

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

**SULFATO DE MAGNÉSIO NA NEUROPROTEÇÃO DO RECÉM-NASCIDO
PREMATURO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

São Luís
2018

MARCOS VINÍCIUS FREITAS SILVA

**SULFATO DE MAGNÉSIO NA NEUROPROTEÇÃO DO RECÉM-NASCIDO
PREMATURO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão – UFMA, para obtenção do grau de Médico.

Orientadora: Profa. Ma. Adriana Lima dos Reis Costa

São Luís

2018

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Silva, Marcos Vinícius Freitas.

Sulfato de magnésio na neuroproteção do recém-nascido prematuro: uma revisão integrativa / Marcos Vinícius Freitas Silva. - 2018.

30 f.

Orientador(a): Adriana Lima dos Reis Costa.

Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão, São Luís - MA, 2018.

1. Neuroproteção. 2. Recém-nascido prematuro. 3. Sulfato de Magnésio. I. Costa, Adriana Lima dos Reis. II. Título.

MARCOS VINÍCIUS FREITAS SILVA

**SULFATO DE MAGNÉSIO NA NEUROPROTEÇÃO DO RECÉM-NASCIDO
PREMATURO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
coordenação do Curso de Medicina da
Universidade Federal do Maranhão, para obtenção
do grau de Médico.

Aprovado em ____/____/2018

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Ma. Adriana Lima dos Reis Costa (Orientadora)
Universidade Federal do Maranhão - UFMA
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - CCBS
Departamento de Medicina III

Prof^a. Dra. Jacira do Nascimento Serra
Universidade Federal do Maranhão - UFMA
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - CCBS
Departamento de Medicina I

Prof^a. Ma. Walquiria Lemos Ribeiro da Silva Soares
Universidade Federal do Maranhão - UFMA
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - CCBS
Departamento de Medicina I

Paulo Sérgio Gusmão Lemos
Examinador externo

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela vida, saúde e por todas as bênçãos que colocou em minha vida.

Também à minha família que sempre esteve comigo em todos momentos, me provendo amor, suporte e sabedoria para prosseguir nessa caminhada. Especialmente à minha mãe Edinólia Pavão Freitas, meu pai Edvan Rodrigues Silva e minha irmã Wanessa Emanuely Freitas Silva.

À Universidade Federal do Maranhão e ao Curso de Medicina pela estrutura disponibilizada para nosso desenvolvimento tanto pessoal quanto profissional, possibilitando o exercício dessa profissão tão fascinante e engrandecedora.

À minha orientadora Adriana Lima dos Reis Costa pela contribuição fundamental para realização deste trabalho.

Artigo a ser submetido à Revista de Pesquisa em Saúde / Journal of Health Research

**SULFATO DE MAGNÉSIO NA NEUROPROTEÇÃO DO RECÉM-NASCIDO
PREMATURO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

MAGNESIUM SULFATE IN NEUROPROTECTION OF PREMATURE NEWBORN: AN
INTEGRATING REVIEW

Marcos Vinícius Freitas Silva¹

Adriana Lima dos Reis Costa²

¹ Graduando marcos.jc10@hotmail.com – Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís/MA, Brasil.

² Mestre adrianarcterra@terra.com.br – UFMA, São Luís/MA, Brasil.

Correspondência: Adriana Lima dos Reis Costa

Universidade Federal do Maranhão, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Departamento de Medicina II. Praça Gonçalves Dias, nº 21, 2º andar, Centro. CEP 65020-070. São Luís/MA, Brasil.

Telefone: (98) 3231-0266

Conflito de Interesse

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

RESUMO

Introdução: A prematuridade é uma condição comum na prática obstétrica, é definida como nascimento de recém-nascido vivo antes de 37 semanas. As complicações neurológicas que podem advir dessa condição, tais como paralisia cerebral, hemorragia intraventricular e leucomalácia periventricular acarretam elevada morbidade e mortalidade. **Método:** Neste estudo, foram avaliados os artigos científicos resultantes de trabalhos de pesquisa a respeito do uso de sulfato de magnésio na neuroproteção do recém-nascido prematuro. Os artigos foram pesquisados nas bases de dados indexadas BVS, LILACS, MEDLINE e SciELO. **Resultados:** A busca inicial resultou na seleção de 37 artigos. Prosseguida com a análise e categorização, excluindo aqueles que fugiam à temática principal, a amostra final resultou na eleição de 14 artigos, 12 em língua inglesa e 2 em língua espanhola. No tocante aos tipos de estudo utilizados, a amostra foi formada por um estudo qualitativo, 2 metanálises, 2 revisões sistemáticas de literatura, 3 ensaios clínicos randomizados, 3 estudos de caso-controle e 3 coortes. **Discussão:** A análise dos estudos obtidos mostra um efeito neuroprotetor significativo, principalmente em relação à paralisia cerebral. Não foi encontrado aumento do número de infecções neonatais e necessidade de reanimação neonatal. São vários os mecanismos propostos para a ação neuroproterá do sulfato de magnésio, tais como: efeito antiinflamatório, diminuição de citocinas tóxicas, aumento do fluxo cerebral fetal e estabilização da pressão arterial fetal. **Conclusões:** Os estudos demonstram efeito neuroprotetor associado ao uso antenatal de sulfato de magnésio, principalmente em relação à paralisia cerebral. Isso, sem acarretar aumento da mortalidade neonatal.

