

CRESCIMENTO INTRAUTERINO E STATUS DE VITAMINA E DE RECÉM-NASCIDOS A TERMO E PRÉ-TERMO

Intrauterine growth and the vitamin E status of full-term and preterm newborns

Alyne Batista da Silva^{a,*} , Jeane Franco Pires Medeiros^a , Mayara Santa Rosa Lima^a , Amanda Michelly Braga da Mata^a , Eva Débora de Oliveira Andrade^a , Danielle Soares Bezerra^b , Mônica Maria Osório^c , Roberto Dimenstein^a , Karla Danielly da Silva Ribeiro^a 

RESUMO

Objetivo: Determinar a concentração de alfatocoferol em soro de cordão umbilical de recém-nascidos a termo e pré-termo, a fim de avaliar o estado nutricional de ambos os grupos com relação a essa vitamina e sua possível correlação sobre o crescimento intrauterino.

Métodos: Estudo observacional de caráter transversal realizado com 140 recém-nascidos, 64 pré-termo e 76 a termo, sem malformações, oriundos de mães saudáveis, não fumantes e com parto de concepto único. O crescimento intrauterino foi avaliado pelo índice peso por idade gestacional ao nascer, utilizando a Intergrowth-21st. Os níveis de alfatocoferol do soro do cordão umbilical foram analisados por cromatografia líquida de alta eficiência.

Resultados: A concentração média de alfatocoferol no soro do cordão umbilical para recém-nascidos pré-termo e a termo foi de, respectivamente, 263,3±129,5 e 247,0±147,6 µg/dL (p=0,494). Baixos níveis de vitamina E foram encontrados em 95,3% dos prematuros e em 92,1% dos neonatos a termo. No grupo pré-termo, 23% eram pequenos para a idade gestacional, enquanto no grupo a termo esse percentual foi de apenas 7% (p=0,017). Não houve correlação entre os níveis de alfatocoferol e o escore Z de peso para idade gestacional (p=0,951).

Conclusões: Não foi encontrada associação entre os níveis de alfatocoferol e a adequação do peso à idade gestacional ao nascer. A restrição do crescimento intrauterino foi mais frequente nos nascidos pré-termo, e a maioria dos recém-nascidos apresentou níveis baixos de vitamina E no momento do parto.

Palavras-chave: Alfa-Tocoferol; Recém-nascido prematuro; Estado nutricional; Cordão umbilical.

ABSTRACT

Objective: To determine the concentration of alpha-tocopherol in umbilical cord serum of full-term and preterm newborns, in order to assess the nutritional status of both groups in relation to the vitamin and its possible correlation with intrauterine growth.

Methods: A cross-sectional observational study conducted with 140 newborns, of which 64 were preterm and 76 were full-term. They did not have any malformations, they came from healthy mothers, who were nonsmokers, and delivered a single baby. Intrauterine growth was evaluated by weight-to-gestational age at birth, using Intergrowth-21st. The alpha-tocopherol levels of umbilical cord serum were analyzed by High Performance Liquid Chromatography.

Results: The mean concentration of alpha-tocopherol in umbilical cord serum for preterm and full-term infants was 263.3±129.5 and 247.0±147.6 µg/dL (p=0.494). In the preterm group, 23% were small for gestational age, whereas in the full-term group, this percentage was only 7% (p=0.017). Low levels of vitamin E were found in 95.3% of preterm infants and 92.1% of full-term infants. There was no correlation between alpha-tocopherol levels and weight to gestational age Z score (p=0.951).

Conclusions: No association was found between alpha-tocopherol levels and weight to gestational age at birth. Intrauterine growth restriction was more frequent in preterm infants and most infants had low levels of vitamin E at the time of delivery.

Keywords: Alpha-Tocopherol; Premature infants; Nutritional status; Umbilical cord.

*Autor correspondente. E-mail: alynebs@outlook.com (A.B. Silva).

^aUniversidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil.

