



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Simone Manso de Carvalho Pelicia**

**Repercussões da pré-eclâmpsia no trato  
gastrointestinal de recém-nascidos  
prematuros**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor (a) em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia.

Orientadora: Profa. Dra. Adjunta Ligia Maria Suppo de Souza Rugolo

Coorientadora: Profa. Dra. Saskia Maria Wiegerinck Fekete

Simone Manso de Carvalho Pelicia

**Repercussões da pré-eclâmpsia no trato  
gastrointestinal de recém-nascidos  
prematuros**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia.

Orientadora: Profa. Dra. Adjunta Ligia Maria Suppo de Souza Rugolo  
Coorientadora: Profa. Dra. Saskia Maria Wiegerinck Fekete

Botucatu  
2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Pelicia, Simone Manso de Carvalho.

Avaliação do trato gastrointestinal de recém-nascidos prematuros de mães hipertensas / Simone Manso de Carvalho Pelicia. - Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu  
Orientador: Lígia Maria Suppo de Souza Rugolo  
Coorientador: Saskia Maria Wiegerinck Fekete  
Capes: 40101150

1. Sistema gastrointestinal. 2. Recém-nascidos.  
3. Prematuros. 4. Doppler, Ultrassonografia. 5. Hipertensão na gravidez. 6. Pré-eclâmpsia.

Palavras-chave: Pré-eclâmpsia; Recém-nascido prematuro; Trato gastrointestinal; Ultrassom Doppler.

“É preciso encontrar o que você ama...”

“... Os pontos só se conectam em retrospecto. Por isso, é preciso confiar em que estarão conectados, no futuro. É preciso confiar em algo - seu instinto, o destino, o carma. Não importa. Essa abordagem jamais me decepcionou, e mudou minha vida.”

**Steve Jobs**

# Dedicatória

---

A minha família...

Os primeiros incentivadores

**Manso** e de **Carvalho** por todo esforço, crença e perseverança que  
absolutamente tudo pode dar certo, sem nunca desistir.

Saudades...

Ao meu filho **Mateus** por seu sorriso sempre presente e por lembrar-me  
que os bebês são pequenos e por isso podem adoecer.

# Agradecimentos

---

*Aos meus Pais **Rosa e Roberto** por sempre acreditarem em meu trabalho e me apoiarem para realização deste estudo.*

*Ao meu irmão **Roberto Manso de Carvalho** por me ensinar a perseverar.*

*Ao Professor **Paolo Manzoni** amigo e incentivador.*

*A Professora Adjunta Dra. **Ligia Suppo de Souza Rugolo** por acreditar na ideia e pela disponibilidade inigualável.*

*A amiga querida Professora Dra. **Saskia Maria W. Fekete** por incentivar, torcer, estimular e realizar os exames de ultrassom.*

*A Dra. **Léia Rosseto Rodrigues** pelas correções ortográficas.*

*Aos meus superiores Professora Dra. **Maria Regina Bentlin** e Professor Dr. **João Cesar Lyra** pelo apoio e compreensão com as ausências do trabalho.*

*Ao Professor Adjunto **José Eduardo Corrente** pelas análises estatísticas.*

*Ao meu esposo **Julio Cesar Pelicia** por não me deixar desistir.*

*Á equipe do Banco de Leite Humano do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, em especial a Nutricionista **Angélica Pereira da Cunha de Almeida**, pelo apoio físico e emocional.*

*Aos colegas médicos da Unidade Neonatal e Alojamento Conjunto do Hospital das Clínicas De Botucatu pela tolerância com as ausências.*

# Sumário

---

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	8
Trato Gastrointestinal .....	9
Pré-eclâmpsia .....	12
Artéria Mesentérica Superior .....	18
Justificativa .....	25
Referências bibliográficas .....	26
<b>ARTIGO</b> .....	35
Resumo .....	35
Abstract .....	37
Introdução .....	39
Método .....	40
Resultados .....	42
Discussão .....	49
Conclusão .....	57
Referências Bibliográficas .....	57
<b>ANEXOS</b> .....	65

---

# INTRODUÇÃO

---

A medicina perinatal apresentou avanços importantes nas últimas décadas principalmente associados à sobrevivência dos recém-nascidos prematuros (RNPT) menores que 34 semanas. Os progressos iniciais predominaram no tratamento das enfermidades do sistema respiratório com o surgimento do surfactante e a proteção do sistema nervoso central com manipulação mínima. Ocorreram também avanços na conduta obstétrica, incluindo o diagnóstico cada vez mais precoce e adequada intervenção nas doenças maternas como a síndrome hipertensiva gestacional, o que tem contribuído na melhoria do prognóstico da mãe e do feto.

Atualmente a nutrição do prematuro e as peculiaridades do trato gastrointestinal têm sido foco de atenção dos pesquisadores e motivo de preocupação na prática clínica.

O trato gastrointestinal além de ser responsável pela digestão e absorção de micro e macro nutrientes, é o maior órgão relacionado à imunidade, exercendo papel endócrino e exócrino e também possui tecido neural equivalente ao da medula espinhal. Quanto à nutrição, o prematuro tem necessidades aumentadas de macro e micronutrientes em comparação ao recém-nascido de termo, em decorrência ao crescimento acelerado pós-natal. Portanto, o nascimento prematuro impõe grande desafio nutricional ao recém-nascido, bem como a toda equipe de saúde.



A prematuridade implica em uma transição antecipada da nutrição perfeitamente equilibrada e facilitada via transplacentária para a alimentação enteral na vida pós-natal através do trato gastrointestinal imaturo. Cabe à equipe de saúde propiciar que essa difícil transição seja realizada de forma segura e efetiva (RUGOLO, 2011).

## Trato Gastrointestinal

---

O desenvolvimento do trato gastrointestinal inicia-se a partir da 4ª semana de gestação com formação do tubo alimentar derivado do endoderma e do mesoderma. Na 9ª semana de gestação começa a diferenciação desse tubo em sua região proximal e na 14ª semana a diferenciação da porção do delgado já está concluída. Nesse período, o intestino é caracterizado por uma fina camada de células primitivas. A completa formação desse órgão ocorre na 20ª semana de vida intra-útero, já com a diferenciação entre os vilos intestinais e presença das células com mitocôndrias capazes de secretar produtos envolvidos nas atividades enzimáticas e endócrinas (NEU, 2007; CHIA, 2008).

São peculiaridades do desenvolvimento do TGI:

1. Motilidade
2. Barreira mucosa com capacidade de resposta imune e aumento da permeabilidade
3. Capacidade de absorver nutrientes

A prematuridade afeta o desenvolvimento do TGI desde o crescimento longitudinal até o desenvolvimento da mucosa absorptiva intestinal. O comprimento duplica no último trimestre de gestação e a superfície absorptiva aumenta consideravelmente com o crescimento dos vilos e microvilos nesse período. A imaturidade também leva à redução de enzimas comprometendo a digestão. A motilidade do intestino delgado é menos organizada no recém-nascido prematuro do que no recém-nascido termo devido à imaturidade intrínseca do sistema nervoso entérico, o que atrasa o trânsito propiciando hiperproliferação bacteriana. A imaturidade motora e imunológica associada a outros fatores pode propiciar o desencadeamento de uma cascata inflamatória e a ocorrência de enterocolite (NEU, 2007; WATKINS; BESNER, 2013).

O trato gastrointestinal tem sua maturação dividida em três fases: tecidual-enzimática, neuronal e de fluxo sanguíneo.

A fase tecidual-enzimática é responsável pela produção e secreção de enzimas envolvidas na digestão e absorção do alimento, além da atividade inflamatória local e sistêmica com a produção de citocinas e imunoglobulinas. A fase neuronal é importante para o desenvolvimento da motilidade intestinal, responsável pela progressão da dieta. Quanto à maturação vascular, há desenvolvimento do tecido vascular propriamente dito e também mudanças de fluxo conforme a idade gestacional e pós-natal (CHIA, 2008).

Os distúrbios nutricionais do início da vida têm impacto negativo na

saúde podendo persistir até a vida adulta. As deficiências nutricionais causam restrição do crescimento pós-natal e associam-se à maior risco de baixa estatura e atraso no desenvolvimento neurocognitivo, enquanto que o excesso está relacionado com obesidade, hipertensão, diabetes e doença coronariana (RUGOLO, 2011).

A progressão da dieta do prematuro é outra dificuldade na prática clínica, pois quanto antes o prematuro atingir a dieta plena por via gástrica melhor será seu crescimento. A progressão lenta prolonga a necessidade de nutrição parenteral e as complicações a ela associadas, especialmente a infecção, comprometendo o crescimento e aumentando o tempo de internação. Por outro lado, a progressão muito rápida aumenta o risco de enterocolite necrosante (HWANG et al., 2013). Geralmente a progressão da dieta é de 10-15 ml/kg/dia, mas revisão sistemática recente mostrou que, em prematuros com peso entre 1000-1500g, o aumento lento da dieta, definido como 15- 24 ml/kg/dia comparado com aumento de 30-40 ml/kg/dia, não diminuiu a incidência de enterocolite e aumentou a ocorrência de infecção, assim como o tempo para atingir a dieta plena (MORGAN et al., 2015).

A progressão segura e rápida da dieta do prematuro diminui esses riscos e melhora o prognóstico em longo prazo (CORVAGLIA et al., 2014).

A intolerância alimentar dos recém-nascidos prematuros pode apresentar-se na forma de resíduos, vômitos, distensão abdominal, sangramento e deve ser diagnosticada precocemente (LEAF, 2013).

A alimentação do recém-nascido prematuro com restrição de crescimento fetal é ainda mais preocupante, pois esses pacientes podem ter alterações do fluxo sanguíneo sistêmico e do trato gastrointestinal, com consequente maior risco de complicações clínicas (BOZZETTI et al., 2012).

## Pré-eclâmpsia

---

Várias doenças maternas diagnosticadas antes ou durante a gestação influenciam no crescimento e desenvolvimento do feto e do recém-nascido. Dentre as complicações que ocorrem durante a gestação, a hipertensão arterial é a mais frequente (RUGOLO et al., 2011). Assim, é importante conhecer as formas de hipertensão que ocorrem na gestação designadas como Síndrome Hipertensiva gestacional (SHG) e saber como estas podem interferir no desenvolvimento fetal e do recém-nascido.

De acordo com National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy (2000), a SHG é definida pelos valores de pressão arterial  $\geq 140/90$  mmHg obtidos em duas aferições com intervalo de pelo menos quatro horas e é classificada em quatro categorias:

- Pré-eclâmpsia (PE): hipertensão associada à proteinúria ( $\geq 300$ mg em urina de 24 horas) que se manifesta após a 20<sup>a</sup> semana de gestação em mulheres previamente normotensas. A eclâmpsia refere-se ao desenvolvimento de

convulsões em mulheres com pré-eclâmpsia e sem doenças neurológicas. A síndrome HELLP é uma forma grave de pré-eclâmpsia e caracteriza-se por elevação de enzimas hepáticas, hemólise e plaquetopenia.

- Hipertensão crônica: diagnosticada antes ou durante as primeiras 20 semanas de gestação ou persistente por 12 semanas após o parto.
- PE sobreposta à hipertensão crônica: caracterizada pelo surgimento de proteinúria após a 20ª semana de gestação em pacientes previamente diagnosticadas com hipertensão arterial.
- Hipertensão gestacional: presença de hipertensão sem proteinúria ou outros sinais e sintomas de PE que se manifestam após a 20ª semana de gestação.

A PE incide em 5 a 10% das gestações e as variações na incidência que ocorrem em diferentes regiões devem-se particularmente a diferenças de idade e paridade materna (DOLEA C.; ABOUZHR C., 2003; HUTCHEON et al., 2011; RUGOLO et al., 2012).

A fisiopatologia da PE é complexa, multifatorial e ainda não perfeitamente esclarecida, o que dificulta seu diagnóstico e tratamento. O grande dilema obstétrico tem sido a decisão de manter a gestação apesar dos riscos para a mãe ou indicar o nascimento precoce com os riscos de um recém-nascido prematuro (DOLEA; ABOUZHR, 2003).

Estudos em camundongos demonstram a existência de dois subgrupos de PE com distintas alterações bioquímicas e clínicas: PE precoce e PE tardia. Na doença precoce as alterações placentárias foram mais graves, a restrição do crescimento intrauterino foi mais intensa e a mortalidade fetal foi maior em relação à PE tardia (WALLIS et al., 2004; RUI-QIONG et al., 2010).

