGC de termo.

A avaliação do GER foi realizada através da calorimetria indireta, a composição corporal através da pletismografia por deslocamento de ar e o crescimento através de

medidas antropométricas: peso, comprimento e PC, transformados em escores Z de acordo com a curva de Fenton (2013) (113).

Foi utilizada uma amostra de conveniência, onde foram comparados o gasto energético, a composição corporal e o crescimento pondero-estatural entre os RN que desenvolverem DBP e os que não vieram a apresentar a doença.

Neste estudo a DBP foi definida pela necessidade de oxigênio às 36 semanas de idade corrigida (36).

7. Variáveis pré e perinatais:

As variáveis pré e perinatais foram obtidas por meio de dados registrados em prontuário médico e anotadas em um formulário padronizado de coleta de informações.

As seguintes informações gestacionais foram registradas: gemelaridade na gestação atual, hipertensão arterial gestacional, tipo de parto e uso de corticoide antenatal.

As informações perinatais incluíram: IG em semanas completas (ultrassonografia até 12 semanas, data da última menstruação - DUM, exame neonatal de Ballard, nesta ordem), sexo, manobras de reanimação na sala de parto, classificação dos RN ao nascer em adequado para idade gestacional (AIG) escore Z de peso entre $\geq -1,28$ e $< 1,28$ desvios-padrões - e pequeno para idade gestacional (PIG) - escore Z $< -1,28$ desvios-padrões - utilizando a curva de Fenton (2013) (106), doença de membrana hialina (DMH), uso de surfactante; assistência ventilatória (incluindo VMI, VNI, CPAP nasal, oxyhood e cateter nasal de oxigênio), tempo de oxigênio (em horas), o uso de metilxantinas (caféina ou na sua ausência, aminofilina); sepse confirmada (hemocultura positiva); PCA e DBP (necessidade de oxigênio às 36 semanas de idade corrigida).

A terapia medicamentosa específica para a DBP recebida pelos pacientes expostos à doença também foi registrada. Foi verificado se o paciente necessitou de diuréticos, corticoides sistêmicos, corticoides inalatórios e/ou broncodilatadores durante a internação e no momento da realização do GER.

8. Avaliação nutricional:

Aporte hídrico, calórico e dos macronutrientes:

A quantidade de nutrientes recebidos durante as primeiras quatro semanas de vida do RN foi calculada utilizando a prescrição médica e o documento diário preenchido pela equipe de enfermagem (documento que indica a dieta infundida no RN diariamente). As informações sobre volume e composição da nutrição parenteral, volume e concentração de hidratação venosa com soro glicosado, além do tipo e volume de dieta enteral foram registradas num software Microsoft Excel 2010 previamente validado para população semelhante à deste estudo (114). Neste software existem abas diferentes para registro de dados de dieta prescrita e dieta administrada (de fato infundida) diariamente. Com essas informações, o instrumento eletrônico calcula os valores diários e semanais prescritos e recebidos de calorias totais e macronutrientes (proteína, lipídios e carboidratos) para cada paciente. A oferta diária é calculada por peso atual considerando seis itens: nutrição parenteral total, hidratação venosa, dieta oral, resultados diários, resultados semanais e gráficos.

A composição energética e de macronutrientes do leite humano oferecido já estão inseridas no software, foram obtidas previamente com o banco de leite humano do hospital, que realiza essas medidas por meio de espectrofotometria, através do aparelho Infrared Analysis (Milko-Scan Minor 104®, Foss, Denmark). O cálculo dos nutrientes recebidos pela dieta enteral, composta de fórmula láctea específica para RNPT, assim como do fortificante do leite humano, foi feito a partir das informações contidas no rótulo dos produtos. Pela terapia nutricional recebida foi calculada a taxa hídrica (ml/kg/dia), calórica (kcal/kg/dia), quantidade de proteína (g/kg/dia), de lipídeo (g/kg/dia) e de carboidrato (g/kg/dia) recebidos diariamente, assim como a média semanal.

O cálculo da oferta hídrica, calórica e de macronutrientes recebidos pelos RN também foi realizado nos momentos das avaliações do gasto energético e da composição corporal na IGC de termo. Foi registrado o tipo de alimentação recebida: leite humano, fórmula ou seio materno.

Indicadores da terapia nutricional:

Para avaliação da terapia nutricional consideramos as informações sobre o início de dieta enteral, do tempo para atingir a dieta plena, considerada quando o volume de dieta atinge 120 ml/kg/dia (dias) e tempo de nutrição parenteral (dias).

9. Desfechos:

Os desfechos considerados neste estudo foram o gasto energético, a composição corporal e o crescimento pondero-estatural.

O gasto energético de repouso foi calculado através do VO₂ e VCO₂ medidos pela calorimetria indireta (Deltatrak II Metabolic Monitor). O equipamento foi calibrado antes do início do estudo com o teste de queima do álcool, de acordo com especificações do fabricante. Antes de cada exame, o calorímetro foi aquecido por 30 minutos e a seguir calibrado com uma mistura conhecida de gases como 5% de dióxido de carbono (CO₂) e 95% de oxigênio (O₂).

As avaliações dos RN internados foram realizadas na UTIN. Eles foram posicionados em incubadora aquecida, em zona termoneutra e com monitorização da frequência cardíaca e saturação de oxigênio. Nos RN que receberam alta antes da IGC de termo, as avaliações foram realizadas no Laboratório de Nutrição vinculado à Unidade de Pesquisa Clínica do IFF. Esses RN foram colocados em berços dentro de uma sala silenciosa, com baixa luminosidade e temperatura ideal para manter a temperatura axilar do RN em zona termoneutra (temperatura axilar 36,5^o-37^o) (115), aferida no momento da avaliação.

Os RN foram colocados em decúbito ventral antes da realização do exame, pelo maior conforto, beneficiando o sono e induzindo menor movimentação. Para a realização do exame foi colocada uma campânula ao redor da face do RN que está respirando espontaneamente. As medições foram realizadas durante 40 minutos (88), iniciando 1 hora após a administração da dieta para minimizar os efeitos da termogênese pós-prandial.

O Deltatrak II Metabolic Monitor registra minuto a minuto VO_2 , a VCO_2 , o gasto energético e o quociente respiratório (QR). Ao final do exame são obtidos suas médias e desvios padrões.

Figura 6 – Deltatrak II Metabolic Monitor



Figura 7– Resultado impresso do exame de calorimetria indireta

MEASUREMENT RESULTS:				
	VCO_2 ml/min	VO_2 ml/min	RQ	EE kcal/24h
MEAN	8.6	9.6	0.90	70
STANDARD	1.0	1.0	0.08	10
DEVIATION	11.6 %	10.4 %	8.4 %	10.4 %
(N = 74)				
NON-PROTEIN RQ	0.92			
ENERGY SUBSTRATE UTILIZATIONS:				
	g/24h	% OF TOTAL		
CARBOHYDRATE	9	56.1		
FAT	1	14.1		
PROTEIN	3	19.3		

A composição corporal foi aferida na IGC de termo por meio da pletismografia por deslocamento de ar (PEA POD® Infant Body Composition System, COSMED USA, Inc., Concord, CA, USA), aparelho disponível no IFF, que estima a quantidade de MG e de MLG, baseado no modelo de dois compartimentos. O aparelho foi aquecido e calibrado antes de cada exame. A criança inicialmente é pesada na balança do próprio aparelho e, após o registro do peso, é inserida na câmara teste para o registro do volume. Para realização do exame a criança deve estar despida e é colocada uma touca na cabeça

para que o cabelo não interfira no registro do volume. A criança deve estar estável, respirando espontaneamente, não sendo necessária sedação medicamentosa.

Figura 8- Resultado do exame de composição corporal

TEST RESULTS	
% FAT	15.5 %
% FAT FREE MASS	84.5 %
FAT MASS	0.4141 kg
FAT FREE MASS	2.2639 kg
BODY MASS	2.6780 kg
BODY VOLUME	2.5877 L
BODY DENSITY	1.0349 kg/L

A avaliação do crescimento foi realizada através de medidas antropométricas de peso, comprimento e PC ao nascimento, e na IGC de termo. O peso de nascimento foi aferido na balança da incubadora de cada RN (FANEN® Vision Advanced 2286 ou Giraffe® Omnibed, com precisão de 4 e 10 gramas, respectivamente) e o peso da IGC de termo pelo próprio aparelho de pletismografia. O PC foi medido com uma fita inextensível, ajustada à cabeça do RN, passando posteriormente pela proeminência occipital e anteriormente pela região supraorbitária, logo acima das sobrancelhas; e o comprimento com uma régua antropométrica apropriada para medida deitada: a criança é colocada em uma superfície plana, e um avaliador posiciona a cabeça na extremidade fixa da régua enquanto o outro avaliador estende a perna e leva o calcanhar ao encontro da base móvel da régua.

As medidas antropométricas foram transformadas em escores Z, utilizando como referência a curva de Fenton (2013) (113).

10. Análise dos dados:

O banco de dados foi elaborado no programa Epi Info, versão 7 e os dados foram analisados no pacote estatístico SPSS, versão 23.0.

Análises descritivas foram realizadas para estimar frequências, identificar padrões e analisar discrepâncias de dados. As variáveis contínuas foram expressas em média (DP), e as frequências das variáveis categóricas foram expressas em porcentagens

(%). GER, VO₂, VCO₂, porcentagem e volume de MLG, porcentagem e volume de MG, medidas antropométricas e escores Z na IGC de termo foram comparados entre os RNPT com e sem DBP. A análise de variância foi usada para variáveis contínuas com distribuição normal, quando a distribuição não seguiu o padrão de normalidade, o teste utilizado foi o de Mann-Whitney. Um valor de p de 0,05 foi considerado significativo.

11. Questões éticas:

Esta pesquisa foi realizada no IFF, obedecendo à legislação vigente, bem como a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

O processo de consentimento informado foi realizado previamente à inclusão do RN no estudo. Foram obtidos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) de todas as mães ou responsáveis pelos RN incluídos no projeto “Análise do Crescimento e Composição Corporal em Recém-nascidos Pré-termo com Displasia Broncopulmonar”, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição sob o número 50243615.0.0000.5269. Nenhuma criança é identificada e as informações coletadas são guardadas em local seguro e o acesso às mesmas é restrito à pesquisadora. Os resultados serão divulgados exclusivamente no meio acadêmico, incluindo artigos científicos e apresentações em congressos.

7. Referências

1. Davidson L, Berkelhamer S, Davidson LM, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. *J Clin Med.*2017;6(1):4.
2. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.*2010;peds.2009-2959.
3. Bancalari E, Claure N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol SN.*2003;8(1):63–71.
4. Zysman-Colman Z, Tremblay GM, Bandeali S, Landry JS. Bronchopulmonary dysplasia – trends over three decades. *Paediatr Child Health.*2013;18(2):86–90.
5. Jobe AH. The New Bronchopulmonary Dysplasia. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(2):167–72.
6. Mataloun MMGB, Leone CR, Mascaretti RS, Dohlnikoff M, Rebello CM. Effect of postnatal malnutrition on hyperoxia-induced newborn lung development. *Braz J Med Biol Res.*2009;42(7):606–13.
7. Bhandari A, Bhandari V. Bronchopulmonary dysplasia: An update. *Indian J Pediatr.* 2007;74(1):73–7.
8. Dani C, Poggi C. Nutrition and bronchopulmonary dysplasia. *J Matern Fetal Neonatal Med.*2012;25(sup3):37–40.
9. Bott L, Béghin L, Marichez C, Gottrand F. Comparison of resting energy expenditure in bronchopulmonary dysplasia to predicted equation. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(11):1323–9.
10. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics.* 1999;104(2 Pt 1):280–9.
11. Huysman WA, Ridder M de, Bruin NC de, Helmond G van, Terpstra N, Goudoever JBV, et al. Growth and body composition in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal.*2003;88(1):F46–51.
12. Martins AS, Barbosa BMMD, Gomes SCS, Lima PAT, Milanesi BG, Moreira MEL. Growth and body composition in preterm newborns with bronchopulmonary dysplasia: a cohort study. *J Perinat Med.*2018;46(8).

13. Ferrannini E. The theoretical bases of indirect calorimetry: a review. *Metabolism*. março de 1988;37(3):287–301.
14. Rice MS, Valentine CJ. Neonatal Body Composition: Measuring Lean Mass as a Tool to Guide Nutrition Management in the Neonate. *Nutr Clin Pract*.2015;30(5):625–32.
15. Wells JCK, Chomtho S, Fewtrell MS. Programming of body composition by early growth and nutrition. *Proc Nutr Soc*.2007;66(3):423–34.
16. Roggero P, Gianni ML, Amato O, Orsi A, Piemontese P, Morlacchi L, et al. Is term newborn body composition being achieved postnatally in preterm infants? *Early Hum Dev*.2009;85(6):349–52.
17. Demerath EW, Fields DA. Body composition assessment in the infant: Infant Body Composition Assessment. *Am J Hum Biol*.2014;26(3):291–304.
18. Lingwood BE, Leeuwen A-MS van, Carberry AE, Fitzgerald EC, Callaway LK, Colditz PB, et al. Prediction of fat-free mass and percentage of body fat in neonates using bioelectrical impedance analysis and anthropometric measures: validation against the PEA POD. *Br J Nutr*.2012;107(10):1545–52.
19. Gunville CF, Sontag MK, Stratton KA, Ranade DJ, Abman SH, Mourani PM. The Scope and Impact of Early and Late Preterm Infants Admitted to the PICU with Respiratory Illness. *J Pediatr*.2010;157(2):209-214.e1.
20. Islam JY, Keller RL, Aschner JL, Hartert TV, Moore PE. Understanding the Short- and Long-Term Respiratory Outcomes of Prematurity and Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*.2015;192(2):134–56.
21. Wemhöner A, Ortner D, Tschirch E, Strasak A, Rüdiger M. Nutrition of preterm infants in relation to bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pulm Med*.2011;11(1):7.
22. Gianni ML, Roggero P, Colnaghi MR, Piemontese P, Amato O, Orsi A, et al. The role of nutrition in promoting growth in pre-term infants with bronchopulmonary dysplasia: a prospective non-randomised interventional cohort study. *BMC Pediatr*. 2014;14(1):235.
23. de Meer K, Westerterp KR, Houwen RH, Brouwers HA, Berger R, Okken A. Total energy expenditure in infants with bronchopulmonary dysplasia is associated with respiratory status. *Eur J Pediatr*.1997;156(4):299–304.
24. Fok TF, Gu GJ, To KF, Xu F, Ng PC, Yin J. Oxygen consumption by lungs with acute and chronic injury in a rabbit model. *Intensive Care Med*.2001;27(9):1532–8.
25. Wahlig TM, Gatto CW, Boros SJ, Mammel MC, Mills MM, Georgieff MK. Metabolic response of preterm infants to variable degrees of respiratory illness. *J Pediatr*. 1994;124(2):283–8.