^bUniversidade Federal do Rio Grande do Norte, Santa Cruz, RN, Brasil.

^cUniversidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

Recebido em 02 de outubro de 2017; aprovado em 11 de fevereiro de 2018; disponível on-line em 07 de maio de 2019.

INTRODUÇÃO

Os recém-nascidos são considerados grupo de risco para a deficiência da vitamina E, uma vez que a transferência transplacentária do alfatocoferol é limitada, podendo resultar em baixos níveis séricos e teciduais da vitamina ao nascer, principalmente em recém-nascidos prematuros.¹⁻⁴

Baixos níveis séricos do alfatocoferol estão associados ao desenvolvimento de edema, trombocitose e anemia hemolítica, resultando em degeneração espinocerebelar.⁵ Podem, ainda, resultar em cardiomiopatia, como consequência de uma provável degeneração muscular.⁶ Outra possível consequência dessa deficiência vitamínica é a restrição no crescimento intrauterino dos fetos. Essa hipótese estaria fundamentada no fato de que a vitamina E possui capacidade de aumentar a liberação das prostaglandinas I₂ e E₂,⁷ compostos vasodilatadores, o que possivelmente auxiliaria e melhoraria o fornecimento sanguíneo para o feto. Nessa perspectiva, baixos níveis de alfatocoferol poderiam, conseqüentemente, comprometer o fornecimento de nutrientes para o feto, interferindo no seu crescimento.⁸

A restrição do crescimento intrauterino (RCIU) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade neonatais, com possível repercussão na fase adulta, sobretudo quanto a doenças cardiovasculares.⁹ A RCIU é mais prevalente em países em desenvolvimento, ocorrendo em de 7 a 15% das gestações. No Brasil, a estimativa é que esse percentual esteja entre 10 e 15%.¹⁰ Além disso, relata-se que prematuros possuem cinco vezes mais chances de apresentar RCIU do que os nascidos a termo.⁹ Em 2015, a The Global Health Network lançou o Intergrowth-21st, que atualmente é a ferramenta mais indicada para avaliação do crescimento intrauterino, por trazer em sua formação curvas de crescimento atualizadas para recém-nascidos pré-termo e a termo.^{11,12}

Entretanto, apesar do possível papel do alfatocoferol de auxiliar o desenvolvimento intrauterino dos fetos, ainda são escassos os trabalhos que avaliaram essa relação, considerando peso e idade gestacional ao nascer. Há relatos que recém-nascidos a termo com peso adequado para a idade gestacional (AIG) apresentam níveis de alfatocoferol maiores que os neonatos pequenos ou grandes para a idade gestacional.^{10,13} Em relação ao pré-termo, essa diferença não foi identificada.¹³ Quando considerado apenas o peso ao nascer, observa-se que, quanto maior o peso, maiores são os níveis de alfatocoferol no cordão umbilical.^{4,14,15}

Assim, considerando que os recém-nascidos prematuros representam um grupo de risco para o nascimento com baixos níveis séricos de alfatocoferol e para a RCIU, este estudo teve como objetivo determinar a concentração de alfatocoferol no soro do cordão umbilical de recém-nascidos a termo e a pré-termo, a fim de avaliar o estado nutricional de ambos os grupos com relação a essa vitamina e a possível correlação dela com o desenvolvimento intrauterino.

MÉTODO

O estudo abrangeu 140 recém-nascidos, sendo 64 pré-termo (<37 semanas) e 76 a termo (≥37 semanas), atendidos em duas maternidades públicas do Rio Grande do Norte: Hospital Universitário Ana Bezerra, situado no município de Santa Cruz, e Maternidade Escola Januário Cicco, localizada em Natal, de 2013 a 2015. Os critérios de inclusão foram mães saudáveis (sem diagnóstico clínico de doenças), não fumantes, com parto de conceito único e sem malformações.