Descritores: Recém-nascido prematuro. Sulfato de Magnésio. Neuroproteção

ABSTRACT

Introduction: Prematurity is a common condition in obstetrical practice; it is defined as the birth of a newborn alive before 37 weeks. The neurological complications that can result from this condition, such as cerebral palsy, intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia cause high morbidity and mortality. **Method:** In this study, we evaluated the scientific articles resulting from research on the use of magnesium sulfate in the neuroprotection of the premature newborn. The articles were searched in the databases indexed VHL, LILACS, MEDLINE and SciELO. **Results:** The initial search resulted in the selection of 37 articles. Continuing with the analysis and categorization, excluding those that fled the main theme, the final sample resulted in the election of 14 articles, 12 in the English language and 2 in the Spanish language. Regarding the types of study used, the sample consists of a qualitative study, 2 meta-analyzes, 2 systematic reviews of the literature, 3 randomized clinical trials, 3 case-control studies and 3 cohorts. **Discussion** The analysis of the obtained studies shows a significant neuroprotective effect, mainly in relation to cerebral palsy. There was no increase in the number of neonatal infections, neonatal resuscitation. There are several mechanisms proposed for the neuroproteric action of magnesium sulfate, such as: anti-inflammatory effect, decrease of toxic cytokines, increase in fetal brain flow and stabilization of fetal blood pressure.

Conclusions: The studies demonstrate a neuroprotective effect associated with the antenatal use of magnesium sulfate, mainly in relation to cerebral palsy. This, without causing an increase in neonatal mortality.

Keywords: Premature newborn. Magnesium Sulfate. Neuroprotection

INTRODUÇÃO

A prematuridade é definida como o nascimento de recém-nascido vivo com menos de 37 semanas completas (<259 dias) de gestação contadas a partir do primeiro dia do último período menstrual. O parto prematuro que ocorre entre 34 semanas e 36 semanas e 6 dias é classificado como tardio, correspondendo a cerca de 70% dos casos. Já o parto que ocorre entre 28 semanas e 33 semanas e 6 dias é classificado como precoce e aquele que ocorre entre 20 ou 22 semanas e 27 semanas e 6 dias é dito como parto prematuro extremo, sendo este o grupo de maior morbidade e mortalidade neonatal. ¹

A idade gestacional e o peso ao nascimento são variáveis importantes no que se refere ao aumento do risco biológico para o desenvolvimento das mais diversas complicações no recém-nascido. As crianças nascidas prematuras estão mais propensas ao desenvolvimento de agravos futuros, como consequência da pouca maturidade dos órgãos e de danos oriundos da associação com o baixo peso ao nascimento. ²

A Pesquisa “Nascer” no Brasil identificou, em 2011, uma prevalência de prematuridade de 11,3% no país. Já o estudo de correção da prevalência de nascimentos pré-termo no Brasil encontrou estimativas de 11,7 a 11,8% no triênio 2009-2011. A prevalência de partos prematuros no Brasil é semelhante à dos Estados Unidos e outros países de renda elevada como Austrália, Japão e Canadá, em que a taxa para esse tipo de parto gira em torno de 10%; já nos países europeus têm-se uma prevalência em torno de 5%, e na África 18%. ^{3,4}

São vários os fatores de risco associados à prematuridade, sendo os principais: idade materna menor que 20 anos ou maior que 40 anos; baixo nível socioeconômico; antecedente de parto pré-termo; estatura materna inferior a 1,52 metros; gestação gemelar; sangramento vaginal no 2º trimestre de gestação; amadurecimento cervical; aumento da atividade uterina antes da 29ª semana de gestação; tabagismo; desnutrição; infecções do trato urinário; exposição a substâncias tóxicas; ausência de pré-natal ou número reduzido de consultas. ⁵

O impacto da prematuridade sobre a morbidade e mortalidade perinatal é muito relevante, podendo apresentar consequências a curto e longo prazo. As complicações neonatais estão diretamente ligadas à idade gestacional ao nascimento e incluem a síndrome do desconforto respiratório, hemorragia intraventricular (HIV), leucomalácia periventricular (LPV), sepse e enterocolite necrosante. A longo prazo, as complicações incluem atrasos no desenvolvimento neurológico, paralisia cerebral, surdez, cegueira e doenças respiratórias crônicas, com grande custo (financeiro e psicológico) individual, familiar e para a sociedade. Aproximadamente 75% dos partos prematuros são consequência da prematuridade espontânea (trabalho de parto prematuro e rotura prematura de membranas) e os 25% remanescentes são partos terapêuticos, por complicações maternas ou fetais. ^{6,7}

O Sulfato de Magnésio ($MgSO_4$) é largamente utilizado em obstetrícia para tratamento de crises convulsivas associadas a quadros de eclâmpsia. Na prematuridade teria como função neuroproteção fetal, quando administrado em mulheres com risco iminente de parto prematuro ou parto prematuro eletivo. São

vários os mecanismos propostos para tentar explicar como o sulfato de magnésio promoveria a neuroproteção fetal. Há evidências de que esta substância tenha a capacidade de diminuir a produção de citocinas pró-inflamatórias e radicais livres produzidos durante a reperfusão hipôxico-isquêmica. Acredita-se que os íons magnésio estariam envolvidos na manutenção da integridade celular e em diversos processos intracelulares. Também estaria envolvido os efeitos hemodinâmicos do sulfato de magnésio, como aumento da perfusão cerebral e estabilização da pressão sanguínea do neonato. ⁸

A prematuridade mostra-se como uma condição de alta prevalência, assim como de altos níveis de morbidade e mortalidade. As complicações neurológicas relacionadas à prematuridade podem ter graves repercussões clínicas, tanto a curto como a longo prazo. Tais condições acarretam diminuição na expectativa e qualidade de vida dos indivíduos, assim como maior gasto dos serviços de saúde para o cuidado que esses pacientes demandam. Torna-se, então, importante o desenvolvimento de pesquisas que tragam novos tratamentos no intuito de diminuir as taxas de prematuridade e suas complicações.

