



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ELIBENE DE ALMEIDA ORRO JUNQUEIRA

**HIPERMAGNESEMIA E INTOLERÂNCIA ALIMENTAR EM RECÉM-
NASCIDOS PRÉ-TERMO: UM ESTUDO DE COORTE**

CAMPINAS
2021

ELIBENE DE ALMEIDA ORRO JUNQUEIRA

Hipermagnesemia e intolerância alimentar em recém-nascidos pré-termo: um estudo de coorte

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutora em Ciências, na área de Saúde da Criança e do Adolescente.

ORIENTADOR: JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS
COORIENTADOR: SÉRGIO TADEU MARTINS MARBA

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA
ALUNA ELIBENE DE ALMEIDA ORRO JUNQUEIRA, ORIENTADA PELO
PROF. DR. JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS

CAMPINAS
2021

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

J968h Junqueira, Elibene de Almeida Orro, 1964-
Hipermagnesemia e intolerância alimentar em recém-nascido pré-termo :
um estudo de coorte / Elibene de Almeida Orro Junqueira. – Campinas, SP :
[s.n.], 2021.

Orientador: Jamil Pedro de Siqueira Caldas.
Coorientador: Sérgio Tadeu Martins Marba.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de
Ciências Médicas.

1. Sulfato de magnésio. 2. Intolerância alimentar. 3. Efeitos adversos. 4.
Recém-nascido prematuro. I. Caldas, Jamil Pedro de Siqueira, 1965-. II.
Marba, Sérgio Tadeu Martins, 1958-. III. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Hypermagnesemia and feeding intolerance in preterm newborns : a cohort study

Palavras-chave em inglês: Magnesium sulfate, Food intolerance, Adverse effects Premature newborn

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Doutora em Ciências

Banca examinadora: Jamil Pedro de Siqueira Caldas [Orientador]

Gladys Gripp Bicalho

Mônica Aparecida Pessoto

Maria de Fátima de Carvalho Ferreira

Walusa Assad Gonçalves Ferri

Data de defesa: 17-12-2021

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-2026-4903>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/1619794143961975>

**COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE
MESTRADO/DOCTORADO**

NOME DO ALUNO – ELIBENE DE ALMEIDA ORRO JUNQUEIRA

ORIENTADOR: JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS

COORIENTADOR: SÉRGIO TADEU MARTINS MARBA

MEMBROS:

1. PROF. DR. JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS

2. PROFA. DRA. GLADYS GRIPP BICALHO

3. PROFA. DRA. MÔNICA APARECIDA PESSOTO

4. PROFA. DRA. MARIA DE FÁTIMA DE CARVALHO FERREIRA

5. PROFA. DRA. WALUSA ASSAD GONÇALVES FERRI

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 17/12/2021

DEDICATÓRIA

DEDICO ESTE TRABALHO

À MINHA MÃE, MULHER À FRENTE DO SEU TEMPO, EXCEPCIONAL, QUE ME ENSINOU VALORES MORAIS QUE DINHEIRO ALGUM NO MUNDO COMPRA, SEMPRE COM MUITO AMOR E PRINCIPALMENTE PELO EXEMPLO.

AO MEU ESPOSO ANTONIO SÉRGIO, POR SUA PRESENÇA SERENA AO ME ACOMPANHAR DURANTE ESSA JORNADA, CONTRIBUINDO DE FORMA INESTIMÁVEL PARA QUE ESTE OBJETIVO FOSSE ATINGIDO, ME APOIANDO INCONDICIONALMENTE.

AGRADECIMENTOS

Esse trabalho de tese só se tornou possível com a inestimável colaboração dessas pessoas. Muito obrigada!

Ao meu orientador, Prof. Dr. JAMIL PEDRO SIQUEIRA CALDAS, que muito contribuiu para a realização deste trabalho, sempre com determinação, conhecimento, muita vontade de ensinar. Obrigada pela generosidade em compartilhar conhecimento e à devoção ao trabalho de pesquisa, apesar das inúmeras dificuldades no transcorrer do trabalho sempre manteve uma postura memorável de delicadeza e firmeza para comigo. Sou muito grata.

Ao Prof. Dr. SÉRGIO TADEU MARBA, que aceitou ser meu coorientador, mesmo sem saber do meu potencial.

À Prof^a. Dr^a. OLGA AKIKO TAKANO, minha orientadora do Mestrado. SEMPRE que escrevo texto, tem um muito de seus ensinamentos.

À Prof^a. Dr^a. ISABEL NADAF, inicialmente minha colega de plantão, depois grande amiga e incentivadora da minha trajetória acadêmica.

A todos os médicos residentes dos Departamentos de Tocoginecologia e de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, pela ajuda prestada em vários momentos da pesquisa.

Ao estatístico HELYMAR COSTA pela análise dos dados desse estudo, meu obrigado.

Aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico e Estatística - SAME, pelo compromisso, disposição em colaborar para possível a realização deste trabalho, foram dias e até noites ocupando o espaço do SAME.

Aos meus familiares que muito me ajudaram nas tarefas do dia a dia para que eu pudesse me dedicar a esse projeto, sou eternamente grata.

E, não posso deixar de agradecer, aos pequenos pacientes e seus pais, que consentindo a participação de seus filhos, tornaram possível a concretização deste trabalho.

À ESSÊNCIA DIVINA, que é onipresente em todos os momentos da minha vida.

O presente trabalho foi realizado com financiamento do Fundo de Apoio ao Ensino, à Pesquisa e Extensão – **FAEPEX** – da Universidade Estadual de Campinas – processo número 128/17

“A maior riqueza do homem é a sua incompletude. Nesse ponto sou abastado”.
Manoel de Barros

Resumo

Objetivo: avaliar a associação entre a hipermagnesemia ao nascimento e a intolerância alimentar em recém-nascidos pré-termo nas primeiras 72 horas de vida.

Método: estudo longitudinal do tipo coorte com inclusão de recém-nascidos pré-termo menores de 34 semanas de idade gestacional, com coleta prospectiva de dados. Os critérios de exclusão foram: não concordância dos pais em participar da pesquisa, não obtenção de sangue de cordão umbilical para dosagem de magnésio, presença de malformações congênitas maiores e/ou cromossomopatias, infecções congênitas e ocorrência de óbito com menos de 72 horas de vida. O tamanho amostral calculado foi de 242 crianças. O desfecho principal foi a presença de intolerância alimentar nas primeiras 72 horas de vida, definida pela observação de pelo menos dois dos seguintes sinais: vômitos, distensão abdominal, necessidade de alimentação por bomba de infusão e retardo de eliminação de mecônio. Hipermagnesemia foi definida por nível sérico umbilical de magnésio $\geq 2,5$ mEq/l. Variáveis maternas, de parto e neonatais foram utilizadas para comparação entre dois grupos de recém-nascidos: com e sem intolerância alimentar. As variáveis categóricas foram expressas por frequências absoluta e relativa e comparadas pelo teste de qui-quadrado ou exato de Fisher. As variáveis contínuas foram expressas por mediana e intervalo interquartil (IIQ) devido à ausência de normalidade na distribuição dos valores e comparadas pelo teste de Mann-Whitney. Para se verificar a associação entre hipermagnesemia e intolerância alimentar foi realizada análise de regressão logística simples e múltipla com critério *stepwise* de seleção de variáveis, com cálculo de *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC95%). O nível de significância estabelecido foi de 5% e o programa estatístico utilizado foi *The SAS System for Windows -Statistical Analysis System*, versão 9.2. **Resultados:** foram avaliados 251 recém-nascidos com mediana de peso ao nascer de 1390 gramas (IIQ 1020-1070) e de idade gestacional de 31semanas (IIQ 28-32). A presença de intolerância alimentar ocorreu em 17,5% (44/251) deles. O sinal clínico de intolerância alimentar mais frequente encontrado foi a presença de vômito (35,1%). A taxa de exposição antenatal ao sulfato de magnésio (63,6 x 53,1%, $p=0,204$) foram similares em ambos os grupos, porém a hipermagnesemia foi mais frequente no grupo intolerante (40,9% x 24,2%, $p=0,024$). A análise de regressão logística simples mostrou risco 2 vezes maior de ocorrência de intolerância alimentar (OR 2,16 IC 95% 1,09 - 4,26) nas crianças com hipermagnesemia. Variáveis maternas também aumentaram o risco de intolerância

alimentar: diabetes mellitus (OR 3,13 IC 95% 1,52 – 6,42) e parto sob anestesia geral (OR 3,06 IC 95% 1,20 -7,83). Das variáveis neonatais foram consideradas de risco para o desfecho: reanimação em sala de parto (OR 2,29 IC 95% 1,18-4,45), intubação traqueal (OR 2,63 IC 95% 1,31-5,28), Apgar 1ºmin < 7 (OR 1,96 IC 95% 1,01 -3,78), SNAPPE-II (OR 1,051 IC 95% 1,025-1,078), síndrome do desconforto respiratório (OR 2,73 IC 95% 1,37-5,45), hemorragia peri-intraventricular (OR 2,62 IC 95% 1,17-5,88), oferta de leite humano (OR 3,10 IC 95% 1,016-8,25), atraso da administração da primeira dieta (OR 1,014 IC 95% 1,001-1,028). Por outro lado, o aumento do peso ao nascer diminuiu o risco em 10% para cada 100 gramas (OR 0,999 IC 95% 0,999-0,999) e o aumento de uma semana na idade gestacional também reduziu o risco em 17% (OR 0,835 IC 95% 0,741 – 0,943). Na análise da regressão logística múltipla com critérios *stepwise* para intolerância alimentar, verificou-se que a hipermagnesemia permaneceu independentemente associada ao desfecho, com aumento de risco de 2,5 vezes (OR 2,51 IC 95 % 1,06 – 5,91). Além disso, para cada aumento de um ponto no escore SNAPPE-II ocorreu um aumento de 5% no risco de IA (OR 1,051 IC 95% 1,025 – 1,078). A presença de diabetes materno e de hemorragia peri-intraventricular também se associaram independentemente a um aumento de risco de cerca de 2,6 vezes (OR 2,56 IC 95% 1,07-6,14) e de 3,6 vezes (IC 95% 3,61 IC 95% 1,31-9,91), respectivamente. Do mesmo modo o acréscimo de um ponto no escore do SNAPPE-II aumentou o risco em 5%. **Conclusão:** A hipermagnesemia foi associada independentemente à presença de intolerância alimentar nos três primeiros dias de vida em RNPT < 34 semanas de idade gestacional.

Palavras chaves: sulfato de magnésio; intolerância alimentar; efeitos adversos; recém-nascido prematuro.

Abstract

Objective: to evaluate the association between hypermagnesemia and feeding intolerance in the first 72 hours of life in preterm newborns. **Method:** a prospective cohort study with inclusion of preterm newborns between 24 and 33 weeks of gestation. The main outcome was feeding intolerance in the first 72 hours of life, defined by the presence of at least one of the following signs: vomiting, abdominal distention, need for infusion pump feeding and delayed meconium elimination. Hypermagnesemia was defined by an umbilical serum magnesium level ≥ 2.5 mEq/l. Maternal and neonatal control variables were analyzed to compare two groups: newborns with and without feeding intolerance. Categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies and compared using the chi-square or Fisher's exact test. Continuous variables were expressed as median and interquartile range (IQR) and compared using the Mann-Whitney test due to the lack of normal distribution. The association between the main outcome and hypermagnesemia was verified by a simple and multiple logistic regression analysis with stepwise variable selection. Significance level was set at 5%, and data were analyzed using the Statistical Analysis System (SAS) for Windows version 9.2. **Results:** 251 preterm infants were analyzed with median of birth weight of 1390 gram (IQR 1020-1070) and of gestational age of 31 weeks (IQR 28-32). and feeding intolerance occurred in 17,5% (44/251). The most frequently clinical sign found was the presence of vomiting (35.1%). The antenatal exposure rate to magnesium sulfate (63.6% x 53.1%, $p=0.204$) was similar in both groups – with and without feeding intolerance, but hypermagnesemia was more frequent in the intolerant group (40.9% x 24.2%, $p=0.024$). Simple logistic regression analysis showed that infants with hypermagnesemia presented a two-fold risk of feeding intolerance (OR 2.16 - 95% CI 1.09 – 4.26). Maternal factors also increased the risk: diabetes mellitus (OR 3.13 - 95% CI 1.52 – 6.42) and delivery under general anesthesia (OR 3.06 - 95% CI 1.20 – 7.83). Neonatal variables considered as a risk to the outcome were: resuscitation at the delivery room (OR 2.29 - 95% CI 1.18 - 4.45), tracheal intubation (OR 2.63 - 95% CI 1.31 – 5.28), 1^omin Apgar < 7 (OR 1.96 - 95% CI 1.01 - 3.78), SNAPPE-II (OR 1.051 - 95% CI 1.025 – 1.078), respiratory distress syndrome (OR 2.73 - 95% CI 1.37 – 5.45), peri-intraventricular hemorrhage (OR 2.62 - 95% CI 1.17 – 5.88), human milk (OR 3.10 - 95% CI 1.01 - 8,25), timing first feeding (OR 1.14 - 95% CI 1,001 - 1,028). On the contrary, each 100-gram increasing in birth weight decreased the risk in 10% (OR 0.999 - 95% CI 0.999 -0.999) and every week

in the gestational age also reduced the risk in 17% (OR 0.835 - 95% CI 0.741 – 0.943). In the multiple logistic regression analysis using stepwise criteria, it was found that hypermagnesemia remained independently associated with the outcome, with an increased risk of 2.5 times (OR 2.51 - 95% CI 1.06 – 5.91). In addition, for each one-point increase in the SNAPPE -II score, there was a 5% increase in the risk of AI (OR 1.051 - 95% CI 1.025 – 1.078). The presence of maternal diabetes and periventricular hemorrhage were also independently associated with an increase in risk of about 2.6 (OR 2,56 CI 95% 1.07-6.14) and 3.6 times (CU 95% 3.61 IC 95% 1.31-9.91), respectively. **Conclusion:** Hypermagnesemia was associated with the presence of AI in the first three days of life in preterm infants < 34 weeks of gestational age.