O estudo foi do tipo observacional de caráter transversal por conveniência. O peso ao nascer, o comprimento ao nascer e a idade gestacional ao nascer foram consultados nos prontuários dos pacientes. Para complementar a pesquisa e caracterizar a população, coletaram-se, por meio de formulários, dados acerca da idade materna, da renda familiar, do tipo de parto e da paridade.

Foram colhidos 5 mL de sangue do cordão umbilical no momento do parto pela equipe de enfermagem das maternidades, em tubos secos de plástico de polietileno envoltos em papel laminado, para proteção contra luminosidade, e transportado sob refrigeração até o laboratório. No laboratório, o sangue foi centrifugado por 10 minutos (500 xg) para separação do soro, que foi acondicionado sob congelamento até o momento de determinação dos níveis de alfatocoferol.

Para a extração do alfatocoferol sérico, foi utilizado o método proposto por Ortega et al. adaptado.¹⁶ Na alíquota de soro, foi adicionado álcool etílico 95% na proporção de 1:1, agitando-o por 1 minuto para precipitação das proteínas. Posteriormente, foram adicionados 2 mL de hexano para extração da fração lipídica, agitando-a por mais 1 minuto e centrifugando-a por 10 minutos (500 xg). O sobrenadante (~2 mL) foi transferido para um novo tubo, e a operação, repetida por mais duas vezes até resultar em ~6 mL de extrato. O extrato total foi evaporado em banho-maria a 37°C e rediluído em etanol absoluto, para aplicação de 20 µL em cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

A fase móvel utilizada na CLAE foi o metanol a 100% com fluxo de 1 mL/min. O alfatocoferol foi monitorado no comprimento de onda de 292 nm. A análise ocorreu em cromatógrafo LC-20 AT Shimadzu, acoplado a detector SPD-20A Shimadzu UV-VIS e coluna C18 LiChrospher® 100 RP-18 (5 µm) (Merck, Darmstadt, Alemanha). Para o processamento de dados, foi utilizado o *software* LCsolution® (Shimadzu Corporation, Quioto, Japão).

A identificação e a quantificação do alfatocoferol nas amostras ocorreram por comparação do tempo de retenção e da área do pico obtido mediante a aplicação prévia do padrão de alfatocoferol. A concentração do padrão foi

confirmada pelo coeficiente de extinção específico para alfatocofeol ($\epsilon 1\%$, $1\text{ cm}=75,8\text{ a }292\text{ nm}$) em etanol absoluto.¹⁷ Os dados foram expressos em frequências pontuais e relativas e o alfatocofeol em $\mu\text{g/dL}$ com média e desvio padrão. Níveis de alfatocofeol abaixo de $500\text{ }\mu\text{g/dL}$ foram considerados baixos.¹⁸

A avaliação do crescimento intrauterino foi realizada pelos índices antropométricos peso ao nascer e comprimento ao nascer por idade gestacional, utilizando as novas curvas de crescimento do Intergrowth-21.¹⁹ Os dados de peso, comprimento e idade gestacional ao nascer foram inseridos no *software* do Intergrowth-21st (<http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/en/ManualEntry>) para o cálculo do percentil e escore Z. Os recém-nascidos foram classificados como pequenos para idade gestacional (PIG) quando percentil foi <10 , AIG quando percentil foi de $10\text{ a }90$, e grandes para a idade gestacional (GIG) quando percentil >90 .^{11,12}

Verificou-se a normalidade das variáveis contínuas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. A correlação de Pearson foi utilizada para constatar a correlação entre os níveis de alfatocofeol e os escore Z de peso para a idade gestacional, uma vez que os dados apresentaram distribuição normal. O teste do qui-quadrado foi utilizado para averiguar as diferenças nas variáveis categóricas entre os grupos pré-termo e termo, e o teste *t* de Student, para avaliar as diferenças médias do alfatocofeol e da idade materna entre os grupos. Os dados foram analisados no *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 7.0 (IBM, São Paulo, Brasil). Todas as diferenças foram consideradas significativas quando $p<0,05$.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (CAAE 07416912.8.0000.5537), e todas as puérperas assinaram voluntariamente o termo de consentimento livre e esclarecido antes de iniciar as coletas.

