RESUMO EXPANDIDO - VI. PESQUISA CIENTÍFICA RELACIONADA ÀS SOLUÇÕES SUSTENTÁVEIS ARTICULADAS AO CUIDADO DE ENFERMAGEM

DESALINEACIÓN CIRCADIANA DE LA LECHE MATERNA EXTRAÍDA Y CRECIMIENTO POSTNATAL EN PREMATUROS EXTREMOS HOSPITALIZADOS

Luis Emilio Carranza Quispe (luis.carranza@uwiener.edu.pe)

Milagros Rojas Carbajal (miliesrc@gmail.com)

Luisa María Salazar Munayco (luisa.salazar@upsjb.edu.pe)

Sofía Del Carpio Flórez (sofia.delcarpio@uwiener.edu.pe)

Maxeny Zulema Chimpén Chacón (zchimpen@gmail.com)

Alexander Abel Quispe Casanova (alexander.quispec@uwiener.edu.pe)

RESUMO AMPLIADO (até 1.500 palavras)

Título: Dessincronização circadiana do leite materno extraído e crescimento pós-natal em prematuros extremos hospitalizados

Introdução: A sobrevivência de recém-nascidos prematuros extremos melhorou substancialmente com os avanços em cuidados intensivos neonatais, suporte

respiratório, controle infeccioso e nutrição especializada. Contudo, o crescimento extrauterino restrito permanece como um desafio clínico relevante, pois a velocidade de ganho ponderal durante a hospitalização expressa a capacidade do organismo imaturo de transformar o aporte nutricional em acreção tecidual. O leite humano é considerado o alimento preferencial para prematuros, por seu valor nutricional, imunológico e trófico; entretanto, os protocolos hospitalares costumam priorizar volume, fortificação, refrigeração e rastreabilidade nominal, sem incorporar de modo sistemático a informação horária da extração. Essa omissão pode ser importante, pois a composição do leite humano não é estática: melatonina, cortisol, triptofano, lipídios e outros componentes bioativos podem variar ao longo do ciclo de 24 horas (1). Assim, a administração de leite extraído durante o dia em horário noturno, ou o inverso, pode representar uma forma de dessincronização nutricional em uma população cujo sistema circadiano ainda está em maturação. A crononutrição neonatal propõe que o momento de administração do alimento pode modular a resposta metabólica, digestiva e neuroendócrina do prematuro, especialmente em ambientes hospitalares com luz artificial, ruído e manipulações frequentes.

Objetivo: Determinar a associação quantitativa e independente entre a dessincronização circadiana do leite materno extraído e a velocidade de crescimento pós-natal, expressa em g/kg/dia, bem como sua relação com desfechos clínicos hospitalares de curto prazo em recém-nascidos prematuros extremos hospitalizados.

Método: Foi realizado um estudo observacional, analítico, prospectivo e de coorte em uma unidade de terapia intensiva neonatal de alta complexidade, no período de janeiro de 2024 a dezembro de 2025. Foram incluídos 56 recém-nascidos prematuros com idade gestacional inferior a 34 semanas e/ou peso ao nascer inferior a 1500 g, que haviam superado a fase inicial de instabilidade hemodinâmica e recebiam alimentação predominantemente composta por leite humano. A exposição principal foi a sincronização circadiana entre o horário de extração e o horário de administração enteral do leite. Para isso, utilizou-se uma Ficha de Registro de Sincronização Circadiana do Leite Materno Extraído em Prematuros Hospitalizados, que registrou hora de extração, armazenamento, preparo, administração, volume e fortificação. O leite extraído entre 06:00 e

17:59 foi classificado como diurno, e o extraído entre 18:00 e 05:59 como noturno. O Índice de Sincronização Circadiana foi calculado como a proporção de administrações concordantes com a fase de extração. Neonatos com índice =80% foram classificados como alta sincronização, e aqueles com índice <50% como dessincronização predominante. O desfecho primário foi a velocidade de ganho ponderal, calculada pelo método da média de dois pontos a partir da recuperação do peso de nascimento até o fim do seguimento hospitalar, método recomendado para reduzir distorções associadas à perda hídrica inicial (4). As análises seguiram princípios de transparência compatíveis com STROBE (5). Foram comparados desfechos antropométricos e clínicos, e a associação independente foi avaliada por regressão linear múltipla ajustada por idade gestacional, peso ao nascer, sepse, ventilação mecânica e volume enteral.