Key words: magnesium sulfate; food intolerance; adverse effects; premature newborn.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

	Título	página
Figura 1	Fluxograma da distribuição da população de recém-nascidos pré-termo menores de 34 semanas de idade gestacional elegíveis e analisados no estudo durante o período de julho de 2018 a março de 2020.	33
Tabela 1	Características gerais da população de acordo com as variáveis maternas e obstétricas da coorte de recém-nascidos pré-termo com menos de 34 semanas de idade gestacional.	34
Tabela 2	Características gerais da população de acordo com as variáveis neonatais da coorte de recém-nascidos pré-termo com menos de 34 semanas de idade gestacional.	35
Tabela 3	Distribuição das variáveis maternas e obstétricas segundo a presença ou ausência de intolerância alimentar em recém-nascidos pré-termo com menos de 34 semanas de idade gestacional.	36
Tabela 4	Distribuição das variáveis neonatais segundo a presença ou ausência de intolerância alimentar em recém-nascidos pré-termo com menos de 34 semanas de idade gestacional	38
Tabela 5	Análise da regressão logística simples para intolerância alimentar segundo as variáveis maternas, de parto e neonatais (N=251).	40
Tabela 6	Análise da regressão logística múltipla com critérios <i>stepwise</i> para intolerância alimentar (N= 214).	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
dl	decilitro
ECN	enterocolite necrosante
FAP	fator ativador de plaquetas
G	Gramma
h	horas
HPIV	hemorragia peri-intraventricular
IC	intervalo de confiança
IIQ	intervalo interquartil
LHP	leite humano pasteurizado
LM	leite materno
LMO	leite materno ordenhado
mEq/l	miliequivalente por litro
mg	miligrama
ml	mililitros
N	número de casos
nMol/l	nanomol por litro
O ₂	oxigênio molecular
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>odds ratio</i> – razão de chance
p	p valor
PIG	pequeno para idade gestacional
PCR	proteína C-reativa
PIF	perfuração intestinal focal
RN	recém-nascido
RNMBP	Recém-nascido de muito baixo peso
RNPT	recém-nascido pré-termo
SNAPPE -II	<i>Score for Neonatal Acute Physiology, Perinatal Extension</i>
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
UTI	unidade de terapia intensiva

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
±	mais ou menos
=	igual a
≥	maior que
<	menor que
≥	maior ou igual a
≤	menor ou igual a
®	marca registrada

SUMÁRIO

	página
1. INTRODUÇÃO	16
1.1 A prematuridade e suas consequências	16
1.2 O desenvolvimento anatômico e funcional do trato digestório humano	17
1.3 Intolerância alimentar e a importância do leite materno	19
1.4 Intolerância alimentar e o uso de sulfato de magnésio	22
2. CONTEXTO DA PESQUISA	23
3. OBJETIVOS	24
3.1 Objetivo geral	24
3.2 Objetivos específico	24
4. METODOLOGIA	24
4.1 Desenho do estudo	24
4.2 Tamanho da amostra	24
4.3 Seleção dos participantes da pesquisa	25
4.3.1 Critérios de Inclusão	25
4.3.2 Critérios de exclusão	25
4.4 Variáveis e conceitos	25
4.4.1 Desfecho principal (variável dependente principal)	25
4.4.2 Desfechos secundários tardios	26
4.4.3 Variáveis independentes	26
4.4.3.1 Variável independente principal	26
4.4.3.2 Variáveis independentes maternos	26
4.4.3.3 Variáveis independentes neonatais	27
4.5 Local e período de coleta de dados	29
4.6 Acompanhamento dos participantes	29
4.7 Técnicas, testes e exames	29
4.7.1 Dosagem de magnésio	29
4.7.2 Protocolo de alimentação enteral	29
4.8. Análise estatística	30
5. ASPECTOS ÉTICOS	30
6. RESULTADOS	30
7. DISCUSSÃO	40
8. CONCLUSÃO	47
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
10. ANEXOS	56

1 - Introdução

1.1 - A prematuridade e suas consequências

A prematuridade é um problema sério em nível mundial, como demonstrado por estudo recente publicado em 2019 por Chawanpaiboon *et al.*¹, o qual analisou a taxa de incidência de prematuridade nos países membros da Organização Mundial de Saúde (OMS). O estudo apontou uma estimativa geral da taxa de prematuridade para o ano de 2014 de 10,6%, que equivale a um número estimado de cerca de 15 milhões de recém-nascidos prematuros nesse ano. Nessa análise (2014), o Brasil ocupou a nona posição dentre os países do mundo com o maior número absoluto de nascidos vivos prematuros, com cerca de 340.000 nascimentos antes do início da 37^a semana de gestação. A prematuridade é, assim, um importante problema de saúde pública, pela morbidade a ela inerente e por ser considerada a principal causa de morte em crianças nos primeiros cinco anos de vida no Brasil².

A sobrevida de recém-nascidos pré-termo (RNPT), definidos como aqueles nascidos vivos com idade gestacional <37 semanas, demonstra o grau e especialização da estrutura e a qualidade do cuidado antenatal, da assistência ao trabalho de parto e parto, e claramente do atendimento neonatal oferecido a essas crianças. O recém-nascido pré-termo necessita de um olhar sempre atento da equipe multiprofissional que o atende, pois o nascimento prematuro implica no aparecimento de uma série de morbidades, proporcional ao grau de imaturidade. Inicialmente, nas primeiras horas de vida, nos deparamos com a manutenção da homeostase térmica, bem como com a possibilidade de surgimento de desconforto respiratório e de sinais de instabilidade hemodinâmica e térmica. A seguir, podem ocorrer dificuldades na implementação de nutrição enteral efetiva, pois o recém-nascido pré-termo tem o trato gastrointestinal com defesas imunológicas incipientes, o que somado a uma resposta hormonal e a uma motricidade e o leito vascular desse sistema ainda imaturos, podem levar à dificuldade de aceitação de nutrição enteral e perda de nutrientes, agravando o estado nutricional inicialmente já comprometido pela interrupção prematura da gestação. Cálculos teóricos demonstram que estas crianças apresentam reservas nutricionais de poucos dias³ e essa reserva é proporcional ao peso de nascimento, isto é, quanto menor a criança, menor a reserva. As crianças nascidas com 24 semanas de gestação chegam a possuir apenas um dia de reserva calórica⁴. Os

RNPT com menos de 1.000g, mesmo com a alimentação parenteral iniciada no primeiro dia de vida, chegam a perder 10% de seu peso ao nascer e demoram cerca de 11 dias para recuperar o peso de nascimento⁵.

Também é conhecido que a prematuridade aumenta o risco de condições crônicas, tais como displasia broncopulmonar, retinopatia da prematuridade, alterações nos padrões de crescimento extrauterino, e mais tardiamente, a um aumento de risco de problemas psíquicos e atrasos no desenvolvimento cognitivo, sensorial e motor, com todas as consequências associadas a cada um e à totalidade desses eventos. Além disso, essas crianças terão risco aumentado de evoluírem com condições crônicas do adulto, tais como diabetes mellitus tipo II e doenças cardiovasculares⁶.

1.2- O desenvolvimento anatômico e funcional do trato digestório humano.

O desenvolvimento do trato gastrointestinal em prematuros é de extrema importância pois ele não só representa um órgão de digestão e absorção, mas também, é um dos maiores órgãos imunológicos do corpo, bem como desempenha um importante papel na produção hormonal com funções endócrina e exócrina, além de abrigar um tecido neural equivalente ao da medula espinhal⁷. A circulação mesentérica no período neonatal tem peculiaridades em relação à regulação de fluxo, ao tônus muscular, à resposta vascular fisiológica e a agressões⁸.

A prematuridade afeta o desenvolvimento do sistema digestório desde o crescimento longitudinal até o desenvolvimento da mucosa absorptiva. O seu comprimento duplica no último trimestre de gestação e a superfície absorptiva aumenta consideravelmente com o crescimento dos vilos e microvilosidades nesse período. A maturidade bioquímica ocorre bem precocemente. No estômago, por exemplo, a bomba de prótons está presente a partir de 13 semanas de gestação e o fator intrínseco e a pepsina são secretados poucas semanas depois⁹, o que permite que o pH gástrico atinja valores próximos a 4, mesmo em RNPT de extremo baixo peso¹⁰. Estudos utilizando refeições de teste demonstraram que a digestão de gordura, proteínas e carboidratos ocorre mesmo em RNPT de extremo baixo peso. A pouca produção de lipase pancreática é compensada pela lipase salivar e gástrica¹¹. Deste modo, apesar do aparecimento precoce das enzimas, o processo digestivo fica comprometido na sua totalidade: por exemplo, a máxima produção de lactase ocorre apenas na 34ª semana de idade gestacional.

Além da dificuldade no processo digestivo-absortivo, também a motilidade do intestino delgado é menos organizada no RNPT devido à imaturidade intrínseca do sistema nervoso entérico, o que dificulta o trânsito intestinal⁷.

O feto começa a ter movimentos de deglutição a partir de 16 semanas de gestação e os volumes deglutidos vão aumentando progressivamente, ocasionando ciclos de enchimento e esvaziamento gástrico de 45 minutos no fim do terceiro trimestre¹². Naqueles que nascem prematuramente, é importante destacar que a coordenação adequada entre sucção, respiração e deglutição só ocorre a partir de 32-34 semanas de gestação, o que faz com que a oferta de nutrientes seja realizada por gavagem oro- ou nasogástrica até esse período¹³.

O esfíncter esofágico inferior representa uma barreira antirrefluxo relativamente ineficaz no RNPT. Enquanto este esfíncter resiste a uma pressão intragástrica tão baixa quanto 4 mmHg com 27-28 semanas, no recém-nascido a termo, ela atinge 18 mmHg¹⁴. Esta pressão basal é pouco reduzida pela presença da sonda orogástrica, porém muito reduzida pelo uso de cafeína¹⁵. Este fato leva frequentemente à ocorrência de refluxo gastroesofágico, o qual pode ser oligossintomático ou apresentar toda a sua sintomatologia habitual presentes em lactentes: vômitos, esofagite, apneia recorrente, risco de aspiração pulmonar e piora da displasia broncopulmonar, culminando com dificuldade de crescimento.

O esvaziamento gástrico melhora à medida que a idade gestacional avança, em decorrência da melhora da velocidade do trânsito alimentar e do aumento da pressão intragástrica. Deste modo, RNPT têm dificuldade no deslocamento do leite no estômago, o que leva à gastroparesia da prematuridade. É conhecido ainda que o padrão maduro da motilidade do intestino delgado, com os complexos motores migrantes durante o jejum e a resposta coordenada na alimentação, não é percebido antes de 32 a 34 semanas de gestação. Sabe-se, no entanto, que o amadurecimento da mobilidade intestinal, assim como a tolerância à alimentação, melhora com a exposição de pequenas quantidades de leite nos primeiros dias de vida (alimentação trófica), com a intenção de amadurecer mais rapidamente o intestino, tem sido recomendado como prática nutricional em RNPT, mesmo nos mais imaturos¹⁶.

O trânsito gastroanal é mais lento no recém-nascido pré-termo do que nas crianças a termo. O tempo de trânsito habitual é de 1 a 5 dias, sendo mais rápido quando o recém-nascido recebe leite materno. Cerca de metade das crianças com menos de 28 semanas de idade gestacional evacuam nos primeiros 3 dias de vida¹⁷.

^{18, 19}. No estudo de avaliação do tempo de primeira evacuação em RNPT, Bukkale *et al.* demonstraram que a média de tempo foi de $7,8 \pm 2,5$ dias para aqueles de idade gestacional ≤ 30 semanas, $4,3 \pm 4,4$ para aqueles entre 31 e 34 semanas e $2,9 \pm 1,3$ dias para aqueles entre 35 e 36 semanas de idade gestacional. Baldassare *et al.* avaliaram que 5% do RNPT tinham a primeira evacuação após 48 h de vida e essa eliminação foi inversamente proporcional à idade gestacional²⁰. Wewer e Lucas também demonstraram essa relação inversa do tempo da primeira evacuação com a idade gestacional, sendo que aproximadamente 40% dos RNPT menores que 32 semanas apresentaram evacuação após 48 h de vida¹⁷.

A imaturidade do trato gastrointestinal na sua função imunológica, na digestão luminal, na função de barreira e na motilidade torna-o susceptível à danos da referida mucosa. A produção de imunoglobulina A secretora é inadequada, facilitando a absorção de macromoléculas como as endotoxinas bacterianas e a translocação das bactérias. A quantidade de anticorpos produzidos é reduzida, o que acarreta menor resposta imunológica e maior propensão à infecção. Devido ainda à diminuição da acidez gástrica e da produção de enzimas proteolíticas, tais fatos favorecem a passagem de bactérias patogênicas ingeridas, ou de suas toxinas, para o intestino delgado distal. O epitélio do intestino delgado tem pouca quantidade de muco e a membrana dos microvilos são imaturos, justificando maior permeabilidade, ocasionando mais facilmente a translocação bacteriana. A mobilidade do intestino delgado é menos organizada, propiciando o supercrescimento bacteriano. Além disso, recém-nascidos pré-termo possuem uma atividade deficiente da enzima acetil-hidrolase, o que aumenta o risco de doenças relacionadas à ativação do Fator de Agregação Plaquetária (FAP), como a enterocolite necrosante (ECN) ^{21,22,23}.

1.3- Intolerância alimentar e a importância do leite materno

A intolerância alimentar (IA) é definida como uma resposta negativa do organismo à ingestão de determinados alimentos por dificuldade no processo digestivo. Embora relatada como frequente em RNPT, a definição ainda não está plenamente estabelecida. O evento foi também definido como a incapacidade de digerir, evidenciada pela presença de resíduo gástrico $\geq 50\%$ do volume de leite previamente administrado e a presença de distensão abdominal, vômitos ou ambos²⁴. Fanaro definiu IA de forma semelhante, ou seja, uma incapacidade de digestão enteral associada à presença de resíduo gástrico excessivo - descrito como uma quantidade

absoluta (2-5ml/kg) ou relativa (30-50% do volume da alimentação anterior, sendo este o conceito mais aceito), bem como pela presença de distensão abdominal e vômitos²⁵.

No tocante à avaliação rotineira de resíduo gástrico previamente à cada alimentação, a revisão de literatura realizada em 2017 sobre os diferentes métodos utilizados para avaliar volume de resíduo gástrico e tolerância alimentar enteral em RN de muito baixo peso e lactentes, não determinou a relação entre esses dois fatores. Deste modo, na unidade neonatal do CAISM-Unicamp deixou de verificar a presença de resíduos gástrico pré-alimentação em todos os recém-nascidos com dieta por gavagem e só indicado se há algum outro sinal de intolerância alimentar, como vômitos ou distensão abdominal ²⁶.

Assim, estudos sobre a prevalência de IA em RNPT são controversos devido a dificuldades e diferenças na sua conceituação. De modo geral, os autores concordam que ela tem origem multifatorial e compreende aspectos específicos da atividade motora e digestiva gastrointestinal naturalmente reduzida no RNPT, bem como causada por drogas usadas no tratamento clínico como dilatadores de pupila, cafeína e pantoprazol, como também causas extraintestinais sistêmicas, como sepse, hemorragia peri-intraventricular (HPIV) e insuficiência respiratória^{25,27,28}.

Além das causas enumeradas anteriormente, existe a influência direta do tipo de leite ofertado sobre a ocorrência de IA. O estudo realizado por Ewer *et al* com 14 RNPT com idade gestacional entre 30-35 semanas e cronológica 4-26 dias de vida utilizando a ultrassonografia para medir a área antral, mostrou que o tempo de esvaziamento gástrico é menor com o uso do leite materno em comparação com o uso da fórmula láctea: após 50 minutos da administração do leite materno só restavam 40% do volume ofertado, e quando foi ofertado fórmula láctea, permaneciam no estomago 70% do volume administrado²⁹.