RESULTADOS

Participaram da pesquisa 140 recém-nascidos, sendo 64 pré-termo e 76 a termo. O peso e o comprimento ao nascer foram diferentes entre os grupos, e houve restrição de crescimento intrauterino em 23% ($n=15$) dos nascidos pré-termo e em 7% ($n=5$) dos termos ($p=0,017$) (Tabela 1).

Não houve diferença significativa nos níveis do alfatocofeol no cordão umbilical entre os grupos pré-termo e a termo ($p=0,493$) (Figura 1). A maioria dos nascidos pré-termo (95,3%; $n=61$) e termo (92,1%; $n=70$) apresentou baixo *status* de vitamina E ($<500\text{ }\mu\text{g/dL}$).

Não houve correlação entre os níveis de alfatocofeol e o escore Z do peso por idade gestacional ao nascer ($r=0,005$; $p=0,951$). Considerando os grupos PIG, AIG e GIG, os níveis

médios de alfatocofeol encontrados foram, respectivamente, 243,4, 258,0 e 239,1 $\mu\text{g/dL}$.

A caracterização da população demonstrou que quase metade dos recém-nascidos prematuros (44%) ($n=28$) possuía baixa renda ($<0,5$ salário mínimo *per capita*), enquanto no grupo a termo esse resultado foi encontrado em apenas 8% ($n=6$; $p<0,001$) (Tabela 2). No grupo termo, houve mais casos de puérperas

Tabela 1 Características de neonatos nascidos pré-termo e termo incluídos no estudo.

	Pré-termo, n (%)	Termo, n (%)	p-valor
Idade gestacional (semanas)	33,9 \pm 2,5	39,5 \pm 1,4	<0,001 ^a
Peso ao nascer (g)	2088 \pm 624	3281 \pm 412	<0,001 ^a
Comprimento ao nascer (cm)	43,8 \pm 4,5	48,9 \pm 1,8	<0,001 ^a
Sexo masculino, n (%)	37 (58)	34 (45)	0,123 ^b
Peso/IG (escore Z)	-0,38 \pm 1,15	0,06 \pm 0,94	0,013 ^a
Comprimento/IG (escore Z)	-0,53 \pm 1,70	-0,20 \pm 1,19	0,199 ^a
Crescimento intrauterino			
PIG, n (%)	15 (23)	5 (7)	0,017 ^b
AIG, n (%)	45 (70)	64 (84)	
GIG, n (%)	4 (6)	7 (9)	

^aTeste *t* de Student; ^bteste do qui-quadrado; IG: idade gestacional; PIG: pequeno para a idade gestacional; AIG: adequado para a idade gestacional; GIG: grande para a idade gestacional.

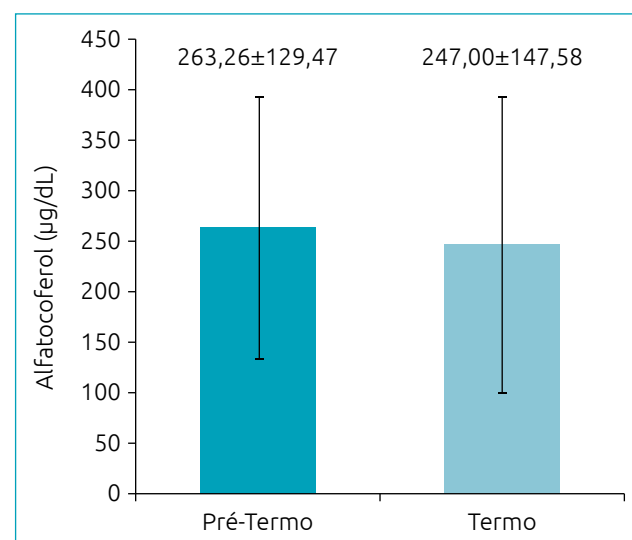


Figura 1 Concentração de alfatocofeol no cordão umbilical de recém-nascidos pré-termo e a termo incluídas no estudo ($p=0,493$, teste *t* de Student).

