

**INSTITUTO PRESBITERIANO MACKENZIE
FACULDADE EVANGÉLICA MACKENZIE DO PARANÁ
INSTITUTO DE PESQUISAS MÉDICAS-IPEM**

SAMIRA SAID LANÇONI

**INDICAÇÃO DA TÉCNICA DE MOBILIZAÇÃO ARTICULAR APÓS ANÁLISE DA
BILIRRUBINA VERSUS LEPTINA EM RNPT SUBMETIDOS A FOTOTERAPIA**

CURITIBA

2020

SAMIRA SAID LANÇONI

INDICAÇÃO DA TÉCNICA DE MOBILIZAÇÃO ARTICULAR APÓS ANÁLISE DA
BILIRRUBINA VERSUS LEPTINA EM RNPT SUBMETIDOS A FOTOTERAPIA

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Princípios da Cirurgia Instituto de pesquisas médicas – IPEM, como requisito parcial para a obtenção do Título Doutor.

Orientador: Profº Drº Paulo Afonso Nunes Nassif

CURITIBA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Biblioteca da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná)

L251 Lançoni, Samira Said.

Indicação da técnica de mobilização articular após análise de bilirrubina versus leptina em RNPT submetidos a fototerapia / Samira Said Lançoni. — Curitiba, 2020.

Orientador : Prof. Dr. Paulo Afonso Nunes Nassif.

Tese (doutorado) – Instituto Presbiteriano Mackenzie, Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia, 2020.

1. Unidades de terapia intensiva neonatal. 2. Leptina. 3. Prematuridade.
4. Hiperbilirrubinemia. 5. Doenças ósseas metabólicas. 6. Obesidade infantil. I. Título.

CDD

616.36

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Maria de Lourdes e Mohamed Ali, exemplos de amor e doação infinita de uma vida inteira no propósito de uma base sólida para minha formação.

Ao meu filho João Guilherme, meu amor eterno, a vida acontece por você existir.

Ao meu esposo Lanzoni, por me permitir sonhar e por acreditar, obrigado por me incentivar e viver o meu mundo.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pilar da minha existência, sem ele nada teria sido possível.

A minha amiga, profissional exemplar Jocilene Pedroso Albuquerque, pela dedicação, pelo auxílio direto na coleta de dados do estudo e pela confiança e apoio constante durante todos estes anos.

Ao Prof^o Dr^o Oswaldo Malafaia coordenador do Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia, pela oportunidade ofertada.

Ao Prof^o Paulo Afonso Nunes Nassif, pela orientação deste estudo, pelo incentivo a pesquisa e pela oportunidade ofertada.

A toda equipe do Instituto de Pesquisa Médicas (IPEM), em especial a Erika Gomes da Rosa e Bruno Ariede, pela disponibilidade prestada e colaboração.

Ao Prof Dr Claudio Marcelo Tkac pelos ensinamentos na interpretação dos dados, pela contribuição e pelo exemplo de profissional dedicado.

A Faculdade Evangélica Maczenie do Paraná (FEMPAR), por ser a instituição que permitiu a realização deste estudo.

Ao Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, em especial ao setor da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), Centro Cirúrgico Obstétrico (CCO) e ao Laboratório de Análises que viabilizou a realização do estudo.

A minha “incomparável” equipe de fisioterapeutas que contribuíram de forma incessante direta e indiretamente neste estudo. Minha eterna gratidão.

A CAPES pelo financiamento do estudo.

A minha família pelo carinho e apoio durante toda esta jornada. A minha amiga e incentivadora, Larissa Riskalla Tallamini Souto, gratidão sempre.

Aos meus queridos Recém-nascidos (RN's) eterna Gratidão, meus grandes inspiradores.

EPÍGRAFE

“Jamais considere seus estudos como uma obrigação, mas como uma oportunidade invejável para aprender a conhecer a influência libertadora da beleza do reino do espírito, para seu próprio prazer pessoal e para proveito da comunidade à qual seu futuro trabalho pertencer”.