Uma vez que os sinais de IA são comuns nos recém-nascidos pré-termo, eles têm sido associados ao desenvolvimento de ECN e perfuração intestinal focal (PIF) e, por isso, intervenções no sentido de reduzir a ingestão enteral e de interromper a administração ou diminuir a progressão do volume de leite diante de sinais mínimos de IA tem sido prática comum nas unidades neonatais³⁰. No entanto, revisão sistemática recente demonstrou que o atraso no início da alimentação enteral e a progressão lenta da alimentação não influenciou a incidência da ECN³¹.

A alimentação do RNPT constitui um enorme desafio se levarmos em

consideração a imaturidade do sistema digestivo, especialmente do reflexo da deglutição, a menor atividade de lactase e outras enzimas digestivas e do padrão imaturo de motilidade do trato gastrintestinal. Esses fatos explicam, pelo menos em parte, a alta prevalência de intolerância alimentar, refluxo gastroesofágico e constipação intestinal em RNPT³². Como relatamos anteriormente, o fato de a criança nascer prematuramente já a coloca numa condição de grande vulnerabilidade nutricional, pois o trato gastrintestinal ainda é imaturo, o que implica no uso rotineiro da nutrição parenteral. No entanto, se houver oferta inadequada ou insuficiente de nutrientes através da nutrição parenteral associado ou não à nutrição enteral, resultará em restrição de crescimento global pós-natal³³. A meta nutricional na abordagem do recém-nascido de muito baixo peso é alcançar o crescimento pós-natal em uma taxa que se aproxime do crescimento e do ganho de peso intrauterino de um feto normal de mesma idade gestacional, sem produzir deficiências nutricionais, efeitos metabólicos indesejáveis ou toxicidades decorrentes de uma exagerada oferta nutricional³⁴.

O leite materno oferece vantagens inegáveis e representa a melhor escolha do tipo de alimento para recém-nascidos a termo bem como para aqueles nascidos prematuramente. Sabe-se que o leite materno promove a liberação de hormônios gastrointestinais tróficos, que estimulam a maturação gastrointestinal e consequentemente a motilidade. Além disso, outros efeitos importantes do leite materno podem ser destacados, como as propriedades anti-inflamatórias, imunomoduladoras e anti-infecciosas, promovida pela presença de lisozima, lactoferrina, imunoglobulinas, componentes do sistema complemento e células vivas como macrófagos e linfócitos³⁵. Ademais, o leite materno devido a sua baixa osmolaridade causa menos dano à mucosa do intestino e aumenta a atividade da enzima acetil-hidrolase, reduzindo o risco da bioestimulação (formação de substâncias que impulsionam os processos fisiológico) de FAP, produzido pela mucosa intestinal. O leite materno proporciona ainda a colonização intestinal por bifidobactérias, o que inibe parcialmente a colonização por bactérias patogênicas³⁶.

Notadamente, a presença de enzimas digestivas, fatores de crescimento e os hormônios oferecem benefícios claros para as funções gastrointestinais imaturas dessas crianças imaturas. No entanto, o processamento do leite humano – congelamento e pasteurização - reduz parcialmente suas atividades protetoras^{37,38}. Mesmo assim, o uso do leite humano pasteurizado (LHP) ainda é superior ao uso de

fórmulas lácteas infantis. Fang *et al.* demonstraram que recém-nascido de muito baixo peso que receberam leite humano de doadora apresentaram melhor tolerância alimentar, menor tempo de nutrição parenteral, menor tempo de hospitalização e menores incidências de ECN e sepse tardia³⁸.

A forma de administrar o leite é outro fator que pode comprometer a disponibilidade de nutrientes para o recém-nascido. A administração pode ser realizada por gavagem, sob ação da gravidade, ou por gastróclise, à qual consiste na administração contínua com tempo programado por bomba infusora de seringa conectada a um perfusor de 120cm que é conectado à sonda gástrica. No uso de sonda gástrica siliconada, o leite materno ordenhado apresenta redução significativa da gordura se administrado por infusão contínua em relação à administração por gavagem. Outra vantagem da gavagem é “imitar” o recebimento da dieta pelo RN no estômago como se fosse por via oral, sendo considerado um método mais fisiológico do que a gastróclise^{39,40}. No estudo de Abranches *et al.* observou-se que a escolha da via de administração por infusão contínua comprometeu significativamente a concentração de gordura. Essa perda é, em geral, atribuída à aderência desta no frasco, à lipólise ou à peroxidação de lipídio. A gordura em repouso separa-se facilmente e se adere ao frasco, sondas e seringas, o que reduz sua oferta ao recém-nascido⁴¹.

1.4 - Intolerância alimentar e o uso de sulfato de magnésio

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, os distúrbios hipertensivos da gestação constituem uma importante causa de morbidade grave, de incapacidade em longo prazo e de aumento de mortalidade, tanto materna quanto perinatal. As complicações fetais e neonatais resultam principalmente de insuficiência placentária e da frequente necessidade de antecipação prematura do parto, resultando em elevadas taxas de morbimortalidade perinatal. Nos casos de pré-eclâmpsia e eclâmpsia, o sulfato de magnésio ($MgSO_4$) tem sido utilizado há mais de quatro décadas na profilaxia e tratamento das convulsões e, mais recentemente, o medicamento tem sido usado como estratégia visando a neuroproteção de fetos em gestações com menos de 32-34 semanas de idade gestacional⁴².

A associação entre o uso materno do $MgSO_4$ e IA não foi plenamente definida, como mostra uma revisão sistemática de 2019⁴³. A referida revisão incluiu 197 estudos (40 ensaios clínicos randomizados, 138 estudos não randomizados e 19

relatos de caso), de qualidade mista. O objetivo do estudo foi avaliar se o uso do medicamento foi associado a algum desfecho neonatal não intencional.

Em relação à intolerância alimentar, foram avaliados quatro estudos e em três deles não se observou nenhuma diferença clara nesse aspecto ^{44, 45, 46} e em apenas um deles a revisão apontou um possível efeito negativo sobre a tolerância alimentar em RNPT⁴⁷. No entanto, há de se considerar a diferença na definição do que se trata intolerância alimentar e que em nenhum desses quatro estudos foi dosado o nível sérico de magnésio no recém-nascido e/ou na mãe.

Acredita-se que o efeito do MgSO₄ sobre o trato gastrointestinal do RNPT seja causado pela substituição do íon cálcio pelo magnésio nas células musculares lisas do intestino, o que interrompe as interações da actina e miosina e reduz a contratilidade muscular. Além disso, os efeitos do magnésio no RNPT podem ser prolongados ou exagerados devido à depuração renal neonatal limitada do MgSO₄, secundária à função renal imatura⁴⁷.

Os efeitos vasoativos do MgSO₄ estudado por Hravaneck *et al.* indicaram que a exposição pré-natal ao MgSO₄ não afetou significativamente a velocidade do fluxo sanguíneo intestinal em recém-nascidos pré-termo. Contudo, sugere que poderia haver efeitos mensuráveis da exposição ao MgSO₄ nas horas imediatamente após o nascimento⁴⁸.

2 - O contexto da pesquisa

O Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher – CAISM – da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) é um hospital Universitário localizado na cidade de Campinas e é referência regional para atendimento obstétrico e neonatal de nível terciário para uma população metropolitana aproximada de 4-5 milhões de habitantes. A unidade de internação neonatal consta de 15 leitos de terapia intensiva, 12 leitos de unidade de cuidados intermediários convencional e 3 leitos de unidade de cuidados intermediários canguru. A taxa de prematuridade é de 15-20% e de recém-nascido de muito baixo peso é de 2-5 %, com a taxa de internação de 600-700 RN ao ano⁴⁹.

O protocolo obstétrico deste hospital recomenda há mais de três décadas o uso do MgSO₄ no tratamento da doença hipertensiva da gestação e, há cerca de oito anos, o medicamento tem sido utilizado como estratégia de neuroproteção fetal, o que aumentou o número de recém-nascidos que são expostos ao medicamento nos

últimos anos.

De modo não mensurado, a equipe assistencial da Divisão de Neonatologia do referido hospital tem percebido um número significativo de RNPT, filhos de mãe que receberam $MgSO_4$, com sinais de intolerância alimentar nos primeiros dias de vida. Como a administração antenatal de $MgSO_4$ é a principal causa de hipermagnesemia nos primeiros dias de vida do RN, nós propusemos analisar a associação entre o uso do medicamento pela gestante e do nível sérico umbilical de magnésio e sinais de IA no recém-nascido.

Deste modo, o objetivo deste estudo foi avaliar a associação de IA e a hipermagnesemia ao nascimento em RNPT <34 semanas de gestação nas primeiras 72 horas de vida.

3. Objetivos

3.1 Objetivo geral

Avaliar a associação entre variáveis maternas, obstétricas e neonatais e intolerância alimentar nas primeiras 72 horas de vida em recém-nascidos pré-termo < 34 semanas de gestação.

3.2 Objetivos específicos

A- Determinar se variáveis maternas e obstétricas estão associadas à intolerância alimentar nas primeiras 72 horas de vida em recém-nascidos pré-termo < 34 semanas de gestação.

B- Determinar se variáveis neonatais estão associadas à intolerância alimentar nas primeiras 72 horas de vida em recém-nascidos pré-termo < 34 semanas de gestação.

C- Determinar se a hipermagnesemia ao nascer está associada à intolerância alimentar nas primeiras 72 horas de vida em recém-nascidos pré-termo < 34 semanas de gestação.

D- Verificar se o uso antenatal de $MgSO_4$ e/ou hipermagnesemia estão associados ao desenvolvimento de ECN e PIF pelo recém-nascido pré-termo < 34 semanas de gestação.

4. Metodologia

4.1 - Desenho do estudo

Estudo longitudinal do tipo coorte, com coleta prospectiva de dados.

4.2 - Tamanho amostral

O cálculo do tamanho amostral baseou-se na comparação da proporção de IA entre grupos de RNPT expostos ou não ao uso antenatal materno de MgSO₄, devido à ausência de informação na literatura sobre a associação entre o nível sérico de magnésio e IA. Assim, o cálculo do tamanho amostral foi baseado no estudo de Belden *et al.*⁴⁷ que revelou uma proporção de 44% de IA no grupo exposto *versus* 22% no grupo não exposto. Fixando o nível de significância em 5%, o poder da amostra em 95%, e estimando uma proporção de exposto e não exposto de 1:1.2, estimou-se uma amostra mínima de 242 recém-nascidos (110 no grupo não exposto ao MgSO₄ e 132 no grupo exposto).

4.3 - Seleção dos participantes da pesquisa

4.3.1- Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os recém-nascidos pré-termo entre 24 e 33 semanas completas de idade gestacional nascidos no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher-CAISM e admitidos na unidade de internação neonatal do mesmo hospital no período de julho 2018 a março de 2020.

4.3.2 - Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram a não concordância dos pais em participar da pesquisa, a não obtenção de sangue de cordão umbilical para dosagem de magnésio (Mg), a presença de malformações congênitas maiores e/ou cromossomopatias, a ocorrência de infecções congênitas (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovirose, herpes e vírus da imunodeficiência humana) e aqueles que foram à óbito com menos de 72 horas de vida.

4.4 - Variáveis e Conceitos

4.4.1 – Desfecho principal (variável dependente principal)

Intolerância alimentar - A IA foi definida pela presença de pelo menos dois dos seguintes sinais: vômitos, distensão abdominal, necessidade de alimentação por bomba de infusão e retardo de eliminação de mecônio nas primeiras 72 horas de vida.

Vômito foi definido como emissão do conteúdo do estômago pela boca, independentemente do volume ou aspecto do conteúdo. Foi categorizado como sim e não.

Distensão abdominal foi definida como aumento do volume abdominal, sem mensuração da circunferência abdominal. Foi categorizado em sim e não.

Via de alimentação foi definida como o modo como o recém-nascido foi alimentado por via enteral. Foi categorizada em três modos: gavagem orogástrica por gravidade (*bolus*), por infusão contínua ou infusão contínua intermitente. A via preferencial foi a gavagem orogástrica por *bolus*. A critério clínico, devido à presença de sinais de IA, a dieta foi administrada por bomba de infusão, em modo contínuo ou contínuo intermitente (1 ou 2 horas).

Evacuação tardia: foi definida quando a primeira evacuação ocorreu após 72 horas de vida¹⁷.

A presença de resíduo gástrico não é mensurada rotineiramente no serviço e, portanto, não foi considerada no estudo.

4.4.2 – Desfechos secundários tardios

Enterocolite necrosante: foram considerados os casos de grau \geq 2, de acordo com os critérios clínicos e radiológicos de Walsh e Kliegman⁵⁰.

Perfuração intestinal focal: foi definido como quadro súbito de distensão abdominal e achado laparoscópico de perfuração intestinal focal, sem áreas de necrose⁵¹.

4.4.3– Variáveis independentes

4.4.3.1 – Variável independente principal

Hipermagnesemia: foi definida como nível sérico de Mg \geq 2.5 mEq/l , valor este superior ao percentil 95 (2,30 mEq/l) do valor sérico umbilical da população de recém-nascidos de mães não expostas ao sulfato de magnésio durante a gestação.

4.4.3.2 – Variáveis independentes maternas

A - Uso de sulfato de magnésio: foi avaliado como resposta categórica – sim e não), independente da indicação de uso (doença hipertensiva na gravidez, neuroproteção) e em qualquer momento da gestação. O grupo de gestantes não expostas ao MgSO₄ foi não intencional, ou seja, foram aquelas que, por algum motivo, obstétrico ou clínico, não receberam a medicação.

B - Idade: valor em anos completos de vida referida pela paciente no momento do parto. Foi avaliada como variável contínua e posteriormente categorizadas em: maior ou igual a 20 anos e menor de 20.

C - Hipertensão arterial: foi considerada quando constatado qualquer estado hipertensivo na gravidez, com nível de pressão diastólica superior a 90 mmHg em mais de uma medida, independentemente da classificação em crônica, gestacional ou mista⁴². Foi categorizada em sim e não.

D - Diabetes mellitus: foi considerada como intolerância à glicose prévia à gestação ou que se desenvolveu durante a gravidez. Foi categorizada em sim e não.

E- Gestação múltipla: correspondeu ao parto de feto gemelar ou mais fetos, independentemente da ordem de nascimento, se nascido vivo ou não. Foi categorizada em sim e não.

F - Uso antenatal de corticosteroide: foi definido pelo uso de corticosteroide sistêmico (betametasona e/ou dexametasona) pela mãe durante a gestação com a finalidade de amadurecimento pulmonar, independentemente do número de doses. Foi categorizado em sim e não.

G -Tipo de parto: definido pela forma de finalização do parto. Foi categorizado em duas categorias: vaginal ou cesárea.

H - Anestesia geral: referiu-se ao uso da anestesia geral (intravenosa e/ou inalatória) para realização do parto. Foi categorizada em sim e não.

I - Rotura prolongada de membranas: foi definida pelo tempo decorrido entre a ruptura da membrana amniótica e o nascimento da criança maior ou igual a 18 horas. Foi categorizada em sim e não.

J - Corioamnionite: foi definida pela presença de febre (temperatura axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$) e/ou útero sensível ao toque, taquicardia fetal ou materna, leucograma materno alterado ou fisometria⁵². Foi categorizada em sim e não.