múltiplas (55%; n=42; p=0,031) e com parto normal (87%; n=66; p<0,001) do que no grupo pré-termo (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Os recém-nascidos pré-termo apresentaram maior frequência de neonatos PIG, comparados aos nascidos a termo e similar ao encontrado na literatura, em que a maioria dos recém-nascidos PIG é prematura.²⁰ Segundo o Instituto de Medicina dos Estados Unidos, é no segundo e no terceiro trimestre que acontece o maior ganho de peso da gestação. Nesse período, as gestantes ganham, em média, 420 g por semana e os fetos adquirem cerca de 80% de todo o seu peso.²¹

Assim, quando a criança nasce prematura, deixa de ganhar parte do peso que receberia no terceiro trimestre, fator que a torna menor em relação aos recém-nascidos a termo.²¹ No entanto, o que preocupa nessa situação não é somente o fato de os prematuros nascerem menores, mas de apresentarem mais vulnerabilidade para o nascimento de baixo peso e aos riscos que essa condição oferece.

Um estudo realizado no Nepal com mais de 25 mil mulheres concluiu que existe risco de óbito 12 vezes maior para os recém-nascidos prematuros. Quando considerados prematuros PIG, o risco aumentou para 16 vezes.²² Além do risco de morte, recém-nascidos com RCIU podem apresentar em curto prazo: doença pulmonar crônica, Apgar baixo, necessidade de

suporte respiratório, necessidade de terapia intensiva neonatal, lesão cerebral com consequências em longo prazo e retinopatia da prematuridade.²³

Recém-nascidos PIG podem apresentar também concentrações menores de alfatocoférol no soro do cordão umbilical. Um estudo desenvolvido na Argélia identificou que recém-nascidos a termo AIG apresentaram concentrações de alfatocoférol no cordão umbilical (528,5 µg/dL) maiores do que os PIG (201,7 µg/d).¹⁰ Outra investigação mostrou resultados semelhantes: as concentrações de alfatocoférol sérico no neonato PIG e GIG para a idade gestacional foram inferiores às encontradas nos AIG.¹³ Outros autores identificaram que, quanto maior o peso ao nascer, maiores são as concentrações de alfatocoférol no cordão umbilical, independentemente da idade gestacional ao nascer,^{3,15} demonstrando uma possível relação entre crescimento e nível de vitamina E.

Entretanto, em estudo que observou nascidos a termo separadamente dos pré-termo, houve diferenças estatísticas no nível de alfatocoférol entre neonatos a termo AIG e PIG, mas não entre prematuros PIG e GIG,¹⁴ muito provavelmente porque a condição de prematuro já os torna um grupo vulnerável ao nascimento com baixos níveis séricos do alfatocoférol.¹⁻⁴

Contudo, no presente estudo, os níveis séricos de alfatocoférol no cordão umbilical foram semelhantes entre os recém-nascidos. Em relação aos nascidos pré-termo, tais valores estão de acordo com os encontrados na literatura (entre 224,8 e 330,0 µg/dL),^{2-4,24} enquanto nos nascidos a termo a concentração de alfatocoférol se mostrou semelhante à encontrada em alguns estudos^{24,25} e divergente de outros,^{3,4} talvez pelo fato de os diferentes estudos contarem com populações de nacionalidades distintas. As pesquisas realizadas com populações do Egito e da Índia apresentaram médias de alfatocoférol sérico superiores ao ponto de corte indicado como satisfatório,^{3,4,18} porém o baixo número amostral, que foi uma limitação no presente estudo, pode também ter contribuído para dissimular possíveis diferenças no alfatocoférol sérico entre os grupos, bem como o fato de o estudo ter sido desenvolvido com apenas uma população: a residente no estado do Rio Grande do Norte, Brasil.