Resultados: A amostra foi composta por 56 prematuros extremos, distribuídos em dois grupos de 28 participantes. As características basais foram comparáveis entre os grupos quanto à idade gestacional, peso ao nascer, sepse nosocomial, volume enteral e proporção de dias com fortificação. A principal diferença foi a exposição temporal: o grupo de alta sincronização apresentou Índice de Sincronização Circadiana médio de 88,4 ± 4,2%, enquanto o grupo com dessincronização predominante apresentou 41,5 ± 7,1% ($p < 0,001$). A velocidade média de ganho ponderal foi significativamente maior no grupo sincronizado (16,8 ± 2,1 g/kg/dia) em comparação ao grupo dessincronizado (13,2 ± 2,4 g/kg/dia), com diferença absoluta de 3,6 g/kg/dia ($p < 0,001$). Além disso, o grupo sincronizado recuperou o peso de nascimento mais precocemente, alcançou nutrição enteral plena em menor tempo e apresentou menor permanência hospitalar. No modelo multivariado, a dessincronização circadiana manteve associação independente com menor velocidade de crescimento, após ajuste por fatores clínicos relevantes. Esses achados são coerentes com evidências recentes que sugerem benefícios da alimentação cronobiológica em prematuros (3), embora o delineamento observacional impeça inferências causais definitivas.

Conclusão: A dessincronização circadiana do leite materno extraído associou-se a menor crescimento pós-natal e a evolução hospitalar menos favorável em recém-nascidos prematuros extremos. Os resultados sugerem que a

rastreabilidade horária do leite humano pode ser incorporada como medida logística simples, de baixo custo e potencialmente aplicável em unidades neonatais, sem substituir protocolos de fortificação, controle de volume ou vigilância clínica. A sincronização entre extração e administração deve ser compreendida como uma camada adicional de segurança nutricional neonatal. Estudos multicêntricos e ensaios controlados são necessários para confirmar causalidade, validar pontos de corte do índice de sincronização e explorar desfechos de longo prazo, incluindo neurodesenvolvimento e composição corporal.

Referências

1. Italianer MF, Naninck EFG, Roelants JA, van der Horst GTJ, Reiss IKM, van Goudoever JB, et al. Circadian variation in human milk composition, a systematic review. Nutrients. 2020;12(8):2328.

2. Embleton ND, Moltu SJ, Lapillonne A, van den Akker CHP, Carnielli V, Fusch C, et al. Enteral nutrition in preterm infants (2022): a position paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and invited experts. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023;76(2):248-268.

3. Temizsoy E, Uysal G, Karadag N. The effect of a chronobiological feeding model on growth parameters and length of hospitalization in preterm infants: a randomized controlled study. Breastfeed Med. 2025;20(6):432-440.

4. Patel AL, Engstrom JL, Meier PP, Kimura RE. Calculating postnatal growth velocity in very low birth weight infants. J Perinatol. 2009;29(9):618-622.

5. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology statement: guidelines for reporting observational studies. BMJ. 2007;335(7624):806-808.

Instituição que concedeu apoio/financiamento: Não corresponde. O estudo não recebeu financiamento externo nem apoio de empresas produtoras de fórmulas lácteas, dispositivos médicos ou entidades com potencial conflito comercial. A elaboração acadêmica foi desenvolvida com recursos próprios dos pesquisadores.

