



Data de Submissão: 27/09/2021

Data de Aprovação: 14/10/2021

ARTIGO DE REVISÃO

Suplementação de vitaminas e minerais em recém-nascidos prematuros: Uma revisão integrativa da literatura

Supplementation of vitamins and minerals in premature newborn: An integrative literature review

Daniella Ramiro Vittorazzi¹, Clarissa Paneto Sulz¹, Larissa Pandolfi Soares¹

Palavras-chave:

Recém-Nascido
Prematuro,
Vitaminas,
Vitamina A,
Ferro,
Recém-Nascido
de Baixo Peso,
Vitamina D.

Resumo

Introdução: Os recém-nascidos prematuros (RNPT) apresentam, de forma geral, deficiência de micronutrientes. Este fato se justifica devido aos baixos estoques, dieta insuficiente e necessidade metabólicas aumentadas. Portanto, torna-se importante a suplementação de vitaminas e minerais no período perinatal e no seguimento ambulatorial desses bebês. **Objetivo:** Avaliar a suplementação de vitaminas e minerais em RNPT, evidenciando seus riscos e benefícios. Considerar a indicação e manutenção dos suplementos a nível ambulatorial no seguimento. **Métodos:** Revisão integrativa nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO. Para a pesquisa, foram identificados 473 artigos em inglês e português, publicados entre 2012 e 2020. Destes, foram selecionados 16 artigos para o estudo. **Resultados:** O benefício da vitamina A é muito reduzido e análises futuras são necessárias. Sobre a vitamina D, a maioria dos estudos mostrou que 400UI atingem mineralização óssea adequada. A pesquisa não mostrou efeito significativo sobre o uso do cálcio e fósforo na prevenção da osteopenia. Sobre a suplementação de zinco, no único estudo encontrado evidenciou-se uma melhora no crescimento em bebês com extremo baixo peso com doença pulmonar crônica. Porém, a ESPGHAN e SBP recomendam seu uso rotineiro para prematuros em geral. A deficiência de ferro é a carência nutricional mais comum na infância e está associada com prejuízo no neurodesenvolvimento, portanto, a sua suplementação é bem recomendada. **Conclusão:** Os RNPT são grupo de risco para deficiência de vitaminas e minerais. Há poucos estudos sobre a suplementação rotineira, portanto, devem-se considerar as recomendações atuais, dos consensos da SBP e ESPGHAN.

¹ Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Residência Médica Pediátrica - Vitória - Espírito Santo - Brasil.

Endereço para correspondência:

Daniella Ramiro Vittorazzi.

Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória. R. Dr. João dos Santos Neves, nº 143, Vila Rubim.

Vitória - ES. Brasil. CEP: 29025-023. E-mail: daniellaramiro1@gmail.com



Keywords:

Infant,
Premature,
Vitamins,
Vitamin A,
Iron,
Infant,
Low Birth Weight,
Vitamin.

Abstract

Introduction: Premature newborns (PTNB) generally have micronutrient deficiencies. This fact is justified due to low stocks, insufficient diet and increased metabolic needs. Therefore, it is important to supplement with vitamins and minerals in the perinatal period and in the outpatient follow-up of these babies. **Objective:** To evaluate the supplementation of vitamins and minerals in PTNB, highlighting its risks and benefits. Consider the indication and maintenance of supplements on an outpatient basis during follow-up. **Methods:** Integrative review in PubMed, LILACS and SciELO databases. For the research, 473 articles were identified in English and Portuguese, published between 2012 and 2020. Of these, 16 articles were selected for the study. **Results:** The benefit of vitamin A is greatly reduced and further analysis is needed. About vitamin D, most studies have shown that 400IU achieve adequate bone mineralization. Research has shown no significant effect on the use of calcium and phosphorus in preventing osteopenia. Regarding zinc supplementation, the only study found showed an improvement in growth in extremely low birth weight babies with chronic lung disease. However, ESPGHAN and SBP recommend its routine use for preterm in general. Iron deficiency is the most common nutritional deficiency in childhood and is associated with impaired neurodevelopment, so its supplementation is highly recommended. **Conclusion:** PTNB are a risk group for vitamin and mineral deficiency. There are few studies on routine supplementation, so the current recommendations, the SBP and ESPGHAN consensus, should be considered.