4.4.3.3 – Variáveis independentes neonatais

A- Tipo de leite recebido: referiu-se ao tipo de leite recebido pelo recém-nascido, independente do volume oferecido, e constou de: leite materno ordenhado (da própria mãe e/ou leite humano pasteurizado de banco de leite) e fórmula láctea para prematuros.

B - Tempo de início de alimentação enteral: foi definido em horas a partir do momento em que recebeu a primeira oferta de leite. Foi avaliada como variável contínua em horas.

C - Peso ao nascer: avaliado como variável contínua e expresso em gramas.

D- Idade gestacional: foi medida em semanas inteiras e obtida preferencialmente a partir da data da última menstruação materna, ou determinada por ecografia precoce (realizada antes de 12 semanas) e, na ausência destes dados, foi obtida pelo método estimativo *New Ballard score*⁵³. Foi avaliada como variável contínua.

E- Estado nutricional ao nascimento: os RNPT foram classificados em adequado (peso ao nascer entre o percentil 10 e o percentil 90), pequeno (percentil de peso < percentil 10) ou grande para idade gestacional (percentil de peso ≥ percentil 90), conforme a curva de referência Intergrowth⁵⁴.

F- Índice de Apgar de primeiro minuto: correspondeu ao valor do boletim de Apgar dado com um minuto de vida. Foi avaliada como variável contínua com posterior categorização em <7 e ≥ 7⁵⁵.

G - Índice de Apgar de quinto minuto: correspondeu ao valor do boletim de Apgar dado com cinco minutos de vida. Foi avaliada como variável contínua com posterior categorização em <7 e ≥ 7⁵⁵.

H- Reanimação: referiu-se à aplicação de oxigênio sob pressão positiva por máscara ou por tubo traqueal no recém-nascido em sala de parto. Foi categorizada como sim e não.

I- Intubação na sala de parto: Referiu-se à necessidade de intubação traqueal em sala de parto. Foi categorizada como sim e não.

J- Reanimação avançada: foi considerada como a necessidade de reanimação constituída por intubação traqueal seguida por massagem cardíaca e/ou uso de adrenalina ou expansor volumétrico. Foi categorizada como sim e não.

K- SNAPPE-II (*Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension Version II*): corresponde ao índice de gravidade do recém-nascido avaliado como o pior momento clínico aplicado com 24 horas de vida⁵⁶. Foi avaliada como variável contínua.

L- Apneia: foi definida como ausência de movimentos respiratórios por 20 segundos ou mais, ou com menor duração acompanhado de bradicardia (frequência cardíaca < 100 batimentos por minuto) e/ou cianose. Foi categorizada em sim e não.

M- Síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido: considerou-se quando houve presença de sinais de insuficiência respiratória associados à necessidade de fração inspirada de oxigênio ≥ 0,21 e radiografia de tórax compatível com a doença. Foi categorizada como sim e não.

N- Uso de surfactante: foi definido quando o recém-nascido recebeu surfactante exógeno no modo resgate, independentemente do número de doses recebidas. Foi categorizada em sim e não.

O- Necessidade de ventilação mecânica: foi categorizada em sim ou não.

P- Uso de xantinas: foi considerado na presença do uso de cafeína e/ou aminofilina. Foi categorizada em sim e não.

Q- Uso de drogas vasoativas: foi definida pela necessidade de uso de drogas vasoativas nas primeiras 72 horas de vida, a critério do médico atendente, foi categorizada em sim e não.

R- Hemorragia peri-intraventricular (HPIV): presença de extravasamento de sangue na região da matriz germinativa com ou sem extensão para os ventrículos laterais e/ou parênquima cerebral. O diagnóstico foi feito por ultrassonografia cerebral e classificada de acordo com Papille *et al.*⁵⁷. Foi categorizada em sim e não. (Independente do grau)

S- Sepsis precoce: definida pela presença de sinais clínicos de sepsis nas primeiras 48 h de vida independentemente de comprovação laboratorial. Foi categorizada como sim e não.

4.5 - Local e período de coleta de dados

Os dados foram coletados nos prontuários materno e dos recém-nascidos, arquivados no Serviço de Arquivo Médico do CAISM-Unicamp e preenchidos pela pesquisadora. Os dados da ficha foram posteriormente digitados em planilha Excel.

4.6- Acompanhamento dos participantes

Os participantes da pesquisa foram acompanhados até 72 horas de vida, exceto para os desfechos ECN, PIF e evacuação tardia.

4.7 – Técnicas, testes e exames

4.7.1 - Dosagem de magnésio: O nível sérico do magnésio foi realizado em plasma de sangue de cordão umbilical e com 24 horas de vida, pelo método colorimétrico/azul de xilidil, com comprimento de onda de 630nm (Vitrus 950 Johnson e Johnson®), e o resultado foi expresso em miliequivalentes/litro (mEq/l).

Foram colhidas uma amostra de sangue de 1 ml de sangue de cordão umbilical e posteriormente obteve-se coleta de 0,6 ml de sangue de veia periférica ou central

com 24 horas de vida, acondicionadas em frascos plásticos sem anticoagulante e encaminhados imediatamente ao Laboratório do CAISM para processamento imediato (separação do plasma) e encaminhadas para o Laboratório de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da Unicamp para dosagem imediata.

4.7.2- Protocolo de alimentação enteral adotado pela unidade neonatal

A- Quanto ao momento de início da dieta enteral

O início da alimentação enteral foi o mais precoce possível. Para os RNPT \geq 1.500g e sem intercorrências clínicas, a alimentação inicia-se entre 1 a 2 horas de vida, com volume pleno. Aqueles com peso de nascimento entre 1.000-1.500g receberam nutrição parenteral e a alimentação enteral começa entre 12-24 horas de vida em volume de 1 a 3 ml/vez e progressão alimentar de 30 ml/kg/dia. Os RNPT com peso menor que 1.000g receberam nutrição parenteral e o início da alimentação enteral entre 12-24 horas de vida, em volume mínimo de 1 ml de 6/6 horas no primeiro dia, 1 ml de 4/4 horas no segundo dia e 1 ml de 3/3 horas no terceiro dia. A seguir progressão de 30 ml/kg/dia. A via preferencial de oferta do leite foi por gavagem orogástrica em bôlus. Em caso de sinais clínicos de IA, a administração do leite foi feita por gavagem gástrica por infusão contínua ou infusão contínua intermitente em 1-2 horas.

B- Quanto ao tipo de leite oferecido

Para os RNPT menores de 1.500g e/ou $<$ 32 semanas foi oferecido leite materno ordenhado (LMO) ou leite humano pasteurizado (LHP) de banco de leite. Os RNPT \geq 1.500g e/ou \geq 32 semanas recebem LM ou fórmula láctea para RNPT.

Nenhum recém-nascido recebeu drogas pró-cinéticas ou inibidores de produção ácida gástrica.

4.8 - Análise estatística

Os recém-nascidos foram divididos em dois grupos para efeito de comparação, segundo a presença ou ausência do desfecho principal: com e sem intolerância alimentar.

As variáveis categóricas foram expressas por frequências absoluta e relativa e comparadas pelo teste de qui-quadrado ou exato de Fisher. As variáveis contínuas

foram expressas por mediana e intervalo interquartil (IIQ) devido à ausência de normalidade na distribuição dos valores e comparadas pelo teste de Mann-Whitney.

Para se verificar a associação entre hipermagnesemia e IA, foi realizada análise de regressão logística simples e múltipla com critério *stepwise* de seleção de variáveis, com cálculo de *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC95%).

O nível de significância estabelecido foi de 5% e o programa estatístico utilizado foi *The SAS System for Windows-Statistical Analysis System-*, versão 9.2 (SAS Institute Inc, 2002-2008, Cary, NC, USA).

5 - Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pela Comissão de pesquisa do CAISM (protocolo número 201 de 14 de dezembro de 2017) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp (CAAE 83200017.0.0000.5404), com obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido dos pais ou responsável.

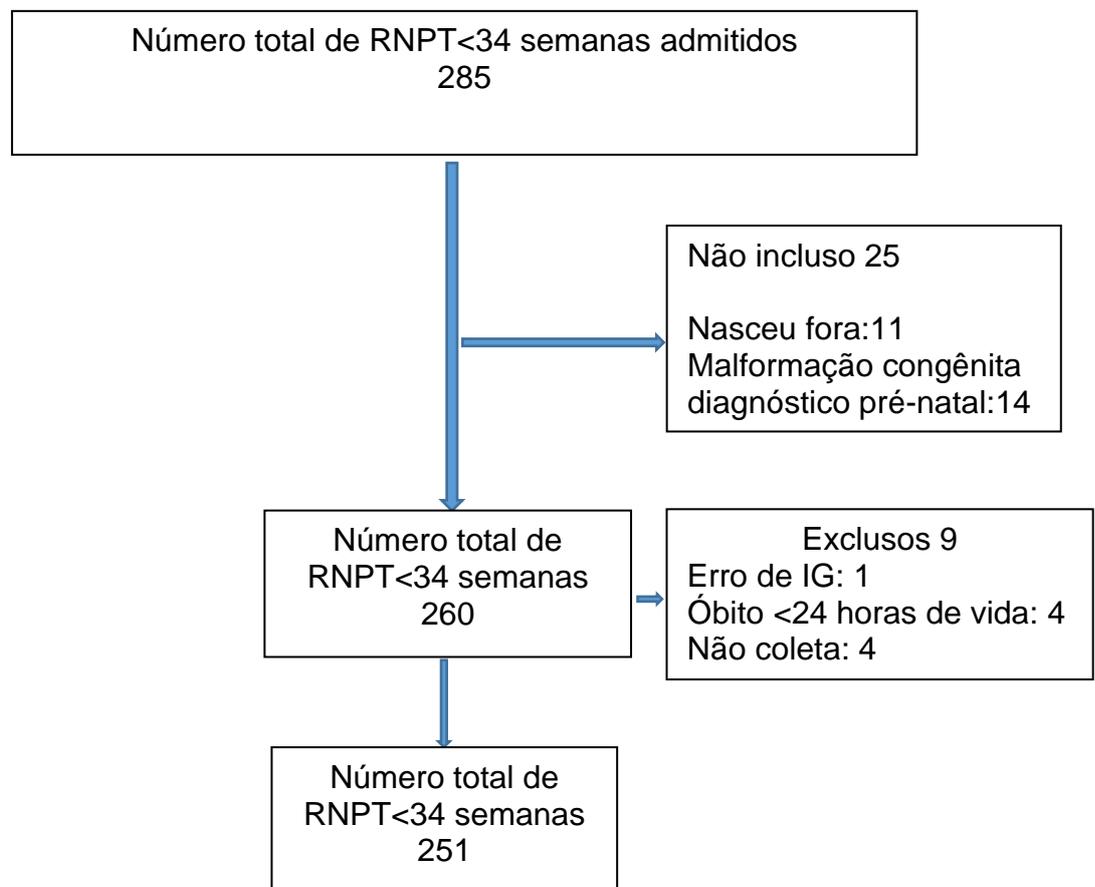
6 - Resultados

Durante o período de estudo, de julho 2018 a março de 2020, foram elegíveis 285 recém-nascidos < 34 semanas de idade gestacional. Destes, 25 recém-nascidos não foram incluídos, pois em 11 crianças o local de nascimento não foi o CAISM, e nas demais 14 crianças havia malformação congênita detectada durante o acompanhamento pré-natal. Das 260 crianças que foram incluídas, 9 foram posteriormente excluídas, pois em quatro delas não foi possível a coleta de sangue do cordão umbilical, em um RN houve falha na aferição da idade gestacional (era maior que 34 semanas) e em outros quatro RN, apesar de ter sido colhido o sangue de cordão umbilical, eles morreram com menos de 24 horas de vida.

Não houve nenhuma recusa parental em participar do estudo.

Permaneceram para a análise do estudo, então, 251 crianças, ou seja, 80,1% do número de RN < 34 semanas nascidos vivos no período. O número de mães foi de 222, pois houve 57 recém-nascidos produtos de gestações múltiplas, sendo 28 duplas e uma tripla. Do grupo de 251 crianças analisadas, 138 delas constituíram o grupo de RNPT expostos ao MgSO₄ e 113 o grupo não exposto – proporção 1:1,2 (figura 1).

Figura 1- Fluxograma da distribuição da população de recém-nascidos pré-termo menores de 34 semanas de idade gestacional elegíveis e analisados no estudo durante o período de julho de 2018 a março de 2020.



Na avaliação da coorte como um todo, dentre as características demográficas maternas, a quase totalidade das parturientes (96,4%) realizou acompanhamento pré-natal. As taxas de gestantes com morbidades durante a gestação foram expressivas, especialmente hipertensão arterial (47,2%), gemelaridade (22,7%) e diabetes mellitus (19,1%). A gestação terminou por parto cesariana em mais de três quartos das vezes. A taxa de uso antenatal de

corticosteroide foi elevada (84,1% e mais da metade recebeu MgSO₄, seja por estratégia de neuroproteção e/ou para tratamento da pré-eclâmpsia). (Tabela 1).

Tabela 1 – Características gerais da população de acordo com as variáveis maternas e obstétricas da coorte de 251 recém-nascidos pré-termo com menos de 34 semanas de idade gestacional.

Característica	N (%)
Acompanhamento pré-natal	242 (96,4)
Uso antenatal de MgSO ₄	138 (54,9)
Idade < 20 anos	31 (12,3)
Hipertensão arterial crônica	114 (45,4)
Hipertensão gestacional	32 (12,7)
Diabetes mellitus	48 (19,1)
Gemelaridade	57 (22,7)
Bolsa rota ≥ 18 horas	53 (21,1)
Parto vaginal	66 (26,3)
Uso antenatal de corticoesteróide	211(84,1)
Anestesia geral	22 (8,8)

N =número de casos % = porcentagem MgSO₄ = sulfato de magnésio.

No tocante às características gerais dos recém-nascidos, as medianas de peso ao nascer e de idade gestacional da coorte foram de 1390 g (IIQ1020 -1070g) e 31 semanas (IIQ 28-32 semanas), respectivamente. A taxa de PIG foi de quase um quarto da coorte (23,1%). A taxa de necessidade de reanimação ao nascer foi de 42,2%, com cerca de 3% necessitando manobras avançadas de reanimação. Quase a metade dos RNPT apresentaram SDR (58,2%) e cerca de 28% estavam em ventilação mecânica nos primeiros três dias de vida. A taxa de HPIV foi de cerca de 14% do total de RNPT. A mediana do tempo de início da primeira dieta enteral foi de 21 horas (IIQ 8 -29) e o uso de leite materno e/ou leite humano pasteurizado de banco foi expressiva (74,6%). As taxas de ECN e PIF na coorte total foram de 3,2% e 0,8%, respectivamente. (Tabela 2)

Tabela 2 – Características gerais da população de acordo com as variáveis neonatais da coorte de 251 recém-nascidos pré-termo com menos de 34 semanas de idade gestacional.