26. DeMarie MP, Hoffenberg A, Biggerstaff SL, Jeffers BW, Hay WW, Thureen PJ. Determinants of energy expenditure in ventilated preterm infants. *J Perinat Med.* 1999;27(6):465–72.
27. Kurzner SI, Garg M, Bautista DB, Sargent CW, Bowman CM, Keens TG. Growth failure in bronchopulmonary dysplasia: elevated metabolic rates and pulmonary mechanics. *J Pediatr.* 1988;112(1):73–80.
28. Bauer J, Maier K, Muehlbauer B, Poeschl J, Linderkamp O. Energy expenditure and plasma catecholamines in preterm infants with mild chronic lung disease. *Early Hum Dev.* 2003;72(2):147–57.
29. Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet Lond Engl.* 2004;363(9421):1642–5.
30. Dulloo AG, Jacquet J, Seydoux J, Montani J-P. The thrifty “catch-up fat” phenotype: its impact on insulin sensitivity during growth trajectories to obesity and metabolic syndrome. *Int J Obes* 2005.2006;30 Suppl 4:S23-35.
31. Kerkhof GF, Hokken-Koelega ACS. Rate of neonatal weight gain and effects on adult metabolic health. *Nat Rev Endocrinol.* 2012; 8(11):689-92.
32. deRegnier R-AO, Guilbert TW, Mills MM, Georgieff MK. Growth Failure and Altered Body Composition Are Established by One Month of Age in Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *J Nutr.* 1996;126(1):168–75.
33. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary Disease Following Respirator Therapy of Hyaline-Membrane Disease. *N Engl J Med.* 1967;276(7):357–68.
34. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr.* 1979;95(5 Pt 2):819–23.
35. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics.* 1988;82(4):527–32.
36. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723–9.
37. Baraldi E, Filippone M. Chronic Lung Disease after Premature Birth. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1946–55.
38. Perrone S, Tantaranno ML, Buonocore G. Oxydative stress and bronchopulmonary dysplasia. *Journal of clinical neonatology.* 2012 1(3):109-114.
39. Madurga A, Mizíková I, Ruiz-Camp J, Morty RE. Recent advances in late lung development and the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2013;305(12): L893-905.

40. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. *Pediatrics*. 2009;123(5):1314–9.
41. Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Lerner-Geva L, Reichman B, et al. Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2010;125(4):e736-740.
42. Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014;100(3):145–57.
43. Balany J, Bhandari V. Understanding the Impact of Infection, Inflammation, and Their Persistence in the Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia. *Front Med*. 2015;2:90.
44. Kalikkot Thekkeveedu R, Guaman MC, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. *Respir Med*. 2017;132:170–7.
45. Malikiwi AI, Lee Y-M, Davies-Tuck M, Wong FY. Postnatal nutritional deficit is an independent predictor of bronchopulmonary dysplasia among extremely premature infants born at or less than 28 weeks gestation. *Early Hum Dev*. 2019;131:29–35.
46. Klevebro S, Westin V, Stoltz Sjöström E, Norman M, Domellöf M, Edstedt Bonamy A-K, et al. Early energy and protein intakes and associations with growth, BPD, and ROP in extremely preterm infants. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2019;38(3):1289–95.
47. Milanesi BG, Lima PAT, Villela LD, Martins AS, Gomes-Junior SCS, Moreira MEL, et al. Assessment of Early nutrition intake in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a cohort study. *Eur J Pediatr*. 2021; 180 (5):1423–1430.
48. Embleton ND, Akker CHP. Protein intakes to optimize outcomes for preterm infants. *Semin Perinatol*. 2019; 43 (7):151–154.
49. Shaw GM, O’Brodivich HM. Progress in understanding the genetics of Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol*. 2013;37(2):85–93.
50. Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, Zhong X, Page GP, Zhang H, et al. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics*. 2006;117(6):1901–6.
51. Lavoie PM, Pham C, Jang KL. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health. *Pediatrics*. 2008;122(3):479–85.
52. Wang H, St Julien KR, Stevenson DK, Hoffmann TJ, Witte JS, Lazzeroni LC, et al. A genome-wide association study (GWAS) for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2013;132(2):290–7.

53. Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M, et al. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr.*2002;140(2):171–6.
54. Kramer BW, Kallapur S, Newnham J, Jobe AH. Prenatal inflammation and lung development. *Semin Fetal Neonatal Med.*2009;14(1):2–7.
55. Plakkal N, Soraisham AS, Trevenen C, Freiheit EA, Sauve R. Histological chorioamnionitis and bronchopulmonary dysplasia: a retrospective cohort study. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.*2013;33(6):441–5.
56. Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*2012;97(1):F8–17.
57. Ballard AR, Mallett LH, Pruszynski JE, Cantey JB. Chorioamnionitis and subsequent bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth weight infants: a 25-year cohort. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association.* 2016 36(12):1045–1048.
58. Mestan KK, Gotteiner N, Porta N, Grobman W, Su EJ, Ernst LM. Cord Blood Biomarkers of Placental Maternal Vascular Underperfusion Predict Bronchopulmonary Dysplasia-Associated Pulmonary Hypertension. *J Pediatr.* 2017;185:33–41.
59. Rozance PJ, Seedorf GJ, Brown A, Roe G, O’Meara MC, Gien J, et al. Intrauterine growth restriction decreases pulmonary alveolar and vessel growth and causes pulmonary artery endothelial cell dysfunction in vitro in fetal sheep. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.*2011;301(6):L860-871.
60. Torchin H, Ancel P-Y, Goffinet F, Hascoët J-M, Truffert P, Tran D, et al. Placental Complications and Bronchopulmonary Dysplasia: EPIPAGE-2 Cohort Study. *Pediatrics.*2016;137(3):e20152163.
61. Bose C, Van Marter LJ, Laughon M, O’Shea TM, Allred EN, Karna P, et al. Fetal growth restriction and risk of chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics.*2009;124(3):e450–8.
62. Pierro M, Martinez EV, Kroon EW, Fuente MA, Abman SH, Villamor E. Association of the dysfunctional placentation endotype of prematurity with bronchopulmonary dysplasia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Thorax.* 2022;77(3):268-275.
63. Simpson SJ, Hall GL, Wilson AC. Lung function following very preterm birth in the era of “new” bronchopulmonary dysplasia. *Respirol Carlton Vic.*2015;20(4):535–40.

64. Mueller CB, Thomas EJ. Nutritional needs of the normal adult. In Ballinger WF, Collins JA, Drucker WR (eds): Manual of surgical nutrition. Philadelphia, WB Saunders, 1975; 142-650.
65. American Academic Pediatrics Committee On Nutrition (AAP). Pediatric Nutrition Handbook - 6th Edition. Edited by Ronald E. Kleinman, 2008.
66. Bremer HJ, Wharton BA. Nutrition and Feeding of Preterm Infants. Oxford, England: Blackwell Scientific Publications; 1987.
67. Lacerda KRC, Schieferdecker MEM, Radomiki RB. Avaliação do gasto metabólico na prática clínica. RUBS; 2(2):15-23.
68. Feferbaum R, Quintal VS, Araújo MCK. Nutrição Enteral do Recém-nascido de Baixo Peso. In: Feferbaum, R., Falcão MC, organizadores. Nutrição do Recém-nascido. São Paulo: ed Atheneu; 2003. p. 315-328.
69. Bauer K, Laurenz M, Ketteler J, Versmold H. Longitudinal study of energy expenditure in preterm neonates <30 weeks' gestation during the first three postnatal weeks. J Pediatr.2003;142(4):390-6.
70. Bauer J, Maier K, Linderkamp O, Hentschel R. Effect of caffeine on oxygen consumption and metabolic rate in very low birth weight infants with idiopathic apnea. Pediatrics.2001;107(4):660-3.
71. Bauer J, Hentschel R, Linderkamp O. Effect of sepsis syndrome on neonatal oxygen consumption and energy expenditure. Pediatrics.2002;110(6):e69.
72. Sauer PJ. Neonatal energy metabolism. In: Richard CM, ed. Principles of perinatal-neonatal metabolism. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag,1997:583-1043
73. Bauer J, Maier K, Hellstern G, Linderkamp O. Longitudinal evaluation of energy expenditure in preterm infants with birth weight less than 1000 g. Br J Nutr. 2003;89(4):533-7.
74. Bauer J, Werner C, Gerss J. Metabolic rate analysis of healthy preterm and full-term infants during the first weeks of life. Am J Clin Nutr.2009;90(6):1517-24.
75. Putet G, Senterre J, Rigo J, Salle B. Nutrient balance, energy utilization, and composition of weight gain in very-low-birth-weight infants fed pooled human milk or a preterm formula. J Pediatr. 1984;105(1):79-85.
76. Soares, FVM, Abranches, AD, Méio MDBB, Gomes, SC, Villela LD, Moreira MEL. Differences in energy expenditure in human donor milk versus formula milk in preterm newborns: A crossover study. Nutrition 2019; 66:1-4.
77. Perrone M, Menis C, Piamontese P, Tabasso C, Mallardi D, Orsi A, et al. Energy Expenditure, Protein Oxidation and Body Composition in a Cohort of Very Low Birth Weight Infants. Nutrients. 2021;13(11): 3962.

78. Dulloo AG, Miller DS. Thermogenic drugs for the treatment of obesity: sympathetic stimulants in animal models. *Br J Nutr.*1984;52(2):179–96.
79. Dulloo AG, Geissler CA, Horton T, Collins A, Miller DS. Normal caffeine consumption: influence on thermogenesis and daily energy expenditure in lean and postobese human volunteers. *Am J Clin Nutr.*1989;49(1):44–50.
80. Diener JRC. Calorimetria indireta. *Rev Assoc Médica Bras.* 1997;43.
81. Simonson DC, DeFronzo RA. Indirect calorimetry: methodological and interpretative problems. *Am J Physiol.* março de 1990;258(3 Pt 1):E399-412.
82. Swyer PR. Assumptions used in measurements of energy metabolism. *J Nutr.* novembro de 1991;121(11):1891–6.
83. Houssay BA, Caldeyro-Barcia R, Covian MR et al. El intercambio material y energético del organismo. In: *Fisiologia humana*. Buenos Aires, Libreria El Ateneo Editorial, 1969;487-502.
84. McClave, SA, Lowen CC, Kleber MJ, McConnell JW, Jung LY, Goldsmith LJ. Clinical use of the respiratory quotient obtained from indirect calorimetry. *J Parenter Enter Nutr.* 2003;27(1): 21-26.
85. Sauer Pjj. Methods of measuring energy balance: calorimetry and doubly labeled water. In: Thureen PJ; Hay Jr WW. *Neonatal nutrition and metabolism*. Second Edition. Cambridge 2006; 609-616.
86. Bauer K, Pasel K, Uhrig C, Sperling P, Versmold H. Comparison of face mask, head hood, and canopy for breath sampling in flow-through indirect calorimetry to measure oxygen consumption and carbon dioxide production of preterm infants < 1500 grams. *Pediatr Res.*1997;41(1):139–44.
87. Petros S, Engelmann L. Validity of an abbreviated indirect calorimetry protocol for measurement of resting energy expenditure in mechanically ventilated and spontaneously breathing critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2001;27(7):1164–8.
88. Moreira MEL, Vieira AA, Mendes Soares FV, Bastos Lopes R, Gomes P, Abranches AD, et al. Determining the least time required for measuring energy expenditure in premature neonates. *J Perinat.*2007;35(1):71–5.
89. Horbar JD, Ehrenkranz RA, Badger GJ, Edwards EM, Morrow KA, Soll RF, et al. Weight Growth Velocity and Postnatal Growth Failure in Infants 501 to 1500 Grams: 2000–2013. *Pediatrics.*2015;136(1):e84–92.
90. Hu F, Tang Q, Wang Y, Wu J, Ruan H, Lu L, et al. Analysis of Nutrition Support in Very Low-Birth-Weight Infants With Extrauterine Growth Restriction. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.*2019;34(3):436–43.

91. Avila-Alvarez A, Solar Boga A, Bermúdez-Hormigo C, Fuentes Carballal J. Extrauterine growth restriction among neonates with a birthweight less than 1500 grams. *An Pediatría Engl Ed.*2018;89(6):325–32.
92. Ehrenkranz RA. Early, aggressive nutritional management for very low birth weight infants: what is the evidence? *Semin Perinatol.*2007;31(2):48–55.
93. Lapointe M, Barrington KJ, Savaria M, Janvier A. Preventing postnatal growth restriction in infants with birthweight less than 1300 g. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2016;105(2):e54-59.
94. Gale C, Logan KM, Santhakumaran S, Parkinson JRC, Hyde MJ, Modi N. Effect of breastfeeding compared with formula feeding on infant body composition: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.*2012;95(3):656–69.
95. Huang P, Zhou J, Yin Y, Jing W, Luo B, Wang J. Effects of breast-feeding compared with formula-feeding on preterm infant body composition: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.*2016;116(1):132–41.
96. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am.*2013;60(1):49–74.
97. Gidrewicz DA, Fenton TR. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. *BMC Pediatr.* 2014;14:216.
98. Costa-Orvay JA, Figueras-Aloy J, Romera G, Closa-Monasterolo R, Carbonell-Estrany X. The effects of varying protein and energy intakes on the growth and body composition of very low birth weight infants. *Nutr J.* 2011;10:140.
99. Romera G, Figueras J, Rodríguez-Miguélez JM, Ortega J, Jiménez R. Energy intake, metabolic balance and growth in preterm infants fed formulas with different nonprotein energy supplements. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*2004;38(4):407–13.
100. Johnson MJ, Wootton SA, Leaf AA, Jackson AA. Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2012;130(3):e640-649.
101. Hawkes CP, Hourihane JO, Kenny LC, Irvine AD, Kiely M, Murray DM. Gender- and gestational age-specific body fat percentage at birth. *Pediatrics.*2011;128(3):e645-651.
102. Barker DJP. The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 Suppl.2004;93(446):26–33.
103. Morrison JA, Friedman LA, Gray-McGuire C. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study. *Pediatrics.*2007;120(2):340–5.