Estudos clínicos recentes confirmaram a importância dessa diferenciação da PE, considerada precoce com início antes da 34ª semana de gestação e tardia com surgimento a partir da 34ª semana de gestação, mostrando que as duas apresentações são distintas, com mecanismos etiopatogênicos diferentes e podem influenciar a decisão obstétrica na resolução da gestação. A PE tardia é mais frequente e está associada à placentação levemente comprometida, enquanto a PE precoce, associa-se à forma clínica mais grave com importantes lesões isquêmicas na placenta, manifestações sistêmicas maternas e história familiar de hipertensão (REIS et al., 2010; FANG et al., 2010).

Em 2013, visando uniformizar a terminologia e facilitar a comparação de resultados entre os estudos sobre pré-eclâmpsia, a Sociedade Internacional para Estudo da Hipertensão na Gravidez propôs um consenso com novas definições da pré-eclâmpsia, sendo considerada pré-eclâmpsia grave quando a pressão sistólica for  $> 160$  ou a diastólica  $> 110$  mmHg, independente do valor da proteinúria. A presença de

Síndrome HELLP é critério de gravidade e a pré-eclâmpsia deve ser definida como de início precoce quando manifesta antes de 34 semanas de gestação (TRANQUILLI et al., 2013). Assim, nos últimos anos, tanto na prática clínica como nas pesquisas, a pré-eclâmpsia tem sido classificada conforme o tempo de início da doença: precoce (< 34 semanas de gestação) e tardia (a partir de 34 semanas), sendo essas suas formas da doença consideradas como duas entidades distintas, com diferentes mecanismos fisiopatológicos e manifestações heterogêneas (DAGLAR et al., 2016; KHODZHAEVA et al., 2016; LIANG et al., 2016).

Na PE precoce há maior associação com recorrência da doença em gestações futuras e envolvimento genético mais acentuado (REIS et al., 2010), além de aumento significativo das complicações fetais (OGGE et al., 2010) e da mortalidade perinatal (WEILER et al., 2011). Nessa forma da doença as alterações vasculares placentárias são intensas, podendo comprometer o crescimento fetal e o desenvolvimento vascular do concepto, aumentando o risco de doença cardiovascular futura principalmente se o RN for pequeno para a idade gestacional (HERZOG et al., 2017).

Um aspecto a ser considerado na fisiopatologia da PE é a participação da imunidade inata com ativação de frações do complemento como C3a, C4a e C5a que apresentam propriedades pró-inflamatórias. Em especial a fração C5a do complemento parece estar elevada na PE e

associada ao aumento da permeabilidade vascular e quimiotaxia inflamatória com ativação de leucócitos e inflamação (SOTO et al., 2010).

Devido à frequência e complexidade dessa doença gestacional, é importante avaliar suas repercussões no feto e recém-nascido, pois podem acometer diversos órgãos e sistemas (RUGOLO et al., 2011; RUGOLO et al., 2012).

A restrição do crescimento intrauterino é uma complicação relatada com frequência na literatura, atingindo cifras de até 50%<sup>1</sup> e associada principalmente à PE precoce, na qual ocorrem alterações placentárias graves desde o início da gestação (BACKES et al., 2011). A prematuridade é outro desfecho gestacional desfavorável que tem aumentando nos últimos anos, sendo a PE a principal causa de nascimentos prematuros (SHAH et al., 1995; LANGENVELD et al., 2011). Em relação às doenças respiratórias neonatais não há consenso na literatura, mas alguns estudos sugerem que a PE pode ser um fator de risco para a síndrome do desconforto respiratório (GRUSLIN; LEMYRE, 2011). Trombocitopenia e neutropenia são alterações hematológicas frequentes em recém-nascidos de mães com PE, principalmente nos pequenos para idade gestacional, mas essas alterações são transitórias e não têm implicações no prognóstico neonatal (BORA et al., 2009). Quanto à hemorragia peri-intraventricular e/ou leucomalácia não há evidências suficientes de que a doença materna seja fator de risco ou de proteção (MACKAY et al., 2001).



Como a PE está associada a importantes alterações vasculares e comprometimento do fluxo sanguíneo placentário e fetal, há preocupação com os efeitos dessa doença no trato gastrointestinal do concepto, sendo relatado maior risco de enterocolite necrosante (ECN) nos prematuros cujas mães tiveram pré-eclâmpsia, especialmente se forem pequenos para a idade gestacional (RAY et al., 2001). O risco aumentado de enterocolite necrosante tem sido atribuído à ocorrência de fluxo anormal na circulação esplênica, caracterizado pelo fluxo diastólico reverso ou ausente nessa circulação que pode ser diagnosticado intra-útero. O mecanismo fisiopatológico sugerido para essas alterações circulatórias envolve o aumento da produção de endotelina, associado com a redução da velocidade de fluxo na artéria mesentérica superior (ERSCH et al., 2008).

As alterações do fluxo sanguíneo intestinal também têm sido associadas à maior dificuldade na progressão da dieta em prematuros nascidos de mães com PE (ANCEL et al., 2005). Em estudo retrospectivo, Ersch et al. verificaram que os prematuros de mães hipertensas iniciaram a dieta mais tardiamente, tiveram maior número de resíduos alimentares; além de maior frequência de complicações na progressão da dieta; incluindo o refluxo gastresofágico; maior número de tentativas para alcançar a dieta plena e dificuldade no ganho de peso (ERSCH et al., 2008).

Há que se considerar que os estudos sobre os possíveis efeitos da

PE no trato gastrointestinal do recém-nascido são ainda escassos, com casuística pequena e resultados inconclusivos.

## Ultrassom da Artéria Mesentérica Superior

---

O desenvolvimento da circulação mesentérica ocorre concomitante com o desenvolvimento intestinal. As artérias surgem a partir da superfície ventral da aorta dando origem ao tronco celíaco e às artérias mesentéricas superior e inferior. A artéria mesentérica superior (AMS) desenvolve-se ao nível de L1 inferiormente ao tronco celíaco e supre o fluxo para o jejuno e o íleo. Ramos menores formam uma série de arcadas antes de entrar na parede intestinal propiciando um considerável fluxo colateral e anastomoses com a artéria mesentérica inferior. Esse tipo de irrigação é importante para reduzir o risco de isquemia da mucosa, pois sua alta taxa metabólica torna-a mais sensível à alteração de fluxo sanguíneo (BERSETH, 1998; WATKINS; BESNER, 2013).

O controle do fluxo sanguíneo no território mesentérico ocorre em dois pontos: arteríolas e esfíncter pré-capilar e em dois níveis regulatórios: intrínseco e extrínseco (CHIA; FALCÃO, 2009; FANG et al., 2016).

O controle intrínseco depende da pressão arterial de oxigênio. A vasodilatação local ocorre como resposta à oclusão do fluxo local (hiperemia reacional) ou na presença de alimentação enteral (hiperemia funcional). O controle extrínseco depende de estímulos simpáticos nos nervos esplênicos que sofrem influência de hormônios, histamina,

prostaglandinas e alimentação enteral. Quando esses dois mecanismos interagem ocorre o fenômeno auto-regulatório que acarreta mudanças na velocidade e algumas características do fluxo mesentérico. Essas alterações estão associadas ao aumento da morbidade neonatal e da enterocolite necrosante (WATKINS; BESNER, 2013).

A circulação mesentérica tem algumas peculiaridades no período neonatal. As variações da irrigação mesentérica podem ser inerentes à fase de desenvolvimento vascular do prematuro com possíveis agravos de fatores perinatais, como a persistência do canal arterial, insuficiência placentária, drogas, infecção e asfixia entre outros. (MARUYAMA et al., 1999).

Para melhorar a progressão da dieta dos prematuros e prevenção de alterações e complicações no trato gastrointestinal, alguns autores propõem a avaliação do fluxo intestinal por meio de ultrassom (US) com estudo de Doppler na AMS. A circulação intestinal pode ser avaliada pela medida da velocidade do fluxo sanguíneo (MARUYMA et al., 1999).

As alterações fisiológicas da velocidade do fluxo sanguíneo intestinal em recém-nascidos de termo são bem conhecidas, entretanto, ainda pouco se sabe sobre essas alterações em prematuros. Segundo Louis et al. (2013) os valores de normalidade estão associados à alimentação segura do recém-nascido com baixo risco de complicações durante a progressão da dieta. Pezzatti et al. (2004) mostraram que o fluxo da artéria mesentérica superior aumenta após 30 minutos do início

da dieta.

O aumento no fluxo da artéria mesentérica superior está associado à menor dismotilidade do trato gastrointestinal e melhor tolerância alimentar (HAVRANEH et al., 2006). Outros autores também documentaram que o aumento do fluxo da artéria mesentérica é fator de proteção para a progressão da dieta, entretanto, ainda não está claro se a diminuição desse fluxo justifica a suspensão ou regressão da dieta (URBONIERE et al., 2015; WASHIO et al., 2013).

Os estudos sobre avaliação de fluxo sanguíneo intestinal são escassos, especialmente os que documentam as medidas de fluxo na AMS com US Doppler. Os principais resultados encontrados estão sintetizados na Tabela a seguir:

Tabela 1. Valores de velocimetria e índices no US Doppler.

	Maruyama 1999 (1° e 3° DV) n=44	Robel-Tillig 2004 (1° DV) n=478	Papacci 2009 (1° e 3° DV) 25 -28 sem// 29 a 32 sem	Chia 2010 (1° DV pré e pós- prandial) n=15	Czarnecka 2011 n=50	Louis 2013 (1° dia de vida) SFRUxCFRU n=50 // n=50	Urbonieri 2015 (ECN) Controle X ECN
PS	Não referido	53 (±14)	26 (±6) // 35 (±6)	60,1(±23,4)	58(32,3-84,2)	36,9(±12,2)	38,4(±12,2)
			31(±5) // 50 (±11)	57,2(±21,5)		36,6(±13,1)	34,2(±10,6)
PD	10,1 ±3,7	13 (±6)	6 (±2) // 9 (±2)	18,5(±6,2)	Não referido	-1,1(±5,0)	Não referido
	13,8 ±4,4		8 (±2) // 10 (±2)	20,3(±13,4)		-0,2(±6,8)	
IP	Não referido	1,6 (±0,52)	1,76 (±0,58) // 1,41 (±0,37)	1,45(±0,20)	2 (1,21-4,52)	1,3(±0,5)	2,69(±0,79)
			1,57 (±0,93) // 1,83 (±0,45)	1,35(±0,39)		1,6(±1,3)	1,66(±0,41)
IR	0,80 ± 0,06		0,78 (±0,06) // 0,73 (±0,05)	0,69(±0,007)	0,86(0,71- 1,11)	4,8(±2,5)	0,91(±0,08)
	0,80 ± 0,06		0,74 (±0,07) // 0,79 (±0,04)	0,66(±0,07)		5,8(±4,7)	0,62(±0,1)

Seguem algumas informações sobre a metodologia e resultados desses estudos para auxiliar na interpretação dos mesmos:

- Maruyama et al. (1999):

Objetivo: investigar os fatores que influenciam a velocidade de fluxo sanguíneo intestinal no período neonatal precoce.

Casuística/método: 44 prematuros < 34 semanas com avaliação diária por US Doppler da AMS até seis dias de vida.

Resultados/conclusão: Peso de nascimento, dias de vida, dieta enteral e presença do canal arterial influenciam no pico diastólico final. Outras medidas de fluxo na AMS não sofreram influência dos fatores peri e neonatais.

- Robel-Tillig et al. (2004):

Objetivo: identificar alterações precoces do fluxo da AMS preditoras de dismotilidade intestinal.

Casuística/método: 478 prematuros < 1500g. Realizado US Doppler da AMS nos 1<sup>os</sup> cinco dias de vida. Calculado os valores médios do grupo e estratificados conforme o desvio-padrão, sendo considerado anormal quando valores abaixo de dois desvios-padrão.

Resultados/conclusão: Apresentados os valores de normalidade para pico sistólico final, pico diastólico e índice de pulsatilidade, concluindo os autores que as medidas de fluxo na AMS auxiliam na identificação dos recém-nascidos de alto risco para problemas de motilidade intestinal e intolerância alimentar.