(Albert Einstein)

RESUMO

Introdução: os limites para a viabilidade de sobrevivência em nascimentos prematuros têm aumentado. As complicações inerentes à imaturidade dos sistemas acarretam alterações metabólicas, como: hiperbilirrubinemia e a doença metabólica óssea (DMO). Programas de atividade física têm sido aplicados em Unidades de Terapia Intensiva Neonatais (UTIN's), buscando melhora na mineralização óssea, ganho de peso e aumento dos níveis de leptina. **Objetivos:** analisar os níveis séricos de leptina e bilirrubina em prematuros expostos a fototerapia, a fim de estabelecer uma prática segura de mobilização articular. **Metodologia:** estudo analítico, longitudinal, prospectivo do tipo Coorte, realizado entre Maio a Dezembro de 2016 na UTIN do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie de Curitiba (HUEM). A amostra composta por 108 parturientes e seus respectivos RNPT's, dispostos em dois grupos: Grupo Controle 28 RN's e Grupo Estudo 23 RN's. Critérios de inclusão: RNPT, independente do peso de nascimento, fator de risco para hiperbilirrubinemia, indicação para fototerapia, dosagem sérica de leptina na placenta, dosagem sérica de bilirrubina, reticulócitos e leptina de "12, 24 horas e rebote". Variáveis descritivas: Peso, Idade gestacional, sexo, nutrição, índice de massa corporal (IMC). Variáveis laboratoriais: leptina, bilirrubina e reticulócitos. Variáveis quantitativas: média, mediana, valores mínimo e máximo, 1º e 3º quartis, desvio padrão. Variáveis qualitativas: frequências, percentuais. Comparando grupos com variáveis quantitativas: teste t de Student para amostras independentes ou teste não paramétrico de Mann-Whitney. Comparando resultados de cada grupo em dois momentos: teste t de Student para amostras pareadas. Resultados de leptina: testes não paramétricos de Friedman e Wilcoxon. Teste binomial para a variável de leptina dicotomizada dos momentos, de cada grupo. Para comparação dos grupos: teste Exato de Fisher. Para associação das variáveis de interesse com os resultados de Leptina estimou-se o coeficiente de correlação de Spearman ($p < 0,05$). **Resultados:** quanto ao peso, idade gestacional, IMC e sexo, houve homogeneidade da amostra. Quanto à concentração de leptina na placenta e no RN no momento "até 12 horas" não houve diferenças estatisticamente significativas. Quando analisadas as concentrações de leptina nos diferentes momentos de avaliação do grupo estudo, encontrou-se uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) entre todos os momentos de avaliação. Comparando os momentos de avaliação dois a dois do grupo estudo, encontrou-se diferença estatisticamente significativa entre placenta e todos os momentos. Verificou-se uma tendência de diferença de valor de "p" entre os momentos "24 horas com fototerapia" e "rebote", o mesmo observado no grupo controle. Não houve diferença estatisticamente significativa nas distribuições da leptina em relação ao momento "placenta" e "12 horas" entre os grupos. Comparando cada grupo com o valor de leptina inferior a 0,1 em dois momentos, os momentos "placenta" e "12 horas" apresentaram diferença estatisticamente significativa na distribuição das proporções. Verificou-se uma tendência de diferença de valor de "p" entre os momentos "24 horas com fototerapia" e "rebote". Quanto aos reticulócitos observou-se tendência à diminuição em relação ao início/rebote ($p < 0,004$). Não houve correlação entre leptina/bilirrubina, leptina/reticulócitos, início da nutrição e IMC/leptina. **Conclusão:** a fototerapia não aumenta níveis séricos de leptina em RNPT, tornando a mobilização articular uma prática segura neste grupo.