INTRODUÇÃO

Os recém-nascidos prematuros (RNPT) apresentam, de forma geral, deficiência de micronutrientes. Este fato se justifica por apresentarem baixos estoques, que seriam formados no 3º trimestre de gestação, além da dieta ser insuficiente e as necessidades metabólicas aumentadas. Portanto, torna-se importante a suplementação de vitaminas e minerais no período perinatal e no seguimento clínico-ambulatorial desses bebês.

As recomendações de suplementação de vitaminas e minerais atuais no Brasil são provenientes da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), da Academia Americana de Pediatria (AAP) e da Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição (ESPGHAN), com certas diferenças entre as doses e o tempo de suplementação.

Nesta revisão sistemática, foram destrinchadas estas divergências buscando chegar a um consenso sobre a melhor forma de suplementar um RNPT. Além disso, foram analisados diversos artigos focados neste tema para dar maior base à discussão.

MÉTODOS

A pesquisa foi elaborada a partir de uma revisão integrativa, no qual estabeleceu-se a seguinte pergunta norteadora: “Quais são as peculiaridades relatadas pela literatura sobre suplementação de vitaminas e minerais em recém-nascidos prematuros?”.

Foram identificados 473 artigos nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO, sendo selecionados apenas 16 para o estudo. Foram usados os seguintes descritores: “prematuros” (preterm infants), “suplementação” (supplementation), “vitaminas” (vitamins), “recém-nascidos” (newborns). Os critérios de inclusão adotados pelo presente estudo foram: a publicação ter como temática suplementos para RN pré-termo; revisões divulgadas em língua inglesa e portuguesa; publicações completas com resumos disponíveis e indexadas nas bases de dados e

compreendeu os anos de publicação entre 2012 e 2020. Foram excluídos estudos com pacientes não pediátricos, como gestantes, bem como estudos que não abordassem a temática relevante ao objetivo da revisão.

RESULTADOS

Vitamina A (Retinol)

Esta vitamina mantém a integridade do epitélio respiratório e regula a diferenciação celular, assim, parece ser promissora na prevenção da displasia broncopulmonar. Trata-se de um micronutriente essencial, que em pequenas doses ajuda no adequado funcionamento do sistema visual, função imune, defesa antioxidante, entre outros.

Garofoli et al.¹ analisaram 41 RNPT muito baixo peso ao nascer, sendo que 31 receberam 3.000UI/kg/dia de vitamina A, enquanto 10 não receberam suplementação desta vitamina. Concluiu-se que o uso de vitamina A não gerou impacto no prognóstico e desenvolvimentos das afecções próprias da prematuridade, como displasia broncopulmonar (BDP), retinopatia da prematuridade (ROP), enterocolite necrosante (NEC) e sepse de início tardio.

Chandrasekaran & Murki², em estudo analítico, observaram que a vitamina A oral tem superioridade sobre a vitamina A intramuscular (IM) apenas enquanto via de administração, já que a vitamina A oral não teve resultado na prevenção de BDP ou morte. Já a forma IM, apesar de ter reduzido em 7% a BDP, é extremamente dolorosa, pode causar infecção local e ainda possui difícil aplicabilidade em RNPT pela baixa densidade muscular.

Basu et al.³, em um estudo randomizado duplo-cego placebo controlado, avaliaram os efeitos na suplementação oral de vitamina A em 196 bebês que necessitaram de suporte respiratório com pressão positiva (CPAP). O resultado mostrou que houve menor incidência de persistência do canal arterial (PCA), síndrome do desconforto respiratório (SDR) e sepse precoce no grupo que recebeu vitamina A em detrimento do grupo placebo.

Darlow et al.⁴, em uma revisão original, avaliaram a suplementação do retinol. O resultado obtido foi que, em relação ao grupo controle, o grupo suplementado com a vitamina A apresentou pequeno benefício em relação à diminuição da necessidade de oxigênio com 1 mês de idade e do risco de doença pulmonar crônica.

Tanto Uberos et al.⁵ quanto Yang⁶ constataram em seus estudos que não há nenhum benefício semelhante do retinol para prevenir a incidência de BDP. Esses autores relataram em seus trabalhos que o risco de sepse em RNPT com suplementação de vitamina A foi três vezes maior comparado aos bebês prematuros que não receberam essa suplementação.