Neste estudo de revisão bibliográfica buscou-se avaliar o que há de mais atual na produção científica a respeito do efeito neuroprotetor do sulfato de magnésio em recém-nascidos prematuros. Foram também analisadas questões importantes que se impõem quanto ao uso dessa modalidade terapêutica, como: os mecanismos biológicos de como ela se processa, efeitos adversos causados, relação dose-resposta e idade gestacional ideal.

MÉTODO

O presente estudo é uma revisão bibliográfica com artigos acerca da utilização de sulfato de magnésio para neuroproteção de recém-nascidos pré-termo. A revisão foi composta das seguintes etapas: realização da busca de artigos nas bases de dados; definição de critérios de inclusão e exclusão; coleta das informações a serem extraídas dos artigos selecionados; análise e interpretação das pesquisas selecionadas.

A pesquisa dos artigos foi realizada utilizando-se bases de dados eletrônicas indexadas: *Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)*, *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)* e *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*. Os descritores utilizados foram gerados a partir da lista de *Descritores em Ciências da Saúde (DeCS)*, sendo usados inicialmente: *Recém-Nascido Prematuro* e *Sulfato de Magnésio*. Na busca foram incluídos artigos dos últimos 4 anos (2015 a 2018) escritos nos seguintes idiomas: português (Brasil), inglês e espanhol. Como critério de exclusão não foram considerados artigos os quais não possuíam livre acesso ao seu conteúdo completo.

A busca na base de dados durante o período de tempo de publicação estabelecido resultou em 37 artigos, sendo 34 em inglês e 3 em espanhol. Destes, 18 foram excluídos por não se relacionarem diretamente com o tema. Dos 19 artigos restantes foram excluídos 5 por não terem o conteúdo completo disponível, assim restando 14 artigos.

RESULTADOS

Após análise e categorização, os artigos foram organizados de forma a responder à seguinte indagação: a utilização de sulfato de magnésio antenatal, em gestantes com alto risco de parto pré-termo, pode apresentar efeito neuroprotetor para o recém-nascido?

Análise da amostra obtida

A **Tabela 1** mostra os 14 artigos que constituíram a amostra utilizada nesta análise, com detalhamento dos autores e ano de publicação, objetivo do trabalho, e periódico fonte. Houve, no retorno da busca realizada, um estudo qualitativo (7,1%), 2 revisões sistemáticas de literatura (14,2%), 2 metanálises (14,2%), 3 ensaios clínicos randomizados (21,4%), 3 trabalhos de coorte (21,4%) e 3 estudos de caso-controle (21,4%).

É possível perceber que grande parte dos artigos são estudos com alto nível de evidência científica, constando nessa amostra 2 metanálises e 3 ensaios clínicos randomizados, representando 35,71% do total. É possível observar também a escassa produção em língua portuguesa a respeito do tema.

DISCUSSÃO

A prematuridade está associada à várias complicações neurológicas como: paralisia cerebral (PC), hemorragia intraventricular (HIV) e leucomalacia periventricular (LP). A literatura atual mostra evidências de que o MgSO₄ está associado a um efeito protetor em relação à PC, porém o mesmo efeito em relação a outras complicações neurológicas como HIV e LP possui uma maior discordância entre os estudos.^{9,10,11,12,13}

Crowther *et al*,⁹ em metanálise de cinco ensaios clínicos randomizados controlados, estudou a relação dos benefícios do sulfato de magnésio antenatal, avaliando mortalidade e desenvolvimento de paralisia cerebral (leve, moderada e grave). Foi verificado um efeito protetor tanto para mortalidade quanto para PC, com um risco relativo de 0,63 (IC 95% 0,44-0,9), além de um número necessário para tratar de 42, porém o mesmo efeito não foi encontrado para redução de casos de hemorragia intraventricular. Entretanto, Horton *et al*,¹³ em ensaio clínico randomizado com gestantes com rotura prematura de membranas ovulares pré-termo < 32 semanas, encontrou uma redução dos casos de hemorragia intraventricular nas pacientes do grupo exposto ao MgSO₄. O autor sugere que isso possa ter ocorrido devido a dose utilizada no estudo que foi de 6g em bólus, seguido de infusão de 2g por hora por 12h.

O conhecimento a respeito da dose mínima eficaz a ser administrada, assim como se há uma relação dose-resposta é um aspecto importante e presente em vários dos estudos. Isso se deve ao fato dos possíveis efeitos colaterais que podem advir do uso do MgSO₄. A utilização para a prevenção de convulsões em gestantes com doença hipertensiva específica da gravidez levou

a descrição de diversos esquemas de administração. Porém, muito se questiona se esses esquemas usados na prevenção de convulsões poderiam ser utilizados com intuito de neuroproteção no recém-nascido pré-termo (RNPT). Percebe-se que uma padronização da dose é algo ainda muito debatido. ^{9,14, 15, 16}

Ohhashi *et al* realizou estudo de coorte onde dividiu as pacientes em três grupos: um que não receberia MgSO₄, outro que receberia uma dose total de 50mg (o qual denominou baixa dose) e outro recebendo mais de 50mg (denominado de alta dose). ¹⁵ O autor concluiu que no grupo de alta dose com RNPT entre 24 e 32 semanas houve um aumento significativo da mortalidade, *odds ratio* de 1,85 (IC 95% 1,17-2,94). Porém no grupo de baixa dose em pacientes com idade gestacional entre 28 e 32 semanas houve uma relação significativa com redução de lesão cerebral, *odds ratio* de 0,4 (IC 95% 0,17-0,98).