Característica	N (%)
Sexo feminino	117 (46,61)
PIG	58 (23,1)
Reanimação	106 (42,2)
Reanimação avançada	8 (3,2)
Intubação em sala de parto	57 (22,7)
Apgar 1 <7	92 (36,6)
Apgar 5 <7	64 (25,5)
Sepse precoce	29 (11,5)
SDR	121 (48,2)
Surfactante	90 (35,8)
Apneia	95 (42,2)
Ventilação mecânica	71 (28,3)
SNAPPE-II	5 (0 – 17)
Droga vasoativa	12 (7,2)
Xantinas	89 (35,5)
HPIV	35 (14,39)
ECN	8 (3,2)
PIF	2 (0,8)
LM/LHP	185 (74,6)
Tempo primeira dieta enteral (horas)	21 (8 – 29)

N = número de casos % = porcentagem

PIG = pequeno para idade gestacional SDR = síndrome do desconforto respiratório

SNAPPE- II –= *Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension Version II.*

HPIV= hemorragia peri-intraventricular ECN= enterocolite necrosante PIF= perfuração

intestinal focal LM = leite materno LHP leite humano pasteurizado

A taxa de IA encontrada foi de 17,5% (44/251). O sinal clínico de IA mais frequentemente encontrado foi a presença de vômito (35,1%), seguido pela

necessidade de administração do leite por bomba de infusão (18,1%), eliminação retardada de mecônio (15,1%) e distensão abdominal (9,2%). Um total de 16% (7/44) dos RNPT com intolerância alimentar apresentou três sinais clínicos.

Considerando-se as variáveis maternas e obstétricas (Tabela 3), verificamos que as taxas de exposição antenatal ao $MgSO_4$ (63,6% x 53,1%, $p=0,204$) foram similares em ambos os grupos de RNPT avaliados – com e sem IA. As outras variáveis também não foram significativamente diferentes entre os grupos, exceto a taxa de diabetes mellitus, à qual foi mais elevada no grupo com IA (36, x 15,5%, $p=0,001$).

Tabela 3 – Distribuição das variáveis maternas e obstétricas segundo a presença ou ausência de intolerância alimentar em 251 recém-nascidos pré-termo com menos de 34 semanas de idade gestacional.

	Intolerância alimentar (251)		p*
	Sim (44)	Não (207)	
Uso de $MgSO_4$	28 (63,6)	110 (53,1)	0,204
Idade < 20 anos	7 (15,9)	24 (11,6)	0,783
Hipertensão arterial	25 (56,8)	93 (45,1)	0,159
Diabetes mellitus	16 (36,4)	32 (15,5)	0,001
Gestação múltipla	10 (22,7)	47 (22,7)	0,998
Cortiscosteroide antenatal	36 (81,8)	175(84,5)	0,654
Parto vaginal	12 (27,2)	54 (26,1)	0,871
Anestesia geral	8 (18,2)	14 (6,7)	0,034

*Teste de qui-quadrado ou exato de Fischer para variáveis categóricas. Variáveis expressas como frequência absoluta e relativa. $MgSO_4$ – sulfato de magnésio.

Em relação à comparação das variáveis neonatais entre os grupos com e sem IA (Tabela 4), verificamos que a frequência de hipermagnesemia foi estatisticamente maior no grupo intolerante (40,9% x 24,2%, $p=0,024$). Ainda neste grupo, a mediana do nível sérico de Mg foi significativamente maior quando comparado ao grupo de RNPT sem IA (1,74 IIQ 1,54 - 2,50 mEq/l x 2,22 IIQ 1,62- 3,20 mEq/l ; $p=0,010$). Também a mediana do nível sérico de Mg de 24 horas foi significativamente maior quando comparado ao grupo de RNPT sem IA (2,47 IIQ 0,40-4,58 mEq/l x 2,10 IIQ

1,08-6,66 mEq/l ; $p=0,010$). Além disso, RNPT intolerantes foram mais imaturos (29 semanas IIQ 27-31 x 31 semanas IIQ 28 – 32; $p<0,001$), e também apresentaram maiores medianas nos valores de SNAPPE II (16 IIQ 5 – 35,5 x 5 IIQ 0 - 16; $p<0,001$), maior frequência de índice de Apgar de 1^o minuto < 7 (50,0 x 33,8; $p=0,043$), maior incidência de necessidade de manobras de reanimação em sala de parto (59,1 x 38,6; $p=0,013$), de intubação traqueal ao nascimento (38,6 x 19,3; $p=0,006$), SDR (68,2 x 43,9; $p=0,004$) e de HPIV (23,8 x 11,9; $p=0,042$). Em relação aos aspectos alimentares, o tempo da primeira oferta de alimentação foi mais tardio (24 horas IIQ 17 – 35; $p=0,018$) e houve maior oferta de LMO/LHP (88,6%- 71.6%; $p=0,018$) no grupo com intolerância alimentar.

Tabela 4 - Distribuição das variáveis neonatais segundo a presença ou ausência de intolerância alimentar em 251 recém-nascidos pré-termo com menos de 34 semanas de idade gestacional.

	Intolerância alimentar (251)		p*
	Sim (44)	Não (207)	
Mg \geq 2,5	18 (40,9)	50 (24,2)	0,024
Mg no cordão	2,22 (1,62-3,20)	1,74(1,54-2,50)	0,010
Mg 24 horas	2,47(0,40-4,58)	2,10(1,08-6,66)	0,010
Peso ao nascer (g)	1260(845 – 1642)	1785(1450 – 2705)	0,061
Idade gestacional (sem)	29 (27-31)	32 (28 – 32)	<0,001
PIG	12 (27,3)	46 (22,2)	0,470
Apgar 1 min <7	22 (50,0)	70 (33,8)	0,043
Apgar 5 min <7	15 (34,1)	49 (23,7)	0,150
Reanimação	26 (59,1)	80 (38,6)	0,013
Intubação traqueal	17 (38,6)	40 (19,3)	0,006
Reanimação avançada	2 (4,5)	6 (2,9)	0,632
SNAPPE II	16 (5 -35,5)	5 (0 – 16)	<0,001
SDR	30 (68,2)	91 (43,9)	0,004
HPIV	10 (23,8)	23 (11,9)	0,042
Sepse	8 (18,2)	21 (10,1)	0,130
Apneia	18 (50)	77 (40,7)	0,303
Surfactante	21 (47,7)	69 933,3)	0,071
Ventilação mecânica	17 (38,6)	54 (26,1)	0,093
Xantina	19 (43,2)	70 (33,8)	0,238
Uso de droga vasoativa	5 (11,3)	13 (6,3)	0,329
LMO/LHP exclusivo	39 (88,6)	146 (71,6)	0,018
Primeira dieta horas	24 (17 – 35)	19 (6 – 29)	0,025

*Teste de qui-quadrado ou exato de Fisher para variáveis categóricas e teste de Mann-Whitney para as contínuas.

Variáveis categóricas expressas em frequência absoluta e relativa e variáveis contínuas em mediana e intervalo interquartil.

Mg=magnésio sérico expresso em miligrama por litro (MEq/l); g=grama; sem=semana; PIG= pequeno para idade gestacional; min=minuto; SNAPPE= *Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension*; SDR= síndrome de desconforto respiratório; HPIV= hemorragia peri-intraventricular; LMO=leite materno ordenhado; LHP=leite humano pasteurizado.

Em relação aos desfechos tardios de ECN e PIF, nós não encontramos diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem hipermagnesemia: ECN (6,8% x 2,4%, $p=0,148$) e PIF (0 x 2,0%, $p=0,148$). Também não houve diferença em relação à exposição antenatal ao $MgSO_4$ para esses desfechos: ECN 3,6 *versus* 2,7%, $p=0,664$ e PIF 0,7 *versus* 0,8%, $p=0,887$.

O resultado da análise de regressão logística simples, conforme mostrado na Tabela 5, mostrou que as crianças com hipermagnesemia apresentaram um risco 2 vezes maior de ocorrência de IA (OR 2,16 IC 95% 1,09 - 4,26). Por outro lado, o aumento do peso ao nascer diminuiu o risco em 10% para cada 100 gramas (OR 0,999 IC 95% 0,999-0,999) e o aumento de uma semana na idade gestacional também reduziu o risco em 17% (OR 0,835 IC 95% 0,741 – 0,943).

Variáveis maternas também aumentaram o risco de IA como a presença de diabetes mellitus (OR 3,13 IC 95% 1,52 – 6,42) e parto sob anestesia geral (OR 3,06 IC 95% 1,20 - 7,83). Variáveis relacionadas ao momento do nascimento também foram associados ao aumento de cerca de 2 vezes do risco: necessidade de reanimação em sala de parto (OR 2,29 IC 95% 1,18 – 4,45), intubação traqueal (OR 2,63 IC 95% 1,31 – 5,28) e índice de Apgar de 1º minuto < 7 (OR 1,96 IC 95% 1,01 – 3,78).

Morbidades neonatais também foram associadas significativamente ao risco de IA: HPIV (OR 2,62 IC 95% 1,17 - 5,88) e SDR (OR 2,73 IC 95% 1,37 - 5,45). De modo não esperado, a oferta de LMO/LHP também se associou a um aumento de risco de cerca de 3 vezes no aparecimento de IA (OR 3,10 IC 95% 1,16 – 8,25) e, como se esperado, o retardo do início de alimentação aumentou o risco do desfecho em 1,5% para cada hora de atraso (OR 1,014 IC 95% 1,001 – 1,028)

Tabela 5 - Análise da regressão logística simples para intolerância alimentar segundo as variáveis maternas, de parto e neonatais (N=251).

Variável	OR (IC 95%)	p
Hipertensão arterial	1.60 (0.83 – 3.08)	0.161
Diabetes mellitus	3.13 (1.52 -6.42)	0.002
Gestação múltipla	1.00 (0.46 – 2.18)	0.998
Corticosteroide antenatal	0.82 (0.35 – 1.93)	0.654
Parto vaginal	1.06 (0.51 – 2.21)	0.871
Anestesia geral	3.06 (1.20-7.83)	0,019
Reanimação	2.29 (1.18 – 4.45)	0.014
Intubação traqueal	2.63 (1.31 – 5.28)	0.007
Reanimação avançada	1.60 (0.31 – 8.18)	0.576
Apgar 1^o minuto <7	1.96 (1.01 -3.78)	0.045
Apgar 5 ^o minuto <7	1.67 (0.83 -3.36)	0.153
Peso ao nascer (gramas)	0.999 (0.999-0.999)	0.0043
Idade gestacional (semanas)	0.835 (0.741 – 0.943)	0.004
PIG	1.31 (0.63 – 2.75)	0.471
Mg ≥ 2.5 mEq/l (cordão)	2.16 (1.09 -4.26)	0.027
SNAPPE-II	1.051 (1.025 -1.078)	<0.001
Apneia	1.46 (0.71 -2.97)	0.304
SDR	2.73 (1.37 -5.45)	0.004
Surfactante	1.83 (0.95 -3.53)	0.073
Droga vasoativa	1.91 (0.65 -5.68)	0.242
Ventilação mecânica	1.78 (0.90 -3.53)	0.096
Xantina	1.49 (0.77 – 2.89)	0.240
HPIV	2.62 (1.17 – 5.88)	0.020
LMO/LHP	3.10 (1.16 – 8.25)	0.024
Primeira dieta (hora)	1.014 (1.001 – 1.028)	0.034

OR = odds ratio IC 95 = intervalo de confiança de 95% p= p valor

Mg=magnésio sérico; g=grama; sem=semana; PIG= pequeno para idade gestacional; min=minuto; SNAPPE= *Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension*; SDR= síndrome de desconforto respiratório; HPIV= hemorragia peri-intraventricular; LMO=leite materno ordenhado; LHP=leite humano pasteurizado.

Na análise da regressão logística múltipla com critérios *Stepwise* para seleção de variáveis associadas à intolerância alimentar, verificou-se que a hipermagnesemia

permaneceu independentemente associada ao desfecho, com aumento de risco de 2,5 vezes (OR 2,51 IC 95 % 1,06 – 5,91). Além disso, para cada aumento de um ponto no escore SNAPPE- II ocorreu um aumento de 5% no risco de IA (OR 1,051 IC 95% 1,025 – 1,078). A presença de diabetes mellitus materno e de HPIV no RNPT também se associaram independentemente a um aumento de risco, de cerca de 2,6 e 3,6 vezes, respectivamente, conforme demonstrado na tabela 6.

Tabela 6 - Análise da regressão logística múltipla com critérios de *Stepwise* para intolerância alimentar (N= 214).

Variável	OR (IC 95%)	p
Mg ≥ 2,5 (cordão)	2,51 (1,06 – 5,91)	0,036
Diabetes mellitus	2,56 (1,07 – 6,14)	0,036
SNAPPE II	1,051 (1,025 – 1,078)	<0,001
HPIV	3,61 (1,31 – 9,91)	0,013

OR (*Odds Ratio*)= razão de risco

IC95%= Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco.

Mg=magnésio sérico em miliequivalente por litro(MEq/l); g=grama; sem=semana; SNAPPE=*Score for Neonatal Acute Physiology - Perinatal Extension*; HPIV= hemorragia peri-intraventricular.

7 - Discussão

O estudo envolveu a população de recém-nascidos de maior risco de desenvolvimento de intolerância alimentar, quer seja, os RN pré-termo abaixo de 34 semanas de idade, obtendo-se uma alta taxa de inclusão, de aproximadamente 90% das crianças admitidas na unidade neonatal do estudo com idade gestacional de até 33^{6/7}. O estudo demonstrou que a hipermagnesemia ao nascimento foi associada significativamente à ocorrência de IA nos três primeiros dias de vida. Optamos pela realização de dosagem do magnésio no sangue de cordão umbilical pois na revisão sistemática sobre os efeitos adversos associados ao uso pré-natal materno de MgSO₄ há referência a quatro estudos que avaliaram o efeito da exposição antenatal ao referido medicamento sobre a tolerância alimentar, porém não há avaliação referente à influência do nível sérico do magnésio sobre esse desfecho⁴³.

Belden *et al.* avaliaram o efeito da exposição intrauterina ao MgSO₄ sobre a tolerância alimentar de um grupo de 83 RNPT com média de idade gestacional de 30,9±3,2 semanas e peso médio de 1554 g. IA foi caracterizada como um desfecho

composto definido pelo não cumprimento do protocolo de alimentação de RNPT em relação ao início da dieta, tempo de alimentação não trófica (≥ 20 ml/kg/dia) e tempo para obtenção da alimentação enteral completa (≥ 150 ml/kg/dia). Os autores descreveram uma maior frequência de IA em RNPT submetidos a maior dose cumulativa de MgSO₄ materno – $70,4 \pm 52,3$ versus $47,4 \pm 40,1$ g; $p=0,04$ – e, especialmente naqueles que receberam dose ≥ 80 g, a ocorrência de IA foi 44% contra 22% de taxa nos expostos a dose menor ($p=0,04$).⁴⁷

O Mg administrado à gestante atravessa ativamente a placenta e concentra-se no líquido amniótico e no feto^{58,59}. Estudos demonstraram que existe um forte coeficiente de correlação entre o nível sérico materno e o umbilical de Mg, bem como uma correlação significativamente positiva entre a dose total e o tempo de exposição ao MgSO₄ recebido pela mãe e a magneemia umbilical^{60,61,62,63}. Deste modo, uma hipótese plausível no estudo de Balden *et al*⁴⁷ seria que tais recém-nascidos apresentariam hipermagneemia ao nascimento, caso tivesse sido quantificado o nível sérico em cordão umbilical.