104. Jiang X, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of obesity to insulin secretion and clearance in adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.*1996;20(10):951–6.
105. Cooke RJ, Griffin I. Altered body composition in preterm infants at hospital discharge. *Acta Paediatr.*2009;98(8):1269–73.
106. Kensara OA, Wootton SA, Phillips DI, Patel M, Jackson AA, Elia M, et al. Fetal programming of body composition: relation between birth weight and body composition measured with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometric methods in older Englishmen. *Am J Clin Nutr.*2005;82(5):980–7.
107. Heymsfield SB, Lohman TG, Wang ZM, Going SB. *Human Body Composition.* Human Kinetics; 2005.
108. Wells JCK. Body composition in infants: evidence for developmental programming and techniques for measurement. *Rev Endocr Metab Disord.*2012;13(2):93–101.
109. Ma G, Yao M, Liu Y, Lin A, Zou H, Urlando A, et al. Validation of a new pediatric air-displacement plethysmograph for assessing body composition in infants. *Am J Clin Nutr.*2004;79(4):653–60.
110. Urlando A, Dempster P, Aitkens S. A new air displacement plethysmograph for the measurement of body composition in infants. *Pediatr Res.*2003;53(3):486–92.
111. Roggero P, Gianni ML, Amato O, Piemontese P, Morniroli D, Wong WW, et al. Evaluation of air-displacement plethysmography for body composition assessment in preterm infants. *Pediatr Res.*2012;72(3):316–20.
112. Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr.*1982;35(5):1169–75.
113. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.*2013;13:59.
114. Zin OA, Soares FVM, Abranches AD de, Costa ACC da, Villela LD, Moreira MEL. Análise das diferenças entre a dieta prescrita e a dieta administrada aos recém-nascidos pré-termo usando um instrumento eletrônico. *Rev Paul Pediatr.* 2019;37(4):472–8.
115. WHO. *Thermal protection of the newborn: a practical guide.* Geneva: World Health Organization. 1997. p. 17–22.

8. Artigos

1. Artigo Publicado

ENERGY EXPENDITURE AND BODY COMPOSITION IN INFANTS WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA AT TERM AGE

Short title: Energy expenditure in bronchopulmonary dysplasia

Authors list:

Paola Azara Tabicas Lima¹, Neonatologist

Neonatology, Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ Rio de Janeiro / RJ, Brasil

Address: Instituto da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Av. Rui Barbosa, número 760, Flamengo, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, CEP 22250-020.

Email: paola.azara@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5078-1835

Maria Dalva Barbosa Baker Méio^{1,2}, Neonatologist, PhD

Professor at Post-graduation of Applied Clinical Research, Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro / RJ, Brasil

Address: Instituto da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Av. Rui Barbosa, número 760, Flamengo, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, CEP 22250-020.

Email: mdbakermeio@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7290-9091

Maria Elisabeth Lopes Moreira^{1,2}, Neonatologist, PhD

Professor at Post-graduation on Applied Clinical Research, Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro / RJ, Brasil

Address: Instituto da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Av. Rui Barbosa, número 760, Flamengo, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, CEP 22250-020.

Email: bebeth@iff.fiocruz.br

ORCID: 0000-0002-2034-0294

Andrea Dunshee de Abranches¹, Nutritionist, PhD

Neonatology, Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro / RJ, Brasil

Address: Instituto da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Av. Rui Barbosa, número 760, Flamengo, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, CEP 22250-020.

Email: andreadunshee@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9323-3297

Brunna Graziotti Milanese¹, Neonatologist

Neonatology, Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ Rio de Janeiro / RJ, Brasil

Address: Instituto da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Av. Rui Barbosa, número 760, Flamengo, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, CEP 22250-020.

Email: brunnamilanesi@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-7096-7266

Saint Clair S. Gomes Junior², Statistician, PhD

Professor at Post-graduation on Applied Clinical Research, Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro / RJ, Brasil

Address: Instituto da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Av. Rui Barbosa, número 760, Flamengo, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, CEP 22250-020.

Email: scgomes@iff.fiocruz.br

ORCID: 0000-0002-1554-943X

Affiliations of the authors:

1 - Neonatology, Instituto Nacional da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Oswaldo Cruz Foundation, FIOCRUZ

2 - Post-graduation on Applied Clinical Research, Instituto Nacional da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ

Statements and Declarations

Funding: The authors declare that no funds, grants, or other support were received during the preparation of this manuscript.

Competing interests: The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

Availability of data and material: data is attached as a supplemental file as requested

Code availability: Not applicable

Ethics approval: This study was approved by the Institution's Ethics Committee under Opinion N° CAAE 50243615.0.00005269.

Consent to participate: Newborns were only included in the study after the consent of the legal guardians who signed the Informed Consent Form.

Consent for publication: Not applicable

Acknowledgements:

None.

ABSTRACT

Purpose: In this cross-sectional study, conducted in a cohort of infants with a gestational age of <32 weeks, we aimed to evaluate and compare resting energy expenditure (REE) and body composition between infants who developed bronchopulmonary dysplasia (BPD) and those who did not.

Methods: REE and body composition were assessed at term equivalent age using indirect calorimetry and air displacement plethysmography. Anthropometric measurements (weight, head circumference, and length) were obtained and transformed into Z-scores per the Fenton (2013) growth curve, at birth and at term equivalent age.

Results: Forty-two infants were included in this study, of which 26.2% developed BPD. Infants with BPD had significantly higher energy expenditure at term equivalent age, with no difference in body composition between the two groups.

Conclusion: Despite expending more energy, infants with BPD maintained a similar body composition distribution to those without BPD, and this is likely due to the recommended nutritional approach.

Keywords: preterm; bronchopulmonary dysplasia; resting energy expenditure; growth; body composition

List of abbreviations:

AGA = adequate for gestational age

APGAR = vitality score at birth

BPD = bronchopulmonary dysplasia

CPAP = continuous positive airway pressure

FM = Fat mass

GA = gestational age

HC = head circumference

HMD = hyaline membrane disease

IFF/Fiocruz = Fernandes Figueira National Institute of Women's, Child and Adolescent Health

IMV = invasive mechanical ventilation

LM = Lean mass

NICU = neonatal intensive care unit

NIMV = non-invasive mechanical ventilation

PDA = patent ductus arteriosus

REE = resting energy expenditure

SGA = small for gestational age

TEA = term-equivalent-age

TPN = total parenteral nutrition

What is known

- Greater resting energy expenditure impairs growth of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia.

What is new

- Although preterm infants with bronchopulmonary dysplasia had a higher resting energy expenditure at the corrected term age, this did not affect their body composition and growth.

INTRODUCTION

Despite improved neonatal care, bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a common condition, especially in extremely preterm infants [1]. The growth of preterm infants with BPD is of great concern as they have a higher resting energy expenditure (REE) [2]. Furthermore, very low gestational age (GA), restricted intrauterine growth, severe disease due to immature organs and systems, and difficulties in caloric supply affect adequate nutritional intake, which is also associated with higher energy expenditure and further compromises the growth of preterm infants with BPD [3].

Preterm infants with BPD [2, 6] and those requiring ventilation [4, 5] have a higher REE, contributing to growth deficit. BPD, a multifactorial disease related to lung development, is influenced by nutritional intake after birth [7-11]. Thus, it is crucial to assess whether REE in preterm infants is modified by a less aggressive ventilatory approach or nutritional changes and whether REE has an influence on the body composition of preterm infants with BPD.

Currently, growth assessment is not restricted to standard anthropometric measurements such as weight, infant length, head circumference (HC), and body mass index. Qualitative assessment of body mass by separating the components of fat mass (FM) and lean mass (LM) may reflect biological and evolutionary changes during the development of preterm infants [12]. While lower LM has been reported among preterm infants with BPD [13, 14], no statistically significant differences in growth and body composition exist between infants with and without BPD at a 1 month corrected GA [15]. The study analysed growth and body composition through air displacement plethysmography in preterm infants (with and without BPD) with a GA of less than 32 weeks.

We hypothesized that preterm infants with BPD have a higher energy expenditure than preterm infants without BPD and that insufficient nutritional support to compensate for this higher energy expenditure would contribute to lower LM at term-equivalent age (TEA). Thus, this study aimed to evaluate REE and body composition in preterm infants (with or without BPD) with a GA of less than 32 weeks at TEA.

MATERIAL AND METHODS

Study design

The study was conducted at the Fernandes Figueira National Institute of Women, Children, and Adolescent Health/FIOCRUZ (IFF/FIOCRUZ), a referral centre for high-risk gestation and foetal medicine. It is a cross-sectional study in a prospective cohort of preterm infants who are being followed in the project '*Analysis of Growth and Body Composition in Preterm Infants with Bronchopulmonary Dysplasia*' and was approved by the Institution's ethics committee under Opinion N° CAAE 50243615.0.00005269. Preterm infants were admitted to the neonatal intensive care unit (NICU) and followed up at the clinic after hospital discharge. Preterm infants were only included in the study after obtaining signed informed consent from their legal guardians.

Participants and sample size

This study used convenience sampling on all preterm infants with a GA <32 weeks, born between April 2018 and April 2021, who were admitted to the NICU at the IFF/FIOCRUZ and followed up after hospital discharge. Patients with congenital malformations, proven congenital infections, genetic syndromes, foetal hydrops, and inborn errors of metabolism were excluded from the study. Preterm infants who did not breathe spontaneously at TEA were also excluded because REE measurement is difficult to perform and interpret in ventilated infants. Three infants with a severe form of BPD were excluded because they were on ventilatory assistance at TEA. Figure 1 presents a detailed description of the study sample.

Exposition and outcomes:

As the definition of BPD status and the evaluation of the outcomes of interest occurred at the same time-point in this cross-sectional study, we considered BPD as exposure, and both REE and body composition as primary outcomes. Anthropometric measurements (weight, length, and HC) at TEA were considered as secondary outcomes.

Bronchopulmonary dysplasia

BPD was defined as the need for oxygen (including catheter, HOOD, continuous positive airway pressure (CPAP), or ventilatory support) at 36 weeks corrected gestational age

[16]. Cases of moderate and severe BPD were included in the study. Infants were separated into two groups: those who developed BPD during hospitalization and those who did not.

Energy expenditure

REE was calculated using indirect calorimetry (Deltatrac II[®] Metabolic Monitor; Datex-Ohmeda, Finland), which measured oxygen (O₂) consumption and carbon dioxide (CO₂) production using a continuous flow generator. Individual energy production was calculated from the energy equivalents of the O₂ consumed and CO₂ produced, using the Weir equation [17]. The equipment was calibrated before the onset of the study using the alcohol burning test, according to the manufacturer's specifications. The calorimeter was warmed for 30 minutes before each test and then calibrated with a known gas mixture containing 5% CO₂ and 95% O₂. Hospitalized preterm infants were assessed in the NICU. The infants were placed in room air and in a heated incubator (a thermoneutral zone), while heart rate and O₂ saturation were monitored. Preterm infants discharged before TEA were assessed at the Nutrition Laboratory linked to the Clinical Research Unit of the IFF/FIOCRUZ, during their follow-up visit, allowing a corrected GA range of 37–40 weeks for the assessment. These infants were placed in cribs in a silent, dimly-lit room with ideal temperature to maintain the infant's axillary temperature in a thermoneutral zone (axillary temperature 36.5–37 °C) [18]. The infants were placed in the prone position before examination to increase their comfort, encourage sleep, and prevent excessive movement. For the examination, a canopy was placed around the infant's face to allow for spontaneous breathing. Measurements were performed for 40 minutes [19], starting one hour after diet administration to minimise the effects of postprandial thermogenesis [20]. All infants were healthy and breathing spontaneously. The Deltatrac II metabolic monitor recorded minute-by-minute VO₂, VCO₂, energy expenditure, and respiratory quotient.

Body composition

Body composition was measured using air displacement plethysmography (PEA POD[®] Infant Body Composition System, COSMED USA, Inc., Concord, CA, USA). The infant should be clinically stable during the examination, with no sedation being required for

the procedure. The infant was placed naked inside a fibreglass chamber attached to a computer, observable through the viewfinder. Air displacement plethysmography is non-invasive and easy to perform [12,21], and it follows the classic two-compartment model in which body mass is divided into FM and LM. It estimates body composition through density, using an equation already included in the program.

Growth

Growth was assessed using anthropometric measurements of weight, infant length, and HC at birth and at TEA. Birth weight was measured on the incubator scale of each infant (FANEN® Vision Advanced 2286 or Giraffe® Omnibed, with a precision of 4 and 10 grams, respectively), and the weight at TEA was measured using the plethysmography device. HC was measured using an inextensible tape adjusted to the infant's head, passing posteriorly through the occipital prominence and anteriorly through the supraorbital region, just above the eyebrows. Infant length was measured using an anthropometric ruler suitable for measuring while lying down. The infant was placed on a flat surface, and one examiner positioned the infant's head on the fixed end of the ruler, while the other examiner extended the infant's leg and brought the heel to the mobile base of the ruler. Anthropometric measurements were transformed into Z-scores using the Fenton neonatal growth chart (2013) as a reference [22].