- Papacci et al. (2009):

Objetivo: identificar valores de normalidade de fluxo sanguíneo na AMS no primeiro mês de vida em recém-nascidos de termo e prematuros saudáveis.

Casuística/método: 69 pacientes estratificados em quatro grupos segundo a idade gestacional. Foram avaliados o pico sistólico, pico diastólico, índice de resistência e de pulsatilidade.

Resultados/conclusão: Ocorreu aumento das velocidades de fluxo da AMS com o aumento da idade gestacional e pós-natal.

- Chia et al. (2010):

Objetivo: analisar o fluxo da AMS no primeiro e 7º dia de vida em prematuros saudáveis.

Casuística/método: 15 prematuros com peso médio de 1245 gramas. Foram realizadas medidas de pico sistólico, pico diastólico, índice de resistência e de pulsatilidade.

Resultados/conclusão: Houve aumento do fluxo no 7º dia de vida e vasodilatação pós-nutrição.

- Czarnecka et al. (2011):

Objetivo: Avaliar o fluxo na AMS em prematuros saudáveis.

Casuística/método: 50 prematuros com peso médio de 1410 gramas, nos quais se avaliou pico sistólico, índice de resistência e índice de pulsatilidade.

Resultados/conclusão: As medidas encontradas podem ser referências

úteis para prever enterocolite necrosante em prematuros.

- Louis et al. (2013):

Objetivo: identificar alterações precoces do fluxo da AMS preditoras de intolerância alimentar e de enterocolite necrosante em prematuros com e sem diástole zero/reversa na artéria umbilical.

Casuística/método: 100 prematuros divididos em dois grupos com e sem alteração de fluxo na artéria umbilical.

Resultados/conclusão: Não foi possível prever intolerância alimentar e enterocolite com a medida de fluxo na AMS.

- Urbonieri et al. (2015):

Objetivo: Avaliar o fluxo da AMS para definir o cut-off e desenvolver curva ROC com resultados que sugiram enterocolite necrosante.

Casuística/método: 62 recém-nascidos com avaliação de índice de resistência, pulsatilidade, pico sistólico e diastólico. Realizada curva ROC para definir enterocolite necrosante.

Resultados/conclusão: O valor de velocidade de fluxo na AMS pode ser útil para prever e diagnosticar enterocolite necrosante.

---



# Justificativa do Estudo

---

A pré-eclâmpsia é uma complicação gestacional frequente, de etiologia ainda desconhecida e fisiopatologia não totalmente esclarecida, sem possibilidade de prevenção e com poucas opções terapêuticas, dentre a quais se encontra a remoção da placenta, ou seja: o nascimento antecipado. Assim, essa doença é motivo de preocupação para os obstetras, especialmente quanto ao melhor momento para indicar o nascimento, e também para os neonatologistas que irão cuidar de um recém-nascido geralmente prematuro e exposto a um ambiente intra-utero adverso.

A literatura é escassa e inconclusiva quanto às repercussões dessa doença materna no concepto.

No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu o serviço de Obstetrícia é centro de referência regional para gestantes com pré-eclâmpsia, de modo que esta doença é a complicação gestacional mais frequente no serviço e importante causa de prematuridade. O serviço de Neonatologia nessa Instituição tem apresentado avanços na assistência aos prematuros de alto risco, especialmente na otimização dos recursos tecnológicos de imagem a beira do leito, como o ultrassom Doppler, visando melhorar a evolução e o prognóstico desses recém-nascidos.

# Referências

---

ANCEL, P. Y. et al. Are maternal hypertension and small-for-gestational age risk factors for severe intraventricular hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia? Results of the EIPAGE cohort study. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 193, n. 1, p. 178-184, 2005.

AUGUST, P.; SIBAI, B. Preeclampsia: clinical features and diagnosis. **UpToDate**. Disponível em: <<http://www.uptodate.com>>. Acesso em: 15 jan. 2016.

BACKES, C. H. et al. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. **J. Pregnancy**, v. 2011, p. 1-7, 2011. doi:10.1155/2011/214365.

BERSETH, C. L. Developmental Anatomy and Physiology of the Gastrointestinal Tract (part IX). In: TAEUSCH, H. W.; BALLARD, R. A. (Eds.). **Avery's diseases of the newborn**. 7. ed. Philadelphia: Saunders Company, 1998. p. 893-904.

BORA, R. et al. Prediction of feed intolerance and necrotizing enterocolitis in neonates with absent end diastolic flow in umbilical artery and the correlation of feed intolerance with postnatal superior mesenteric artery flow. **J. Matern. Fetal Neonatal Med.**, v. 22, n. 11, p. 1092-1096, 2009.

BOZZETI, V. et al. Evaluation of splenic oximetry, Doppler flow velocimetry in the superior mesenteric artery and feeding tolerance in very low birth weight IUGR and non-IUGR infants receiving bolus versus continuous enteral nutrition. **BMC Pediatr.**, v. 12, p. 106-114, 2012.

CHIA, C. Y. **Estudo da maturação da resposta da artéria mesenterica superior em recém-nascidos prematuros através da Dopplerfluxometria.** 2008. 107 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

CHIA, C. Y.; FALCÃO, M. C. Peculiaridades da circulação mesentérica em recém-nascidos e suas implicações em doenças gastrintestinais do período neonatal. **Rev. Paul. Pediatr.**, v. 29, n. 2, p. 204-210, 2009.

CHIA, C.Y. et al. Evolution of mesenteric artery blood flow in healthy premature neonates. **Nutr. Hosp.**, v. 25, n. 2, p. 317-321, 2010.

CORVAGLIA, L. et al. Predictors of full enteral feeding achievement in very low birth weight infants. **PLoS One.**, v. 9, n. 3, p. e92235, 2014.

CZARNEKA, M.; GADZINOWSKI, J. The values of mesenteric and celiac arterial blood flow parameters in healthy preterm newborns. **Arch. Perinat. Med.**, v. 17, n. 1, p. 37-40, 2001.

DAGLAR, K. et al. Placental levels of total oxidative and anti-oxidative status, ADAMTS-12 and decorin in early-and late-onset severe preeclampsia. **J. Matern. Fetal Neonatal Med.**, v. 29, n. 24, p. 4059-4064, 2016.

DOLEA, C.; ABOUZHR, C. **Global burden of hypertensive disorders of pregnancy in the year 2000**. Geneva: World Health Organization, 2003. Disponível em: <[http://www.who.int/healthinfo/bod\\_hypertensivedisordersofpregnancy.pdf](http://www.who.int/healthinfo/bod_hypertensivedisordersofpregnancy.pdf)>. Acesso em: 15 jan. 2016.

ERSCH, J. et al. Feeding problems in preterm infants of preeclampsia mothers. **J. Paediatr. Child Health**, v. 44, n. 11, p. 651-655, 2008.

FANG, R. et al. Risk factors of early and late onset preeclampsia among Thai women. **Asian Biomed. Res. Rev. News**, v. 3, n. 5, p. 477-486, 2010.

FANG, S.; KEMPLEY, S.T.; GAMSU, H. R. 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.

GRUSLIN, A.; LEMYRE, B. Preeclampsia: fetal assessment and neonatal outcomes. **Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.**, v. 25, n. 4, p. 491-507, 2011.

HAVRANEK, T.; THOMPSON, Z.; CARVER, J. D. Factors that influence mesenteric artery blood flow velocity in newborn. **J. Perinatol.**, v. 26, n. 8, p. 493-497, 2006.

HERZOG, E. M. et al. Impact of early-and late-onset preeclampsia on features of placental and newborn vascular health. **Placenta**, v. 49, p. 72-79, 2017.

HUTCHEON, J. A.; LISONKOVA, S.; JOSEPH, K. S. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. **Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.**, v. 25, n. 4, p. 391-403, 2011.

HWANG, Y. S. et al. Associations among perinatal factors and age achievement of full oral feeding in very preterm infants. **Pediatr. Neonatol.**, v. 54, n. 5, p. 309-314, 2013.

KHODZHAEVA, Z. S. et al. Clinical and pathogenetic features of early- and late-onset pre-eclampsia. **J. Matern. Fetal Neonatal Med.**, v. 29, n. 18, p. 2980-2986, 2016.

LANGENVELD, J. et al. Neonatal outcome of pregnancies complicated by hypertensive disorders between 34 and 37 weeks of gestation: a 7 year retrospective analysis of a national registry. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 205, n. 5, p. 540 e1-7, 2011.

LEAF, A. Introducing enteral feeds in the high-risk preterm infant. **Semin. Fetal Neonatal Med.**, v. 13, n. 3, p. 150-154, 2013.

LIANG, M. et al. Gene expression profiling reveals different molecular patterns in G-protein coupled receptor signaling pathways between early- and late-onset preeclampsia. **Placenta**, v. 40, p. 52-59, 2016.

LOUIS, D. et al. Superior mesenteric artery Doppler is poor at predicting feed intolerance and NEC in preterm small for gestational age neonates. **J. Matern. Fetal Neonatal Med.**, v. 26, n. 18, p. 1855-1859, 2013.

MACKAY, A. P.; BERG, C. J.; ATRASH, H. K. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. **Obstet. Gynecol.**, v. 97, n. 4, p. 533-538, 2001.

MARUYAMA K. et al. Intestinal blood-flow velocity in uncomplicated preterm infants during the early neonatal period. **Pediatr. Radiol.**, v. 29, n. 6, p. 472-77, junho 1999.

MORGAN, J.; YOUNG, L.; MCGUIRE W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. **Cochrane Database Syst. Rev.**, v. 15, n. 10, 2015. doi: 10.1002/14651858.CD001241.pub6.

NEU, J. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 85, n. 2, p. 629s-634s, 2007.

OGGE, G. et al. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. **J. Perinat. Med.**, v. 39, n. 6, p. 641-652, 2010.

PAPACCI, P. et al. Neonatal colour Doppler ultrasound study: normal values of abdominal blood flow velocities in the neonate during the first month of life. **Pediatr. Radiol.**, v. 39, n. 4, p. 328-335, 2009.

PEZZATTI, M. et al. Prediction of early tolerance to enteral feeding by measurement of superior mesenteric artery blood flow velocity: appropriate-versus small-for-gestational-age preterm infants. **Acta Paediatr.**, v. 93, n. 6, p. 797-802, 2004.

RAY, J. G. et al. MOS HIP: McMaster outcome study of hypertension in pregnancy. **Early Hum. Dev.**, v. 64, n. 2, p. 129-143, 2001.

REIS, Z. S. N. et al. Pré-eclâmpsia precoce e tardia: uma classificação mais adequada para o prognóstico materno e perinatal. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 32, n. 12, p. 584-590, 2010.

ROBEL-TILLIG, E. et al. Blood flow parameters of the superior mesenteric artery as an early predictor of intestinal dysmotility in preterm infant. **Pediatr. Radiol.**, v. 34, n. 12, p. 958-962, 2004.

RUGOLO, L. M. S. S. **Alimentação enteral do prematuro – Curso Nestlé de Atualização do Prematuro**. Curitiba: Sociedade Brasileira de Pediatria, 2011.

RUGOLO, L. M. S. S.; BENTLIN, M. R.; TRINDADE, C. E. P. Preeclampsia: defect on the fetus and newborn. **Neoreviews**, v. 12, n. 4, p. e198-e206, 2011.

RUGOLO, L. M. S. S.; BENTLIN, M. R.; TRINDADE, C. E. P. Preeclampsia: early and Late neonatal outcomes. **Neoreviews**, v. 13, n. 9, p. e532-e541, 2012.

RUI-QIONG, M. A.; MIN-NA, S.; Zi, Y. Effects of preeclampsia-like symptoms at early gestational stage on feto-placental outcomes in a mouse model. **Chin. Med. J.**, v. 123, n. 6, p. 707-712, 2010.



SHAH, D. M.; SHENAI, J. P.; VAUGHN, W. K. Neonatal outcome of premature infants of mothers with preeclampsia. **J. Perinatol.**, v. 15, n. 4, p. 264-267, 1995.

SOTO, E. et al. Preeclampsia and pregnancies with small for gestational age neonates have different profiles of complement split products. **J. Matern. Fetal Neonatal Med.**, v. 27, n. 7, p. 646-657, 2010.