. RESUMEN AMPLIADO (hasta 1.500 palabras)

Título: Desalineación circadiana de la leche materna extraída y crecimiento postnatal en prematuros extremos hospitalizados

Introducción: La supervivencia de los recién nacidos prematuros extremos ha mejorado de manera sostenida gracias al avance del cuidado intensivo neonatal, el soporte respiratorio, el control infeccioso y la nutrición especializada. Sin embargo, el crecimiento extrauterino restringido continúa siendo un desafío clínico relevante, porque la velocidad de ganancia ponderal durante la hospitalización expresa la capacidad del organismo inmaduro para transformar el aporte nutricional en acreción tisular. La leche humana se reconoce como el alimento preferencial para prematuros por su valor nutricional, inmunológico y trófico; no obstante, los protocolos hospitalarios suelen priorizar volumen, fortificación, refrigeración y trazabilidad nominal, sin incorporar de manera sistemática la información horaria de la extracción. Esta omisión puede ser importante, porque la composición de la leche humana no es estática: melatonina, cortisol, triptófano, lípidos y otros componentes bioactivos pueden variar a lo largo del ciclo de 24 horas (1). Así, administrar leche extraída durante el día en horario nocturno, o viceversa, puede representar una forma de desalineación nutricional en una población cuyo sistema circadiano aún está en maduración. La crononutrición neonatal plantea que el momento de administración del alimento puede modular la respuesta metabólica, digestiva y neuroendocrina del prematuro, especialmente en ambientes hospitalarios con luz artificial, ruido y manipulación frecuente.

Objetivo: Determinar la asociación cuantitativa e independiente entre la desalineación circadiana de la leche materna extraída y la velocidad de crecimiento postnatal, expresada en g/kg/día, así como su relación con desenlaces clínicos hospitalarios a corto plazo en recién nacidos prematuros extremos hospitalizados.

Método: Se realizó un estudio observacional, analítico, prospectivo y de cohorte en una unidad de cuidados intensivos neonatales de alta complejidad, entre enero de 2024 y diciembre de 2025. Se incluyeron 56 recién nacidos prematuros con edad gestacional menor de 34 semanas y/o peso al nacer

inferior a 1500 g, que habían superado la fase inicial de inestabilidad hemodinámica y recibían alimentación predominantemente compuesta por leche humana. La exposición principal fue la sincronización circadiana entre la hora de extracción y la hora de administración enteral de la leche. Para ello, se utilizó una Ficha de Registro de Sincronización Circadiana de Leche Materna Extraída en Prematuros Hospitalizados, que consignó hora de extracción, almacenamiento, preparación, administración, volumen y fortificación. La leche extraída entre las 06:00 y 17:59 h se clasificó como diurna, y la extraída entre las 18:00 y 05:59 h como nocturna. El Índice de Sincronización Circadiana se calculó como la proporción de administraciones concordantes con la fase de extracción. Los neonatos con índice =80% fueron clasificados como alta sincronización, y aquellos con índice <50% como desalineación predominante. El desenlace primario fue la velocidad de ganancia ponderal, calculada mediante el método del promedio de dos puntos desde la recuperación del peso de nacimiento hasta el final del seguimiento hospitalario, método recomendado para reducir distorsiones asociadas a la pérdida hídrica inicial (4). El reporte siguió principios de transparencia compatibles con STROBE (5). Se compararon desenlaces antropométricos y clínicos, y la asociación independiente se evaluó mediante regresión lineal múltiple ajustada por edad gestacional, peso al nacer, sepsis, ventilación mecánica y volumen enteral.

Resultados: La muestra estuvo compuesta por 56 prematuros extremos, distribuidos en dos grupos de 28 participantes. Las características basales fueron comparables entre los grupos en edad gestacional, peso al nacer, sepsis nosocomial, volumen enteral y proporción de días con fortificación. La diferencia principal correspondió a la exposición temporal: el grupo de alta sincronización presentó un Índice de Sincronización Circadiana promedio de 88,4 ± 4,2%, mientras que el grupo con desalineación predominante registró 41,5 ± 7,1% ($p < 0,001$). La velocidad media de ganancia ponderal fue significativamente mayor en el grupo sincronizado (16,8 ± 2,1 g/kg/día) que en el grupo desalineado (13,2 ± 2,4 g/kg/día), con una diferencia absoluta de 3,6 g/kg/día ($p < 0,001$). Además, el grupo sincronizado recuperó antes el peso de nacimiento, alcanzó la nutrición enteral plena en menor tiempo y presentó menor estancia hospitalaria. En el modelo multivariado, la desalineación circadiana mantuvo asociación

independiente con menor velocidad de crecimiento después del ajuste por factores clínicos relevantes. Estos hallazgos son coherentes con evidencias recientes que sugieren beneficios de la alimentación cronobiológica en prematuros (3), aunque el diseño observacional impide establecer inferencias causales definitivas.