Outros três estudos não demonstraram tal efeito da exposição antenatal ao MgSO₄ sobre a tolerância alimentar.

Özlü *et al.*⁴⁶ avaliaram 280 RNPT ≤ 34 semanas expostos ou não ao MgSO₄ durante a gestação, com médias de idade gestacional de $28,9 \pm 2,6$ e de peso ao nascer de 1220 ± 498 g, respectivamente. Os critérios de IA utilizados incluíram a presença de ao menos dois dos seguintes sinais: não atingir 75 ml/kg/dia de alimentação enteral, resíduo gástrico correspondente a 50% do volume de leite previamente administrado, vômito, distensão abdominal ou sangramento gastrointestinal. Os autores não encontraram diferença na frequência de sinais de IA entre os grupos expostos ou não - 64,8% versus 65,1% ($p=0,96$). Também neste estudo não há referência a dosagem do nível sérico de magnésio no sangue de cordão.

Gursoy *et al.*⁴⁴ avaliaram o efeito da exposição antenatal ou não ao MgSO₄ sobre o fluxo sanguíneo intestinal, avaliado por dopplerfluxometria seriada de artéria mesentérica superior nos primeiros cinco dias de vida em um pequeno estudo caso-controle em 50 RNPT com idade gestacional entre 26 e 34 semanas. Apesar dos níveis séricos de Mg dos casos e dos controles terem sido significativamente diferentes ($7,0\%$ versus $3,8\%$ mEq/l - $p=0,001$), não houve diferença nas velocidades de fluxo da artéria mesentérica superior entre os grupos. O estudo avaliou também o

tempo da primeira eliminação de mecônio e o tempo para se atingir a dieta enteral plena, bem como ainda estudou a presença de sinais de IA definidos pela presença de resíduo gástrico (volume maior que 50% do volume de leite previamente administrado), distensão abdominal e vômito que resultaram em não progressão diária da dieta enteral. Não houve diferença estatística para o tempo da primeira evacuação ($p=0,18$), tempo de término de alimentação parenteral ($p=0,84$) e sinais de IA (8% *versus* 24%, $p=0,12$). No entanto, a ausência de significância estatística poderia ter sido como consequência do tamanho amostral limitado e um estudo com maior amostragem poderia responder adequadamente a essa questão.

O quarto estudo incluído na metanálise também foi caso do tipo controle com um número limitado de recém-nascidos (26 em cada grupo) e não encontrou diferença significativa entre a exposição antenatal ou não ao $MgSO_4$ e desfechos gastrointestinais. Porém, o estudo avaliou recém-nascidos com 34 ou mais semanas de idade gestacional⁴⁵.

Em nossa avaliação, a exposição antenatal ao $MgSO_4$ em si não se mostrou associado à intolerância alimentar nos primeiros dias de vida. Pelo Protocolo do Serviço de Obstetrícia do CAISM o uso do medicamento é iniciado na eminência de nascimento prematuro e descontinuado se ele não ocorre. Estudo de Narasimhulu *et al.*⁶¹ demonstrou que após 4 horas do término da infusão, ocorreu eliminação renal do medicamento em gestantes primigrávidas saudáveis e assim, diminui a transferência fetal. Brookfield *et al.*⁶² também mensuraram o comportamento farmacocinético do $MgSO_4$ e observaram que a meia vida do magnésio foi mais longa (3,9 horas) em mulheres com pré-eclâmpsia em comparação com gestantes sem essa condição (2,7 horas).

Como resultado, nem todas as mulheres que receberam o $MgSO_4$ estavam recebendo a medicação no momento de nascimento da criança, o que poderia justificar parcialmente os resultados em termos da não associação da exposição antenatal e o desfecho IA, ou mesmo justificar a ausência de hipermagnesemia em sangue de cordão umbilical apesar de as crianças terem sido expostas intrauterinamente ao $MgSO_4$.^{63,64}

O retardo de eliminação de mecônio e íleo paralítico, como manifestação de efeito adverso do $MgSO_4$, foi descrito em estudo caso-controle de Brazy *et al.*⁶⁵. Trata-se de estudo publicado em 1982 que avaliou 28 RNPT filhos de mães hipertensas tratadas com sulfato de magnésio e comparadas com RN de mães normotensas. O

retardo de eliminação de mecônio além de 24 horas de vida foi mais frequente no grupo de crianças filhos de mães hipertensas (50% *versus* 21%, $p < 0,05$), bem como a presença de íleo, definido por distensão abdominal (25% *versus* 4%, $p < 0,05$). No entanto, os próprios autores referiram que tais achados poderiam ser devido ao uso de medicamentos administrados à mãe, incluindo anestesia geral.

Gulcan *et al.* também descreveram um maior tempo de eliminação inicial de mecônio em 27 RNPT expostos ao $MgSO_4$ comparados com igual número de RNPT não expostos: a média de tempo da primeira evacuação no grupo exposto foi de $26,5 \pm 26,9$ *versus* $11,3 \pm 12,1$ horas no grupo controle ($p < 0,05$)¹⁹.

Dois outros estudos não confirmaram essa associação. No estudo de Kumar *et al.* o tempo de eliminação inicial de mecônio foi igual no grupo exposto ou não ao $MgSO_4$ (21 horas *versus* 18 horas, $p = 0,1$) e não houve correlação entre o nível sérico de magnésio no primeiro dia de vida e o tempo de eliminação meconial.⁶⁶ Lloreda-Garcia *et al* compararam um grupo de RNPT <32 semanas de gestação expostos ao uso materno antenatal de $MgSO_4$ com um grupo de RNPT não expostos e a frequência de recém-nascidos com atraso de eliminação de mecônio além de 48-72 horas de vida, apesar de ser maior no grupo exposto, não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo histórico de controle (9,6 *versus* 2,0% - $p \geq 0,05$)⁶⁷.

A escolha do limite de corte para definir evacuação tardia para além de 72 horas de vida foi baseado na observação clínica comum, bem como relato de estudos observacionais, de que RN ≤ 37 semanas apresentam um retardo na eliminação de fezes em comparação com crianças a termo. No estudo de Weaver e Lucas¹⁷, com avaliação de 611 RNPT sobreviventes além de 48 horas de vida, cerca de 10% da coorte apresentou evacuação no terceiro dia de vida ou além. Ao atingir 48 horas de vida cerca de 40% daqueles < de 28 semanas de idade gestacional não haviam apresentado evacuação e para aqueles RN com idade gestacional entre 29-32 semanas a proporção foi cerca de 30%. A relação entre o tempo de evacuação e a idade gestacional também foi estabelecido no estudo de Bekkali *et al.* no qual foi observado uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) na média do tempo em dias da primeira evacuação de mecônio: RN ≤ 30 semanas ($7,8 \pm 2,5$), entre 31-34 semanas ($4,3 \pm 3,4$) entre 35-36 semanas ($2,9 \pm 1,3$) e RN a termo ($2 \pm 2,3$)¹⁸.

A introdução precoce de leite no nosso estudo, por ser prática habitual do nosso serviço, poderia ser um fator que pudesse interferir no aparecimento de sinais de IA,

como foi demonstrado na análise univariada que, a cada hora a mais na introdução da dieta, aumentou-se o risco de IA em 1,5%. Esse achado vem ao encontro de estudo que demonstrou que a introdução do leite precocemente leva à melhora na motilidade intestinal e na tolerância alimentar em RNPT^{68,69}. Na análise multivariada de nosso estudo, esse efeito não se manteve. Em metanálise recente, sobre a introdução precoce ou tardia de alimentação enteral, na avaliação de três estudos com 288 recém-nascidos, não houve diferença em relação à ocorrência de IA - RR 0.84 (0,62-1,05)³¹, porém, a definição deste desfecho na revisão se refere à interrupção da nutrição enteral e não a presença e ausência de sintomas de IA. A ausência de efeito sobre sepse tardia e IA poderia ser devido à inclusão de estudos com progressão lenta da dieta enteral e isso se sobrepujaria os potenciais efeitos benéficos associados à administração da alimentação precoce⁷⁰.

Outro fator que poderia influenciar os resultados obtidos é a grande proporção do uso de LMO/LHP verificada neste estudo. O uso do LM está associado a um tempo de esvaziamento gástrico mais rápido quando comparado com o uso da fórmula láctea, como demonstrou o estudo de Ewer *et al.*²⁹ que, em estudo com 14 RNPT de idade gestacional entre 30-35 semanas, com 4-26 dias de vida e que usou a ultrassonografia para medir a área antral, demonstrou que o esvaziamento gástrico é duas vezes mais rápido com o uso do leite materno em comparação com a fórmula láctea. O estudo de Bonner *et al.*⁴⁰ reforçou a importância do tipo de alimento na modulação do tempo de esvaziamento gástrico, sendo observado uma diferença no tempo de esvaziamento quando se administrou soluções aquosas (45 minutos), leite materno (57 minutos) e fórmula infantil (64 minutos).

O encontro do uso de LMO/LHPV neste estudo como fator de risco para IA na análise de regressão simples deve ser interpretada com cautela. Dois motivos poderiam explicar tal fato: a primeira justificativa seria decorrente do protocolo do serviço, baseado na literatura, determinar que todos os recém-nascidos <1.500g recebam esse tipo de leite, independentemente da presença ou não dos sinais de intolerância; e o outro motivo é que as crianças com peso maior que esse limite podem ter recebido esses tipos de leite por essa indicação clínica por apresentarem sinais de IA.

Eventos extraintestinais neste estudo foram associados a IA, conforme demonstrado pela associação positiva com o escore de gravidade de SNAPPE-II e a ocorrência de HPIV. A possibilidade desses eventos influenciarem o esvaziamento

gástrico foi bem demonstrada em situações de estresse agudo, o qual gera retardo de esvaziamento gástrico de líquido em seres humanos, tanto em adultos como em recém-nascidos.^{27,71,72,73}

Plourde, em revisão sobre o tema, evidenciou que o estresse modula a motilidade gastrointestinal, com retardo de esvaziamento gástrico, por meio de mecanismos centrais, incluindo fator de liberação de corticotropina⁷² e requer a integridade de vias neurais autonômicas. Isso varia de acordo com o tipo de estímulo, intensidade, a espécie animal em estudo e o tempo do estresse. Na referida revisão constatou-se que o estresse induz uma redução na número e amplitude de complexos motores migratórios intestinais, ocasionando a dismotilidade intestinal.

Em trabalho experimental de pneumonite química induzida em ratos demonstrou-se que o retardo do esvaziamento gástrico pode ser atribuído tanto à hipoxemia subsequente, quanto à situação de estresse, gerada ou não por processo inflamatório⁷³. Uma outra explicação do estresse associado à doença pulmonar é a presença de níveis elevados de somatostatina em RNMBP sob assistência ventilatória por doença pulmonar, uma vez que o referido hormônio exerce efeito inibitório sobre a motilidade gastrointestinal.^{73,74}

Dos Santos e Collares²⁷ demonstraram que o esvaziamento gástrico em RNPT ≤ 35 sem é retardado nas primeiras 72 horas de vida e na presença de insuficiência respiratória (como manifestação de estresse agudo), com melhora após resolução parcial ou total do quadro respiratório com sete dias de vida. No mesmo estudo, a presença de IA foi associada significativamente a maiores valores de retenção gástrica com 48 horas e com sete dias de vida.

No nosso estudo, a HPIV foi associada a um aumento de risco de 3,6 vezes do aparecimento de IA, o que é concordante com estudo desenvolvido na mesma instituição que mostrou aumento da taxa de retenção gástrica em RNPT com HPIV²⁷. Tal achado também são descritos em lactentes, crianças e adultos com trauma craniano e dificuldades de nutrição enteral.^{75,76,77,78}

O aumento do risco de IA de 5,1% para cada unidade de aumento do SNAPPE II reflete uma associação quantitativa do nível de estresse ao qual essas crianças foram submetidas, uma vez que essa pontuação mede a gravidade do recém-nascidos nas primeiras 12-24 horas de vida, predizendo a mortalidade e morbidade neonatais maiores, com HPIV, displasia pulmonar e ECN.^{79,80}

Outro fator que permaneceu independentemente associado a IA foi a presença de diabetes mellitus materno. Isso não foi descrito anteriormente na literatura. Em estudo multicêntrico latino-americano com avaliação do impacto do diabetes mellitus materno sobre a evolução clínica em 12.000 RNMBP, Grandi *et al.* não citam essa associação, porém a ocorrência de ECN foi independentemente associada a essa condição (OR ajustado 1,65 UC 95% 1,20-2,27), o que poderia mostrar alguma associação com IA⁸¹. Bental *et al.* não encontraram essa associação em avaliação de cerca 15.000 RNPT entre 24-33 semanas de idade gestacional, o que também não foi visto no estudo multicêntrico internacional com 76.360 RNPT de muito baixo peso avaliados por Persson *et al.*^{82,83}

Avaliamos como desfecho tardio a ocorrência de ECN e PIF, pois houve relatos na literatura sobre a associação positiva entre esses desfechos e exposição antenatal ao MgSO₄, notadamente entre os recém-nascidos mais imaturos^{84,85}. Ao encontro com outros estudos, inclusive metanálise de avaliação de efeitos adversos sobre o uso antenatal do medicamento, não se demonstrou tal associação.^{86,87}

O estudo mostrou-se consistente, por tratar-se de um estudo de coorte, prospectivo, e no qual definimos mais adequadamente os desfechos de hipermagnesemia e IA. Ao nosso ver, trata-se do primeiro estudo a avaliar o desfecho IA com o nível sérico de magnésio, e não simplesmente à exposição ao sulfato de magnésio. Outro achado do estudo foi a avaliação do nível sérico de Mg com 24 horas de vida, o qual mostrou que cerca de 30% dos RNPT de mães que receberam MgSO₄ ainda tinham valores $\geq 2,5$ mEq/l, o que poderia influenciar nos resultados.

Uma limitação do estudo é que o tempo para alcançar a nutrição enteral plena também não foi avaliada, uma vez que analisamos os desfechos até 72 horas de vida, visto que ocorre depuração do magnésio recebido pela passagem transplacentária. A coleta de novas amostras seria interessante, porém representaria espoliação sanguínea expressiva, especialmente para os de menores peso. Outra limitação foi a não avaliação do efeito do uso de opioides e sedativos pela mãe, ocasionando efeitos no recém-nascido.

8- Conclusão

A ocorrência de diabetes mellitus materno foi associado significativamente à presença de IA nos três primeiros dias de vida em RNPT < 34 semanas de idade gestacional.

A ocorrência de HPIV no recém-nascido e valores crescentes de SNAPPE-II também se associaram independentemente à presença de IA nos três primeiros dias de vida em RNPT < 34 semanas de idade gestacional.

A presença de hipermagnesemia ao nascimento foi associada independentemente à ocorrência de IA nos três primeiros dias de vida em RNPT < 34 semanas de idade gestacional.