Entre os recém-nascidos, apenas nove (6,4%) apresentaram níveis satisfatórios da vitamina. Destes, três (2,1%) eram prematuros. A maioria dos autores relata percentuais elevados de neonatos com baixos níveis de alfatocoférol ao nascer. Um estudo que adotou 500 µg/dL como ponto de corte encontrou baixos níveis da vitamina em 77,4% dos prematuros.²⁶ Outro, realizado na Tunísia, mostrou que 55,5% dos recém-nascidos a termo e 71,3% dos prematuros estavam abaixo do ponto de corte do alfatocoférol sérico, de 301,7 µg/dL.²⁷ É interessante observar que, apesar de o prematuro ser um grupo de risco para carências nutricionais, os níveis de alfatocoférol não foram divergentes dos nascidos a termo, resultado que discorda do relatado por

Tabela 2 Características gerais de puérperas incluídas no estudo.

	Pré-termo, n (%)	Termo, n (%)	p-valor
Idade materna (anos)	25±7	24±5	0,330 ^b
Renda familiar ^a			
Baixa renda, n (%)	28 (44)	6 (8)	<0,001 ^c
Satisfatória, n (%)	36 (56)	70 (92)	
Tipo de parto			
Vaginal, n (%)	35 (55)	66 (87)	<0,001 ^c
Cesáreo, n (%)	27 (42)	10 (13)	
Sem informações, n (%)	2 (3)	0(0)	
Número de partos anteriores			
Primípara, n (%)	37 (58)	32 (42)	0,031 ^c
Múltipla, n (%)	22 (34)	42 (55)	
Sem informações, n (%)	5 (8)	2 (3)	

^aBaixa renda quando renda familiar <0,5 salário mínimo *per capita*; ^bteste *t* de Student; ^cteste do qui-quadrado.

outros autores que identificaram concentrações séricas menores de alfatocofeol nos prematuros, quando comparados aos nascidos a termo.²⁸

Baixos níveis séricos de alfatocofeol em recém-nascidos são um fator preocupante, uma vez que foram associados ao desenvolvimento de edema, trombocitose, anemia hemolítica e degeneração muscular, comprometendo o sistema nervoso e o miocárdio.^{5,6} Essa condição ressalta a importância do monitoramento dos níveis séricos da vitamina E, com consequente combate ao déficit nutricional da vitamina principalmente durante a infância. A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera que os programas de suplementação materno infantil (vitamina A, ferro e ácido fólico) atualmente implantados no Brasil apresentam bom custo-benefício, por serem intervenções de relativo baixo custo.^{29,30} Assim, realizar intervenções com o objetivo de prevenir as condições associadas à deficiência de vitamina E poderia também baratear os gastos com saúde pública, já que prevenir custa menos que tratar as enfermidades.

Apesar do suposto papel do alfatocofeol sérico na melhora do desenvolvimento fetal por meio do aumento na oferta sanguínea e, conseqüentemente, de nutrientes para o feto durante a gestação,^{7,8} hoje em dia não existe consenso sobre a relação entre o nível de alfatocofeol do cordão umbilical e o crescimento intrauterino. Neste estudo, não foi encontrada associação entre os níveis de alfatocofeol no sangue do cordão umbilical e o crescimento intrauterino, entretanto os baixos níveis de alfatocofeol achados em ambos os grupos podem ter limitado os resultados.

É válido ressaltar que, neste estudo, a renda familiar, a paridade e o tipo de parto mostraram diferenças estatísticas entre os grupos. Apenas 8% (n=6) dos núcleos familiares das crianças a termo apresentaram baixa renda, contra 44% (n=28) dos casos no grupo pré-termo. A baixa renda familiar pode levar a acesso deficiente a medicamentos e cuidados médicos, condições de moradia insatisfatórias, contexto familiar estressante, entre outros — fatores que podem contribuir para o nascimento prematuro.³¹ Observa-se ainda maior proporção de mulheres

primíparas e com parto cesáreo no grupo pré-termo (Tabela 2). Achados semelhantes foram vistos na literatura, em que primíparas apresentaram maiores chances de parto prematuro e com baixo peso.³¹ Quanto ao parto cesáreo, estes estão mais presentes em nascimentos prematuros por conta do maior risco de mortalidade e das condições clínicas que geralmente possuem indicação para esse tipo de cirurgia, como no caso de idades extremas.³²