Em sua metanálise Crowther *et al* analisaram ensaios clínicos randomizados com diferentes protocolos de administração de MgSO₄. ⁹ Esses protocolos variaram da seguinte forma: 4g intravenoso em bólus em 20 minutos seguido de 1g por hora; 4g intravenoso em 10-15 minutos seguido de 1g por hora; 6g intravenoso em 20-30 minutos seguido por 2-3g por hora; 4g em bólus, apenas. Em sua análise os autores não encontraram uma diferença significativa entre as doses, concluindo ser mais prudente o uso das menores doses efetivas, 4g em bólus seguido ou não de 1g por hora.

Segundo Turitz *et al*, a administração de MgSO₄ mais próximo do momento do parto (< 12h) está relacionada com redução do risco de desenvolver PC comparado com uma exposição mais tardia. ¹⁷ O ponto de corte de 12 horas

foi escolhido devido ao fato de que a maioria dos protocolos de administração de MgSO₄ tem esse valor como período máximo de tratamento.

Foram realizados estudos em diversas faixas de idade gestacional, alguns chegando até 37 semanas. Os estudos mostram efeito neuroprotetor para um grande intervalo de idades gestacionais de RNPT. Alguns estudos mostram que quanto menor a idade gestacional maior seria esse efeito. Ainda se argumenta que idades gestacionais maiores levariam a um maior risco de uso excessivo de MgSO₄, devido a possíveis ameaças de trabalho de parto prematuro repetidas. Levando isso em consideração, as orientações mais aceitas são que se use o MgSO₄ em gestantes com idades gestacional menor que 32 semanas, visando um equilíbrio na utilização adequada.^{12,18,19}

A respeito da investigação dos mecanismos pelos quais o MgSO₄ proporcionaria um efeito neuroprotetor, Jacqemyn *et al*,¹⁸ propõem um mecanismo de *downregulation* dos impulsos cerebrais excitatórios, especificamente dos receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) no sistema nervoso central, que permitem que o glutamato leve a um menor influxo de cálcio para o neurônio e a uma menor atividade elétrica cerebral e formação de potenciais de ação. Nos casos de isquemia cerebral percebe-se um aumento do influxo de cálcio intraneuronal, especialmente pelos canais do tipo-L e tipo-M regulados pelos receptores NMDA.

Gano *et al*,¹¹ após análise retrospectiva de Ressonâncias Nucleares Magnéticas (RNM) de crânio em RNPT < 34 semanas, evidenciou uma relação entre MgSO₄ e uma redução na formação de hemorragia cerebelar, sugerindo que esse seria um importante mecanismo de proteção contra a PC.

A administração de $MgSO_4$ pode estar associada à vários tipos de efeitos colaterais, tanto para gestante quanto para o feto. Dentre estes efeitos adversos têm-se: *flushing*, palpitação, náuseas e vômitos, cefaleia, hipotensão, depressão respiratória, hiporreflexia, lesão renal aguda, arritmias cardíacas. Porém, o uso de $MgSO_4$ não se associou à maior mortalidade neonatal, necessidade de reanimação neonatal, persistência de canal arterial, alteração nos valores do Apgar, pH de cordão umbilical e sepse neonatal. ^{18,20,21,22}

Horton *et al*, ¹³ concluíram que o sulfato de magnésio não aumenta o período de latência em gestantes com rotura prematura de membranas ovulares com idade gestacional entre 24 e 32 semanas. Um aumento no período de latência aumentaria o risco de infecção materno-fetal, o que limitaria o uso do sulfato de magnésio nesses casos.

Portanto percebe-se que a utilização de sulfato de magnésio em gestantes em trabalho de parto prematuro demonstrou efeito neuroprotetor nos recém-nascidos. Porém, a literatura ainda carece de mais estudos a respeito dos mecanismos fisiológicos envolvidos nessa neuroproteção e sobre a dose de $MgSO_4$ ótima que deve ser administrada.

REFERÊNCIAS

- 1- Zugaib M, Francisco RPV. Zugaib obstetrícia. 3 ed. Barueri, SP: Manole; 2016.
- 2- Winck AD, Heinzmann-Filho JP, Oliveira SG, Stein RT. Influência da prematuridade e do baixo peso ao nascimento sobre a função pulmonar na idade escolar: uma revisão de literatura. *Ciência & Saúde*. 2015; 8(2): 67-71.
- 3- Guimarães EAA, Vieira CS, Nunes FDD, Januário GC, Oliveira VC, Tibúrcio JD. Prevalência e fatores associados à prematuridade em Divinópolis, Minas Gerais, 2008-2011: análise do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2017; 26(1): 91-98.
- 4- Manacero SA. Prematuridade, muito baixo peso ao nascer e características do sono na primeira infância: correlação com desenvolvimento motor. Porto Alegre. Tese [Doutorado em Saúde da Criança] - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2017.
- 5- Alexandre JD, Monteiro L, Branco I, Franco C. A prematuridade na perspectiva de mães primíparas e múltiparas. Análise do seu estado psicoemocional, autoestima e bonding. *Análise Psicológica*. 2016; 33(3): 265-277.
- 6- Dias, TRZ. Corticoterapia e tocólise em situações de prematuridade espontânea. Campinas. Tese [Doutorado em Ciências da Saúde] - Universidade Estadual de Campinas; 2017.
- 7- Gomes IF, Oliveira JA, Lopes MR, Galdino MFG, Gesteira ECR, Braga PP. Vivências de famílias no cuidado à criança com complicações da prematuridade. *Cienc Cuid Saude*. 2016; 15(4): 630-638.
- 8- Pinheiro ACB, Santos ALT, Campos AN, Duarte LM, Oliveira MBG, Silva SAB *et al*. Efeito neuroprotetor do sulfato de magnésio em recém-nascidos abaixo de 32 semanas admitidos em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. *Rev Med Minas Gerais* 2018; 28(Supl 4): S63-S71.
- 9- Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, Askie L, Duley L, Pryde PG *et al*. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2017; 14(10): e1002398.
- 10- Zeng X, Xue Y, Tian Q, Sun R, An R. Effects and Safety of Magnesium Sulfate on Neuroprotection: A Meta-analysis Based on PRISMA Guidelines. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(1): e2451.
- 11- Gano D, Ho ML, Partridge JC, Glass HC, Xu D, Barkovich AJ *et al*. Antenatal Exposure to Magnesium Sulfate Is Associated with Reduced Cerebellar Hemorrhage in Preterm Newborns. *J Pediatr*. 2016; 178: 68-74.
12. Davis AS, Berger VK, Chock VY. Perinatal Neuroprotection for Extremely Preterm Infants. *Am J Perinatol*. 2016; 33(3):290-6.