Em artigo original, Gregory⁷ conclui que a suplementação de vitamina A vem se mostrando benéfica em bebês extremo baixo peso ao nascer, porém o benefício encontrado é pequeno e são necessários mais estudos para entender quais bebês de fato se beneficiariam da suplementação. Além disso, a decisão de estabelecer injeções intramusculares de vitamina A como prevenção de BDP irá depender da incidência desta comorbidade em cada Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal (UTIN).

Com isso, contata-se que o uso de vitamina A ainda é controverso, assim como sua dose e via de administração.

Ferro

O ferro é um mineral essencial para o desenvolvimento cerebral e prevenção de deficiência férrica importante, além de ser substrato fundamental para hematopoiese.

Freitas et al.⁸ analisaram em um estudo de coorte prospectivo 58 prematuros nascidos em 2014 até eles completarem seis meses de idade corrigida, e verificaram a adesão aos *guidelines* de recomendações suplementação de ferro, zinco e multivitaminas, e a influência na ocorrência de anemia e deficiência de ferro, zinco e vitamina A. Foi observada maior prevalência de anemia e deficiência de ferro no grupo com baixa adesão, porém também relevante no de alta adesão. Os prematuros do grupo de baixa adesão à suplementação de micronutrientes foram 2,5 vezes mais passíveis de desenvolver anemia.

Oliver et al.⁹ avaliaram as práticas atuais de suplementação de minerais e vitaminas em unidades de terapia intensiva neonatal e berçários de cuidados especiais da Austrália e Nova Zelândia, e constataram que a suplementação de ferro é universal entre as unidades neonatais, porém a dose, a duração e o momento ideal para a realização, ainda não foram elucidados.

McCarthy et al.¹⁰ realizaram uma revisão sistemática para apurar os efeitos da suplementação enteral de ferro no desenvolvimento neurológico e crescimento em bebês com baixo peso ao nascimento (<2500g) e prematuros, sendo observado que a suplementação de ferro a longo prazo leva à diminuição de anemia e deficiência de ferro, porém ainda faltam evidências de alta qualidade sobre os efeitos a longo prazo sobre os resultados funcionais para a saúde.

A ESPGHAN¹¹ recomenda que seja realizada a suplementação de ferro enteral de 2-3mg/kg/dia, iniciada com 2-6 semanas de vida. Já bebês que recebem tratamento com eritropoietina ou com perdas de sangue significativas e não compensadas podem necessitar dose mais alta. Devem ser evitadas doses enterais maiores que 5mg/kg/dia em bebês prematuros devido à possibilidade de retinopatia da prematuridade. A suplementação férrica deve ser mantida, pelo menos até 6-12 meses de idade, dependendo da dieta.

A SBP¹² orienta que a suplementação de ferro no recém-nascido pré-termo seja iniciada a partir de 30 dias de vida, sendo 2 mg/kg/dia no bebê com peso entre 1.500 e 2.500g, 3 mg/kg/dia com peso entre 1.000 e 1.500g, e de 4 mg/kg/dia com peso inferior a 1.000g, durante um ano, após esse período, 1 mg/kg/dia por mais um ano em todos os casos.

Vitamina D

A vitamina D é um pró-hormônio que atua no metabolismo do cálcio e fósforo, contribuindo para o crescimento e mineralização óssea. Os RNPT constituem um dos grupos de risco para hipovitaminose D, por isso, a importância de avaliar a necessidade de suplementação nesses RN.

Além disso, a vitamina D constitui um importante regulador da imunidade celular, o que favorece o desenvolvimento ideal destes bebês.

A grande maioria dos estudos sobre suplementação de vitamina D em prematuros é avaliando qual a melhor dose a ser realizada nestes pacientes, além de suas vantagens e desvantagens.

O estudo de Mathur et al.¹³ comparou o efeito da suplementação de 400UI e 1000UI de vitamina D durante 6 semanas em nascimentos prematuros de muito baixo peso. O resultado encontrado foi que os que usaram 1000UI de vitamina D tiveram menor taxa de hipomineralização esquelética e crescimento ponderoestatural do que os que usaram 400UI.

Já Abrams¹⁴, em sua pesquisa, relata que deve ser feita uma avaliação de rotina de conteúdo mineral ósseo usando testes bioquímicos, para que posteriormente seja feita a suplementação de acordo com as necessidade em RN < 1.500g. Os testes geralmente devem ser iniciados 4 a 5 semanas após o nascimento. Para aqueles com mais de 1.500g e que toleram alimentação enteral, a recomendação é da ingesta diária de vitamina D ser de 400UI até o máximo de 1000UI.