Assim, por causa das implicações da restrição de crescimento e da deficiência de vitamina E nos recém-nascidos, é essencial estudar os fatores que podem estar colaborando para essas condições e como é a evolução do estado nutricional dessas crianças no período pós-parto, principalmente quando oriundas de gestantes com perfil clínico e socioeconômico mais vulnerável. Baixos níveis de alfatocofeol sérico, se persistentes, podem levar à deficiência de vitamina E, trazendo sérias repercussões à saúde da criança, incluindo alterações no desenvolvimento cognitivo em longo prazo.³³ Tais resultados servem de alerta para o incentivo ao monitoramento e acompanhamento do estado nutricional em vitamina E no seguimento da lactação.

Conclui-se que os nascidos pré-termo apresentaram maiores proporções de RCIU e que, independentemente da idade gestacional, mais de 92% dos avaliados tinham baixo nível de vitamina E ao nascer, não sendo encontradas diferenças entre termo e pré-termo, nem correlação entre o crescimento intrauterino e os níveis de alfatocofeol.

AGRADECIMENTOS

À Maternidade Escola Januário Cicco e ao Hospital Universitário Ana Bezerra.

Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Debier C, Larondelle Y. Vitamins A and E: metabolism, roles and transfer to offspring. *Br J Nutr.* 2005;93:153-74.
2. Bell EF, Hansen NI, Brion LP, Ehrenkranz RA, Kennedy KA, Walsh MC, et al. Serum tocopherol levels in very preterm infants after a single dose of vitamin E at birth. *Pediatrics.* 2013;132:e1626-33.
3. Negi R, Pande D, Kumar A, Khanna RS, Khanna HD. Evaluation of biomarkers of oxidative stress and antioxidant capacity in the cord blood of preterm low birth weight neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:1338-41.
4. Abdel Ghany EA, Alsharany W, Ali AA, Youness ER, Hussein JS. Anti-oxidant profiles and markers of oxidative stress in preterm neonates. *Paediatr Int Child Health.* 2016;36:134-40.
5. Brion LP, Bell EF, Raghuvier TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;4:CD003665.
6. Di Donato I, Bianchi S, Federico A. Ataxia with vitamin E deficiency: update of molecular diagnosis. *Neurol Sci.* 2010;31:511-5.