TRANQUILLI, A. L. et al. The definition of severe and early-onset preeclampsia. statements from the international society for the study of hypertension in pregnancy (ISSHP). **Pregnancy Hypertens.**, v. 3, n. 1, p. 44-47, 2013.

URBONIERI, A. et al. Doppler flowmetry of the superior mesenteric artery and portal vein: impact for the early prediction of necrotizing enterocolitis in neonates. **Pediatr. Surg. Int.**, v. 31, n. 11, p. 1061-1066, 2015.

WALLIS, A. B. et al. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia and gestational hypertension, United States, 1987, 2004. **Am. J. Hypertens.**, v. 21, n. 5, p. 521-526, 2008.

WASHIO, Y. et al. Hemodynamic analysis in infants with late-onset circulatory collapse. **Pediatr. Int.**, v. 55, n. 5, p. 582-588, 2013.

WATKINS, D. J.; BESNER, G. E. The role of the microcirculation in necrotizing enterocolitis. **Semin. Peditr. Surg.**, v. 22, n. 2, p. 83-87, 2013.

WEILER J.; TONG S.; PALMER K. R. Is fetal growth restriction associated with a more severe maternal phenotype in the setting of early onset pre-eclampsia? A Retrospective Study. **PLoS One.**, v. 6, n. 10, p. e26937, 2011.

WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE IN PREGNANCY.  
Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 183, n. 1, p. S1- S22, 2000.

---

# Artigo

---

## **Repercussões da pré-eclâmpsia no fluxo da artéria mesentérica superior em prematuros**

### **Resumo:**

Introdução: A pré-eclâmpsia é a principal indicação médica para o nascimento prematuro. Apesar dos sintomas maternos parecerem resolvidos com o nascimento do concepto, há evidências cada vez maiores indicando que a pré-eclâmpsia está associada a alterações em longo prazo na mãe e filho. A falta de conhecimento sobre as alterações fisiopatológicas dos RN de mães com PE é um fator limitante nos cuidados neonatais e motivou a realização desse estudo

Objetivo: Avaliar em RN de mães com pré-eclâmpsia as alterações de fluxo sanguíneo da artéria mesentérica superior (AMS) bem como a evolução neonatal, comparando os RN de mães com PE versus mães normotensas.

Método: Estudo observacional prospectivo com 120 prematuros menores que 34 semanas divididos em 60 filhos de mães com pré-eclâmpsia pareados pela idade gestacional com 60 prematuros de mães normotensas no período de 2013 a 2106. Foram avaliados dados clínicos no primeiro mês de vida e fluxo sanguíneo da artéria mesentérica superior (AMS) por ultrassom Doppler nas primeiras 72 horas.

Resultados: O ultrassom Doppler mostrou que há diminuição nos fluxos

pico sistólico e diastólico dos filhos de mães com PE com controle de variáveis que influenciam a vasculatura neonatal ( $p < 0,05$ ). Na avaliação dados maternos e gestacionais houve aumento do número de casos das seguintes variáveis nas mães com PE: uso de corticoide ante natal, trabalho de parto prematuro, uso de antibiótico intraparto e parto cesárea. Nas variáveis de nascimento e neonatais encontramos que os filhos de mãe com PE são em maior número nas seguintes variáveis: peso para a idade gestacional, restrição de crescimento fetal e uso de ventilação com pressão positiva. A correlação dessas variáveis com a Dopplerfluxometria não mostrou alteração dos valores de pico sistólico e diastólico dos filhos de mães com pré-eclâmpsia.

Conclusão: A pré-eclâmpsia altera o fluxo da AMS nos primeiros dias de vida, no entanto, não há aumento de intercorrências alimentares nesses recém-nascidos.

Palavras Chaves: Pré-eclâmpsia, Recém-nascido prematuro, trato gastrointestinal, ultrassonografia Doppler.

**Abstract:**

Introduction: Pre-eclampsia is the primary medical indication for preterm birth. Although maternal symptoms seem to be solved after the birth of the neonate, there are increasing evidences that pre- eclampsia is associated with effects in the mother and in the child in the long run. Lack of knowledge about the pathophysiological effects on the neonates from mothers having PE is a limiting factor in neonatal care and this has urged this study.

Objective: Evaluating the changes in the blood flow of the superior mesenteric artery (MAS) in preterm neonates from mothers who have PE, as well as the neonatal evolution, comparing to neonates from mothers with PE versus normotensive mothers.

Method: Prospective observational study with 120 premature neonates younger than 34 weeks divided into 60 babies from mothers with pre-eclampsia, paired by the gestational age with 60 preterm neonates from normotensive mothers within the period 2013 to 2016. Clinical data in their first month and the blood flow of the superior mesenteric artery (MAS) have been assessed by Doppler ultrasound in the first 72 hours.

Results: Doppler ultrasound showed that there was a decrease in the systolic and diastolic peak flows of the neonates from mothers who had PE with control of variables influencing neonatal vasculature ( $p < 0.05$ ). In the evaluation of the maternal and of the gestational data, there was an increase in the number of cases of the following variables in mothers who

had PE: antenatal corticoid use, preterm labor, intrapartum antibiotic use and cesarean delivery. In birth and neonatal variables it was found out that the neonates from mothers who had PE outnumber in the following variables: weight for gestational age, fetal growth restriction and the use of ventilation with positive pressure. The correlation of these variables with Doppler flowmetry has not shown alterations in the systolic and diastolic peak values in neonates from mothers having pre-eclampsia.

Conclusion: Pre-eclampsia modifies the flow of the MAS in the first days of life; however, there is no increase in dietary complication in these newborn children.

Keywords: Pre-eclampsia, premature newborn child, gastrointestinal tract, Doppler ultrasonography.

## **Introdução:**

A pré-eclâmpsia é a principal indicação médica para o nascimento prematuro (ANANTH; VINTIZILEOS, 2008). A fisiopatologia dessa doença é complexa e envolve resposta inflamatória sistêmica exacerbada resultando na exposição de vasos e tecidos ao estresse oxidativo (HERZOG et al., 2017). A pré-eclâmpsia é classificada em precoce quando diagnosticada antes de 34 semanas e tardia quando se manifesta a partir de 34 semanas de gestação (RAMMA; AHMED, 2011). A forma precoce é mais grave.

O evento desencadeante da pré-eclâmpsia parece ser o comprometimento da placenta com disfunção endotelial devido ao desequilíbrio de fatores antiangiogênicos (TRIUNFO et al., 2016). O aumento do inibidor do fator de crescimento endotelial leva à placentação deficiente com consequente hipóxia e alteração na liberação de mediadores vasoconstritores e vasodilatadores na corrente sanguínea materna. Apesar dos sintomas maternos parecerem resolvidos com o nascimento do conceito, há evidências cada vez maiores indicando que a pré-eclâmpsia está associada a alterações em longo prazo na mãe e no recém-nascido (AHMED; RAMMA, 2015).

Gestantes com PE apresentam níveis séricos aumentados de endotelina. Esta induz ao aumento do tônus da musculatura lisa vascular do trato gastrointestinal do neonato com ação vasoconstrictora

preponderante contrapondo-se à ação vasodilatadora do óxido nítrico (NO) (WEIR et al., 1999). Alterações de fluxo sanguíneo intestinal têm sido associadas à maior dificuldade na progressão da dieta de prematuros nascidos de mãe com PE (ANCEL et al., 2005).

A artéria mesentérica superior (AMS) supre o fluxo sanguíneo do intestino delgado e da maior parte do intestino grosso. Este fluxo pode ser medido de forma acurada na AMS pelo US Doppler, método pouco invasivo e de fácil realização (HAVRANEK et al., 2012; FANG et al., 2016).

Com base na fisiopatologia da pré-eclâmpsia, é possível que ocorram alterações no fluxo sanguíneo do trato gastrointestinal dos recém-nascidos. Assim, o objetivo deste estudo foi determinar se há alteração de fluxo na artéria mesentérica superior (AMS) em prematuros de mães com pré-eclâmpsia precoce.

### **Métodos:**

Estudo observacional prospectivo com prematuros menores que 34 semanas filhos de mães com pré-eclâmpsia, pareados pela mesma semana de idade gestacional com prematuros de mães normotensas, nascidos e internados no HC da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP no período de 2013 a 2016.

O estudo foi aprovado pelo CEP e os responsáveis pelos recém-nascidos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.



Pré-eclâmpsia (PE) foi definida pela presença de hipertensão associada à proteinúria ( $\geq 300\text{mg}$  em urina de 24 horas) diagnosticada após a 20<sup>a</sup> semana de gestação em mulheres previamente normotensas (NHBP, 2000). A idade gestacional foi definida pela melhor estimativa obstétrica (ultrassom do primeiro trimestre ou data precisa da última menstruação).

Os dois grupos foram recrutados concomitantemente. Não foram incluídos prematuros com malformações ou infecções congênitas e não houve critério de exclusão.

Foram avaliados os dados maternos e gestacionais incluindo: idade, diabetes melito, uso de corticóide ante natal, uso de sulfato de magnésio, trabalho de parto prematuro, sofrimento fetal, rotura prematura de membranas, corioamnionite, uso de antibiótico intraparto e tipo de parto. Dentre as variáveis neonatais foram estudadas: idade gestacional, peso de nascimento, sexo, restrição do crescimento fetal, adequação do peso para idade gestacional, reanimação ao nascimento, uso de drogas vasoativas nas primeiras 72 horas de vida, presença de cateter em artéria e/ou veia umbilical, infecção precoce, persistência de canal arterial com repercussão hemodinâmica (diagnosticado por ecografia funcional), enterocolite necrosante (conforme critério clínico-radiológico de Walsh; Kliegmann, 1986). O desfecho primário foi o fluxo sanguíneo na MAS e como desfecho secundário foram avaliadas as intercorrências alimentares, incluindo: resíduo gástrico, distensão abdominal, sangramento, vômito e

suspensão da dieta.

O método de avaliação do fluxo sanguíneo foi o ultrassom com Dopplervelocimetria realizado à beira do leito, de forma cega, por um único profissional. O aparelho utilizado foi o Siemens Acuson X300. A medida foi realizada nas primeiras 72 horas de vida no intervalo das mamadas, com transdutor microconvexo 5-8 MHz na região epigástrica. As medidas de fluxo foram obtidas no sentido longitudinal do vaso e foi corrigido o ângulo de insonação quando necessário (maior que 15°). Após uma sequência de cinco medidas estáveis foram obtidos diretamente da curva de fluxo os seguintes parâmetros: pico de velocidade sistólica (PS), pico de velocidade diastólica (PD) e calculados os índices de resistência (IR) e de pulsatilidade (IP).

$$IR = PS - PD / PS$$

$$IP = PS - PD / PS + PD/2$$

Esses índices estabelecem relações entre os valores de velocidade na sístole, na diástole e na média das velocidades de um ciclo cardíaco, eliminando potenciais erros na aferição.

A comparação entre grupos quanto às variáveis numéricas foi realizada pelo teste t de Student para distribuição normal ou pelo teste de Mann-Whitney para distribuição não normal. Para variáveis categóricas foi utilizado o teste do Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. As correlações entre os índices de fluxo da AMS foram avaliadas por meio do coeficiente de correlação de Pearson. Para avaliar o efeito da pré-eclâmpsia no

desfecho primário (medidas de fluxo na AMS) e controlar o efeito de outras variáveis independentes que poderiam influenciar no fluxo da AMS (co-variáveis) foi utilizada a análise de covariância (ANCOVA), incluindo todas as variáveis significativas na análise univariada. Outro modelo de ANCOVA foi construído para avaliar o efeito da pré-eclâmpsia nas intercorrências alimentares dos prematuros e investigar se o fluxo da AMS está relacionado com dificuldades na progressão da dieta. As análises estatísticas foram realizadas com o programa SAS for Windows v.9.3 e o nível de significância foi 5%.

**Resultados:**

Foram avaliados 120 prematuros nascidos no HC-FMB- UNESP, 60 filhos de mãe com PE e 60 filhos de mães normotensas.

As principais características maternas e gestacionais da amostra estudada encontram-se na Tabela 1.