13. Horton AL, Lai Y, Rouse DJ, Spong CY, Leveno KJ, Varner MW, *et al.* Effect of magnesium sulfate administration for neuroprotection on latency in women with preterm premature rupture of membranes. *Am J Perinatol.* 2015; 32(4): 387-92.
14. Morag I, Yakubovich D, Stern O, Siman-Tov M, Schushan-Eisen I, Strauss T, *et al.* Short-term morbidities and neurodevelopmental outcomes in preterm infants exposed to magnesium sulfate treatment. *J Paediatr Child Health.* 2016; 52(4):397-401.
15. Ohhashi M, Yoshitomi T, Sumiyoshi K, Kawagoe Y, Satoh S, Sameshima H, *et al.* Magnesium sulfate and perinatal mortality and morbidity in very-low-birthweight infants born between 24 and 32 weeks of gestation in Japan. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 201:140-5.
16. Hirtz DG, Weiner SJ, Bulas D, DiPietro M, Seibert J, Rouse DJ. Antenatal Magnesium and Cerebral Palsy in Preterm Infants. *J Pediatr.* 2015;167(4):834-839.e3.
17. Turitz AL, Too GT, Gyamfi-bannerman. Proximity of magnesium exposure to delivery and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215(4):508.e1.
18. Jacquemyn Y, Zecic A, Van Laere D, Roelens K. The use of intravenous magnesium in non-preeclamptic pregnant women: fetal/neonatal neuroprotection. *Arch Gynecol Obstet.* 2015; 291(5):969-75.
19. Bain E, Bubner T, Ashwood P, Van Ryswyk E, Simmonds L, Reid S, *et al.* Barriers and enablers to implementing antenatal magnesium sulfate for fetal neuroprotection guidelines: a study using the theoretical domains framework. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:176.
20. Lloreda-Garcia JM, Lorente-Nicolás A, Bermejo-Costa F, Martínez-Uriarte J, López-Pérez R. Necesidad de reanimación en prematuros menores de 32 semanas expuestos a sulfato de magnesio para neuroprotección fetal. *Rev Chil Pediatr.* 2016; 87(4):261-7.
21. Alonso LG, Prieto MP, Colmenero EG, Guisan AC, Albo MS, Fernandez-feijoo CD, *et al.* Terapia prenatal con sulfato de magnesio: evolución clínica de los recién nacidos pretérmino menores de 29 semanas y correlación con la magnesemia neonatal. *An Pediatr (Barc)* 2017; 86: 135-41.
22. Bouet PE, Brun S, Madar H, Baisson AL, Courtay V, Gascoin-Lachambre G, *et al.* Implementation of an antenatal magnesium sulfate protocol for fetal neuroprotection in preterm infants. *Sci Rep.* 2015 29;5:14732.

Tabela 1 – Artigos constituintes da amostra.

<i>Autor (Ano)</i>	<i>Objetivo</i>	<i>Periódico</i>
Crowther <i>et al</i> (2017)	Avaliar a eficácia da administração de sulfato de magnésio antenatal em recém-nascidos pré-termo.	Plos Medicine
Zeng <i>et al</i> (2016)	Avaliar a correlação entre MgSO ₄ e efeitos neuroprotetores, assim como efeitos adversos da administração, tanto fetais quanto maternos.	Medicine
Gano <i>et al</i> (2016)	Verificar a relação entre a exposição de MgSO ₄ e redução da hemorragia cerebral no recém-nascido pré-termo.	The Journal of Pediatrics
Turitz <i>et al</i> (2016)	Avaliar a relação entre o momento da última exposição ao MgSO ₄ com a redução de paralisia cerebral	American Journal of Obstetrics and Gynecology
Garcia <i>et al</i> (2016)	Estudar a evolução clínica inicial dos neonatos menores de 29 semanas que tenham recebido administração de sulfato de magnésio antenatal com indicação neuroprotetora e elucidar a associação entre a dose de sulfato de magnésio administrada à gestante e a concentração serica de magnésio no recém-nascido.	Anales de Pediatría
Lloreda-Garcia <i>et al</i> (2016)	Estudar a associação entre administração de sulfato de magnésio à gestante e necessidade de reanimação neonatal.	Revista Chilena de Pediatría
Davis <i>et al</i> (2016)	Descrever estratégias terapêuticas para reduzir para reduzir o risco de eventos adversos, tanto no período anteparto, na transição para a vida extrauterina e período pós-natal.	American Journal of Perinatology
Ohhashi <i>et al</i> (2015)	Investigar o efeito neuroprotetor do sulfato de magnésio e sua relação dose-resposta em prematuros.	European Journal of Gynecology & Obstetrics and Reproductive Biology

Tabela 1 – Artigos constituintes da amostra (continuação).