Water, caloric, and macronutrient intake

The amount of nutrients received during the preterm infants' first four weeks of life was calculated using the patients records and the daily document completed by the nursing team. Information regarding the volume and composition of parenteral nutrition, volume and concentration of intravenous hydration with glucose serum, and the type and volume of enteral diet was recorded on a Microsoft Excel 2010 spreadsheet. Information on daily diet was previously validated for a population similar to that of this study [23]. The energy and macronutrient composition of pooled human milk (provided by the hospital's human milk bank) was analysed using spectrophotometry (Infrared Analysis, Milko-Scan Minor 104®, Foss, Denmark) [24] in a previous study [25]. These data were included in the calculation sheet [23]. The calculation of nutrients received by the enteral diet, consisting of a specific milk formula (for preterm infants) and human

milk fortifier, was made from product label information. Finally, the spreadsheet provided information on the daily fluid (ml/kg/day) and caloric (kcal/kg/day) rates, amount of protein (g/kg/day), lipids (g/kg/day), and carbohydrates (g/kg/day) received by the infants.

Nutritional therapy indicator

The age at which enteral diet was initiated, the time taken to achieve full enteral feeds, the point at which enteral feed volume reached 120 ml/kg/day, and the time on total parenteral nutrition (TPN) were nutritional therapy indicators. The time taken for each indicator was computed in days.

Perinatal variables

Pre- and peri-natal variables were obtained from data registered in medical records and recorded in a standardised information collection form. Gestational information included arterial hypertension, delivery type, twin pregnancy, and use of corticosteroids in the antenatal period. Perinatal information included the following: GA in complete weeks (ultrasound up to 12 weeks, date of last menstruation, and Ballard neonatal examination, in that order); sex; APGAR scores (1st and 5th minute); birth weight as adequate for GA (AGA [weight Z-score ≥ -1.28]) or small for GA (SGA [Weight Z-score < -1.28]), using the Fenton Neonatal growth chart (2013) [22]; resuscitation manoeuvres in the delivery room; hyaline membrane disease (HMD); surfactant use; ventilatory assistance (including invasive mechanical ventilation [IMV] and non-invasive mechanical ventilation [NIMV], nasal CPAP, oxyhood, and nasal oxygen catheter); the use of methylxanthines (caffeine or in its absence, theophylline); confirmed sepsis (positive blood culture); patent ductus arteriosus (PDA); and BPD (oxygen requirement at 36 weeks of corrected GA).

Statistical analysis

The database was created using the Epi Info program (version 7), and data were analysed using SPSS statistical package (version 23). Descriptive analyses were performed to estimate frequencies, identify patterns, and analyse data discrepancies. Continuous variables were expressed as Mean (SD), and the frequencies of categorical variables were expressed as percentages (%). REE, VO_2 , VCO_2 , LM percentage and

volume, FM percentage and volume, anthropometric measurements, and Z-scores at TEA were compared between preterm infants with and without BPD. Analysis of variance was used for normally distributed continuous variables, while Mann–Whitney U tests were used for non-normally distributed data. A p-value of 0.05 was considered significant.

RESULTS

During the study period, 114 preterm infants with a GA of less than 32 weeks were admitted to the NICU (Figure 1); however, only 42 preterm infants met the study's inclusion criteria. Of these, 11 (26.2%) developed BPD of which all 11 infants were placed on CPAP at 36 weeks of corrected GA (ranging from 21% to 30% O₂). All preterm infants with BPD included in the study received methylxanthines (caffeine or in its absence, theophylline) during their hospital stay; nine infants received courses of corticosteroids (inhaled or systemic), two received diuretics, and four received a bronchodilator and an inhaled corticosteroid. On REE assessment, none of the infants with BPD used caffeine; four used inhaled corticosteroids and bronchodilators, and four used inhaled corticosteroids only. The rest were without medication. Only one infant without BPD used caffeine; two used inhaled corticosteroids, and the rest did not receive any medication.

Half of our total sample (21 preterm infants) were born from twin gestation. Majority of the infants (64.3%) were born via caesarean section. Four (9.5%) preterm infants were of SGA: two with BPD (2/11 [18.1%]) and two without BPD (2/31 [6.4%]). The characteristics of the preterm infants with BPD are described in Table 1. A higher frequency of invasive ventilation and surfactant use was observed among infants who developed BPD. We did not identify any differences in GA between the two groups; however, preterm infants with BPD had a greater need for resuscitation in the delivery room, spent more time on O₂, and made greater use of methylxanthines. While no difference in the time of initiation of enteral feed and TPN use were observed, preterm infants with BPD took longer to reach full enteral feed.

REE and body composition assessments were performed in 10 infants with BPD and six without BPD at the hospital; the remaining infant with BPD and the 25 without BPD were

assessed at the follow-up clinic. Regarding the type of feeding at the time of assessment, nine (81.8%) infants with BPD were on formula (two infants receiving formula only, four receiving 50% formula and 50% fortified human milk, and three receiving 75% formula and 25% fortified human milk) and two (18.2%) were breastfeeding and receiving formula. Regarding those without BPD, 24 (77.4%) were breastfeeding and receiving formula, four (12.9%) were exclusively on formula, and three (9.7%) were exclusively breastfed.

Although infants with BPD had significantly higher REE at TEA, we did not observe significant differences in body composition between the two groups. Preterm infants with BPD had lower Z-scores in anthropometric measurements at TEA than those without BPD; however, the difference was not statistically significant (Table 2).

Preterm infants with BPD received significantly more protein in the first week of life and had a lower calorie/protein ratio than those without BPD (Table 3). Preterm infants who developed BPD had significantly lower calorie/protein ratios in the second week of life; however, no difference in fluid and calorie intake or macronutrient supply was found between the two groups. We did not observe any differences between the two groups in the third and fourth weeks of life (Table 3).

DISCUSSION

The prevalence of BPD in this study was similar to that reported in the literature [1, 26]. In our study, REE was significantly higher at TEA in preterm infants who developed BPD, similar to the findings of previous studies, which found a 20-30% increase in energy expenditure in preterm infants with BPD with more than four weeks of postnatal life [4-6].

Using the same instrument (Deltratac® II Metabolic Monitor), Bauer et al. [4] reported a 50% increase in REE from the third to fifth week of life in preterm infants with BPD [4]. Using the same definition of BPD [16] as in our study, the researchers found a mean energy expenditure of 80 and 102 kcal/kg/day in the third and fifth weeks of life, respectively, in preterm infants with mild BPD. These values are higher than those we found, but these measurements were taken at different evaluation stages. In our study population, even after the acute phase of the disease, preterm infants with BPD

maintained a higher REE than those without BPD. The REE values at TEA found in the preterm infants with BPD (67.6 kcal/kg/day) are 20% higher than the normal values (50 kcal/kg/day for healthy preterm infants) as outlined by the American Academy of Paediatrics, which is the reference used in most NICUs for inference of nutritional needs [27]. The higher REE found is in accordance with the description of the 'new BPD' [28]. Currently, BPD is characterised by less marked fibrosis with histopathological evidence of pulmonary developmental arrest with alveolar simplification, structure scarcity, and pulmonary vascular remodelling [28]. Fok et al. [29] studied O₂ consumption in a rabbit model (using healthy rabbits with acute and chronic induced lung injuries) and showed that those with acute and chronic lung injuries had increased pulmonary O₂ consumption. Histological examination revealed inflammation in the injured lungs, with fibrosis in the chronic group [29]. We hypothesised that in our sample preterm infants with BPD at TEA (who were clinically stable, breathing spontaneously, and were without apparent respiratory effort), the process of inflammation and tissue repair contributed to maintaining the high REE observed. However, this higher REE was not reflected in the body composition of these infants. There were no differences in the volumes and proportions of LM and FM between the groups with and without BPD at TEA.

deRegnier et al. [13] found a decrease in LM in 16 low-weight, 1-month-old infants with BPD compared to controls without BPD, using anthropometric and skinfold measurements [13]. Huysman et al. [14] followed a cohort of preterm infants under 30 weeks of GA who developed BPD up to the age of 12 months, comparing them to a group of full-term infants. A deficit in LM, measured via bioelectrical impedance, was found in infants with BPD compared to a population of full-term infants [14]. Later, in a prospective cohort of preterm infants less than 32 weeks of GA, da Siva et al. (2018) did not observe differences in growth or body composition between infants with and without BPD when using air displacement plethysmography at 1-month corrected GA [15]. There was a large time gap in these studies, and changes in nutritional practices used in NICUs may have influenced these studies' results. Significant improvements have been made in the nutritional protocols of preterm infants in NICUs, which now implement an early start of TPN and higher protein and caloric intakes in the first weeks of life [30].

Additionally, the use of human milk is encouraged in preterm infant feeding, and in our NICU is a frequent practice, that is continued after hospital discharge, with a median of 4 months of breastfeeding, [31]. Perrone et al. [32] showed that very low birth weight preterm infants fed predominantly human milk had greater LM at a mean of 36 weeks of corrected GA compared to those predominantly fed preterm formula. Though the REE was similar in both groups, the ratio of REE/LM was greater in the formula-fed group [32]. In our study, at the time of assessment, most of the preterm infants with BPD were on formula, unlike those without BPD. One can speculate, based on Perrone's results, that the use of formula in our infants might have contributed to the greater REE observed in BPD infants, together with the REE spent in tissue repair. Although challenging, human milk feeding in preterm infants with BPD should be encouraged as it might favour lower REE and greater LM accretion.

Regarding growth, no difference was found between preterm infants with and without BPD. However, the small sample size reduced the power of the study and did not allow for the separate analysis of extremely preterm infants. The nutritional protocol used in this NICU since 2016 follows the most recent recommendations [8-10]. In this cohort, the mean time taken to begin enteral feeds in preterm infants with and without BPD was 1.1 and 1.2 days, respectively. Besides the early onset of enteral diet, preterm infants with and without BPD received caloric and protein intake from the third and fourth weeks of life, close to the recommended level of 110–135 kcal/kg/day and 3.5–4 g/kg/day, respectively [7-9]. Both groups received an average nutritional intake above 30 calories/g of protein from the third and fourth weeks of life, which is the necessary amount of protein for cell growth and not just for oxidation and energy production [33].

The main limitation of our study was the small sample size, which reduced the power of the study and impaired the stratification by GA, or by mild, moderate, and severe forms of BPD. The lack of significance in anthropometric measurements should be carefully interpreted. REE measurement is also difficult in infants on ventilatory assistance, making its results difficult to interpret; thus, the more severe forms of BPD (those requiring oxygen therapy at TEA) had to be excluded from this study. Another limitation is the lack of description regarding caloric and protein intake at TEA, which could influence REE assessment. While these data were collected, the percentage of

preterm TEA-infants without BPD (on breastfeeding and formula supplementation) was evaluated after hospital discharge, underestimating the calculation of caloric and protein intake. In addition, at TEA, mothers of both bottle-fed and breastfed infants were more liberal with the volume of feed because they remained at home. In this sample, the number of breastfed infants was greater among those without BPD. The small sample size is because this unit is located in a Brazilian reference maternity hospital for foetal medicine and genetics, having a high proportion of babies who are born with congenital malformations, explaining the high exclusion rate for this study. As the results are derived from a single unit, they cannot be generalized to other populations.

In conclusion, even with a small sample size, we observed that preterm infants with BPD had a higher REE at TEA than those without BPD. Body composition was not compromised, although there was no statistical power to confirm these findings. These results reflect the changes caused by the pathophysiology of BPD but suggest that current nutritional approaches may meet the nutritional needs of infants with BPD. These results must be replicated in a study with a larger sample size to test this hypothesis.

References

- [1] Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF et al (2010) Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 126:443–456. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2959>
- [2] Bott L, Béghin L, Marichez C, Gottrand F (2006) Comparison of resting energy expenditure in bronchopulmonary dysplasia to predicted equation. *Eur J Clin Nutr* 60:1323–1329. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602463>
- [3] Poindexter BB, Martin CR (2015) Impact of nutrition on bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 42:797–806. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.08.007>
- [4] Bauer J, Maier K, Muehlbauer B, Poeschl J, Linderkamp O (2003) Energy expenditure and plasma catecholamines in preterm infants with mild chronic lung disease. *Early Hum Dev* 72:147–157. [https://doi.org/10.1016/s0378-3782\(03\)00046-x](https://doi.org/10.1016/s0378-3782(03)00046-x)
- [5] Wahlig TM, Gatto CW, Boros SJ, Mammel MC, Mills MM, Georgieff MK (1994) Metabolic response of preterm infants to variable degrees of respiratory illness. *J Pediatr* 124:283–288. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(94\)70321-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(94)70321-3)
- [6] DeMarie MP, Hoffenberg A, Biggerstaff SL, Jeffers BW, Hay Jr WW, Thureen PJ (1999) Determinants of energy expenditure in ventilated preterm infants. *J Perinat Med* 27:465–472. <https://doi.org/10.1515/JPM.1999.062>
- [7] van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D, Sainz de Pipaon M, ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition (2018) ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: amino acids. *Clin Nutr* 37:2315–2323. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.945>
- [8] Mesotten D, Joosten K, van Kempen A, Verbruggen S, ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition (2018) ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Carbohydrates. *Clin Nutr* 37:2337–2343. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.947>
- [9] Joosten K, Embleton N, Yan W, Senterre T, ESPGHAN/ESPEN (2018) ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy. *Clin Nutr* 37:2309–2314. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.944>