**Tabela 1.** Dados maternos e gestacionais nos grupos de mães com pré-eclâmpsia (PE) e normotensas (Normo).

<b>Variáveis</b>	<b>PE (n= 60)</b>	<b>Normo (n=60)</b>	<b>Valor p</b>
Idade (anos) x± DP	28,5 ± 6,8	24,6 ± 6,7	<b>0,002</b>
Diabetes n (%)	5(8)	1(1,5)	0,209
CEAN n (%)	56(93)	46(77)	<b>0,021</b>
Sulfato de magnésio n (%)	42(70)	12(20)	<b>&lt;0,001</b>
TPP n (%)	10(17)	45(75)	<b>&lt;0,001</b>
Bolsa Rota >18h n (%)	2(3)	13(22)	<b>0,006</b>
Corioaminionite n (%)	1(1,5)	8(13)	<b>0,038</b>
ATB intraparto n (%)	3(5)	22(37)	<b>&lt;0,001</b>
Sofrimento fetal n (%)	16 (27)	12 (20)	0,517
Cesárea n (%)	57 (95)	26 (43)	<b>&lt;0,001</b>

CEAN = corticóideantenatal TPP = Trabalho de parto prematuro ATB = Antibiótico

A Tabela 2 mostra os dados de nascimento e a evolução neonatal nos dois grupos de estudo.

**Tabela 2.** Dados do nascimento e evolução neonatal dos grupos: pré-eclâmpsia (PE) e normotensas (Normo).

Variáveis neonatais	PE (n=60)	Normo (n=60)	Valor p
I G (sem) média±DP	30,2 ± 2,2	30,3 ± 2,3	0,747
PN (g) média±DP	1222 ± 347	1495 ± 391	<b>&lt;0,001</b>
Sexo masculino n (%)	29(41)	41 (59)	0,063
RCF n (%)	18(30)	7(12)	<b>0,025</b>
PIG n (%)	12(20)	3(5)	<b>0,027</b>
VPP ao nascimento n (%)	36(60)	21(35)	<b>0,010</b>
VM	23(38)	22(37)	1,000
CPAP nasal	25(42)	24(40)	1,000
Drogas Vasoativas <72 h n (%)	11(18)	6(10)	0,295
Cateter veia umbilical n (%)	27(45)	18(30)	0,131
Cateter artéria umbilical n (%)	10(17)	7(12)	0,432
Infecção precoce n (%)	12(20)	25 (42)	<b>0,018</b>
PCA com repercussão n (%)	15(25)	7(12)	0,099
ECN qualquer grau n (%)	11(18)	3(5)	<b>0,047</b>
ECN grau I n (%)	9(15)	2(3)	0,058

IG = idade gestacional, PN= peso de nascimento, RCF = restrição de crescimento fetal, PIG = pequeno para idade gestacional, VPP = ventilação com pressão positiva, VM = ventilação mecânica, PCA = persistência do canal arterial, ECN = enterocolite necrosante

As medidas do fluxo na artéria mesentérica superior pelo ultrassom com Doppler nos dois grupos de estudo, estão apresentadas na Tabela 3 onde se destaca que os picos sistólico (PS) e diastólico (PD) foram significativamente menores nos prematuros de mães com pré-eclâmpsia.

**Tabela 3.** Medidas e índices de fluxo na artéria mesentérica superior dos prematuros de mães com pré-eclâmpsia (PE) e normotensas (Normo).

<b>Variáveis</b>	<b>PE (n=60)</b>	<b>Normo (n=60)</b>	<b>Valor p</b>
IR x± DP	0,78 ± 0,09	0,76 ± 0,08	0,328
IP x± DP	1,93 ± 0,83	1,78 ± 0,50	0,230
PS (cm/s) x± DP	57,75 ± 17,49	67,17 ± 29,57	<b>0,036</b>
PD (cm/s) x± DP	12,29 ± 5,74	15,03 ± 7,52	<b>0,027</b>

IR = Índice de Resistência IP= Índice de Pulsatilidade PS=Pico Sistólico ED=Pico diastólico

As medidas e índices de fluxo na artéria mesentérica superior foram avaliados em função da presença ou não de canal arterial, verificando-se que os prematuros com PCA tiveram diminuição do pico diastólico e dos índices de resistência e de pulsatilidade [PD:8,99 cm/s ± 4,50 (p<0,001), IR: 0,82 ±0,09 (p=0,003), IP: 2,21±1,08 (0,44)].

Para avaliar se as alterações no fluxo da AMS evidenciadas nos prematuros de mães com PE foram devido ao efeito direto da doença materna ou tiveram influência de outras variáveis foi realiza a ANCOVA incluindo a variável independente de interesse: PE e adicionando como co-variáveis aquelas que tiveram significância na análise uni-variada e também as variáveis clinicamente relevantes: CEAN, TPP, BR > 18h, corioamnionite, antibioticoterapia intra-parto, cesárea, restrição do crescimento fetal, PIG, VPP ao nascer, cateteres em veia e em artéria umbilical, idade gestacional, infecção precoce, PCA. Esse modelo mostrou

que a PE tem efeito direto no fluxo da AMS, efeito este, que não é modificado pelas co-variáveis testadas. A PCA também teve influência no fluxo da AMS, porém não modificou o efeito da PE.

A Tabela 4 mostra a correlação entre as medidas de fluxo na AMS, bem como entre a idade gestacional e as medidas de fluxo avaliadas pela correlação de Pearson nos grupos pré-eclâmpsia (PE), normotensas (Normo) e no total dos prematuros estudados (PE + Normo). Observa-se nessa tabela que houve correlação moderada entre idade gestacional e as medidas de fluxo na MAS, exceto com o pico diastólico final (PD). Entretanto as variáveis correlacionadas com a idade gestacional diferiram nos dois grupos.

Os índices de resistência (RI) e de pulsatilidade (IP) correlacionaram-se entre si e também com o com o pico sistólico (PS) nos dois grupos. Destaca-se que o pico sistólico foi a variável que teve mais correlações, enquanto que o pico diastólico teve correlação apenas com o pico sistólico na amostra total.

**Tabela 4.** Correlação de Pearson entre as medidas de fluxo na AMS e a idade gestacional nos grupos pré-eclâmpsia (PE), normotensas (Normo) e na amostra total (PE + Normo).

		<b>RI</b>	<b>IP</b>	<b>PS</b>	<b>ED</b>
<b>IG</b>	<b>PE</b>	-0,33	NS	NS	0,33
	<b>Normo</b>	NS	NS	0,29	-0,61
	<b>PE + Normo</b>	NS	NS	0,23	0,19
<b>RI</b>	<b>PE</b>		0,83	0,29	-0,75
	<b>Normo</b>		0,82	NS	-0,61
	<b>PE + Normo</b>		0,81	0,23	-0,67
<b>IP</b>	<b>PE</b>			NS	-0,63
	<b>Normo</b>			NS	-0,58
	<b>PE + Normo</b>			NS	-0,57
<b>PS</b>	<b>PE</b>				0,29
	<b>Normo</b>				0,39
	<b>PE + Normo</b>				0,38

\* Correlação significativa ( $p < 0,05$ )

Para interpretar o significado clínico das alterações do fluxo na AMS foram avaliadas as intercorrências alimentares dos prematuros no primeiro mês de vida nos dois grupos de estudo, como mostra a Tabela 5.

Uma característica a ser destacada na amostra estudada foi a



elevada frequência do uso de leite materno exclusivo desde a primeira semana de alimentação (80% nos dois grupos) até o final do primeiro mês (60% em ambos os grupos).

**Tabela 5.** Intercorrências durante a progressão da dieta nos prematuros de mães com pré-eclâmpsia e normotensas

Variáveis	PE (n=60)	Normo (n=60)	Valor p
Intercorrências 1°-3° DD	n=57	n=59	
• Ausente n (%)	23(40)	25(41)	0,965
• Resíduo n (%)	30(52,5)	34(56,5)	0,801
• Distensão/vômitos n (%)	4(7)	0(-)	0,114
• Suspensão da dieta	14(24,5)	7(12)	0,125
Intercorrências 3°-7° DD	n=55	n=56	
• Ausente n(%)	26(50)	32(52,5)	0,943
• Resíduo n (%)	22(42)	26(43)	0,935
• Distensão/vômitos n (%)	7(19)	0(-)	0,022
• Suspensão da dieta	10 (19)	6(10)	0,262
Intercorrências 7° DD - 28° DV	n=53	n=59	
• Ausente n (%)	33 (63,5)	34 (56,5)	0,590
• Resíduo n (%)	17 (32,7)	23 (38,5)	0,672
• Distensão/vômitos n (%)	5(9,5)	3(5)	0,563
• Suspensão da dieta n (%)	9(16)	8(14)	0,875

DD = dia de dieta, DV = dia de vida

Para avaliar se o fluxo sanguíneo na AMS está relacionado com dificuldades na progressão da dieta do prematuro e se a pré-eclâmpsia aumenta o risco de problemas alimentares, foi construído novo modelo de análise ANCOVA e não houve associação das medidas de fluxo na AMS,

nem da pré-eclâmpsia com a ocorrência de intercorrências alimentares caracterizadas por distensão abdominal e resíduos gástricos.

Também foi investigada a associação das medidas de fluxo na AMS com a ocorrência de enterocolite necrosante, sepse precoce e PCA, sendo detectada significância apenas com PCA ( $p=0,039$ ).

### **Discussão:**

O principal resultado desse estudo foi mostrar que a pré-eclâmpsia altera o fluxo na artéria mesentérica superior nos primeiros dias de vida. Outro achado de grande relevância clínica foi o fato dos prematuros de mães com PE não terem apresentado maior frequência de intolerância alimentar nos primeiros três dias de dieta, apesar da alteração no fluxo da AMS, o que sugere que a pré-eclâmpsia, bem como as alterações do fluxo intestinal nesse período não são preditoras de intercorrências no início da alimentação em prematuros.

Entretanto, um achado preocupante foi a maior frequência de distensão abdominal e vômitos entre 3- 7 dias de alimentação, bem como maior ocorrência de enterocolite necrosante no grupo PE, embora a maioria dos casos (9/11) tenham sido grau I, ou seja, apenas suspeita de enterocolite. Esse é um dado que precisa ser mais investigado em novos estudos.

Devido ao grau de imaturidade dos prematuros desse estudo (idade

gestacional média de 30 semanas) a dificuldade na progressão da dieta já era esperada; e se confirmou nos dois grupos, sendo que mais da metade dos pacientes apresentaram intercorrências na primeira semana de alimentação, destacando-se que em cerca de 40% deles os problemas persistiram até o final do primeiro mês de vida. Estudo recente alerta para a persistência dos problemas alimentares não apenas no período neonatal, mas também após a alta (DUTTA et al.; 2015).

O baixo fluxo sistêmico que acomete predominantemente prematuros extremos nas primeiras horas de vida está associado ao importante aumento na morbidade neonatal (OSBORN et al., 2004; OSBORN, 2005), o que desperta preocupação com o impacto clínico das alterações locais do fluxo sanguíneo de órgãos, como por exemplo, o fluxo do trato gastrointestinal. Vários estudos têm mostrado que alterações desse fluxo estão associadas à pior prognóstico nutricional.

Murdoch et al. (2006) observaram alta resistência ao fluxo sanguíneo na AMS no primeiro dia de vida em prematuros com risco aumentado de desenvolver ECN. Robel-Tillig et al. (2004) estudaram 478 prematuros de muito baixo peso e observaram que quase um terço da amostra apresentou diminuição do fluxo na AMS nos primeiros dias de vida, sendo que 83% destes pacientes evoluíram com dismotilidade do TGI. Há que se considerar que esses pacientes com fluxo alterado eram pequenos para a idade gestacional, lembrando que a restrição do crescimento fetal está associada à redistribuição de fluxo sanguíneo

sistêmico para preservar a oxigenação de órgãos vitais. A consequente vasoconstrição intestinal pode ser o mecanismo fisiopatológico desencadeante da dismotilidade intestinal.

No presente estudo as alterações do fluxo na AMS não se associaram com dificuldades na progressão da dieta e nem com enterocolite necrosante (ECN), mesmo no grupo PE no qual houve maior percentual de recém-nascidos pequenos para idade gestacional e com restrição de crescimento fetal.

Louis em 2013 avaliou o fluxo na AMS de 100 prematuros pequenos para a idade gestacional, estratificados em dois grupos conforme alteração do fluxo diastólico da artéria umbilical (diástole zero ou reversa) no ultrassom obstétrico. No grupo com alteração de fluxo no ultrassom obstétrico houve maior frequência de ECN, porém as medidas do fluxo da AMS nos primeiros dias de vida tiveram baixo valor preditivo para intolerância alimentar ou ECN nos prematuros pequenos para a idade gestacional.