<i>Autor (Ano)</i>	<i>Objetivo</i>	<i>Periódico</i>
Morag <i>et al</i> (2015)	Investigar se a concentração sérica de magnésio em recém-nascidos prematuros expostos ao tratamento com sulfato de magnésio antenatal está relacionada a complicações precoces, bem como sua implicação no neurodesenvolvimento no primeiro ano de vida.	Journal of Paediatrics and Child Health
Bouet <i>et al</i> (2015)	Estudar a possibilidade de implementação de um protocolo para o uso de sulfato de magnésio em gestantes com risco iminente de parto prematuro antes de 33 semanas.	Scientific Reports
Hirtz <i>et al</i> (2015)	Avaliar se há efeito protetor do sulfato de magnésio em anormalidades à ultrassonografia de crânio que possam correlacionar-se com a redução vista nos casos de paralisia cerebral aos 2 anos de idade.	The Journal of Pediatrics
Bain <i>et al</i> (2015)	Avaliar o conhecimento e forma de uso dos <i>guidelines</i> a respeito da utilização de sulfato de magnésio para neuroproteção fetal pelos profissionais de saúde.	BMC Pregnancy & Childbirth
Jacquemyn & Roelens (2015)	Analisar os efeitos e efeitos colaterais do sulfato de magnésio intravenoso ofertado a mulheres que não sofrem de pré-eclâmpsia e promover uma possível explicação biológica para esses efeitos.	Archives of Gynecology and Obstetrics
Horton <i>et al</i> (2015)	Avaliar o efeito do sulfato de magnésio na neuroproteção e no aumento do período de latência em mulheres com rotura prematura de membranas ovulares com gestação entre 24 e 32 semanas	American Journal of Perinatology
N=14		

ANEXO A – Normas da Revista de Pesquisa em Saúde/*Journal of Health Research*

A Revista de Pesquisa em Saúde / *Journal of Health Research*, órgão oficial do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) é publicada quadrimestralmente, com o objetivo de promover e disseminar a produção de conhecimentos e a socialização de experiências acadêmicas na área de saúde, assim como possibilitar o intercâmbio científico com programas de Pós-Graduação e Instituições de pesquisas nacionais e internacionais.

Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções abaixo antes de submeterem seus artigos à Revista de Pesquisa em Saúde / *Journal of Health Research*:

- a. Os trabalhos deverão vir acompanhados de carta de apresentação assinada por seu(s) autor(es), autorizando publicação do artigo e transferindo os direitos autorais à Revista de Pesquisa em Saúde/ *Journal of Health Research*.
- b. Na seleção de artigos para publicação, avaliar-se-á o mérito científico do trabalho, sua adequação às normas e à política editorial adotada pela revista. Nos trabalhos de pesquisa envolvendo seres humanos deverá ser informado o nº do parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde o mesmo foi aprovado.
- c. Os manuscritos, submetidos com vistas à publicação na Revista de Pesquisa em Saúde/*Journal of Health Research*, são avaliados inicialmente pela secretaria quanto à adequação das normas. Em seguida, serão encaminhados no mínimo para 02 (dois) revisores (membro do Conselho Editorial ou consultor ad hoc) para avaliação e emissão de parecer fundamentado, os quais serão utilizados pelos editores para decidir sobre a aceitação, ou não, do mesmo. Em caso de divergência de opinião entre os avaliadores, o manuscrito será enviado a um terceiro relator para fundamentar a decisão final. Será assegurado o anonimato do(s) autor (es) nesse processo. O Conselho Editorial se reserva o direito de recusar o texto recebido e/ou sugerir modificações na estrutura e conteúdo a fim

de adequar aos padrões da revista. Os autores dos manuscritos não aceitos para publicação serão notificados por carta e/ou e-mail. Somente após aprovação final, os trabalhos serão encaminhados para publicação.

d. A Revista de Pesquisa em Saúde/ *Journal of Health Research* não remunera o(s) autor(es) que tenham seus artigos nela editados, porém lhes enviará 02 (dois) exemplares da edição onde seu(s) texto(s) for(em) publicado(s).

e. Não serão publicados artigos que atentem contra a ética profissional, que contenham termos ou idéias preconceituosas ou que expressem pontos de vista incompatíveis com a filosofia de trabalho do Conselho Editorial e da política da revista.

f. Os conceitos, opiniões e demais informações contidos nos textos, e publicados na Revista de Pesquisa em Saúde/ *Journal of Health Research*, são de inteira responsabilidade do(s) autor (es).

1. Categorias das seções

Para fins de publicação, a Revista de Pesquisa em Saúde / *Journal of Health Research*, publica nas seguintes seções: editorial, artigos originais, artigos de revisão e atualização, relatos de caso, relatos de experiência, comunicações breves e relatórios técnicos elaborados por profissionais da área da saúde e afins, redigidos em português ou inglês. Em cada número, se aceitará a submissão de, no máximo, dois manuscritos por autor.

1.1 Editorial: de responsabilidade do corpo editorial da revista, que poderá convidar autoridade para redigi-lo.

1.2 Artigos originais: devem relatar pesquisas originais que não tenham sido publicadas ou consideradas para publicação em outros periódicos. Produção resultante de pesquisa de natureza empírica, experimental, documental ou conceitual com resultados que agreguem valores ao campo científico e prático das diversas áreas da saúde. Deve conter na estrutura: resumo, abstract,

introdução, métodos, resultados, discussão e referências (máximo de 6.000 palavras e cinco ilustrações).

1.3 Artigos de Revisão e Atualização: destinados a apresentação de conhecimentos disponíveis baseados numa avaliação crítica, científica, sistemática e pertinente de um determinado tema (resumo estruturado de até 250 palavras, máximo de 5.000 palavras, cinco ilustrações), e não apenas revisão de literatura, e até três autores. Mesma formatação do artigo original.