- [10] Klevebro S, Westin V, Sjöström ES, Norman M, Dornellöf M, Bonamy AKE, Hallberg B (2019) Early energy and protein intakes and associations with growth, BPD, and ROP in extremely preterm infants. *Clin Nutr* 38:1289–1295. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.012>
- [11] Milanesi BG, Lima PAT, Villela LD, Martins AS, Gomes-Junior SCS, Moreira MEL, Méio MDBB (2021) Assessment of Early nutrition intake in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a cohort study. *Eur J Pediatr* 180:1423–1430. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03912-0>
- [12] Roggero P, Giannì ML, Amato O, Piemontese P, Morniroli D, Wong WW, Mosca F (2012) Evaluation of air-displacement plethysmography for body composition assessment in preterm infants. *Pediatr Res* 72:316–320. <https://doi.org/10.1038/pr.2012.75>
- [13] deRegnier RA, Guilbert TW, Mills MM, Georgieff MK (1996) Growth failure and altered body composition are established by one month of age in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Nutr* 126:168–175. <https://doi.org/10.1093/jn/126.1.168>
- [14] Huysman WA, Ridder M de, Bruin NC de, Helmond G van, Terpstra N, Goudoever JBV, Sauer PJJ (2003) Growth and body composition in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child – Fetal Neonatal* 88:F46–51. <https://doi.org/10.1136/fn.88.1.f46>
- [15] da Silva Martins A, Barbosa Baker Méio MD, Gomes SCS, Lima PAT, Milanesi BG, Moreira MEL (2018) Growth and body composition in preterm newborns with bronchopulmonary dysplasia: a cohort study. *J Perinat Med* 46:913–918. <https://doi.org/10.1515/jpm-2018-0005>
- [16] Jobe AH, Bancalari E (2001) Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1723–1729. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2011060>
- [17] Weir JB (1949) New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol* 109:1–9. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1949.sp004363>

- [18] World Health Organization. Maternal and Newborn Health/Safe Motherhood (1997) Thermal protection of the newborn: a practical guide. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63986>.
- [19] Moreira MEL, Vieira AA, Soares FVM, Lopes RB, Gomes P, Abranches AD, Lopes JMA (2007) Determining the least time required for measuring energy expenditure in premature neonates. *J Perinatol* 35:71–75. <https://doi.org/10.1515/JPM.2007.011>
- [20] Stothers JK, Warner RM (1979) Effect of feeding on neonatal oxygen consumption. *Arch Dis Child* 54:415–420. <https://doi.org/10.1136/adc.54.6.415>
- [21] Demerath EW, Fields DA (2014) Body composition assessment in the infant. *Am J Hum Biol* 26:291–304. <https://doi.org/10.1002/ajhb.22500>
- [22] Fenton TR, Kim JH (2013) A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 13:59. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-59>
- [23] Zin OA, Soares FVM, Abranches AD, Costa ACCD, Villela LD, Moreira MEL (2019) Analysis of the differences between the prescribed and the administered diet to preterm infants using an electronic tool. *Rev Paul Pediatr* 37:472–478. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/;2019;37;4;00008>
- [24] Michaelsen KF, Pedersen SB, Skaftø L, Jaeger P, Peitersen B (1988) Infrared analysis for determining macronutrients in human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 7:229–235. <https://doi.org/10.1097/00005176-198803000-00013>
- [25] Soares FVM, Abranches AD, Méio MDBB, Gomes SC, Villela LD, Moreira MEL (2019) Differences in energy expenditure in human donor milk versus formula milk in preterm newborns: a crossover study. *Nutrition* 66:1–4. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.04.002>
- [26] Shah PS, Lui K, Sjörs G et al (2016) Neonatal outcomes of very low birth weight and very preterm neonates: an international comparison. *J Pediatr* 177:144–152.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.04.083>

- [27] American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition (2009) Nutritional needs of the preterm infant. In: Kleinman RE (ed) Pediatric nutrition handbook, 6th edn. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village/IL, pp 79–112
- [28] Jobe AH (2011) The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 23:167–172. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3283423e6b>
- [29] Fok TF, Gu GJ, To KF, Xu F, Ng PC, Yin J (2001) Oxygen consumption by lungs with acute and chronic injury in a rabbit model. *Intensive Care Med* 27:1532–1538. <https://doi.org/10.1007/s001340101040>
- [30] Ehrenkranz RA, Das A, Wrage LA, Poindexter BB, Higgins RD, Stoll BJ, Oh W, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2011) Early nutrition mediates the influence severity of illness on extremely LBW infants. *Pediatr Res* 69:522–529. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318217f4f1>
- [31] Méio MDBB, Villela LD, Gomes Júnior SCDS, Tovar CM, Moreira MEL (2018) Breastfeeding of preterm newborn infants following hospital discharge: follow-up during the first year of life. *Cien Saúde Colet* 23:2403–2412. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018237.15742016>
- [32] Perrone M, Menis C, Piemontese P, Tabasso C, Mallardi D, Orsi A, Amato O, Liotto N, Roggero P, Mosca F (2021) Energy expenditure, protein oxidation and body composition in a cohort of very low birth weight infants. *Nutrients* 13:3962. <https://doi.org/10.3390/nu13113962>
- [33] Embleton ND, Akker CHP (2019) Protein intakes to optimize outcomes for preterm infants. *Semin Perinatol* 43:151–154. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.06.002>

Tables

Table 1. Comparison of perinatal, demographic, anthropometric, and nutritional support variables between preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia

Variables	N (%)	No BPD	BPD	p-value
		n= 31	n= 11	
Maternal Hypertension	7 (22)	1 (9)		0.66
Prenatal Corticoid	30 (96.7)	11 (100)		1
Female	18 (58.1)	7 (63.6)		1
Resuscitation	6 (19.3)	6 (54.5)		0.049
HMD	26 (83.9)	11 (100)		0.3
Surfactant	8 (25.8)	9 (81.8)		0.003
Ventilatory assistance				
IMV	6 (19.3)	7 (63.6)		0.019
NIMV	3 (9.7)	2 (18.2)		0.59
CPAP	29 (93.5)	11 (100)		1
Sepsis	4 (12.9)	3 (27.3)		0.35
PDA	9 (29)	5 (45.4)		0.46
Methylxanthines	21 (67.7)	11 (100)		0.041
	Mean (SD)	Mean (SD)		p-value
Gestational Age	30.2 (1.73)	29.3 (2.5)		0.17
Birth weight	1349.1 (323.6)	1001.7 (299.7)		0.003
Weight Z-score	-0.48 (0.79)	-0.49 (0.83)		0.12
Length	37.9 (3.4)	34.2 (3.7)		0.009
Length Z-score	-0.33 (1.2)	-0.87 (1.4)		0.27
Head circumference	27.2 (2.1)	25 (2.9)		0.021
HC Z-score	-0.04 (1.1)	-0.37 (1.8)		0.54
Total O ₂ (hours)	497.7 (349.7)	1466.7 (598.6)		< 0.001
Start of feedings (days)	1.1 (0.25)	1.2 (0.40)		0.27
Full diet (days)	10.5 (5.0)	14.2 (6.1)		0.058
TPN (days)	10.1 (5.2)	13.4 (6.3)		0.108

BPD Bronchopulmonary dysplasia; HMD Hyaline membrane disease; IMV Invasive mechanical ventilation; NIMV Non-invasive mechanical ventilation; PDA Patent ductus arteriosus; HC Head circumference; TPN Total parenteral nutrition

Table 2. Comparison of growth, resting energy expenditure, and body composition between preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia at term equivalent age

Variables	No BPD n=31 Mean (SD)	BPD n=11 Mean (SD)	p-value
Weight Z-score	-1.22 (1.09)	-1.47 (1.29)	0.91
Length Z-score	-1.33 (1.06)	-1.75 (1.37)	0.27
HC Z-score	-0.37(0.93)	-0.85 (1.0)	0.27
% FM	15.1 (4.8)	14.7 (3.6)	0.87
% LM	84.9 (4.8)	85.3 (3.6)	0.8
FM (g)	432 (222)	419 (160)	0.65
LM (g)	2313 (393)	2144 (730)	0.84
REE	54.05 (9.5)	67.6 (13.7)	0.002

BPD Bronchopulmonary dysplasia; HC Head circumference; % FM Percentage of fat mass; % FFM Percentage of lean mass; FM (g) Fat mass in grams; LM (g) Lean mass in grams; REE Resting energy expenditure

Table 3. Comparison of the nutritional support received in each of the first four weeks between preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia

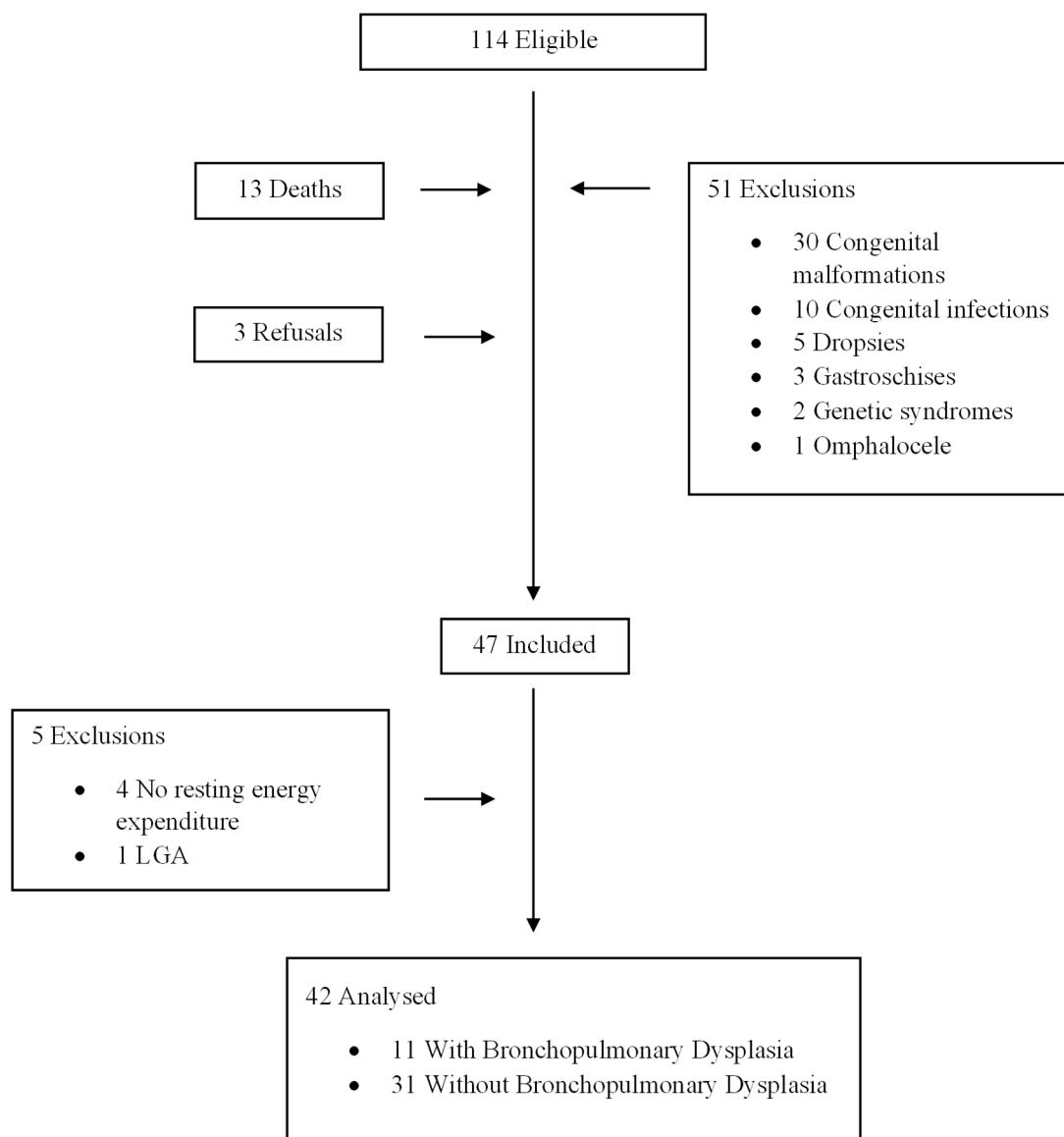
Variables	1 st week of life			2 nd week of life		
	No BPD	BPD	p-value	No BPD	BPD	p-value
	n = 31 Mean (SD)	n = 11 Mean (SD)		n = 31 Mean (SD)	n = 11 Mean (SD)	
Fluid Intake	117.3 (8.4)	115.8 (5.3)	0.73	152.3 (17.8)	143.9 (10.8)	0.07
Calorie (1)	69.6 (11.2)	71.9 (8.0)	0.61	97.2 (11.7)	92.6 (10)	0.19
Protein (2)	2.8 (0.8)	3.4 (0.2)	0.002	3.2 (0.5)	3.4 (0.3)	0.53
Lipid	1.9 (0.5)	1.9 (0.7)	0.36	3.0 (0.5)	2.7 (0.5)	0.17
Carbohydrate	9.7 (1.3)	9.4 (1.6)	0.52	14 (2.4)	13.1 (2.7)	0.29
(1)/(2)	29 (15.1)	21.4 (1.7)	0.001	30.6 (3.2)	27.5 (2.6)	0.012

Variables	3 rd week of life			4 th week of life		
	No BPD	BPD	p-value	No BPD	BPD	p-value
	n = 31 Mean (SD)	n = 11 Mean (SD)		n = 31 Mean (SD)	n = 11 Mean (SD)	
Fluid Intake	162.8 (13.4)	159.1 (16.6)	0.88	164.2 (12.3)	161.2 (20.8)	0.55
Calorie (1)	108.9 (10.9)	106.2 (11.8)	0.59	109.4 (14.3)	109.9 (16.3)	0.79
Protein (2)	3.4 (0.4)	3.4 (0.4)	0.73	3.4 (0.6)	3.3 (0.6)	0.76
Lipid	3.5 (0.8)	3.9 (2.0)	0.97	3.9 (1.1)	3.7 (1.3)	0.97
Carbohydrate	15.5 (1.8)	15.9 (1.7)	0.53	15.2 (1.9)	15.6 (1.5)	0.81
(1)/(2)	31.9 (3.5)	32 (4.9)	0.78	33.3 (4.8)	33.5 (3.9)	0.83

(1)/(2) = Calories/Protein Ratio.

Figure legend

Fig. 1 Study population flowchart



First published in European Journal of Pediatrics <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04517-5>, published online 04 June 2022 by Springer Nature. Reproduced with permission from Springer Nature.