7. Wu D, Liu L, Meydani M, Meydani SN. Vitamin E increases production of vasodilator prostanoids in human aortic endothelial cells through opposing effects on cyclooxygenase-2 and phospholipase A2. *J Nutr.* 2005;135:1847-53.
8. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. Washington (DC): National Academy Press; 2000.
9. Abdulkader ZM, Ur Rahman S, Nimeri N. The incidence of low birth weight and intrauterine growth restriction in relationship to maternal ethnicity and gestational age at birth - A PEARL study analysis from the State of Qatar. *Qatar Med J.* 2012;2012:32-7.
10. Saker M, Soulimane Mokhtari N, Merzouk SA, Merzouk H, Belarbi B, Narce M. Oxidant and antioxidant status in mothers and their newborns according to birthweight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;141:95-9.
11. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet.* 2014;384:857-68.
12. Villar J, Giuliani F, Fenton TR, Ohuma EO, Cheikh IL, Kennedy SH. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. *Lancet.* 2016;387:844-45.
13. Lee YS, Chou YH. Antioxidant Profiles in Full Term and Preterm Neonates. *Chang Gung Med J.* 2005;28:846-51.
14. Scholl TO, Chen X, Sims M, Stein TP. Vitamin E: maternal concentrations are associated with fetal growth. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:1442-8.
15. Kumar A, Ranjan R, Basu S, Khanna HD, Bhargava V. Antioxidant levels in cord blood of low birth weight newborns. *Indian Pediatr.* 2008;45:583-5.
16. Ortega RM, López-Sobaler AM, Martínez RM, Andrés P, Quintas ME. Influence of smoking on vitamin E status during the third trimester of pregnancy and on breast-milk tocopherol concentrations in Spanish women. *Am J Clin Nutr.* 1998;68:662-7.
17. Nierenberg DW, Nann SL. A method for determining concentrations of retinol, tocopherol, and five carotenoids in human plasma and tissue samples. *Am J Clin Nutr.* 1992;56:417-26.
18. Traber MG. Vitamin E inadequacy in humans: causes and consequences. *Adv Nutr.* 2014;5:503-14.
19. Intergrowth21.tghn.org [homepage on the Internet]. Intergrowth-21st [cited 2018 Feb 04]. Available from: <https://intergrowth21.tghn.org/>
20. Franciotti DL, Mayer GN, Cancelier ACL. Fatores de risco para baixo peso ao nascer: um estudo de caso-controle. *Arq Catarin Med.* 2010;39(3):63-9.
21. Institute of Medicine, National Research Council, Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines, Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington (DC): National Academies Press; 2009.
22. Ashish KC, Wrammert J, Nelin V, Ewald U, Clark R, Målqvist M. Level of mortality risk for babies born preterm or with a small weight for gestation in a tertiary hospital of Nepal. *BMC Public Health.* 2015;15:877.
23. Cosmi E, Fanelli T, Visentin S, Trevisanuto D, Zanardo V. Consequences in infants that were intrauterine growth restricted. *J Pregnancy.* 2011;2011:1-6.
24. Galinier A, Périquet B, Lambert W, Garcia J, Assouline C, Rolland M, et al. Reference range for micronutrients and nutritional marker proteins in cord blood of neonates appropriated for gestational ages. *Early Hum Dev.* 2005;81:583-93.
25. Titova OE, Ayvazova EA, Bichkaeva FA, Brooks SJ, Chumakova GN, Schiöth HB, et al. The influence of active and passive smoking during pregnancy on umbilical cord blood levels of vitamins A and E and neonatal anthropometric indices. *Br J Nutr.* 2012;108:1341-5.
26. Kositamongkol S, Suthutvoravut U, Chongviriyaphan N, Feungpean B, Nuntnarumit P. Vitamin A and E status in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2011;31:471-6.
27. Fares S, Sethom MM, Khouaja-Mokrani C, Jabnoun S, Feki M, Kaabachi N. Vitamin A, E, and D Deficiencies in Tunisian very low birth weight neonates: prevalence and risk factors. *Pediatr Neonatol.* 2014;55:196-201.
28. Baydas G, Karatas F, Gursu MF, Bozkurt HA, Ilhan N, Yasar A, et al. Antioxidant vitamin levels in term and preterm infants and their relation to maternal vitamin status. *Arch Med Res.* 2002;33:276-80.
29. Organização Mundial da Saúde. Diretriz: suplementação diária de ferro e ácido fólico em gestantes. Genebra: OMS; 2013.
30. Organização Mundial da Saúde. Diretriz: suplementação de vitamina A em gestantes. Genebra: OMS; 2013.
31. Bezerra LC, Oliveira SM, Latorre MR. Prevalence and risk factors associated to preterm delivery among pregnant women submitted to preterm labor inhibition treatment. *Rev Bras Saude Matern Infant.* 2006;6:223-9.
32. Ramos HA, Cuman RK. Fatores de risco para prematuridade: pesquisa documental. *Esc Anna Nery Rev Enferm.* 2009;13:297-304.
33. Kitajima H, Kanazawa T, Mori R, Hirano S, Ogihara T, Fujimura M. Long-term alpha-tocopherol supplements may improve mental development in extremely low birthweight infants. *Acta Paediatr.* 2015;104:e82-9.