1.4 Relatos de Casos: devem ser relatos breves de casos relevantes para divulgação científica com extensão máxima de 1.500 palavras, com máximo de 3 ilustrações (tabelas e figuras), até quinze referências. Colocar no corpo do manuscrito os tópicos: introdução, relato de caso, discussão e referências. Permitido-se máximo três autores.

1.5 Comunicações Breves: devem ser relatos sobre novos resultados, interessante dentro da área de abrangência da revista. Observação clínica original, ou descrição de inovações técnicas, apresentadas de maneira breve, não excedendo a 1.700 palavras. Não colocar no corpo do manuscrito os tópicos: introdução, métodos, resultados, discussão e conclusões. Máximo três ilustrações e até quinze referências.

1.6 Relato de Experiência: descrição de experiências acadêmicas, assistenciais e de extensão. A relevância de um relato de experiência está na pertinência e importância dos problemas que nele se expõem, assim como o nível de generalização na aplicação de procedimentos ou de resultados da intervenção em outras situações similares, ou seja, serve como uma colaboração à práxis metodológica. Formato de artigos originais.

1.7 Relatórios Técnicos: devem ser precisos e relatar os resultados e recomendações de uma reunião de experts. Será considerado no formato de um editorial.

2. Forma e Estilo

2.1 Os artigos devem ser concisos e redigidos em português ou Inglês. As abreviações devem ser limitadas aos termos mencionados repetitivamente, desde que não alterem o entendimento do texto, e devem ser definidas a partir da sua primeira utilização. Cada parte do artigo deve ser impressa em páginas separadas na seguinte ordem: 1) Página de Títulos; 2) Resumo e Descritores; 3) Abstract e Keywords; 4) Texto; 5) Referências; 6) Email, para a correspondência; 7) Ilustrações e legendas; 8) Tabelas; 9) Outras informações.

2.2 Os manuscritos devem ter as referências elaboradas de acordo com as orientações do International Committee of Medical Journal Editors Vancouver Group (www.icmje.org), e do International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: sample references (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

2.3 O manuscrito deve ser preparado usando software padrão de processamento de texto e deve ser impresso (fonte arial, tamanho 12) com espaço duplo em todo o texto, legendas para as figuras e referências, margens com pelo menos três cm. Abreviações devem ser usadas com moderação.

3. Organização dos manuscritos

3.1 Página de Título: página não numerada, contendo o título do artigo em português (digitada em caixa alta e em negrito com no máximo 15 palavras), inglês (somente em caixa alta). Nome completo dos autores digitados em espaço duplo na margem direita da página indicando em nota de rodapé a titulação do(s) autor (es) e instituição(es) de vínculo(s) e endereço para correspondência: nome do autor responsável e e-mail.

3.2 Resumo: deve conter no máximo 250 palavras, em caso de Artigo Original e Atualização, e 100 para Relatos de Casos, Comunicações Breves e Relato de Experiência. Devem ser estruturados, contendo introdução, objetivo(s), métodos, resultado(s) e conclusão (es).

3.3 As palavras-chave: e seus respectivos Keywords devem ser descritores existentes no DeCS-Bireme (<http://decs.bvs.br>).

3.4 Introdução: deve indicar o objetivo do trabalho e a hipótese formulada. Informações que situem o problema na literatura e suscitem o interesse do leitor podem ser mencionadas. Devem-se evitar extensas revisões bibliográficas, histórico, bases anatômicas e excesso de nomes de autores.

3.5 Ética: toda pesquisa que envolve seres humanos e animais deve ter aprovação prévia da Comissão de Ética em Pesquisa, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinki e as Normas Internacionais de Proteção aos Animais e a resolução nº 196/96 do Ministério da Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos. O artigo deve ser encaminhado juntamente com o parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

3.6 Métodos: o texto deve ser preciso, mas breve, evitando-se extensas descrições de procedimentos usuais. É necessário identificar precisamente todas as drogas, aparelhos, fios, substâncias químicas, métodos de dosagem, etc., mas não se deve utilizar nomes comerciais, nomes ou iniciais de pacientes, nem seus números de registro no Hospital. A descrição do método deve possibilitar a reprodução dos mesmos por outros autores. Técnicas-padrões precisam apenas ser citadas.

3.7 Resultados: devem ser apresentados em sequência lógica no texto, e exclusivamente neste item, de maneira concisa, fazendo, quando necessário, referências apropriadas a tabelas que sintetizem achados experimentais ou figuras que ilustrem pontos importantes. O relato da informação deve ser conciso e impessoal. Não fazer comentários nesta sessão, reservando-os para o capítulo Discussão.

3.8 Discussão: deve incluir os principais achados, a validade e o significado do trabalho, correlacionando-o com outras publicações sobre o assunto. Deve ser clara e sucinta evitando-se extensa revisão da literatura, bem como hipóteses e

generalizações sem suporte nos dados obtidos no trabalho. Neste item devem ser incluída(s) a(s) conclusão(es) do trabalho.

3.9 Referências: devem ser numeradas consecutivamente, na medida em que aparecem no texto. Listar todos os autores quando houver até seis. Para sete ou mais, listar os seis primeiros, seguido por "et al." Digitar a lista de referência com espaçamento duplo em folha separada. Citações no texto devem ser feitas pelo respectivo número das referências, acima da palavra correspondente, separado por vírgula (Ex.: inteligência 2, 3, 4). As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos (<http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine/>). Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no "Index medicus" (Consulte: <http://ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=journal&TabCmd=limits>).

Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

No caso de usar algum software de gerenciamento de referências bibliográficas (Ex. EndNote®), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

4. Fontes de financiamento

4.1 Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo.

4.2 Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país).

4.3 No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

5. Conflito de interesses

5.1 Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

6. Colaboradores

6.1 Devem ser especificadas quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.

6.2 Lembramos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do International Committee of Medical Journal Editors, que determina o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada. Essas três condições devem ser integralmente atendidas.

7. Agradecimentos

7.1 Possíveis menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios para serem co-autores.

8. Envio e submissão

Os artigos deverão ser encaminhados por meio do e-mail: revista@huufma.br ou por via deste Portal.

9. Exemplos de formas de referências:

9.1 Em Revista: Autor. Título do artigo. Título da Revista (itálico). Ano; volume (número): páginas. Jordan PH, Thonrby J. Twenty years after parietall cell vagotomyantrectomy for treatment of duodenal ulcer. Ann Surg, 1994; 220(3): 283-296.

9.2 Em Livro: Autor. Título (itálico). Edição. Local de Publicação: Editora; ano da publicação. Bogossian L. Choque séptico: recentes avanços de fisiopatologia e do tratamento. 2 ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 1992.

9.3 Em Capítulo de Livro: Autor do capítulo. Título do capítulo (Itálico). In: Autor do livro. Título do livro. Edição. Local de publicação: Editora; ano de publicação; páginas. Barroso FL, Souza JAG. Perfurações pépticas gástricas e duodenais. In Barroso FL, Vieira OM, editores. Abdome agudo não traumático: Novas propostas. 2. Ed. Rio de Janeiro: Robe; 1995. p. 201-220.

9.4 Em Monografia/Dissertação/Tese. Autor. Título (Itálico)[Dissertação]. Local (Estado): Universidade; Ano; Páginas. Chinelli A. Colecistectomia laparoscópica: estudo de 35 casos. [Dissertação]. Niterói (RJ):Universidade Federal Fluminense; 1992. 71 p.

9.5 Em Material eletrônico:

I. Artigo: Autor. Título do artigo. Título do periódico [Tipo de material] Ano Mês [capturado ano mês dia]; volume (número); [número de telas]. Disponível em: endereço eletrônico. Morse SS. Factors in the emergence of Infectious Diseases. Emerg I infectdiseases [serial online] 1995 Jan/mar [capturado 1996 jun5]; 2 (2): [24 telas] Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

II. Arquivo de Computador: Título [tipo de arquivo]. Versão. Local (Estado) Editora; ano. Descrição Física da mídia. Hemodynamics III: The ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2 Orlando (FL): ComputerezidEducational Systems; 1993.

III. Monografia em formato eletrônico: Título [tipo de material], Responsável. Editor. Edição. Versão. Local: Editora; ano: CDI, Clinicaldermatologyillustrated [monographon CD-ROM]. Reeves JTR, Mailbach H. CMEA MultimediaGroup, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1965. Notas: Todas as notas do título, dos autores ou do texto devem ser indicadas por algarismos arábicos, e ser impressas em páginas separadas, espaço simples.

IV. CD-Rom, DVD: Autor(es). Título[tipo do material]. Cidade de publicação: produtora; ano. Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM].Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

9.6 Em Anais de Congresso: Autor (es) do trabalho. Título do trabalho (itálico). Título do evento; data do evento; local e cidade do evento; editora; ano de publicação. Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editores. Genetic programming.EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

9.7 Em Artigo de Jornal: Autor do artigo. Título do artigo(itálico). Nome do jornal. Data; Seção: página (coluna). Tynan T. Medical improvements lower homicide rate: study sees drop in assault rate. The Washington Post. 2002 Aug12; Sect. A:2 (col. 4).

10 Tabelas

Devem ser numeradas com algarismos arábicos encabeçadas por suas legendas e explicações dos símbolos no rodapé e digitadas separadamente, uma por página. Cite as tabelas no texto em ordem numérica incluindo apenas dados necessários à compreensão de pontos importantes do texto. Os dados apresentados em tabelas não devem ser repetidos em gráficos. A montagem das tabelas deve seguir as Normas de Apresentação Tabular, estabelecidas pelo Conselho Nacional de Estatísticas (Rev. Bras. Est., 24: 42-60, 1963. As tabelas deverão ser elaboradas no programa Microsoft Word).

11 Ilustrações

São fotografias (boa resolução mínimo de 300 dpi, no formato TIFF), mapas e ilustrações (devem ser vetorizadas ou seja desenhada utilizando os softwares CorelDraw ou Illustrator em alta resolução, e suas dimensões não devem ter mais que 21,5x28,0cm) gráficos, desenhos, etc., que não devem ser escaneadas e de preferência em preto e branco, medindo 127mm x 178mm. As ilustrações, em branco e preto serão reproduzidas sem ônus para o(s) autor(es), mas lembramos que devido o seu alto custo para a Revista, devem ser limitadas a 5 (cinco) entre tabelas e figuras para artigos originais e 3(três) para relatos de casos, e utilizadas quando estritamente necessárias. Todas as figuras devem ser referidas no texto, sendo numeradas consecutivamente por algarismo arábico. Cada figura deve ser acompanhada de uma legenda que a torne inteligível sem referência ao texto.

Deve ser identificada no verso, por meio de uma etiqueta, com o nome do autor e numeração para orientação. Os desenhos e gráficos podem ser feitos em papel vegetal com tinta nanquim, sendo as letras desenhadas com normógrafo ou sob forma de letra "set" montadas, ou ainda, utilizando impressora jato de tinta ou laser, com boa qualidade, e nunca manuscritas.

Obs: Todas as notas do título, dos autores ou do texto devem ser indicadas por algarismos arábicos, e ser impressa em páginas separadas.