2. Artigo Aceito

RESTING ENERGY EXPENDITURE IN PRETERM NEWBORNS WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

Short title: Resting energy expenditure in BPD

Authors:

Paola Azara Tabicas Lima, MD. Neonatologist. Neonatology Department, Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ

ORCID: 0000-0001-5078-1835

Email: paola.azara@gmail.com

CV: <http://lattes.cnpq.br/8313762453681447>

Maria Dalva Barbosa Baker Méio, PHD. Neonatologist, Professor at the Applied Clinical Research Post-graduation in Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ

ORCID: 0000-0002-7290-9091

Email: mdbakermeio@gmail.com

CV: <http://lattes.cnpq.br/1207203870760519>

Maria Elisabeth Lopes Moreira, PHD. Neonatologist, Professor at the Applied Clinical Research Post-graduation in Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ

ORCID: 0000-0002-2034-0294

Email: bebeth@iff.fiocruz.br

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

Andrea Dunshee de Abranches, PHD. Nutritionist. Clinical Research Unit, Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ

ORCID: 0000-0002-9323-3297

Email: andreadunshee@gmail.com

CV: <http://lattes.cnpq.br/6911834563782078>

Saint Clair S. Gomes-Junior, PHD. Stastician, Clinical Researcher in Public Health, Professor at the Applied Clinical Research Post-graduation in Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ

ORCID: 0000-0002-1554-943X

Email: scgomes@iff.fiocruz.br

CV: <http://lattes.cnpq.br/3477850932376112>

Abbreviations:

BPD – bronchopulmonary dysplasia

TEA – term-equivalent age

GA – gestational age

REE – resting energy expenditure

VO₂ – oxygen volume

VCO₂ – carbon dioxide volume

ABSTRACT

Background & Aims: Greater energy expenditure is reported in newborns with bronchopulmonary dysplasia (BPD). This study assessed the resting energy expenditure (REE) in newborns with BPD.

Methods: BPD was classified as mild, and moderate/severe. REE was assessed using indirect calorimetry between the discontinuation of oxygen (O₂) (T1) and term-equivalent age (T2) in preterm newborns with BPD.

Results: The moderate group (10 newborns) presented with higher REE (kcal/kg/day) after discontinuation of mechanical ventilation and a decrease of 18% between the two time points 72.7 and 59.6 kcal/kg/day at T1 and T2 respectively (p-value 0.08). No differences were observed in REE in the mild BPD group between timepoints; 50.9 to 56.4 kcal/kg/day at T1 and T2 respectively (p value 0.73).

Conclusion: Newborns with BPD presented different metabolic behaviors depending on the classification criterion: those classified as moderate BPD showed decreased in REE towards term-equivalent age.

Keywords: preterm newborn; bronchopulmonary dysplasia; resting energy expenditure

Introduction

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a multifactorial disorder with histopathological evidence of stagnated pulmonary development, which has changed from a disease with a predominantly iatrogenic mechanism of causality to a disease resulting from a derangement of lung development [1]. Its incidence varies from 11 to 50% due to differences in gestational age or diagnostic criteria but remains an important cause of morbidity for preterm newborns [2]. It is known that preterm infants who develop BPD have higher resting energy expenditure (REE), contributing to the deficit in growth in this population [3,4]. Current nutritional protocols advocate greater protein-calorie intake for preterm newborns, and studies report a decreased risk of BPD and retinopathy of prematurity with increasing calorie intake [5,6]. Therefore, it is important to assess whether REE in this population is modified and if it is influenced by oxygen (O₂) discontinuation. This study aimed to assess the evolution of REE between the time-points of the discontinuation of O₂ and term-equivalent age (TEA) in preterm newborns who developed BPD.

Material and Methods

A case series study was performed at the National Institute Fernandes Figueira/FIOCRUZ in a cohort of preterm newborns with BPD that was followed for the assessment of growth, energy expenditure, and body composition. This study was approved by the hospital's institutional review board (registration number 50243615.0.00005269). The guardians of all participants signed a consent form. The inclusion criteria include newborns with gestational age (GA) < 32 weeks born between April 2018 and April 2021 who were consecutively admitted to our neonatal intensive care unit and developed BPD. BPD was defined as mild (supplemental O₂ at 28 days of life), moderate, or severe (supplemental O₂ at 36 weeks of postmenstrual age) [7]. REE was measured by indirect calorimetry (Deltatrac II Metabolic Monitor Datex-Ohmeda, Finland) and assessed at the two-time points: 24 h after the discontinuation of O₂ (T1) and TEA (T2). The equipment was calibrated before each examination, according to the manufacturer's specifications, after being heated for 30 min. The measurements were performed after the stability of

the parameters was reached, verified by the equipment. The NB were examined in spontaneous breathing for 40 min, starting 1 h after administration of the diet. REE, oxygen volume (VO_2), and carbon dioxide volume (VCO_2) were adjusted for weight and presented as kcal/kg/day and mL/kg/day. Anthropometric measurements of weight, length and head circumference at birth, the discontinuation of O_2 , and TEA were presented as z-scores.

Statistical analyses

We performed a descriptive analysis for categorical and numerical variables. The categorical variables were evaluated by frequency and percentages, and numerical variables were evaluated by mean, standard deviation, median, and interquartile range (IQR). In addition, REE, VO_2 , VCO_2 , and z-scores of anthropometric measurements at the two-time points were evaluated using median (IQR). The Wilcoxon signed-rank test for paired samples was used for the comparison of the variables in the timepoints considered, with significance level 0.05.

Results

A total of 114 preterm newborns were eligible for inclusion during the study period; 19 newborns with BPD had their REE measured at the two time points and were included. The following newborns were excluded: 51 with malformations, 13 due to death, 3 whose guardians refused participation, 24 who did not develop BPD, 3 with BPD who remained on ventilatory support for corrected GA of up to 1 month, and 1 who was large for the GA. There were 31.6% male newborns, with a mean GA of 29.1 (± 2.18) weeks: 4 aged 24–26 weeks, 5 aged 27–28 weeks, 9 aged 29–30 weeks, and 1 aged 31 weeks. Of the 19 newborns, 9 presented with the mild form of the disease and 10 with the moderate or severe form. The median (IQR) REE for all newborns at discontinuation of O_2 was 62.9 (26.6) kcal/kg/day, and at TEA, it was 58.3 (13.3) kcal/kg/day, without a significant difference (P -value 0.54). However, when analysing the mild and moderate BPD cases separately, we observed greater REE after the discontinuation of O_2 in the moderate group, with a decrease in REE of 13.1 kcal/kg/day (18%) between the two time

points (72.7 [22.2] kcal/kg/day at T1 and 59.6 [6.8] kcal/kg/day at T2), although without statistical significance (P -value 0.08). In contrast, the newborns with mild BPD maintained an REE of 50.9 (17.5) kcal/kg/day at T1 and 56.4 (9.9) kcal/kg/day at T2 (P -value 0.73), as shown in Table 1.

Discussion

Newborns with BPD, independent of being classified as a mild or moderate disease, did not present an altered REE between the time points of the discontinuation of O₂ and TEA. However, there was an 18% decrease in REE between the two time points considering newborns with moderate BPD, although the difference was not significant. Bauer et al. (2003) assessed the evolution of energy expenditure from the 2nd to 5th weeks of postnatal life in 16 preterm newborns with a risk of chronic pulmonary disease using the Deltratac II Metabolic Monitor and observed a 50% increase in energy expenditure from the 3rd to the 5th week of life. Using the same definition of BPD as in our study [7], they reported a mean energy expenditure in the 3rd and 5th weeks of 80 and 102 kcal/kg/day in newborns with mild BPD, respectively [3]. More than a decade after the study by Bauer et al., we observed a much lower REE in preterm newborns classified as having mild BPD. The newborns with mild BPD in our study presented similar REE to the values suggested by the American Academy of Pediatrics (50 kcal/kg/day) for healthy newborns [8]; thus, behaving metabolically as healthy newborns. Moreover, the newborns classified as having moderate BPD presented higher REE (72.7 kcal/kg/day) at the discontinuation of O₂ therapy, probably reflecting the effect of BPD on their metabolic status, with REE decreasing to 59.6 kcal/kg/day as they reached TEA, with was still higher than that in the reference reported by the American Academy of Pediatrics [8]. Jensen et al. (2019) assessed data from 2,677 newborns with a GA < 32 weeks and defined a diagnostic criterion that best predicted late mortality or respiratory morbidity [9]. According to Jensen et al., our newborns classified as having mild BPD would not be diagnosed as having BPD. Those classified as having moderate BPD would be classified grade 2 BPD because all newborns at 36 weeks of postmenstrual age required noninvasive airway pressure [9].

A major limitation of our study is the sample size. However, the comparison of the same newborns at the two time points in our study allowed greater control of confounding factors that might interfere with energy expenditure, thereby reinforcing the evaluation even with a small sample of NB.

Conclusion

Preterm newborns with moderate BPD still presented higher REE 24 h after the discontinuation of O₂ supplementation, with a reduction as they reached TEA. Further studies are needed with larger numbers of newborns and thus greater analytical power to corroborate this information.

Acknowledgements: None

Funding: None

Declarations of interest: None

Authors contributions

Dr Lima PAT: methodology, investigation, data curation, writing of the original draft preparation.

Dr Méio MDBB: conceptualization, methodology, visualization, writing – reviewing and editing, supervision.

Dr Moreira MEL: visualization, writing – reviewing and editing.

Dr Abranches AD: methodology, writing the original draft preparation.

Dr. Gomes-Junior SCS: formal analysis, writing – reviewing, and editing.

References

- [1] Jobe AH. The New Bronchopulmonary Dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23: 167–72.
- [2] Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, Aschner JL, Davis PG, McGrath-Morrow SA, Soll RF, Jobe AH. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 14: 5(1):78.
- [3] Bauer J, Maier K, Muehlbauer B, Poeschl J, Linderkamp O. Energy expenditure and plasma catecholamines in preterm infants with mild chronic lung disease. *Early Hum Dev* 2003;72: 147–57.
- [4] Bott L, Béghin L, Marichez C, Gottrand F. Comparison of resting energy expenditure in bronchopulmonary dysplasia to predicted equation. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60:1323–9.
- [5] Ehrenkranz RA, Das A, Wrage LA, Poindexter BB, Higgins RD, Stoll BJ, Oh W. Early nutrition mediates the influence severity of illness on extremely LBW infants. *Pediatr Res* 2011; 69:522–9.
- [6] Klevebro S, Westin V, Stoltz Sjöström E, Norman M, Dornellöf M, Bonamy A-KE, Hallberg B. Early energy and protein intakes and associations with growth, BPD, and ROP in extremely preterm infants. *Clin Nutr* 2019; 38: 1289-95.
- [7] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 1723–9.
- [8] American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Nutritional needs of the preterm infant. In: Kleinman RE, (Ed.), *Pediatric nutrition handbook*, 6th ed., Elk Grove Village/IL., American Academy of Pediatrics, 2009, pp. 79-112.
- [9] Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 751-9.

Table 1: Resting energy expenditure and anthropometrical measures (z-scores) progression from the discontinuity of oxygen age to the term-equivalent age in the newborns with Bronchopulmonary dysplasia: all studied newborns and those classified as mild and moderate.

	Mild and moderate			Moderate			Mild		
	N - 19			N - 10			N - 9		
	T1	T2	<i>P</i> -value	T1	T2	<i>P</i> -value	T1	T2	<i>P</i> -value ^a
	Median	Median		Median	Median		Median	Median	
	(IQR)	(IQR)		(IQR)	(IQR)		(IQR)	(IQR)	
REE	62.9 (26.6)	58.3 (13,3)	0.54	72.7 (22.2)	59.6 (6.8)	0.08	50.9 (17.5)	56.4 (9.9)	0.73
VO2	8.7 (3.8)	8.4 (1.6)	0.64	10.4 (2.8)	8.5 (1.5)	0,10	7.1 (2)	8.2 (1.9)	0.54
VCO2	7.5 (2.6)	7.2 (1.2)	0.52	8.7 (3.8)	7.3 (1.1)	0.16	6.4 (1.4)	6.8 (1.2)	0.93
WZS	-1.39 (0.42)	-1.19 (0.94)	0.49	-1.32 (1.06)	-1.11 (0.86)	0.52	-1.40 (0.3)	-1.19 (1.34)	0.54
LZS	-1.40 (1.4)	-1.60 (1.3)	0.66	-1.60 (1.4)	-1.2 (1.8)	0.68	-0,80 (1.1)	-1.80 (1.3)	0.32
HCZS	-0.90 (1.3)	-0,50 (1.4)	0.48	-0,70 (1.3)	-0,60 (1)	0.68	-0.90 (1)	-0.50 (1.2)	0.60

T1 – discontinuity of oxygen; T2 – term-equivalent age; ^a Wilcoxon signed-rank test for paired samples; REE– resting energy expenditure in kcal/kg/day; VO2 – oxygen volume in mL/kg/day; VCO2 - carbon dioxide volume in mL/kg/day; WZS – weight z-score; LZS – length z-score; HCZS – head circumference z-score.

9. Considerações Finais

A DBP é uma das morbidades neonatais que estão sendo consideradas desafio para os neonatologistas em relação aos cuidados com os RNPT. Apesar dos avanços tecnológicos e das mudanças nos protocolos ventilatórios e nutricionais, a DBP continua com alta incidência entre os RNPT extremos, indiretamente relacionada à idade gestacional. Estudos evidenciam comprometimento do crescimento nesta população, assim como tem sido demonstrada associação com alterações do neurodesenvolvimento. Portanto, é importante e necessário realizar estudos para aprimorar os protocolos de cuidado para esta população de RN.

O gasto energético em RNPT com DBP é um tema de grande relevância na neonatologia, principalmente porque pode interferir no crescimento e na composição corporal desses pacientes, e pouco se tem publicado a respeito do assunto na comunidade científica. Este estudo nos permitiu detectar que o GER permanece elevado em RNPT com DBP mesmo após a saída do oxigênio, num momento posterior à fase aguda da doença. E os RNPT com DBP respirando espontaneamente permaneceriam com GER elevado possivelmente devido à inflamação e ao reparo tissular. Esses resultados corroboram os achados mais recentes relacionados a uma mudança na fisiopatologia da DBP, onde ela deixa de ser uma doença iatrogênica resultante de estratégias ventilatórias agressivas e elevadas concentrações de oxigênio e passa a ser uma doença de interrupção do desenvolvimento pulmonar. A “nova DBP” é uma consequência de um processo multifatorial, onde fatores como ventilação mecânica, toxicidade do oxigênio, infecção pré e pós-natal, predisposição genética, restrição de crescimento intrauterino ou déficits nutricionais associados à prematuridade comprometem o desenvolvimento pulmonar.