Salas et al.¹⁵ fizeram um estudo que determinou a relação dose-resposta entre doses crescentes de vitamina D enteral nos primeiros 28 dias após o nascimento e escores cognitivos aos 2 anos de idade. O resultado encontrado foi de que não houve diferença significativa nos escores cognitivos em bebês que usaram altas ou baixas dosagens de vitamina D.

Oliver et al.⁹ mostraram que o uso de 400UI de vitamina D atinge uma mineralização adequada em bebês prematuros quando comparados com doses mais altas de 800-1000UI/dia.

Anderson-Berry et al.¹⁶, em um estudo duplo-cego randomizado, avaliaram os efeitos de duas doses diferentes

(400UI x 800UI) de vitamina D em uma população de pacientes prematuros durante a internação em UTIN em relação à melhora no crescimento, normalização do PTH e densidade óssea. É provável que para uma proporção RNPT uma dose de 400UI seja adequada para a função celular e tecidual normal, no entanto, há uma proporção reduzida da população que não responde exatamente a esta dose e na qual uma dose mais elevada como 800UI ou 1200UI pode ser vantajosa.

A Academia Americana de Pediatria recomenda suplementar 400UI/dia, enquanto a ESPGHAN indica 800-1000UI/dia.

Esses estudos mais recentes têm analisado qual a dose ideal, mas os resultados ainda não são conclusivos.

Zinco

Oligoelemento fundamental nos processos fisiológicos que envolvem defesa antioxidante e função imune, além de ter forte influência no desenvolvimento, podendo sua carência levar a um déficit no crescimento ponderoestatural. Segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), a suplementação de zinco com 5mg/dia por seis meses melhora significativamente o desenvolvimento neuronal e o crescimento linear do pré-termo muito baixo peso. A recomendação da SPB é iniciar às 36 semanas de idade corrigida e manter até 6 meses de idade corrigida.

Em estudo coorte, Shaikhkhalil et al.¹⁷ observaram bebês pré-termo com doença pulmonar crônica (DBP) de janeiro de 2008 a dezembro de 2011, com suplementação de zinco mínima de 14 dias, e constataram que, após uma semana da suplementação deste mineral, estes bebês apresentaram uma evolução considerável no ganho ponderoestatural.

Cálcio e Fósforo

Os neonatos pré-termo têm maior risco de desenvolver doença metabólica óssea (DMO) que os RN termo devido alterações no metabolismo do cálcio e fósforo. Isso se dá porque o maior incremento de cálcio e fósforo ocorre no terceiro trimestre de gestação, como consequência, o prematuro não suplementado adequadamente com vitamina D, cálcio e fósforo pode apresentar osteopenia e/ou raquitismo.

Torabi et al.¹⁸, em ensaio clínico randomizado, não conseguiram obter qualquer evidência que sugira eficácia na suplementação de cálcio e fósforo na osteopenia da prematuridade. Além disso, concluíram que são necessários novos estudos com diferentes doses de suplementos e por um período mais prolongado para chegar a um protocolo eficaz.

A ingestão oral de cálcio recomendada varia entre 140-160mg/100Kcal (American Academy of Pediatrics) e 70-140mg/kg/dia por 100Kcal (European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (Espgan)). A SBP recomenda atualmente cálcio 100-160mg/kg/dia e fósforo 95-108mg/kg/dia por 100Kcal.

Tanto o leite materno quanto as fórmulas infantis não fornecem a quantidade necessária destes elementos, sendo

necessário acréscimo à dieta. A relação cálcio/fósforo ideal para mineralização óssea é 1,7:1. Em caso de triagem positiva para DMO, a suplementação de cálcio e fósforo deverá continuar após a alta com solução manipulada. O aporte total diário deve ser 200-250mg/kg/dia de cálcio e 110-125mg/kg/dia de fósforo.

DISCUSSÃO/CONCLUSÃO

Após seleção e leitura dos artigos, observa-se que ainda há grande divergência entre a realização ou não de suplementação de vitaminas e minerais em bebês prematuros. Nota-se que a grande maioria dos autores recomenda a suplementação mesmo na ausência de evidências fortes, assim como as sociedades europeia, americana e brasileira de pediatria.