O uso antenatal de $MgSO_4$ e/ou hipermagnesemia não foram associados ao desenvolvimento de ECN e PIF pelo recém-nascido pré-termo < 34 semanas de gestação.

9- Referências bibliográficas

1. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D *et al.* Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health.* 2019 Jan;7(1):e37-e46.
2. França EB, Lansky S, Rego MAS, Malta DC, França JS, Teixeira R *et al.* Leading causes of child mortality in Brazil, in 1990 and 2015: estimates from the Global Burden of Disease study. *Rev Bras Epidemiol.* 2017 May;20Suppl 01(Suppl 01):46-60.
3. Heird WC, Dricoll JM, Schullinger JN, Grebin B, Winter RW. Intravenous alimentation in paediatric patients. *J Pediatr.* 1972;80:351-72.
4. Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ. Body composition of the reference fetus. *Growth.* 1976;40: 329-41.
5. Pauls J, Bauer K, Versmold H: Postnatal body weight curves for infants below 1,000g birth weight receiving early enteral and parenteral nutrition. *Eur J Pediatr.*1998; 157:416-21.
6. Ong KK, Kennedy K, Gutierrez EC, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review *Acta Pædiatr.* 2015; 104:974–86.
7. Neu J. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2):629-34.
8. Chia CY, Falcão C. Peculiaridades da circulação mesentérica em recém-nascidos e suas implicações em doenças gastrintestinais do período neonatal. *Rev Paul Pediatr.* 2009;27(2):204–10.
9. Kelly EJ, Newell SJ. Gastric ontogeny: clinical implications. *Arch Dis Child* 1994; 71: F136-F141.
10. Kelly EJ, Newell SJ, Brownlee KG, Primrose JN, Dean PR. Gastric acid secretion in preterm infants. *Early Hum Dev.* 1993; 35:215-20.
11. McClean P, Weaver LT. Ontogeny of human pancreatic exocrine function. *Arch Dis Child.* 1993; 68:62-5.
12. Devane SP, Soothill PW, Candy DCA. Temporal changes in gastric volume in human fetus in late pregnancy. *Early Hum Dev.* 1993; 33:109-16.

13. Bu'Lock F, Woolridge MW, Baum JD. Development of coordination of sucking, swallowing and breathing: ultrasound study of term and preterm infants. *Dev Med Child Neurol.* 1990; 32:669-78.
14. Omari TI, Miki K, Fraser R, Davidson G, Haslam R, Goldsworthy W *et al.* Esophageal body and lower esophageal sphincter function in healthy premature infants. *Gastroenterology.* 1995;109:1757-64.
15. Newell SJ, Booth IW, Morgan ME, Durbin GM, McNeish AS. Gastro-oesophageal reflux in preterm infants. *Arch Dis Child.* 1989; 64:780-6.
16. McClure RJ, Newell SJ. Randomised controlled trial of trophic feeding and gut motility. *Arch Dis Child.* 1999;80: F54-F58.
17. Weaver LT, Lucas A. Maturation of large bowel function in relation to gestational and postnatal age, feed volumes and composition in the newborn. *Pediatr Rev Comm.* 1990; 4:250-6.
18. Bekkali M, Hamers S, Schipperus MR, Reitsma JB, Valerio PG, Van Toledo L, *et al.* Duration of meconium passage in preterm and term infants. *Arch Dis Child Fetal and Neonatal Ed.* 2010; 93(5), F376-9.
19. Gulcan H, Gungor Stiker F, Kilicdag H. Effect of perinatal factors on time of first stool passage in preterm newborns: An open, prospective study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2006 May;67(3):214-25.
20. Baldassare M, Fanelli M, Maria LA, Grosso R, Versalone , R, Varsalone , Falcone MR, *et al.* Bowel habit in preterm new borns: Effect of new formulas. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2010;10(2):175-8.
21. Hwang YS, Ma MC, Tseng YM, Tsai WH. Associations among perinatal factors and age achievement of full oral feeding in very preterm infants. *Pediatr. Neonatol.* 2013;54(5): 309-314.
22. De Rienzo C, Smith PB, Tanaka D, Bandarenko N, Campbell ML, Herman AN, *et al.* Feeding practices and other risk factors for developing transfusion-associated necrotizing enterocolitis. *Early Hum Dev.* 2014; 90:237– 40.
23. Walker WA. Development of the intestinal mucosa barrier. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34:32-9.
24. Moore TA, Wilson ME. Feeding intolerance: a concept analysis. *Adv Neonatal Care.* 2011 Jun;11(3):149-54.
25. Fanaro S. Feeding intolerance in the preterm infant. *Early Hum Dev.* 2013 Oct;89 Suppl 2:S13-20.

26. Yasuda H, Kondo N, Yamamoto R, Asami S, Abe T, Tsujimoto H, Tsujimoto Y, Kataoka Y. Monitoring of gastric residual volume during enteral nutrition. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2021;9(9):CD013335.
27. Mezzacappa MA, Collares EF. Gastric emptying in premature newborns with acute respiratory distress. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40 (3) :339-44.
28. Welsh C, Pan J, Belik J. Caffeine impairs gastrointestinal function in newborn rats. *Pediatr Res.* 2015 Jul 20;78(1):24–8.
29. Ewer AK, Durbin GM, Morgan ME, Booth IW. Gastric emptying in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1994 Jul;71(1): F24-7.
30. Lucchini R, Bizzarri B, Giampietro S, De Curtis M. Feeding intolerance in preterm infants. How to understand the warning signs. *J Matern Neonatal Med.* 2011;24(1):72–4.
31. Morgan J, Young L, Mcguire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(12):CD001970.
32. Commare CE, Tappenden KA. Development of the infant intestine: implications for nutrition support. *Nutr Clin Pract.* 2007; 22:159-73.
33. Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab.* 2011; 58(suppl 1):8–18.
34. Oliveira AG de, Siqueira PP, Abreu, LC. Cuidados nutricionais no recém-nascido de muito baixo peso. *Rev Bras Crescimento Desenvol Hum.* 2008; 18(2): 148-5.
35. Thureen PJ, Hay WW Jr. Conditions requiring special nutritional management. In: Tang RC, Uauy R, Koletzko B, Zlotkin SH. (editors). *Nutrition of the preterm infant scientific basis and practical guidelines.* Ohio: Digital Educational Publishing; 2005. p. 383-411.
36. Perrella SL, Hepworth AR, Simmer KN, Geddes DT. Influences of breast milk composition on gastric emptying in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Feb;60(2):264-71.
37. Miller J, Tonkin E, Damarell RA, McPhee AJ, Suganuma M, Suganuma H *et al.* A Systematic review and meta-analysis of human milk feeding and morbidity in very low birth weight infants. *Nutrients.* 2018 May 31;10(6):707.

38. Fang S, Kempley ST, Gamsu HR. Prediction of early tolerance to enteral feeding in preterm infants by measurement of superior mesenteric artery blood flow velocity. *Arch. Dis. Fetal Neonatal*, v. 85, n.1, p.42-45, 2016.
39. Nascimento J, Santos L, Silva L. Care given to newborns fed by gastric tube. *Texto contexto - enferm.* [online].2019;(28), e20170242.
40. Bonner JJ, Vajjah P, Abduljalil K, Jamei M, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT *et al.* Does age affect gastric emptying time? A model based meta-analysis of data from premature neonates through to adults. *Biopharm Drug Dispos.* 2015 May;36(4):245-57.
41. Abranches AD, Soares FV, Junior SC, Moreira ME. Freezing and thawing effects on fat, protein, and lactose levels of human natural milk administered by gavage and continuous infusion. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90:384-8.
42. Peraçoli JC, Borges VT, Ramos JG, Cavalli RC, Costa SH, Oliveira LG, *et al.* Pré-eclâmpsia/eclâmpsia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2019; 41 (5):e1-e2.
43. Shepherd E, Salam RA, Manhas D, Synnes A, Middleton P, Makrides M. Antenatal magnesium sulphate and adverse neonatal outcomes: *PLoS Med.* 2019;16 (12):1-37.
44. Gursoy T, Imamoglu EY, Ovali F, Karatekin G. Effects of antenatal magnesium exposure on intestinal blood flow and outcome in preterm neonates. *Am J Perinatol.* 2015;32(11):1064–9.
45. Riaz M, Porat R, Brodsky NL, Hurt H. The effects of maternal magnesium sulfate treatment on newborns: a prospective controlled study. *J Perinatol.* 1998 Nov-Dec;18(6 Pt 1):449-54.
46. Ozlu, F, Hacıoglu C, Buyukkurt S, Yapicioglu H, Satar M. Changes on preterm morbidities with antenatal magnesium. *Cukurova Medical Journal.* 2019; 44(2):502-8.
47. Belden MK, Gnadat S, Ebert A. Effects of maternal magnesium sulfate treatment on neonatal feeding tolerance. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2017;22(2):112–7.
48. Havranek T, Ashmeade TL, Afanador M, Carver JD. Effects of maternal magnesium sulfate administration on intestinal blood flow velocity in preterm neonates. *Neonatology.* 2011;100(1):44-9.
49. Universidade Estadual de Campinas. Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti. Relatórios anuais. [acesso em 02/11/2021]. Disponível

- em: <https://www.caism.unicamp.br/index.php/2016-03-29-11-14-52/relatorios-anuais>.
50. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986 Feb;33(1):179-201.
 51. Olaloye O, Swatski M, Konnikova L. Role of Nutrition in Prevention of Neonatal Spontaneous Intestinal Perforation and Its Complications: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020 May 8;12(5):1347.
 52. Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis: important factor or innocent bystander for neonatal outcome? *Neonatology*. 2011;99:177-87
 53. Ballard, J.K.; Khoury, J.C. Wedig, K.; Eilers-Walsmon, B.L.; Lipp, R. New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr*. 1991; 119(3): 417- 23
 54. University of Oxford. Intergrowth. Entrar dados manualmente. [Acesso em 10/01/2021]. Disponível em: <http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/pt>
 55. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg*. 1953;32(4):260–7
 56. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr*. 2001 Jan;138(1):92-100.
 57. Papille LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92(4):529-34.
 58. Lu JF, Nightingale CH. Magnesium sulfate in eclampsia and pre-eclampsia: Pharmacokinetic principles. *Clin Pharmacokinet*. 2000; 38: 305–14
 59. Boriboonthirunsarn D, Lertbunnaphong T, Suwanwanich M. Correlation of magnesium levels in cord blood and maternal serum among pre-eclamptic pregnant women treated with magnesium sulfate. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012 Jan;38(1):247-52.
 60. Rigo J, Pieltain C, Christmann V, Bonsante F, Moltu SJ, Iacobelli S, *et al.* serum magnesium levels in preterm infants are higher than adult levels: a systematic literature review and meta-analysis. *Nutrients*. 2017 Oct 16;9(10):1125.

61. Narasimhulu D, Brown A, Egbert NM, Rojas M, Haberman S, Bhutada A, *et al.* Maternal magnesium therapy, neonatal serum magnesium concentration and immediate neonatal outcomes. *J Perinatol.* 2017 Dec;37(12):1297-303.
62. Brookfield KF, Elkomy M, Su F, Drover DR, Carvalho B. Optimization of maternal magnesium sulfate administration for fetal neuroprotection: application of a prospectively constructed pharmacokinetic model to the BEAM Cohort. *J Clin Pharmacol.* 2017 Nov;57(11):1419-24.
63. Turitz AL, Too GT, Gyamfi-Bannerman C. Proximity of magnesium exposure to delivery and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Oct;215(4):508.e1-6.
64. Edwards JM, Edwards LE, Swamy GK, Grotegut CA. Magnesium sulfate for neuroprotection in the setting of chorioamnionitis. *J Matern Neonatal Med.* 2018;31(9):1156–60.
65. Brazy JE, Grimm JK, Little VA. Neonatal manifestations of severe maternal hypertension occurring before the thirty-sixth week of pregnancy. *J Pediatr.* 1982;100(2):265.
66. Kumar SL, Dhanireddy R. Time of first stool in premature infants: Effect of gestational age and illness severity. *J Pediatr.* 1995 Dec;127(6):971-4
67. Lloreda-Garcia JM, Lorente-Nicolás A, Bermejo-Costa F, Martínez-Uriarte J, López-Pérez R. Necesidad de reanimación en prematuros menores de 32 semanas expuestos a sulfato de magnesio para neuroprotección fetal. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(4):261–7.
68. Shulman RJ, Schanler RJ, Lau C, Heitkemper M, Ou CN, Smith EO. Early feeding, feeding tolerance, and lactase activity in preterm infants. *J Pediatr.* 1998 Nov;133(5):645-9.
69. Berseth CL, Nordyke C. Enteral nutrients promote postnatal maturation of intestinal motor activity in preterm infants. *Am J Physiol.* 1993 Jun;264(6 Pt 1):G1046-51.
70. Kwok TC, Dorling J, Gale C. Early enteral feeding in preterm infants. *Semin Perinatol.* 2019;43(7):151-9.
71. Thompson DG, Richelson E, Malagelada JR. Perturbation of gastric emptying and duodenal motility through the central nervous system. *Gastroenterology.* 1982;83(6):1200-6.

72. Plourde V. Stress-induced changes in the gastrointestinal motor system. *Can J Gastroenterol.* 1999;13 Suppl A :26–32.
73. Jain L, Vidyasagar D. Somatostatin in Preterm Infants : Postnatal changes and response to stress. *Biol Neonate.* 1995;68(2):81–6.
74. Marchini G, Lagercrantz H, Milerad J, Winberg J, Uvas-Moberg K. Plasma levels of somatostatina and gastrin in sick infants and small of gestational age infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1988;7:641-44.
75. Ott L, Young B, Phillips R, McClain C, Adams L, Dempsey R, *et al.* Altered gastric emptying in the head-injured patient: Relationship to feeding intolerance. *J Neurosurg.* 1991;74(5):738–42.
76. Weekes E, Elia M. Observations on the patterns of 24-hour energy expenditure changes in body composition and gastric emptying in head-injured patients receiving nasogastric tube feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1996;20(1):31-7.
77. Kao C-H, Changlai S-P, Chieng P-U, Yen T-C. Gastric emptying in head-injured patients. *A J Gastroenterol.* 1998;93(7):3–7
78. Abdelmalik PA, Dempsey S, Ziai W. Nutritional and bioenergetic considerations in critically ill patients with acute neurological injury. *Neurocritical Care.* 2017;27(2):276–86.
79. Morse S, Groer M, Shelton MM, Maguire D, Ashmeade T. A systematic review: the utility of the revised version of the score for neonatal acute physiology among critically ill neonates. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2015 Oct-Dec;29(4):315-44.
80. Dammann O, Shah B, Naples M, Bednarek F, Zupancic J, Allred EN *et al.* Interinstitutional variation in prediction of death by SNAP-II and SNAPPE-II among extremely preterm infants. *Pediatrics.* 2009;124(5):1001-6.
81. Grandi C, Tapia JL, Cardoso VC. Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of very low birth weight infants: a multicenter Latin America study. *J Pediatr (Rio J).* 2015; 91:234-41.
82. Bental Y, Reichman B, Shiff Y, Weisbrod M, Boyko V, Lerner-Geva L, *et al.* Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants (24-33 weeks' gestation). *Pediatrics.* 2011 Oct;128(4): e848-55.
83. Persson M, Shah PS, Rusconi F, Reichman B, Modi N, Kusuda S, *et al.* association of maternal diabetes with neonatal outcomes of very preterm and

- very low-birth-weight infants: An International Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 2018 Sep 1;172(9):867-75.
84. Garg BD. Antenatal magnesium sulfate is beneficial or harmful in very preterm and extremely preterm neonates: a new insight. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Jun;32(12):2084-90.
85. Kamyar M, Clark EA, Yoder BA, Varner MW, Manuck TA. Antenatal Magnesium Sulfate, Necrotizing Enterocolitis, and Death among Neonates < 28 Weeks Gestation. *AJP Rep.* 2016 Mar;6(1):e148-54.
86. Hong JY, Hong JY, Choi YS, Kim YM, Sung JH, Choi SJ, Oh SY, Roh CR, Kim HS, Sung SI, Ahn SY, Chang YS, Park WS. Antenatal magnesium sulfate treatment and risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants born at less than 32 weeks of gestation. *Sci Rep.* 2020 Jul 30;10(1):12826.