Nossos resultados valorizam questionamentos atualmente discutidos na comunidade científica sobre os critérios diagnósticos atuais para DBP, que dependem extremamente do nível e duração da oxigenoterapia, mas não refletem os cuidados neonatais contemporâneos, como melhores estratégias ventilatórias, uso de cânula nasal de alto fluxo e estratégias nutricionais mais agressivas, e não preveem a morbidade infantil.

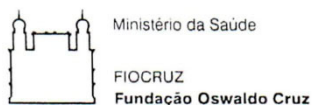
Nossa hipótese de que o GER elevado nos RNPT com DBP poderia alterar o crescimento pós-natal e a composição corporal não foi confirmada. Entretanto nos permitiu levantar a hipótese de que as mudanças mais recentes nos protocolos nutricionais, mais agressivos, com início precoce de dieta enteral e com maior oferta energética e proteica, estejam atendendo às necessidades nutricionais dos RNPT com DBP. Nossos resultados mostraram que nas primeiras 4 semanas de vida os RNPT estavam recebendo as necessidades calóricas e energéticas bem próximas das recomendações atuais, e é possível que, uma vez atingida a dieta enteral plena, esse aporte nutricional tenha se mantido ou até mesmo aumentado. Mas uma limitação do nosso estudo foi a falta de informação sobre as ingestas calóricas e proteicas no momento da avaliação. Apesar de os escores Z das medidas antropométricas não apresentarem diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, essas medidas foram menores no RNPT com DBP e devem ser interpretados com cautela.

O interesse em estudar a composição corporal e não somente o crescimento pós-natal tem sido crescente. E muitos estudos vem avaliando a composição corporal em RNPT saudáveis, sua associação com tipo de alimentação, diferenças de acordo com sexo, idade gestacional e até mesmo explorando o gasto energético nesta população. Mas são escassos os estudos em RNPT com morbidades, como a DBP, que possam influenciar o GER e a composição corporal.

Nesse estudo obtivemos resultados confiáveis sobre o GER em RNPT com DBP, bem como da oferta hídrica, calórica e proteica nas primeiras 4 semanas de vida. É importante que estudos futuros avaliem as influências de comorbidades no GER e na composição corporal em conjunto com uma avaliação mais fidedigna da oferta calórica e proteica ao longo dos primeiros meses de vida.

É preciso a elaboração de um protocolo nutricional direcionado sobretudo aos RNPT com DBP que garanta a razão caloria/proteína necessária para incorporar a proteína para o crescimento celular, e não apenas para oxidação e produção de energia.

Apêndices



Projeto: Análise do Crescimento e Composição Corporal em recém-nascidos pré-termos com Displasia Broncopulmonar

FICHA DE COLETA DE INFORMAÇÕES

Ficha Nº: _____ Responsável pela coleta: _____

Prontuário na Unidade: _____

Procedência: () IFF () HUPE () HMFM () HFB

Dados Socioeconômicos e Familiares:

Idade paterna: _____ anos

Escolaridade do pai: _____ anos

Idade materna: _____ anos

Escolaridade materna: _____ anos

Trabalha fora: () Sim () Não

Fumante: () Sim () Não

Renda Familiar: R\$ _____

Presença do pai / padrasto: () Sim () Não

O pai/padrasto convive com a criança: () Sim () Não

Dados Obstétricos:

Pré-natal: () Sim () Não

Nº de consultas: _____

Gestações: _____ Partos: _____

Hipertensão arterial: () Sim () Não

Diabetes: () Sim () Não

Abortos: _____

Gestação prematura anterior: () Sim () Não

Natimorto anterior: () Sim () Não

Neomorto anterior: () Sim () Não

Gestações gemelares anteriores: () Sim () Não

Gemelaridade na gestação atual: () Sim () Não

Corticóide antenatal: () Sim () Não Doses: _____

Tipo de Parto: () Vaginal () Cesáreo () Fórceps

Dados da Criança:

Data de nasc.: ____/____/____

Peso de nasc.: _____ g (Z escore: ____) Compr.: _____ cm (Z escore: ____)

PC: _____ cm (Z escore: ____)

Sexo: () Masculino () Feminino

Idade Gestacional: DUM _____ USG _____ Ballard: _____

Apgar: 1º minuto _____ 5º minuto _____

Manobras de Reanimação: () Sim () Não

Se sim: O₂ inalatório: () Sim () Não

VPP: () Sim () Não IOT: () Sim () Não

MCE: () Sim () Não Drogas: () Sim () Não

Membrana Hialina: () Sim () Não

Surfactante: () Sim () Não Doses: ____ Idade da 1ª dose: ____ horas

PCA: () Sim () Não Se sim: () Farmacológico () Cirúrgico
() Conservador

Assistência Ventilatória: () Sim () Não

() VMI por ____ horas () VNI por ____ horas

() CPAP nasal por ____ horas () Hood por ____ horas

() Cateter nasal por ____ horas

Tempo de uso de O₂: ____ dias

FiO₂ máxima: ____ FiO₂ com 36 semanas: ____

DBP: () Sim () Não

Sepse comprovada: () Sim () Não

Hipertensão Pulmonar: () Sim () Não

Óxido Nítrico: () Sim () Não Se sim, tempo de uso: ____ dias

Pneumotórax: () Sim () Não

Terapia para DBP:

Diurético: () Sim () Não

Se sim: Qual (is)? _____; tempo de uso: ____ dias

Corticóide sistêmico: () Sim () Não

Se sim: Qual? _____; tempo de uso: ____ dias

Corticóide inalatório: () Sim () Não

Se sim: Qual? _____; tempo de uso: ____ dias

Broncodilatador: () Sim () Não

Se sim: Qual? _____; tempo de uso: ____ dias

Uso de xantinas: () Sim () Não

() Aminofilina por ____ dias () Cafeína por ____ dias

Tempo de dieta zero: ____ dias

Tempo de nutrição parenteral: ____ dias

Início da dieta enteral: ____ dias de vida Dieta plena com: ____ dias de vida

Peso mínimo: _____ g (____ dias de vida)

Recuperação do peso de nascimento: ____ dias de vida

Alta Hospitalar:

Data da alta: ___/___/___ Peso: _____ g (Z escore: ___)

Compr.: _____ cm (Z escore: ___) PC: _____ cm (Z escore: ___)

Alimentação: () SME () SM + Fórmula () Fórmula

() Fórmula especial

Medicação específica para DBP: () Sim () Não

Se sim: Diurético: () Corticóide inalatório: () Broncodilatador: ()

Exame de acompanhamento 1:

Número do exame: _____

Data do exame: ___/___/___ Idade: _____ IG corrigida: _____

Peso: _____ g (Z escore: ___)

Compr.: _____ cm (Z escore: ___)

PC: _____ cm (Z escore: ___)

Alimentação: () SME () SM + Fórmula () Fórmula

() Fórmula especial

Terapia para DBP:

Diurético: () Não () Sim : Qual? _____

Corticóide inalatório: () Não () Sim : Qual? _____

Corticóide sistêmico: () Não () Sim : Qual? _____

Broncodilatador: () Não () Sim : Qual? _____

Exame de acompanhamento 2:

Número do exame: _____

Data do exame: ___/___/___ Idade: _____ IG corrigida: _____

Peso: _____ g (Z escore: ___)

Data do exame: ___/___/___ Idade: _____ IG corrigida: _____

Peso: _____ g (Z escore: ___)

Compr.: _____ cm (Z escore: ___)

PC: _____ cm (Z escore: ___)

Alimentação: () SME () SM + Fórmula () Fórmula
() Fórmula especial

Terapia para DBP:

Diurético: () Não () Sim : Qual? _____

Corticóide inalatório: () Não () Sim : Qual? _____

Corticóide sistêmico: () Não () Sim : Qual? _____

Broncodilatador: () Não () Sim : Qual? _____

Antropometria e Composição Corporal:

	1º exame	2º exame	3º exame	4º exame	Observações
Data					
Dias de vida					
IG corrigida					
Peso					
Comprimento					
PC					
% gordura					
% massa livre de gordura					
Z escore P/I					

Calorimetria 1:

Data do exame: ___/___/___ Idade: _____ IG corrigida: _____

Peso: _____ g (Z escore: _____)

Compr.: _____ cm (Z escore: _____)

PC: _____ cm (Z escore: _____)

Gasto Energético: _____

Tax: _____ TH: _____ Tcal: _____

Ptn: _____ Lip: _____ Gli: _____

Alimentação: () SME () SM + Fórmula () Fórmula

() Fórmula especial

Terapia para DBP:

Diurético: () Não () Sim : Qual? _____

Corticóide inalatório: () Não () Sim : Qual? _____

Corticóide sistêmico: () Não () Sim : Qual? _____

Broncodilatador: () Não () Sim : Qual? _____

Calorimetria 2:

Data do exame: ___/___/___ Idade: _____ IG corrigida: _____

Peso: _____ g (Z escore: _____)

Compr.: _____ cm (Z escore: _____)

PC: _____ cm (Z escore: _____)

Gasto Energético: _____

Tax: _____ TH: _____ Tcal: _____

Ptn: _____ Lip: _____ Gli: _____

Alimentação: () SME () SM + Fórmula () Fórmula

() Fórmula especial

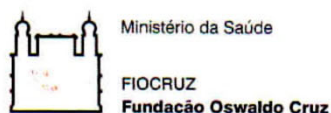
Terapia para DBP:

Diurético: () Não () Sim : Qual? _____

Corticóide inalatório: () Não () Sim : Qual? _____

Corticóide sistêmico: () Não () Sim : Qual? _____

Broncodilatador: () Não () Sim : Qual? _____



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: **Análise do crescimento, gasto metabólico e composição corporal em recém-nascidos pré-termos com displasia broncopulmonar**

Pesquisadores responsáveis: Maria Dalva Barbosa Baker Méio, Amanda da Silva Martins, Paola Azara Lima, Brunna Graziotti Milanesi, Saint Clair Gomes Junior, Maria Elisabeth Lopes Moreira

Instituição responsável pela pesquisa: Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF / Fiocruz)

Endereço: Av. Rui Barbosa, 716 – Flamengo - Rio de Janeiro / RJ – CEP: 22250 - 020

Telefone: 2554-1730/fax: 2552-8491 Email: cepiff@iff.fiocruz.br

Instituições colaboradoras: Hospital Maternidade Fernando Magalhães, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Hospital Federal de Bonsucesso

Contato dos pesquisadores: Neonatologia – Telefone 2554-1922/2554-1820/2554-1819; Pesquisa Clínica: 2554-1917/2554-1911

Nome da criança: _____

Prontuário: _____ Nome do Responsável: _____

Estamos convidando o (a) seu (sua) filho (a) a participar do projeto de pesquisa
“Análise do crescimento e composição corporal em recém-nascidos pretermos com

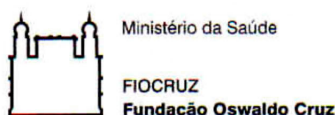
TCLE versão dez
/2017

Rubrica do participante

Rubrica do pesquisador

APROVAÇÃO PORROGADA
 Válido até: 31/7/2018
 Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ
 Telefone 2554-1730/2552-8491 R.1730

me
 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ



displasia broncopulmonar”, que será desenvolvido no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira – IFF / Fiocruz, com a finalidade de estudar o crescimento através de medidas do corpo, da avaliação do gasto de energia corporal, ou seja, o que o bebê gasta para poder crescer, e a composição corporal, ou seja, medir a quantidade de gordura e músculos no corpo da criança, assim como a quantidade de água do seu corpo, através de exames especializados.

As crianças que nascem antes do tempo (prematuros), principalmente as que nascem com menos de 32 semanas de idade gestacional e/ou com peso abaixo de 1500 gramas, podem ter maior possibilidade de prejuízo no seu crescimento e estado nutricional, o que pode ser agravado naquelas que tiverem evoluído com uma condição clínica conhecida como Displasia Broncopulmonar. Esta é uma doença que acomete bebês prematuros que precisaram de suporte respiratório com ventilação e tratamento com oxigênio. Quanto menor o bebê maior a possibilidade de que esta doença ocorra. Esta pesquisa tem como objetivo avaliar o crescimento e a composição corporal dos recém-nascidos prematuros que tiveram doença pulmonar (displasia broncopulmonar) e comparar com outros recém-nascidos prematuros que não tiveram a doença com o objetivo de entender melhor como esta doença afeta estes bebês e como poderemos ajudá-los no futuro.

A avaliação do crescimento e da composição corporal será importante para o seu bebê e para os demais prematuros, mesmo aqueles que não tenham desenvolvido a doença Displasia broncopulmonar, pois todos se beneficiarão com o planejamento de novas condutas e melhores cuidados durante o acompanhamento na infância. Os exames necessários para esta pesquisa serão realizados no IFF durante a internação na UTI Neonatal e com 1, 3 e 5 meses de idade corrigida. Idade corrigida é a idade da criança

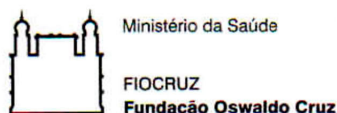
TCLE versão dez
/2017

Rubrica do participante

Rubrica do pesquisador

APROVAÇÃO/PRORROGADA
Válido até 31/12/2018
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ
Telefone 2552-3493 / 2554-1700 R.1730

me
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ



considerando o tempo que faltou para que ela nascesse no tempo considerado adequado (o que nós chamamos de “a termo”).

Na avaliação da composição corporal no IFF iremos avaliar como seu bebê cresceu e a distribuição de gordura e músculos no corpo dele. Estas avaliações serão realizadas na idade do termo, e com 1, 3 e 5 meses de idade corrigida, usando um equipamento que nós chamamos de PeaPOD® que se assemelha a uma incubadora por onde passa uma corrente de ar aquecido, que possibilita a obtenção das medidas necessárias. O exame será realizado com o seu bebê calmo e alimentado. Não há necessidade de utilização de medicações para o seu bebê dormir e nem de deixar de alimentá-lo. Também não há necessidade de retirar as roupinhas que ele estiver vestido. Você poderá acompanhar todo o procedimento, que dura em média de 20 a 30 minutos. No momento do exame seu bebê será pesado e medido.