No Brasil, segue-se principalmente as recomendações da SBP, realizando-se a suplementação de vitamina D, ferro, polivitaminas (complexo com vitaminas A, C, D e complexo B) e zinco. A suplementação de cálcio e fósforo está reservada aos prematuros que apresentem doença metabólica óssea.

REFERÊNCIAS

1. Garofoli F, Mazzucchelli I, Decembrino L, Bartoli A, Angelini M, Broglia M, et al. Levels and effectiveness of oral retinol supplementation in VLBW preterm infants. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2018;32:2058738418820484.
2. Chandrasekaran A, Murki S. Is early oral vitamin A supplementation useful in preterm neonates at risk for bronchopulmonary dysplasia? *Acta Paediatr*. 2020;109(3):634-5.
3. Basu S, Khanna P, Srivastava R, Kumar A. Oral vitamin A supplementation in very low birth weight neonates: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2019;178(8):1255-65. DOI: 10.1007/s00431-019-03412-w
4. Darlow BA, Graham PJ, Rojas-Reyes MX. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD000501. DOI: 10.1002/14651858.CD000501.pub4
5. Uberos J, Miras-Baldo M, Jerez-Calero A, Narbona-López E. Effectiveness of vitamin A in the prevention of complications of prematurity. *Pediatr Neonatol*. 2014;55(5):358-62.
6. Yang SN. Nutritional approach to the prevention of complications of prematurity with emphasis on vitamin A supplementation. *Pediatr Neonatol*. 2014;55(5):331-2.
7. Gregory KE. Vitamin A supplementation: is it worth a shot? *J Perinat Neonatal Nurs*. 2014;28(4):253-5.
8. Freitas BA, Lima LM, Moreira ME, Priore SE, Henriques BD, Carlos CF, et al. Micronutrient supplementation adherence and influence on the prevalences of anemia and iron, zinc and vitamin A deficiencies in preemies with a corrected age of six months. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016;71(8):440-8.
9. Oliver C, Watson C, Crowley E, Gilroy M, Page D, Weber K, et al. Vitamin and Mineral Supplementation Practices in Preterm Infants: A Survey of Australian and New Zealand Neonatal Intensive and Special Care Units. *Nutrients*. 2019;12(1):51. DOI: 10.3390/nu12010051
10. McCarthy EK, Dempsey EM, Kiely ME. Iron supplementation in preterm and low-birth-weight infants: a systematic review of intervention studies. *Nutr Rev*. 2019;77(12):865-77.
11. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al; ESPGHAN Committee on Nutrition. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(1):85-91. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181adaee0

12. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Manual seguimento ambulatorial do prematuro de risco / Rita de Cássia Silveira. 1ª ed. Porto Alegre: Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Neonatologia; 2012. Disponível em: http://www.sbp.com.br/pdfs/Seguimento_prematuro_oficial.pdf
13. Mathur NB, Saini A, Mishra TK. Assessment of Adequacy of Supplementation of Vitamin D in Very Low Birth Weight Preterm Neonates: A Randomized Controlled Trial. *J Trop Pediatr*. 2016;62(6):429-35.
14. Abrams SA; Committee on Nutrition. Calcium and vitamin d requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1676-83.
15. Salas AA, Woodfin T, Phillips V, Peralta-Carcelen M, Carlo WA, et al. Dose-Response Effects of Early Vitamin D Supplementation on Neurodevelopmental and Respiratory Outcomes of Extremely Preterm Infants at 2 Years of Age: A Randomized Trial. *Neonatology*. 2018;113(3):256-62. DOI: 10.1159/000484399
16. Anderson-Berry A, Thoene M, Wagner J, Lyden E, Jones G, Kaufmann M, et al. Randomized trial of two doses of vitamin D3 in preterm infants <32 weeks: Dose impact on achieving desired serum 25(OH)D3 in a NICU population. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185950. DOI: 10.1371/journal.pone.0185950
17. Shaikhkhalil AK, Curtiss J, Puthoff TD, Valentine CJ. Enteral zinc supplementation and growth in extremely-low-birth-weight infants with chronic lung disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(2):183-7.
18. Torabi Z, Moemeni N, Ahmadiafshar A, Mazloomzadeh S. The effect of calcium and phosphorus supplementation on metabolic bone disorders in premature infants. *J Pak Med Assoc*. 2014;64(6):635-9.