Essas diferenças nos resultados dos estudos podem ser devidas à variabilidade nas características dos pacientes estudados, nas definições adotadas nos estudos e nos diferentes tipos de dieta utilizadas. Infelizmente, os dados atuais sobre as medidas do fluxo na AMS não permitem que essa avaliação seja utilizada como preditor de problemas alimentares, norteando a conduta clínica. Assim, na prática diária a alimentação dos prematuros é um grande desafio à equipe de saúde, as

intercorrências são frequentes e variadas (JADCHERLA; KLIEGMAN, 2002).

No presente estudo o resíduo gástrico foi à manifestação mais frequente de intolerância alimentar, refletindo o impacto da imaturidade motora do trato gastrointestinal (NEU, 2007).

Não há evidencia consistente de que a cor e o volume de resíduo tenham relação com ECN e intolerância alimentar (MIHATSCH et al., 2004, SHULMAN et al., 2010). A avaliação rotineira de resíduo gástrico tem sido questionada em vários aspectos, incluindo: localização da sonda gástrica, conteúdo gástrico, intolerância alimentar ou ECN, qual o volume patológico de resíduo e como proceder com o resíduo aspirado (PARKER et al., 2015). Recente estudo randomizado com prematuros de muito baixo peso mostrou que a avaliação rotineira de resíduo gástrico não melhorou a progressão da dieta e o crescimento dos prematuros e ainda aumentou o tempo para atingir a dieta plena (TORRAZZA et al., 2015).

Algumas características da amostra do presente estudo merecem destaque, incluindo a elevada frequência do uso de leite materno exclusivo e o baixo percentual de ECN, sem diferença entre os grupos. Esses achados corroboram a importância do leite materno como fator de proteção para ECN em prematuros de alto risco (SISK et al.; 2016) e acrescentam novos conhecimentos em relação ao controverso papel da pré-eclâmpsia como fator de risco para ECN.

No presente estudo, embora a ECN tenha sido mais freqüente nos

prematturos de mães com PE, essa doença não foi fator independente de risco para ECN, o que sugere que a prática nutricional é mais importante do que os fatores maternos e perinatais no prognóstico nutricional de prematturos.

Em amplo estudo com 4649 prematturos de 24 a 31 semanas, ajustados os fatores de risco, a doença hipertensiva gestacional mostrou-se protetora para ECN (LUIG et al.; 2005).

Em estudo caso-controle para identificar fatores maternos de risco para ECN, foram analisados 28 casos de ECN e 81 controles. Nesse estudo a pré-eclâmpsia não foi fator de risco e o fator identificado foi à restrição do crescimento fetal (MARCH et al., 2013).

Os mecanismos reguladores da circulação intestinal são peculiares ao período neonatal. Nos primeiros três dias após o nascimento, a velocidade do fluxo mesentérico diminui com a transição da circulação fetal para a neonatal (CHIA; FALCAO, 2009). Após os primeiros dias, ocorre diminuição do tônus vascular intestinal, com menor resistência ao fluxo sanguíneo e conseqüentemente maior oferta de oxigênio e nutrientes atendendo as necessidades crescentes para o crescimento e desenvolvimento do prematturo (WATKINS; BESNER, 2013).

A avaliação da velocidade do fluxo da AMS neste estudo foi realizada por meio do US com Doppler. Estas medidas já estão bem estabelecidas na literatura (CZARNEKA; GADZINOWSKI, 2001; PAPACCI et al., 2009), porém alguns detalhes técnicos influenciam nas medidas,

como a identificação da saída da AMS, a observação do ângulo entre o transdutor e a AMS. Assim, a estimativa dos volumes de fluxo sanguíneo da AMS no recém-nascido pode não ser precisa, pois esta medida necessita da determinação do diâmetro interno do vaso. Por esse motivo a interpretação das medidas dos picos sistólico e diastólico deve ser feita em conjunto com os índices de resistência (CHIA; FALCAO, 2009).

Neste estudo foram avaliados os dois índices mais comuns na literatura, índice de resistência (IR) e índice de pulsatilidade (IP). O índice de resistência (Pourcelot) é influenciado não apenas pela resistência vascular, mas pela combinação da resistência e complacência vascular. O índice de pulsatilidade (Gosling) avalia a relação entre o débito cardíaco e a resistência periférica é um dos mais utilizados na análise de ondas de fluxo (CARVALHO et al., 2008).

Os resultados da Dopplerfluxometria da AMS neste estudo mostraram diminuição dos picos sistólico e diastólico na PE, mas os índices IR e IP não diferiram e apresentaram valores compatíveis com a literatura, sugerindo que alteração do fluxo ocorreu somente em nível local, ou seja, no trato gastrointestinal dos prematuros de mães com PE.

Vários fatores podem influenciar o fluxo mesentérico do prematuro, incluindo: drogas, infecções, fototerapia, cateterismo de vasos umbilicais e até mesmo o grau de prematuridade (CHIA; FALCAO, 2009). Por esse motivo foi realizada a análise de covariância que descartou a possibilidade de interferência de variáveis de confusão como trabalho de parto

premature, infecção precoce, uso de ventilação com pressão positiva e restrição de crescimento fetal que foram mais frequentes no grupo PE.

Em relação aos resultados encontrados nos prematuros com PCA, houve diminuição do IR e IP, efeito esse diferente do observado na PE; e ainda, a análise de covariância mostrou que a presença de PCA não modificou o efeito da PE no fluxo da AMS, sugerindo que os mecanismos fisiopatológicos são diferentes. Na literatura é descrito que a PCA sintomática está associada com aumento do IR (LEIDIG, 1989) e também com diminuição do pico diastólico por provável desvio de fluxo (MARUYAMA et al. em 1999).

Após descartar os possíveis fatores de confusão na diminuição do fluxo da AMS no grupo PE a hipótese aventada para explicar a diminuição dos picos sistólico e diastólico baseia-se nas alterações fisiopatológicas da pré-eclâmpsia, considerando a possibilidade de que níveis aumentados de fatores anti-angiogênicos nessa doença possam alterar o desenvolvimento vascular fetal, especialmente a endotelina-1, um potente vasoconstritor envolvido na disfunção endotelial sistêmica materna (SHAH; KHALIL, 2015), cujo papel na patogênese da PE e nas manifestações clínicas da doença tem sido destacado em estudos recentes (VERDONK et al., 2015; SALEH et al., 2016).

Weir et al. (1999) dosaram endotelina-1 em gestantes com PE e seus conceptos no primeiro e terceiro dias de vida. Foram encontrados níveis aumentados que se correlacionaram com alteração nas medidas de



fluxo da AMS.

A regulação do tônus vascular no período neonatal precoce é determinada pelo equilíbrio entre fatores vasoconstritores como a endotelina-1(ET-1) e vasodilatadores como o NO. Nesta fase não há influencia de fatores adrenérgicos. Em condições basais os níveis de ET-1 são mais elevados no recém-nascido e sua produção é estimulada pela diminuição de fluxo, hipóxia e por citocinas inflamatórias. A ET-1 tem propriedades vasoconstrictoras e angiogênicas, mas no intestino neonatal seu efeito predominante é vasoconstrição (WATKINS et al., 2013).

Neste estudo foram detectadas alterações no fluxo sanguíneo do trato gastrointestinal de prematuros de mães com PE precoce, que é a forma mais grave da doença com resposta inflamatória sistêmica exacerbada e maiores repercussões fetal. Assim, mesmo não tendo sido detectadas alterações clínicas nos recém-nascidos sugerem a preocupação com o prognóstico no longo prazo, pois o remodelamento da vasculatura fetal pode resultar em um fenótipo vascular alterado no recém-nascido e aumentar o risco de doenças cardiovasculares na vida futura (HERZOG et al., 2017).

Esse estudo tem algumas limitações, pois as medidas do fluxo da artéria mesentérica foram realizadas em um momento apenas e o período estabelecido para investigação do fluxo intestinal foi amplo (primeiras 72 horas de vida), possibilitando diferenças no tempo de alimentação ou jejum dos pacientes. Entretanto o estudo tem vários pontos fortes, como: o

tamanho da amostra, o pareamento dos grupos pela mesma semana de idade gestacional, a realização de todos os exames por um examinador único e cego, e a análise concomitante das alterações clínicas.

Esse estudo traz conhecimento novo sobre as repercussões da PE no conceito que se manifestaram no curto prazo pelas alterações de fluxo do trato gastrointestinal, e desperta atenção para a possibilidade de repercussões no longo prazo, estimulando a realização de novos estudos.

### **Conclusão:**

A pré-eclâmpsia altera o fluxo da AMS nos primeiros dias de vida, mas não aumenta as intercorrências na alimentação dos prematuros.

### **Referências Bibliográficas:**

ANANTH C.V.; VINTZILEOS A.M., Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. **J. Matern. Fetal Neonatal Med.**, v. 19, n. 12, p. 773-782, dezembro 2006.

ANCEL, P.Y. et al. Are maternal hypertension and small-for-gestational age risk factors for severe intraventricular hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia? Results of the EPIPAGE cohort study. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 193, n.1, p. 178-84, julho 2005.

AHMED A.; RAMMA W. Unravelling the theories of pre-eclampsia: are the protective pathways the new paradigm? **Br. J. Pharmacol.**, v. 172, n. 6, p. 1574-86, março 2015.

CARVALHO C.F.; CHAMMAS M.C.; CERRI G.G. Princípios físicos do Doppler em ultr-sonografia. **Ciência Rural**, v. 38, n. 3, p. 872-879, maio-junho 2008.

CHIA, C. Y.; FALCÃO, M. C. Peculiaridades da circulação mesentérica em recém-nascidos e sua implicações em doenças gastrintestinais do período neonatal. **Rev. Paul. Pediatr.**, v. 29, n. 2, p. 204-210, 2009 DUTTA et al. Guidelines for feeding very low birth weight infants. **Nutrients**, v. 7, n. 1, p. 423-442, janeiro 2015.

CZARNEKA, M.; GADZINOWSKI, J. The values of mesenteric and celiac arterial blood flow parameters in healthy preterm newborns. **Arch. Perinat. Med.**, v. 17, n. 1, p. 37-40, 2001.

DUTTA S. et al. Guideline for feeding very low birth weight infants. **Nutrients**, v. 7, n. 1, p. 423-443, janeiro 2015.

FANG, S.; KEMPLEY, S.T.; GAMSU, H. R. 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.

HAVRANEK et al. Factors that affect the postnatal increase in superior mesenteric artery blood flow velocity in very low birth weight preterm infants. **J. Perinat. Med.**, v. 40, n. 5, p. 565-70, abril 2012.

HERZOG E.M. et al. Impact of early-and late-onset preeclampsia on features of placental and newborn vascular health. **Placenta.**, v. 49, n. , p. 72-79, janeiro 2017.

JADCHERLA S.R.; KLIEGMAN R.M. Studies of feeding intolerance in very low birth weight infants: definition and significance. **Pediatrics.**, v. 109, n. 3, p. 516-17, março 2002.

LEIDIG E. Doppler analysis of superior mesenteric artery blood flow in preterm infants. **Arch. Dis. Child.**, v. 64, n. 4, p. 476-480, abril 1989.

LOUIS, D. et al. Superior mesenteric artery Doppler is poor at predicting feed intolerance and NEC in preterm small for gestational age neonates. **J. Matern. Fetal Neonatal Med.**, v. 26, n. 18, p. 1855-1859, 2013.

LUIG M.; LUI K.; NSW & ACT NICUS GROUP. Epidemiology of

necrotizing enterocolitis – Part II: Risks and susceptibility of premature infants during the surfactant era: A regional study. **J. Paediatr. Child Health.**, v. 42, n. 4, p. 174-179, abril 20015.

MARCH M. et al. Maternal risk factors for neonatal necrotizing enterocolitis. **J. Matern. Fetal Neonatal Med.**,v.27 , n. , p. 1-6, agosto 2014.

MARUYAMA K. et al. Intestinal blood-flow velocity in uncomplicated preterm infants during the early neonatal period. **Pediatr. Radiol.**, v. 29, n. 6, p. 472-77, junho 1999.