Será também realizado um exame para avaliar se o bebê está gastando muita energia que possa influenciar o seu crescimento, ou seja, seu ganho de peso. Este exame será realizado no IFF, apenas nas crianças nascidas no IFF que desenvolverem a doença DBP. As avaliações serão realizadas na época do diagnóstico da DBP, com 36 semanas de idade corrigida, dois dias após o bebê não estar mais em uso de oxigênio por não haver mais necessidade, e na idade do termo. O método que usaremos para medir o gasto de energia chama-se calorimetria indireta e consiste em colocar ao redor da cabeça do bebê um capacete (campânula) para medir os gases que ele respira. Este exame é feito cerca de uma hora após a alimentação do bebê, com o bebê calmo e vestido. Não há necessidade de nenhuma medicação para fazê-lo dormir. O exame só será feito nos bebês que estiverem se alimentando pela boca.

A quantidade de água do corpo do seu bebê será medida por um exame chamado bioimpedância elétrica, que será realizado quando seu bebê completar 7, 14, 21 e 28 dias de vida. Este exame não causa nenhum risco para o seu bebê, nem desconforto. Durante o

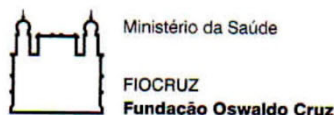
TCLE versão dez
/2017

Rubrica do participante

Rubrica do pesquisador

APROVAÇÃO PRORROGADA
Válido até 31.12.2018
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ
Telefone 2555-1100 / 2555-1700 R.1730

me
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ



exame, que será realizado na incubadora ou no berço do bebê, o bebê estará vestido e confortável. Serão colados eletrodos – pequenos dispositivos – no braço e pé direito do bebê, para passar uma corrente elétrica muito suave, que será medida. Através dessa medida, será calculada a quantidade de água que existe no corpo do seu bebê.

Algumas informações sobre o seu bebê e sobre sua gestação serão obtidas nos prontuários, que é o registro diário do que ocorre com seu bebê durante a internação no hospital.

O seu bebê irá fazer alguns exames após a receber alta do hospital. Para isto estaremos fornecendo um vale transporte para vir ao hospital para o exame. Não haverá nenhum custo financeiro para os responsáveis pela criança.

Os riscos de participação deste projeto são da quebra de sigilo e confidencialidade, uma vez que estaremos manipulando os dados de prontuários do seu bebê. Para minimização destes riscos, nós iremos tomar todos os cuidados como, por exemplo, não identificar seu bebê em momento algum pelo nome, somente por um código de uso exclusivo dos pesquisadores. O banco de dados da pesquisa será de uso exclusivo dos pesquisadores e todos os resultados originados desta pesquisa serão apresentados em forma de gráficos ou tabelas de modo que seja impossível a identificação.

Os exames que nós iremos realizar (PeaPOD e Calorimetria) são de baixo risco e não invasivos. Seu bebê pode ficar inquieto e irritado durante a realização destes exames. Para minimização deste risco, seu bebê só poderá realizar o exame calmo e alimentado. Como dito, você poderá acompanhar todo o procedimento e poderá acalmá-lo sempre que necessário. Caso ocorra algum problema durante os procedimentos, bebê será prontamente atendido pela equipe médica e o exame será descontinuado, sem nenhum prejuízo para o atendimento da criança, e nenhuma despesa para a família do bebê.

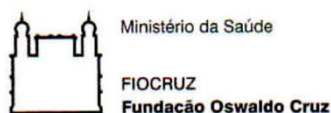
TCLE versão dez
/2017

Rubrica do participante

Rubrica do pesquisador

APROVAÇÃO PRORROGADA
Válido até 31/12/2017
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ
Telefone 2552-3491 / 2554-1700 R.1730

me
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ



Informamos que a sua participação e a do seu bebê nesta pesquisa é voluntária e que o responsável pelo bebê poderá recusar a participação em qualquer momento do estudo, sem prejuízo no tratamento ou acompanhamento no hospital.

A participação não implicará em custos adicionais, nem qualquer despesa com a realização dos procedimentos previstos neste estudo. Também não haverá nenhuma forma de pagamento pela sua participação. Fica garantido o direito à indenização diante de eventuais danos decorrentes da participação nesta pesquisa.

Os responsáveis pelo bebê serão informados dos resultados dos exames. Entretanto, em relação à pesquisa, os resultados dos exames são confidenciais e as identidades dos participantes desta pesquisa não serão reveladas. Os participantes serão identificados com um número no início da pesquisa, de conhecimento apenas pelos pesquisadores. As conclusões desse estudo serão divulgadas e utilizadas para fins científicos exclusivamente, a serem publicadas em congressos e revistas científicas.

Você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa em qualquer fase do estudo. Todas as informações colhidas serão cuidadosamente guardadas, garantindo sigilo e privacidade.

Este documento foi elaborado em duas vias. O responsável do bebê receberá a via original deste documento assinado e com todas as páginas rubricadas, tanto pela pesquisadora quanto pelo responsável do bebê.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Fernandes Figueira é um comitê de avaliação ética dos projetos de pesquisa que estejam em curso na instituição. O CEP

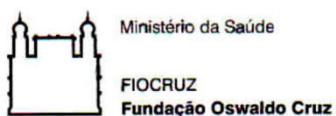
TCLE versão dez
/2017

Rubrica do participante

Rubrica do pesquisador

APROVAÇÃO PRORROGADA
Válido até 31/12/2017
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ
Telefone: 2550-1100 / 2550-1700 R.1730

me
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ



funciona de segunda à sexta-feira, no horário das 08 às 17 h, e se encontra à disposição para eventuais esclarecimentos éticos e outras providências que se façam necessárias (e mail: cepiff@iff.fiocruz.br; telefone: 2554-1730/fax: 2552-8491).

Na qualidade de responsável legal, eu, _____,
como _____ (grau de parentesco) autorizo voluntariamente a participação
do (a) meu (minha) filho (a) nesta pesquisa.

Declaro que li e entendi todo o conteúdo deste documento.

Assinatura: _____

Data: _____ Telefone de contato: _____

Assentimento (no caso dos pais serem menores de idade):

Testemunha

Nome: _____

Documento: _____

Endereço / Telefone: _____

Assinatura: _____ Data: _____

Investigador que obteve o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome: _____

Assinatura: _____

TCLE versão dez
/2017

_____ Rubrica do participante

_____ Rubrica do pesquisador

APROVAÇÃO PRORROGADA
Válido até _____
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ
Telefone 2552-8491 / 2554-1700 R.1730

me
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

Anexos

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise do Crescimento, Gasto Metabólico e Composição Corporal em recém-nascidos pretermos com Displasia Broncopulmonar

Pesquisador: Maria Dalva Barbosa Baker Méio

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 50243615.0.0000.5269

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

Patrocinador Principal: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.363.422

Apresentação do Projeto:

Será realizado um estudo de coorte, no qual serão admitidos como casos no estudo recém-nascidos com idade gestacional inferior a 32 semanas e/ou com peso de nascimento menor que 1500 gramas que desenvolverem DBP provenientes das Unidades de Terapia Intensiva Neonatais do IFF, Hospital Maternidade Fernando Magalhães, Hospital Universitário Pedro Ernesto e Hospital Federal de Bonsucesso. Todos

os controles serão selecionados na coorte da unidade de origem dos casos. Será considerada uma faixa de idade gestacional para pareamento com tolerância de 2 semanas. Portanto, as faixas de idade gestacional consideradas serão: menor de 28 semanas completas, 29 a 30 semanas completas e 31 a 32 semanas completas.

A avaliação do aporte nutricional no período de internação será feita a partir do registro da ingestão alimentar, com cálculo das quantidades de proteínas, lipídios, carboidratos e calorias efetivamente recebidas diariamente nas primeiras quatro semanas de vida e da média diária recebida até a alta hospitalar. Para avaliar o gasto metabólico será utilizada a calorimetria indireta, realizada no primeiro retorno ao IFF após a alta hospitalar.

Será realizada avaliação antropométrica ao nascimento, na alta hospitalar e com um, três e cinco meses de idade corrigida. A composição corporal será avaliada através da pletismografia por

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



Continuação do Parecer: 1.363.422

deslocamento de fluxo de ar (PEA POD Infant Body Composition System, Life Measurement, Inc., Concord, CA). Esta avaliação será realizada uma semana após a alta hospitalar e com um, três e cinco meses de idade corrigida. Todos os casos terão registrados a terapia medicamentosa específica para a DBP recebida. Serão registradas informações gestacionais, perinatais, sociais e familiares.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo desta pesquisa é acompanhar os indicadores de crescimento, o gasto metabólico e o aporte nutricional durante a internação na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) e correlacionar esses dados com as taxas de composição corporal de recém-nascidos que desenvolveram DBP, comparando-os com recém-nascidos que não desenvolveram a doença. Estas avaliações serão realizadas em torno de uma semana após receberem alta hospitalar e com um, três e cinco meses de idade corrigida.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A autora relata risco de quebra de confidencialidade e apresenta a forma de evitar tal risco. Quanto aos exames, a pesquisadora os considera de baixo risco e apresenta as formas de contorná-los caso se apresentem ("Os exames que nós iremos realizar (PeaPOD e Calorimetria) são de baixo risco e não invasivos. Seu bebê pode ficar inquieto e irritado durante a realização destes exames. Para minimização deste risco, seu bebê só poderá realizar o exame calmo e alimentado. Como dito, você poderá acompanhar todo o procedimento e poderá acalmá-lo sempre que necessário. Caso ocorra algum problema durante os procedimentos, bebê será prontamente atendido pela equipe médica e o exame será descontinuado, sem nenhum prejuízo para o atendimento da criança, e nenhuma despesa para a família do bebê").

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequado e acessível aos responsáveis pelo participante.

Recomendações:

Apresentar relatórios semestral e final ao longo do andamento da pesquisa.

Utilizar o TCLE com a logo da instituição, carimbado e assinado pelo CEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovar.

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS**



Continuação do Parecer: 1.363.422

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_601844.pdf	07/12/2015 18:41:05		Aceito
Outros	RespostaCEP.docx	07/12/2015 18:40:03	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEHBonsucesso.docx	07/12/2015 18:30:21	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEDBP.docx	07/12/2015 18:29:27	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDBPrevisto.docx	07/12/2015 18:28:37	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Outros	RespostaaCEP.docx	06/12/2015 20:33:39	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	20/10/2015 14:04:31	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaracaoAnuenciaHUPE.pdf	20/10/2015 11:30:04	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaracaoAnuenciaHFernandoMagalhaes.pdf	19/10/2015 16:35:34	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaracaoAnuenciaHFB.pdf	19/10/2015 16:35:03	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRosto.pdf	05/10/2015 16:25:44	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AutorizacaoNeonatalogialFF.pdf	05/10/2015 16:17:57	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoHBonsucesso.pdf	05/10/2015 16:11:10	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoHUPE.pdf	03/10/2015 12:24:47	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoFernandoMagalhaes.pdf	03/10/2015 12:24:27	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	FolhaderostoDBP.pdf	01/10/2015 16:17:22	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



Continuação do Parecer: 1.363.422

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 11 de Dezembro de 2015

Assinado por:

Juan Clinton Llerena Junior
(Coordenador)

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Análise do Crescimento, Gasto Metabólico e Composição Corporal em recém-nascidos pretermos com Displasia Broncopulmonar

Pesquisador: Maria Dalva Barbosa Baker Méio

Área Temática:

Versão: 9

CAAE: 50243615.0.0000.5269

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

Patrocinador Principal: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.667.629

Apresentação do Projeto:

Emenda.

Objetivo da Pesquisa:

As informações referentes aos "Objetivos" da emenda, foram obtidas do arquivo Informações Básicas do Proeto (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1459501_E5.pdf. "Em função de não ter conseguido o número suficiente de sujeitos de pesquisa para poder concluir as análises previstas solicito prorrogação do prazo de execução."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A emenda não altera riscos e benefícios descritos no projeto original.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora solicita prorrogação do prazo da pesquisa inicialmente prevista para julho de 2019, passa a fevereiro de 2022.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O objetivo da emenda não requer a submissão de novos documentos.

Recomendações:

O (A) pesquisador(a) deve observar os prazos e frequências estabelecidos pela resolução 466/12 e

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS**



Continuação do Parecer: 3.667.629

NOB 001/13 para o envio de relatórios de modo a manter o CEP informado sobre o andamento da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1459501_E5.pdf	25/10/2019 12:29:16		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEDBP_versao_Dezembro_2017.docx	20/12/2017 10:29:49	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Outros	RespostaCEP.docx	07/12/2015 18:40:03	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDBPrevisto.docx	07/12/2015 18:28:37	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Outros	RespostaaCEP.docx	06/12/2015 20:33:39	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	20/10/2015 14:04:31	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaracaoAnuenciaHUPE.pdf	20/10/2015 11:30:04	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaracaoAnuenciaHFernandoMagalhaes.pdf	19/10/2015 16:35:34	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaracaoAnuenciaHFB.pdf	19/10/2015 16:35:03	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRosto.pdf	05/10/2015 16:25:44	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AutorizacaoNeonatologiaIFF.pdf	05/10/2015 16:17:57	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoHBonsucesso.pdf	05/10/2015 16:11:10	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e	TermoHUPE.pdf	03/10/2015 12:24:47	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS**



Continuação do Parecer: 3.667.629

Infraestrutura	TermoHUPE.pdf	03/10/2015 12:24:47	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoFernandoMagalhaes.pdf	03/10/2015 12:24:27	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	FolhaderostoDBP.pdf	01/10/2015 16:17:22	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 29 de Outubro de 2019

**Assinado por:
Ana Maria Aranha Magalhães Costa
(Coordenador(a))**

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