9- Anexos

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP-UNICAMP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise da prevalência e fatores de risco para necessidade de manobras de reanimação em sala de parto em recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer no CAISM - UNICAMP

Pesquisador: JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 16646919.3.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.551.673

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos “Apresentação do Projeto”, “Objetivo da Pesquisa” e “Avaliação dos Riscos e Benefícios” foram obtidas dos documentos apresentados para apreciação ética e das informações inseridas pelo Pesquisador Responsável do estudo na Plataforma Brasil.

Introdução

A prematuridade é um evento de saúde pública de extrema importância devido a sua prevalência elevada e morbimortalidade associada.¹ No Brasil, dados do Ministério da Saúde de 2016 mostram que, dos 2.857.200 nascimentos ocorridos nesse período, 11,1% foram de recém-nascidos prétermo (idade gestacional abaixo de 37 semanas), sendo que 10,8% desses tinham peso de nascimento abaixo de 1.500 gramas, ou seja, foram considerados recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer (RNMBP).² RNMBP apresentam diversas características que lhes expõem a maiores riscos logo ao nascer. A tendência a hipotermia

principalmente por escassez de tecido subcutâneo e pele pouco queratinizada é comprovadamente um fator de risco para aumento da morbimortalidade.³ A respiração ao nascer é pouco efetiva por imaturidade do sistema nervoso central, deficiência de surfactante pulmonar e ausência de musculatura acessória competente; e a transição cardiocirculatória após clampeamento do cordão umbilical torna-se também um desafio em um indivíduo com fragilidade capilar e propenso a hipotensão. Confirmando esses dados, um estudo multicêntrico brasileiro com 4.352 nascidos vivos de muito baixo peso mostrou a realização de ventilação com pressão positiva em sala de parto, através de máscara facial ou cânula traqueal, em 62% dos RNMBP, sendo que 6% evoluíram para necessidade de massagem cardíaca e/ou medicações em sala de parto.⁴

Todos esses fatores associados justificam parcialmente os altos índices de mortalidade dessa população. Dados do Ministério da Saúde de 2016 mostram que, de um total de 36.350 óbitos infantis (ocorridos com menos de um ano de vida), 69,1% ocorreram nos primeiros 28 dias de vida. Desses, 75% foram óbitos neonatais precoces (ONP), ou seja, ocorreram antes do sétimo dia de vida, e metade deles (52,4%) ocorreram em RNMBP.² Com finalidade de reduzir os riscos associados ao período perinatal, as sociedades de pediatria em todo o mundo desenvolvem protocolos de

reanimação neonatal que são atualizados periodicamente à luz das evidências científicas que surgem a todo momento. A Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), seguindo as diretrizes da American Academy of Pediatrics (AAP), criou o Programa de Reanimação Neonatal em 1994, seguido pelas instituições brasileiras de assistência neonatal.⁵ Foram desenvolvidos dois protocolos de reanimação neonatal, levando em consideração a idade gestacional ao nascimento (37 semanas e < 37 semanas), levando em conta as peculiaridades e necessidades de cada grupo. Os cuidados antenatais durante a gestação e no momento do parto são igualmente fundamentais para as condições adequadas de nascimento e também para necessidade de reanimação em sala de parto. Estudos citam os maiores riscos para tais desfechos para os recém-nascidos de muito baixo peso associados a gestações múltiplas, infecções maternas periparto, hipertensão arterial, descolamento prematuro de placenta e a não utilização de corticosteroide antenatal.^{6,7} Além de mortalidade, todos os fatores maternos, obstétricos e neonatais já citados também aumentam os riscos para evolução desfavorável além do nascimento e associadas à prematuridade: displasia

broncopulmonar(DBP), leucomalácia,hemorragia peri-intraventricular(HPIV) grave e síndrome do desconforto respiratório.8,9,10 Sendo nosso serviço um hospital terciário, referência para gestações de alto risco da região, é de interesse da equipe de neonatologia avaliar a evolução temporal das manobras de reanimação utilizadas em sala de parto para o atendimento de RNMBP, determinar os fatores de risco para necessidade de reanimação neonatal e de reanimação avançada nessa população e determinar se a reanimação avançada contribui de modo independente para a ocorrência de óbito neonatal precoce (ONP). Metodologia Proposta:

O pesquisador principal é previamente treinado para avaliação do banco de dados informatizado, de cuja

alimentação e reavaliação dos dados participa desde 2006. Para fins da pesquisa, a orientanda também recebeu treinamento adequado para tal. A discussão das variáveis e de suas definições foi feita em conjunto para que a busca de outras informações no prontuário médico seja efetiva. Será preenchida uma ficha de coleta de dados. Os dados constantes do banco de dados informatizado próprio do serviço, coletados em fichas específicas (Anexo 12.2 a 12.5), são: identificação do RN (nome e número de registro hospitalar), idade materna, etnia materna, hipertensão materna, diabetes melito, corioamnionite, hemorragia periparto, número de consultas de pré-natal, tipo de parto, gestação múltipla, uso antenatal de sulfato de magnésio,uso antenatal de corticosteroide, idade gestacional, peso de nascimento, relação entre peso de nascimento e idade gestacional, sexo, boletim de Apgar de 1º e 5º minuto, necessidade de reanimação e necessidade de reanimação avançada, e consulta de prontuário para as variáveis adicionais (tempo entre administração antenatal e parto relativos ao sulfato de magnésio e/ou corticosteroide, caso presentes; classificação da hipertensão materna e momento do diagnóstico quando classificada como gestacional; classificação do diabetes melito; local da realização do pré-natal; presença de alcoolismo, tabagismo e/ou drogadição; restrição de crescimento intrauterino, alteração de doppler em ultrassonografia fetal). As informações relativas aos dados maternos constam do prontuário do recém- nascido.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar os fatores de risco maternos/obstétricos e neonatais para necessidade de reanimação em sala de parto e a tendência temporal das manobras de reanimação utilizadas, bem como a sua associação com óbito neonatal precoce em recém-nascidos de muito baixo peso com idade gestacional 24 semanas, no período de 2006 a 2018.

Objetivo Secundário:

Determinar os fatores de risco maternos, obstétricos e neonatais para necessidade de reanimação neonatal e de reanimação avançada em sala de parto em RNMBP com idade gestacional 24 semanas no período de 2006 a 2018.

Avaliar a tendência temporal das manobras de reanimação em sala de parto em RNMBP com idade gestacional 24 semanas no período de 2006 a 2018.

Avaliar a associação entre reanimação avançada e óbito neonatal precoce.

Verificar a ocorrência de possíveis oportunidades perdidas do uso antenatal de corticosteroide em RNMBP com idade gestacional 24 semanas.

Verificar o cumprimento das normas de atendimento da SBP no processo de reanimação em sala de parto, conforme o período e a diretriz vigente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo informações do pesquisador:

Riscos:

Não existem riscos no atual projeto visto que o estudo tem caráter de análise retrospectiva de dados e deste modo, não influenciou o tratamento oferecido aos sujeitos da pesquisa durante a sua internação no período neonatal e os sujeitos envolvidos na pesquisa não se encontram internados na unidade neonatal do CAISM- Unicamp. Reiteramos que a identificação dos sujeitos será mantida em sigilo pelos pesquisadores e não será divulgada em nenhuma mídia social ou publicação.

Benefícios:

Em relação aos benefícios da pesquisa haverá um ganho coletivo da comunidade pois, ao avaliar os riscos à possibilidade de necessidade de reanimação neonatal e de óbito neonatal precoce, procura-se conhecer os fatores protetores a essa ocorrência e fortalecer a sua incorporação às práticas clínicas, visando o estabelecimento de melhores práticas obstétricas no atendimento à gestante sob risco de nascimento prematuro de seu filho bem como nas melhores práticas ao atendimento do RNMBP em sala de parto.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- Projeto de Pesquisa de tese de mestrado.
- Responsável principal Prof Dr Jamil Pedro de Siqueira Caldas
- Instituição proponente: Hospital da Mulher Prof. Dr José Aristodemo Pinotti - CAISM
- Estudo de corte transversal que utilizará como fonte de informação um banco de dados pertencente a Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos de apresentação obrigatória foram adequadamente apresentados.

Recomendações:

Nada à acrescentar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências satisfatoriamente atendidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

-O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha

sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, “cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1373117.pdf	18/08/2019 17:20:45		Aceito
Outros	Cartaresposta180819.pdf	18/08/2019 17:20:07	JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto18082019.docx	18/08/2019 17:11:12	JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS	Aceito
Folha de Rosto	FolhaderostoJamilCaldas.pdf	02/07/2019 13:49:19	JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS	Aceito
Declaração de concordância	Oficio_036_2019_alteracao_pesquisador_PB_Larissa_Vanuchi_Rodrigues.pdf	27/06/2019 15:02:03	Rodrigo Caetano Alves	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	AlteracaoPesquisadorPrincipalAssinado.pdf	24/06/2019 09:08:28	LARISSA VANUCHI RODRIGUES	Aceito
Outros	AlteracaoPesquisadorPrincipalAssinado.pdf	20/06/2019 11:11:29	LARISSA VANUCHI RODRIGUES	Aceito

Outros	crachaJamilPedrodeSiqueiraCaldas.pdf	10/06/2019 18:39:20	LARISSA VANUCHI RODRIGUES	Aceito
Outros	ParecerCircuntanciadoPlataformaBrasil. pdf	10/06/2019 12:42:45	LARISSA VANUCHI RODRIGUES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 03 de setembro de 2019

Assinado por:**Renata Maria dos
Santos Celeghini
(Coordenador(a))**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa REPERCUSSÕES NEONATAIS DO USO MATERNO DE SULFATO DE MAGNÉSIO PARA NEUROPROTEÇÃO

Nome do(s) responsável(is) Elibene de Almeida Orro Junqueira

Número do CAAE: 83200017.0.0000.5404

Você está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento.

Justificativa e objetivos:

Acreditamos na importância desse estudo pois, partimos da hipótese que esse grupo de crianças apresenta um desfecho desfavorável, necessitando ser mensurado para fornecer subsídios aos neonatologistas para o delinear estratégias que melhore esse desfecho.

Tem como objetivo avaliar de forma prospectiva o desfecho da motilidade intestinal em RNPT cujas mães fizeram uso de sulfato de magnésio na gestação.

Procedimentos:

Participando do estudo você está sendo convidado a responder questionário, coleta de sangue, outros tipos de exames/intervenções, gravação de entrevista em áudio ou vídeo, teste de medicamento ou novo procedimento etc.

Observações:

- Detalhar frequência, duração, necessidade de deslocamento para o local do estudo e outros aspectos relevantes.
- Informar sobre a possibilidade de inclusão em grupo experimental ou controle, se aplicável.
- No caso de coleta de sangue ou outro tipo de material, fornecer uma estimativa da frequência e quantidade a ser colhida.
- No caso de questionários e entrevistas, fornecer uma estimativa do tempo necessário para as respostas. Informar se as entrevistas serão gravadas e quando serão descartadas. Caso sejam armazenadas, informar o local e o tempo de armazenamento.

Desconfortos e riscos:

Você **não** deve participar deste estudo se seu bebê for maior que 37 semanas idade gestacional. Serão excluídos os RNs que apresentarem malformações congênitas graves, cromossomopatias, infecções congênitas do grupo TORCH (Toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes), HIV, afecção neurológicas grave, evolução clínica desfavorável que interfira no perfil alimentar; uso de drogas e substâncias químicas pela mãe. Os critérios para inclusão no estudo serão os seguintes: feto único, idade gestacional menor que 37 semanas; sobrevivida maior que 2 semanas; consentimento pós informado dos pais ou responsável.

Você e o seu bebê podem sentir o desconforto da coleta de sangue apenas, não apresentando outros riscos previsíveis, de qualquer natureza.

Benefícios:

Esperamos com esse estudo avaliar de forma prospectiva e poder interferir positivamente na morbimortalidade dos pacientes, pois partimos da hipótese que esse grupo de crianças apresenta um desfecho desfavorável que necessita ser mensurado para fornecer subsídios aos neonatologistas para o delineamento de linhas de cuidado que visem essa faixa de idade gestacional. Melhorando conseqüentemente a morbidade e diminuindo drasticamente a mortalidade dessa população, com melhor sobrevivida, pois terão menos sequelas.

Acompanhamento e assistência:

Caso, no decorrer da pesquisa, ou, mesmo após o seu término ou interrupção nos comprometemos a dar assistência médica aos participantes que apresentarem algum desconforto em decorrência da mesma

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado. Os dados da pesquisa poderão ser anexados ao prontuário médico.

Ressarcimento e Indenização:

Você terá a garantia ao direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Armazenamento de MATERIAL BIOLÓGICO:

Não haverá.

Você, ou seu representante legal, a qualquer tempo e sem quaisquer ônus ou prejuízos, pode retirar o consentimento da guarda e utilização do seu material biológico armazenado. O descarte do material armazenado será autorizado nas seguintes situações: (detalhar).

Em caso de falecimento ou condição incapacitante, os direitos sobre o material armazenado deverão ser dados a: _____ . (pedir para o participante indicar o nome de uma pessoa a ser contatada).

Contato:

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com a pesquisadora, Elibene de Almeida Orro Junqueira, elibenej@hotmail.com.br, 065-99982 0442, no departamento de Pediatria da Univesidade Federal de Mato Grosso, 065 3615-7233.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética

em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:30hs às 11:30hs e das 13:00hs as 17:00hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar e declaro estar recebendo uma via original deste documento assinada pelo pesquisador e por mim, tendo todas as folhas por nós rubricadas:

Nome do (a) participante:

Contato telefônico:

e-mail (opcional):

_____ Data:

____/____/____.

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do seu RESPONSÁVEL LEGAL)

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de

Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado e pela CONEP, quando pertinente. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

(Assinatura do pesquisador)

Data: ____/____/____