MIHATSCH W. A. et al. The significance of gastric residuals in the early enteral feeding advancement of extremely low birth weight infants. **Pediatrics**, v. 109, n. 3, p. 457-459, março 2002.

MURDOCH E.M. et al. Doppler flow velocimetry in the superior mesenteric artery on the first day of life in preterm infants and the risk of neonatal necrotizing enterocolitis. **Pediatrics**, v. 118, n. 5, p. 1999-2003, novembro 2006.

NEU, J. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 85, n. 2, p. 629s-634s, 2007.

OSBORN D.A.; EVANS N.; KLUCKOW M. Clinical detection of low upper body flow in very premature infants using blood pressure, capillary refill time, and central-peripheral temperature difference. **Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.**, v. 89, n. 2, p. 168-173, março 2004.

OSBORN D.A. Diagnosis and treatment of preterm transitional circulatory compromise. **Early Hum. Dev.**, v. 81, n. 5, p. 413-422, maio 2005.

PAPACCI, P. et al. Neonatal colour Doppler ultrasound study: normal values of abdominal blood flow velocities in the neonate during the first month of life. **Pediatr. Radiol.**, v. 39, n. 4, p. 328-335, 2009.

PARKER et al. Aspiration and evaluation of gastric residual in the NICU: State of the Science. **J. Perinat. Neonatal Nurs.**, v. 29, n. 1, p. 51-59, janeiro-março 2015.

RAMMA W.; AHMED A. Is inflammation the cause of pre-eclampsia? **Biochem. Soc. Trans.**, v. 39, n. 6, p- 1619-27, dezembro 2011.

ROBEL-TILLIG, E. et al. Blood flow parameters of the superior mesenteric artery as an early predictor of intestinal dysmotility in preterm infant. **Pediatr. Radiol.**, v. 34, n. 12, p. 958-962, 2004.

SALEH L. et al. The emerging of endothelin-1 in the pathogenesis of pre-eclampsia. **Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.**, v. 10, n. 5, p. 282-93, janeiro 2016.

SHAH D.A.; KHALIL R.A. Bioactive factors in uteroplacental and systemic circulation link placental ischemia to generalized vascular dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. **Biochem. Pharmacol.**, v. 95, n. 4, p. 211-226, junho 2015.

SHULMAN R.J.; OU C.; SMITH E.O. Evaluation of potential factors predicting attainment of full gavage feedings in preterm infants. **Neonatology**, v. 99, n. 1, p. 38-44, junho 2010.

SISK P.M. et al. Necrotizing Enterocolitis and growth in preterm infants fed predominantly maternal milk, pasteurized donor milk, or preterm formula: A Retrospective Study. **Am. J. Perinatol.**, 2017. No prelo.

TORRAZZA R.M. et al. The value of routine evaluation of gastric residuals in very low birth weight infants. **J. Perinatol.**, v. 35, n. 1, p. 57-60, janeiro 2015.

TRIUNFO et al. Association of first-trimester angiogenic factors with placental histological findings in late-onset preeclampsia. **Placenta.**, v. 42,

p. 44-50, junho 2016.

VERDONK K. et al. A key role for endothelin-1 in the pathogenesis of preeclampsia and the associated suppression of the renin-angiotensin-aldosterone system. **J. Hypertens.**, v. 33, n. s1, p. e-110, junho 2015.

WALSH, M.C.; KLIEGMANN, R.M. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. **Pediatr. Clin. North Am.**, v.33, p.179-201, 1986.

WATKINS, D. J.; BESNER, G. E. The role of the microcirculation in necrotizing enterocolitis. **Semin. Pediatr. Surg.**, v. 22, n. 2, p. 83-87, 2013.

WEIR F.J. et al. Does endothelin-1 reduce superior mesenteric artery blood flow velocity in preterm neonates? **Arch. Dis. Chil Fetal Neonatal Ed.**, v. 80, n. 2, p. 123-127, março 1999.

---

---



# Anexos

---

## 1. Termo de Consentimento livre e Esclarecido

### Projeto: **Avaliação do trato gastrointestinal de recém-nascidos prematuros de mães hipertensas**

Recém-nascido da Sra. \_\_\_\_\_

Dia de nascimento \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_

Estamos fornecendo estas informações para saber se você permite de maneira voluntária a participação de seu (sua) filho (a) neste estudo. O objetivo é estudar todos os recém-nascidos prematuros, que nascem antes de 34 semanas de gravidez, desde o nascimento até que eles completem a sua evolução alimentar, isto é, que eles consigam se alimentar totalmente de leite e não precisem de soro ou nutrição especial na veia.

Todos os recém-nascidos quando nascem são avaliados pelo pediatra para saberem se já podem receber algum alimento diretamente por sua boca ou por sonda ou se vão precisar esperar até sua melhora clínica para que possam se alimentar, pois a alimentação por boca ou o uso de dietas por veia é fundamental para o crescimento dos bebês.

Para a realização do estudo, serão anotadas algumas informações do prontuário de seu filho sobre os procedimentos que os pediatras realizaram ao cuidar dele desde o nascimento até a alimentação estar completa por boca e será realizado um ultrassom do abdome logo após o nascimento para avaliar se há alguma alteração no intestino do seu (sua) filho (a). O ultrassom é um exame indolor realizado por um período curto e o único desconforto que seu (sua) filho (a) terá é o de entrar em contato com o gel um pouco frio utilizado para fazer o exame. O estudo permitirá entender como ocorrem os casos de recém-nascidos que demoram mais

para receber dieta e se é possível melhorar esta situação nos pacientes que demoram mais para se alimentar.

Este estudo não interfere nos cuidados e no tratamento do seu bebê e não oferece nenhum risco a ele, pois serão coletadas apenas informações dos prontuários dos recém-nascidos. Embora não haja um benefício direto para seu bebê, todos os prematuros poderão ser beneficiados no futuro, com o planejamento das novas condutas para melhorar a alimentação desde o nascimento até a alta para casa.

Como as informações do seu bebê poderão fazer parte do estudo precisamos de sua autorização por escrito. A sua autorização é voluntária, podendo livremente retirar o bebê do estudo, se assim o desejar, sem qualquer prejuízo para você ou o bebê. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as de outros recém-nascidos, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento das dúvidas. O principal investigador é o (a) Dr. (a). **Simone Manso de Carvalho Pelicia** que pode ser encontrada na Rua João Borioli, nº 428 – Jardim Paraíso – Botucatu – SP. CEP: 18610-270. Telefone (14) 3881-0678 ou 9128-8963. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da FMB-UNESP, através do telefone (14) 3811-6143. Você tem o direito de ser mantida atualizada sobre os resultados do estudo que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Não há despesas pessoais para o participante do Estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada com sua participação. O pesquisador se compromete em utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informada a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “**Avaliação do**

**trato gastrointestinal de recém-nascidos prematuros com mães hipertensas”.**

Eu discuti com o (a) *Dr (a). Simone Manso de Carvalho Pelicia* sobre minha decisão em participar do Estudo. Ficaram claros para mim os propósitos do estudo, seus desconfortos e riscos, a garantia de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Concordo voluntariamente em participar deste Estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

---

Assinatura do paciente/ representante legal - Dia \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste Estudo

---

Assinatura do responsável pelo estudo - Dia \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

## 2. Protocolo de Coleta de Dados

IDENTIFICAÇÃO: PE  NORMOTENSA   
 NOME: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_  
 DATA NASCIMENTO: \_\_\_\_\_ DATA ALTA: \_\_\_\_\_

### DADOS MATERNOS:

	SIM	NÃO		SIM	NÃO
IDADE MATERNA			GESTAÇÕES		
PARCEIRO FIXO			PARTOS		
DROGAS			ABORTOS		
TABACO			CEAN		
ALCOOL			MgSO4		
PRÉ-NATAL			HIDRALAZINA		
DOENÇA GESTACIONAL			PE		
HIG			HAC		
HAC+PE			HELLP		
ECLÂMPSIA			DIABETE GEST		
CARDIOPATIA			ITU/VV 3º T		

### DADOS PARTO:

	SIM	NÃO		SIM	NÃO
TPP			BR/Nº HORAS		
CORIOAMNIONITE			FEBRE INTRAPAR		
ANT INTRAPARTO			DPP		
ESTREPTO GRUPO B			TRAT. EST. G B		
PP			SFA		
TIPO PARTO			CENTRALIZAÇÃO		
IG			DIAST REVERSA		
			DIAST ZERO		

### ANTROPOMETRIA:

PESO NASCIMENTO		COMPRIMENTO	
PERIMETRO TORÁCICO		PERIMETRO ABD.	
COMPRIMENTO ALTA		PESO ALTA	
		PC ALTA	

### REANIMAÇÃO:

			SIM	NÃO
APGAR 1º MIN		CPAP SALA PARTO		
APGAR 5º MIN		VPP SALA PARTO		
APGAR 10º MIN		IOT SP		
		CATETERISMOSP		
		DROGAS SP		

**DADOS INTERNAÇÃO:**

	SIM	NÃO		SIM	NÃO
SNAPPE			PN TORAX		
CATETER VU (DIAS)			[HEMA]		
CATETER AU (DIAS)			DATA		
SDR			DOSES TRS		
PCA / DATA			Nº CICLOS IBUPR.		
INF. PRECOCE			SEPSE		
DATA			DATA		
ANT			ANT		
INF. TARDIA			SEPSE		
DATA			DATA		
ANT			ANT		
O2 COM 28 DIAS			O2 COM 36 SEM		
Nº DIAS CPAP			Nº DIAS VM		
Nº DIAS VNI			DROGAS VAS 72H		

**DADOS DIETA:**

DATA INICIO DIETA		PESO D1	
VOL/TIPO DIETA D1		INTERCOR D1-D3	
PESO D3		SUSP DIETA D1-D3	
VOL/TIPO DIETA D3-D7		INTERCOR D3-D7	
PESO D7		SUSP DIETA D3-D7	
VOL/TIPO DIETA D7		INTERCOR D7-D28	
VOL/TIPO DIETA D28		SUSP DIETA D7-D28	
DIAS NPP		PESO D 28	
GRAU NEC		DIA DE VIDA NEC	
NEC CIRURGICA		DATA 1º EVACUAÇÃO	
DATA DIETA PLENA		TIPO DIETA PLENA	

**DADOS ULTRASOM ABDOMINAL: 1ºEXAME ATÉ 72 H**

INDICE RESISTENCIA		PI	
PICO SISTÓLICO		PICO DIASTÓLICO	
PICO SIST/PICO DIAST			

### 3. Protocolo de Nutrição Enteral do PT- MBP - Unidade Neonatal -HC- FMB 2015

<b>Autores</b>	<b>Juliana Golfieri Stéfano + Sara Viana + Ligia Rugolo</b>
<b>Data</b>	<b>Novembro 2015</b>
<b>Edição</b>	<b>2ª</b>

#### **I- Base teórica:**

**Meta nutricional:** Obter crescimento semelhante ao intrauterino e propiciar adequado desenvolvimento, evitando a restrição do crescimento pós-natal (RCPN) que tem efeitos adversos no cérebro.

**Dificuldades:** Doenças e imaturidade do TGI limitam a oferta nutricional enteral e propiciam RCPN.

**Preocupação:** Risco de RCPN (> 50%), NEC (5-15%) nos PT MBP.

Risco de NEC está relacionado com a prática alimentar.

RCPN associa-se com falha de crescimento nos 1<sup>os</sup> anos e pior DNPM.

#### **Perigo no atraso da nutrição enteral:**

- Não ↓ incidência de NEC
- Propicia atrofia de mucosa e favorece a disfunção gastrointestinal
- Favorece a translocação bacteriana → ↑ Risco de NEC e sepse
- < oferta de energia → ↓ crescimento
- ↑ tempo para atingir dieta plena
- ↑ tempo de uso de cateteres e suas complicações (principalmente infecção)
- ↑ complicações da Nutrição Parenteral (hiperbilirrubinemia, colestase e DMO).

#### **Como iniciar a alimentação enteral:**

##### **Nutrição Enteral Trófica (NET): Início, volume e duração**

**Definição:** Administração de LM (preferencial colostro) o + precoce possível, com volume ≤ 1ml/kg/h, variando de 5-24ml/kg/dia, com

intervalo inicial de 6/6h (preferencial) ou 4/4h (RN de < risco de NEC), com finalidade não nutritiva.