Conclusión: La desalineación circadiana de la leche materna extraída se asoció con menor crecimiento postnatal y evolución hospitalaria menos favorable en recién nacidos prematuros extremos. Los resultados sugieren que la trazabilidad horaria de la leche humana puede incorporarse como una medida logística simple, de bajo costo y potencialmente aplicable en unidades neonatales, sin sustituir los protocolos de fortificación, control de volumen o vigilancia clínica. La sincronización entre extracción y administración debe comprenderse como una capa adicional de seguridad nutricional neonatal. Se requieren estudios multicéntricos y ensayos controlados para confirmar causalidad, validar puntos de corte del índice de sincronización y explorar desenlaces de largo plazo, incluyendo neurodesarrollo y composición corporal.

Referencias

1. Italianer MF, Naninck EFG, Roelants JA, van der Horst GTJ, Reiss IKM, van Goudoever JB, et al. Circadian variation in human milk composition, a systematic review. Nutrients. 2020;12(8):2328.

2. Embleton ND, Moltu SJ, Lapillonne A, van den Akker CHP, Carnielli V, Fusch C, et al. Enteral nutrition in preterm infants (2022): a position paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and invited experts. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023;76(2):248-268.

3. Temizsoy E, Uysal G, Karadag N. The effect of a chronobiological feeding model on growth parameters and length of hospitalization in preterm infants: a randomized controlled study. Breastfeed Med. 2025;20(6):432-440.

4. Patel AL, Engstrom JL, Meier PP, Kimura RE. Calculating postnatal growth velocity in very low birth weight infants. J Perinatol. 2009;29(9):618-622.

5. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in

Epidemiology statement: guidelines for reporting observational studies. BMJ. 2007;335(7624):806-808.

Institución que otorgó apoyo/financiamiento: No corresponde. El estudio no recibió financiamiento externo ni apoyo de empresas productoras de fórmulas lácteas, dispositivos médicos o entidades con potencial conflicto comercial. La elaboración académica fue desarrollada con recursos propios de los investigadores.

Title: Circadian misalignment of expressed human milk and postnatal growth in hospitalized extremely preterm infants

Introduction: Survival of extremely preterm infants has improved steadily owing to advances in neonatal intensive care, respiratory support, infection control and specialized nutrition. However, extrauterine growth restriction remains a major clinical challenge because postnatal weight gain velocity during hospitalization reflects the ability of the immature organism to transform nutritional intake into tissue accretion. Human milk is recognized as the preferred feeding option for preterm infants because of its nutritional, immunological and trophic properties; nevertheless, hospital protocols usually prioritize volume, fortification, refrigeration and nominal traceability, without systematically incorporating the time of milk expression. This omission may be relevant because human milk composition is not static: melatonin, cortisol, tryptophan, lipids and other bioactive components may vary across the 24-hour cycle (1). Therefore, administering milk expressed during the day at night, or vice versa, may represent a form of nutritional misalignment in a population whose circadian system is still developing. Neonatal chrononutrition proposes that the timing of feeding may modulate metabolic, digestive and neuroendocrine responses in preterm infants, especially in hospital environments characterized by artificial light, noise and frequent handling.

Objective: To determine the quantitative and independent association between circadian misalignment of expressed human milk and postnatal growth velocity, expressed in g/kg/day, as well as its relationship with short-term hospital outcomes in hospitalized extremely preterm infants.