### **Vantagens:**

- Estimula a maturação da mucosa
- Previne atrofia
- Aumenta a motilidade, secreção de hormônios e tolerância alimentar.
- Atinge mais rapidamente a dieta enteral plena
- Diminui risco de infecção e NEC

### **Proposta:**

- Iniciar 10-15 ml/kg/d de LM (colostró, ou na falta dele: LHB) nas 1<sup>as</sup> 24hv, sempre que possível (estabilidade hemodinâmica).

- Manter NET pelo menos 2 dias no MBP.

- Não há evidência suficiente para afirmar qual a duração ideal da NET
- **PTE, EBP e PT com RCIU → CAUTELA na alimentação.**

### **Base teórica:**

NET no 1º dv x jejum → Não ↑ NEC e + rápido dieta plena (**NE 1a**).

Progressão precoce (1-2 d) não ↑ NEC, intolerância alimentar, nem mortalidade (**NE= 1 a**).

**Contra indicação da NET** → Obstrução intestinal ou íleo. Instabilidade hemodinâmica.

**NÃO é contra indicação:** Asfixia, SDR, hipotensão, sepse, distúrbio glicêmico, cateterismo umbilical.

**Base teórica:** RS Cochrane NET precoce X jejum incluiu PT nessas condições (**NE=1a**).

**OBS:** RNT ou PTT com asfixia grave, em hipotermia terapêutica, podem receber NET com LM preferencialmente ou LHB (na impossibilidade do

LM) se estiverem hemodinamicamente estáveis, mesmo em vigência de drogas vasoativas.

## II - Esquema alimentar do PT:

### ≤ 28 semanas de gestação ou < 1000g:

#### Leite:

- 1ª opção: leite da mãe (colostró). (Se possível retirar o leite da mãe ao lado da incubadora)
- Se não for possível o colostró, usar LHB.
- Evitar o uso de fórmula para PT e NÃO usar fórmula na 1ª semana de alimentação.
- Aditivo do LM deve ser iniciado ao atingir volume de 100 ml/kg/d.

#### Início e progressão:

- Iniciar no 1º-2º dia de vida (se estável)
- Volume inicial: 15 ml/kg/d manter por 2-3 d.
- Se tolerar ↑ para 30 ml/kg/d e manter por 2-3d.
- Se tolerar ↑15-25 ml/kg a cada 1-2 d.

*Se sinais de intolerância, manter esquema do dia anterior*

#### Intervalo:

- Iniciar de 6/6h e se tolerar em 48h passar de 4/4h. Na 2ªs, conforme a tolerância manter intervalo de 3/3h.

**Meta:** Atingir > 100 ml/kg/d na 2ª semana. Preferencialmente atingir a dieta plena no final da 2ª semana (150 ml/kg/d).

**Observação:** PTE, EBP e PIG (especialmente o PTE que é PIG) são de risco para intolerância alimentar/NEC. Usar preferencialmente os volumes menores e fazer a progressão da maneira mais lenta.

### ≥ 29 semanas ou ≥ 1000g:

#### Leite:

- 1ª opção: leite da mãe (colostró) - Se possível retirar o leite da mãe ao lado da incubadora.



- Se não for possível usar LHB.
- Evitar o uso de fórmula para PT e NÃO usar na 1ª semana de alimentação.

### **Início e progressão:**

- Iniciar no 1º dv com 20 ml/kg/d e manter por 1-2d.
- Se tolerar ↑ 20-30ml/kg/d a cada 1-2 d.

*Se sinais de intolerância,  
manter esquema do dia*

### **Intervalo:**

- Iniciar de 4/4h e se tolerar em 48h passar para 3/3h.

**Meta:** Atingir > 100 ml/kg/d na 1ª semana. Preferencialmente atingir a dieta plena no início da 2ª semana (150 ml/kg/d).

### **III - Problemas na alimentação do prematuro**

#### **A) Intolerância alimentar: sinais clássicos = resíduos, distensão abdominal, vômitos.**

- Checar resíduo ao atingir volume por mamada de: 2mL (<500g); 3mL (500-750g); 4mL (750-1000g); 5mL (>1000g).
- Distensão abdominal: valorizar aumento de 2 cm do perímetro abdominal anterior, se mantido e associado a resíduos.
- Não valorizar distensão abdominal isolada se RN em CPAP ou VNI, especialmente nos EBP.

**Obs:** na presença  $\geq 2$  sinais de intolerância e suspeita clínica de NEC, **suspender a dieta** e iniciar investigação (Raio X + pesquisa de sangue oculto nas fezes).

#### **B) Resíduos:**

- Sinal mais frequente de intolerância.
- Resíduos verdes ou amarelos **isolados** não são importantes. Resíduo verde pode ser obstrução, mas não tem relação com NEC.

#### **(NE=2B)**

- Não administrar dieta quando resíduo hemorrágico.

- Conduta com oresíduo:

<5ml/kg ou < 50% volume dieta → Devolver e não descontar. Se repetir descontar.

≥ 5ml/kg ou ≥ 50% volume dieta → Devolver ½ e não dar dieta. Se repetir ↓ velocidade de infusão ou jejum conforme clinica

- Resíduo não é preditor de NEC (**NE= 2B**)
- Para melhorar tolerância alimentar: após a dieta, manter RN em posição prona por 30 minutos.

### **C) Dismotilidade intestinal:**

A imaturidade motora do trato gastrointestinal é o fator predisponente da intolerância alimentar. PT < 32 semanas não apresentam contrações efetivas no período interdigestivo, devido à falta da fase propagativa III do complexo motor migratório no duodeno.

## **IV-Alternativas nas dificuldades alimentares do prematuro:**

- **Dieta contínua:** opção quando resíduos são frequentes e não melhoram com aumento do intervalo, principalmente em < 1000g.

Inconveniente: adesão de gordura na sonda.

Modo de administração: bomba de infusão contínua.

*Metanálise não mostrou benefício ao comparar dieta contínua com intermitente. (NE= 1A)*

- **Eritromicina:** agonista da motilina (peptídeo gastrointestinal que estimula a atividade contrátil propagativa durante a fase III do complexo motor migratório). Seu uso em dose alta melhora a tolerância alimentar em PT > 32 semanas, mas existe preocupação com o risco de desenvolvimento de resistência antimicrobiana e alteração da microbiota. Não há consenso quanto à dose. Mais estudos são necessários. **Não é recomendado o uso rotineiro (NE= 1A).**

- **Domperidona:** é um procinético e antiemético antagonista dos

receptores dopaminérgicos inibitórios do trato gastrointestinal.

- Ação: bloqueia o relaxamento gástrico induzido pela dopamina e melhora a propagação de ondas peristálticas do antro para o duodeno.

Embora muito utilizada a domperidona é ainda pouco estudada no período neonatal.

Estudo com 22 RN < 34 semanas que apresentavam sinais de intolerância ao receber dieta plena no final do 1º mês, mostrou que o uso de domperidona melhorou o esvaziamento gástrico conforme avaliação ultrassonográfica.

Outro estudo mostrou que não há benefício desse medicamento no tratamento do RGE, pelo contrário pode ↑ episódios de refluxo por amplificar a incoordenação motora do TGI.

***Os dados são insuficientes para que seu uso rotineiro seja recomendado.***

- **Probióticos:** RS da Cochrane mostrou benefícios (NE = 1A)

↓ NEC e mortalidade em PT, mas não reduz o risco de infecção ou sepse. Os estudos apresentaram grande variabilidade metodológica (IG, PN, práticas nutricionais, bem como diferenças no tipo, dose e tempo de uso dos probióticos). Não foram avaliados PT < 1000g. Mais estudos são necessários para avaliar a eficácia e segurança do uso nos PT < 1000g que têm maior risco de NEC.

***Não recomendado uso de rotina.***

**V- Aditivo ao Leite Materno:**

- Adicionar ao LM ou LHB, ao atingir 100mL/kg/dia.
- Iniciar com metade da concentração proposta e, após 2 dias, se tolerar, aumentar para a concentração recomendada.

***Referências:***

AGOSTINI C. et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: Commentary from the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition. **J. Pediatric. Gastroenterol. Nutr.**, v. 50, n. 1, p. 85-91, janeiro 2010.

ALFALED K.M.; BASSLER D. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. **Cochrane Database Syst. Rev.**, v. 23, n. 1, p. CD005496, janeiro 2015.

BOMBELL S.; MCGUIRE W. Early trophic feeding for very low birth weight infants. **Cochrane Database Syst. Ver.**, v. 8, n. 3, p. CD000504, julho 2008.

COBB B.A.; CARLO W.A.; AMBALAVANAN N. Gastric residuals and their relationship to necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. **Pediatrics**, v.113, n. 1 Pt 1, p. 50-53, janeiro 2004.

DORLING J.; KEMPLEY S.; LEAF A. Feeding growth restricted preterm infants with abnormal antenatal Doppler results. **Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.**, v. 90, n. 5, p. 359f-63f, setembro 2005.

DUTTA S. et al. Guidelines for feeding very low birth weight infants. **Nutrients**, v. 7, n. 1, p. 423-42, janeiro 2015.

EHRENKRANZ R.A. Early nutritional support and outcomes in ELBW infants. **Early Hum. Dev.**, v. 86, n. s1, p. 21s-25s, julho 2010.

GOUNARIS A. et al. Gastric Emptying of Preterm Neonates Receiving Domperidone. **Neonatology**, v. 97, n. 1, p. 56-60, julho 2010.

HAY W.W. JR. Strategies for Feeding the Preterm Infant. **Neonatology**, v. 94, n. 4, p. 245-54, outubro 2008.

HENDERSON G. et al. Enteral feeding regimes and necrotizing enterocolitis in preterm infants: a multicenter case-control study. **Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.**, v. 94, n. 2, p. 120f-23f, março 2009.

KING C. What's new in enteral feeding the preterm infant? **Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.**, v. 95, n. 4, p. 304f-08f, julho 2010.

KRISHNAMURTHY S. et al. Slow versus rapid enteral feeding advancement in preterm newborn infants 1000-1499g: a randomized controlled trial. **Acta. Paediatr.**, v. 99, n. 1, p. 42-46, janeiro 2010.

MORGAN J.; YOUNG L.; MCGUIRE W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. **Cochane Database Syst. Rev.**, v. 15, n. 10, p. CD001241, outubro 2015.

MEIER P.P. et al. Improving the use of human milk during and after the NICU stay. **Clin. Perinatol.**, v. 37, n. 1, p. 217-45, março 2010.

PREMJI S.S.; CHESSELL L. Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1500 grams. **Cochane Database Syst. Rev.**, v. 9, n. 11, p. CD001819, novembro 2011.

REALI A. et al. Fortification of maternal milk for very low birth weight (VLBW) pre-term neonates. **Early Hum. Dev.**, v. 86, n. suppl. 1, p. 33s-36s, julho 2010.

SHULMAN R.J.; OU C.N.; SMITH E.O. Evaluation of potential factors predicting attainment of full gavage feedings in preterm infants. **Neonatology**, v.99, n. 1, p. 38-44, junho 2011.

TYSON J.E. et al. Dilemmas initiating enteral feedings in high risk infants: How can they be resolved? **Semin. Perinatol.**, v. 31, n. 2, p. 61-73, abril 2007.

#### 4. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



Universidade Estadual Paulista  
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.  
CEP: 18.618-970  
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143  
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br  
e-mail coordenadora: tsardonj@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde  
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 01 de outubro de 2.012

OF. 472 /2012


Ilustríssima Senhora  
Profª. Drª Lígia Maria Suppo de Souza Rugolo  
Departamento de Pediatria da  
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Profª Lígia,

De ordem do Senhor Coordenador, informo que o Projeto de Pesquisa (Protocolo CEP 4358-2012) "Repercussões da pré-eclâmpsia no trato gastrointestinal de recém nascidos prematuros", a ser conduzido por Simone Manso de Carvalho Pelicia, orientado por Vossa Senhoria, co-orientada por Saskia Maria Wiegerinck Fekete, com a colaboração de Gilmary Suemi Kurokawa, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 01/10/2012.

Situação do Projeto: APROVADO. Os pesquisadores deverão apresentar ao CEP ao final da execução do Projeto o "Relatório Final de Atividades".

Atenciosamente,

  
Alberto Santos Capelluppi  
Secretário do CEP