Methods: An observational, analytical, prospective cohort study was conducted in a high-complexity neonatal intensive care unit between January 2024 and December 2025. Fifty-six preterm newborns with gestational age below 34 weeks and/or birth weight below 1500 g were included after overcoming early hemodynamic instability and receiving feeding predominantly composed of human milk. The main exposure was circadian synchronization between the time of milk expression and the time of enteral administration. A Circadian Synchronization Registry Form for Expressed Human Milk in Hospitalized Preterm Infants was used to record time of expression, storage, preparation, administration, volume and fortification. Milk expressed between 06:00 and 17:59 was classified as daytime milk, whereas milk expressed between 18:00 and 05:59 was classified as nighttime milk. The Circadian Synchronization Index was calculated as the proportion of administrations concordant with the expression phase. Infants with an index =80% were classified as having high synchronization, and those with an index <50% as having predominant misalignment. The primary outcome was weight gain velocity, calculated using the average two-point method from recovery of birth weight to the end of hospital follow-up, a method recommended to reduce distortion related to early fluid loss (4). Reporting followed transparency principles consistent with STROBE (5). Anthropometric and clinical outcomes were compared, and the independent association was evaluated using multiple linear regression adjusted for gestational age, birth weight, sepsis, mechanical ventilation and enteral volume.

Results: The sample included 56 extremely preterm infants, distributed into two groups of 28 participants. Baseline characteristics were comparable between groups regarding gestational age, birth weight, nosocomial sepsis, enteral volume and proportion of days with fortification. The main difference was the temporal exposure: the high-synchronization group showed a mean Circadian Synchronization Index of 88.4 ± 4.2%, whereas the predominant misalignment group showed 41.5 ± 7.1% ($p < 0.001$). Mean weight gain velocity was significantly higher in the synchronized group (16.8 ± 2.1 g/kg/day) than in the misaligned group (13.2 ± 2.4 g/kg/day), with an absolute difference of 3.6 g/kg/day ($p < 0.001$). In addition, synchronized infants recovered birth weight earlier, achieved full enteral feeding sooner and had shorter hospital stays. In

the multivariable model, circadian misalignment remained independently associated with lower growth velocity after adjustment for relevant clinical factors. These findings are consistent with recent evidence suggesting benefits of chronobiological feeding in preterm infants (3), although the observational design precludes definitive causal inference.

Conclusion: Circadian misalignment of expressed human milk was associated with poorer postnatal growth and less favorable hospital evolution in extremely preterm infants. The findings suggest that time-of-day traceability of human milk can be incorporated as a simple, low-cost and potentially feasible logistical measure in neonatal units, without replacing fortification protocols, volume control or clinical monitoring. Synchronization between expression and administration should be understood as an additional layer of neonatal nutritional safety. Multicenter studies and controlled trials are needed to confirm causality, validate cut-off points for the synchronization index and explore long-term outcomes, including neurodevelopment and body composition.

References

1. Italianer MF, Naninck EFG, Roelants JA, van der Horst GTJ, Reiss IKM, van Goudoever JB, et al. Circadian variation in human milk composition, a systematic review. Nutrients. 2020;12(8):2328.

2. Embleton ND, Moltu SJ, Lapillonne A, van den Akker CHP, Carnielli V, Fusch C, et al. Enteral nutrition in preterm infants (2022): a position paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and invited experts. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023;76(2):248-268.

3. Temizsoy E, Uysal G, Karadag N. The effect of a chronobiological feeding model on growth parameters and length of hospitalization in preterm infants: a randomized controlled study. Breastfeed Med. 2025;20(6):432-440.

4. Patel AL, Engstrom JL, Meier PP, Kimura RE. Calculating postnatal growth velocity in very low birth weight infants. J Perinatol. 2009;29(9):618-622.

5. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in

Epidemiology statement: guidelines for reporting observational studies. BMJ. 2007;335(7624):806-808.

Institution providing support/funding: Not applicable. The study received no external funding and no support from infant formula companies, medical device manufacturers or entities with potential commercial conflicts. The academic preparation was developed using the researchers' own resources.

Palavras-chave: cronobiologia; leite humano; recém-nascido prematuro; ganho de peso; unidades de terapia intensiva neonatalcchronobiology; milk; human; infant; premature; weight gain; intensive care units; neonatalronobiología; leche humana; recién nacido prematuro; aumento de peso; unidades de cuidado intensivo neonatal.