Palavras-Chave: Unidade de terapia intensiva neonatal; Prematuridade, Leptina, Hiperbilirrubinemia, Doença metabólica Óssea, Mobilização articular, Obesidade infantil.

ABSTRACT

Introduction: The limits of premature births survivability have been increasing. The inherent complications to the systems immaturity are known to cause metabolic changes, such as: hyperbilirubinemia and metabolic bone disease (MBD). Physical activities programs have been widely utilized in Neonatal Intensive Care Unit (NICU). Its effects improve bone mineralization, also lead to weight gain as well as increased leptin levels. **Objective:** to analyze serum leptin and bilirubin levels in premature newborns exposed to phototherapy to ensure the safe practice of articular mobilization. **Methods:** an analytical, longitudinal, prospective cohort study which occurred between May and December 2016, at the Mackenzie Evangelical University Hospital (MEUH) in Curitiba. The sample was composed by 108 parturients and respective preterm newborn (PNTB) disposed in two groups: control group (28 NB) and study group (23 NB). Inclusion criteria: PNTB, weight variable, risk factor for hyperbilirubinemia, phototherapy recommendation, serum leptin levels in the placenta, serum bilirubin dosage, reticulocyte, and leptin from up to "12 hour" and "24 hour" and rebound. Descriptive variables: weight, gestational age, sex, nutrition, body mass index (BMI). Laboral variables: leptin, bilirubin, and reticulocyte. Quantitative variables: mean, median, minimum and maximum values, 1st and 3rd quartiles, and standard deviation. To compare the results, Student's T-test for independent samples and Mann-Whitney nonparametric test were used. To compare the groups in different moments, Student's T test was used and for the leptin levels, Friedman and Wilcoxon's nonparametric test was used. The binomial test was used for the moment leptin of each group. To compare both groups, Fischer's exact test was used. To associate variables of interest with leptin levels, the Spearman's correlation test was used, with $p < 0,05$ determining statistical significance. **Results:** weight, gestational age, BMI and sex were homogeneous and similar between the groups. As for leptin levels in the placenta and in the NB after 12 hours, there were no statistically significant differences. When analyzing the leptin levels in different moments, there was a statistically significant difference ($p < 0,001$) in every moment. A statistically difference was observed when comparing the placenta with each moment. A tendency for different "p" values was noticed between the "24 hour" with phototherapy and "rebound" moments. There was no statistically significant difference as for leptin distribution when comparing the "placenta" and the "12 hour" moments between groups. When comparing groups with leptin levels inferior to 0,1 in two moments, the "placenta" and "12 hour" moments showed statistically significant difference on the proportional distribution and a tendency of different "p" values between "24 hour" with phototherapy and "rebound" was noticed. A significant statistically difference ($p < 0,004$) showed a tendency for the decrease of reticulocyte numbers when comparing "start" and "rebound" moments. There was no correlation between leptin-bilirubin, leptin-reticulocytes, start nutrition, and BMI-leptin. **Conclusion:** the phototherapy does not increase serum leptin levels in PNTB's, making the articular mobilization safe for this group.

Keywords: Neonatal Intensive Care Unit, Prematurity, Leptin, Hyperbilirubinemia, Metabolic Bone Disease, Articular Mobilization, Child Obesity.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	ZONAS DE KRAMER.....	27
FIGURA 2	GRÁFICO EM HORAS DE BHUTANI – INDICAÇÃO DE RISCO PARA DESENVOLVER HIPERBILIRRUBINEMIA.....	30
FIGURA 3	BT(TC) NAS PRIMEIRAS 96 HORAS.....	33
FIGURA 4	INDICAÇÃO DE FOTOTERAPIA EM RN ≥ 35 SEMANAS.	34
FIGURA 5:	INDICAÇÃO DE EXSANGUÍNEOTRANSFUSÃO EM RN ≥ 35 SEMANAS.....	34
FIGURA 6	GRÁFICO DE FENTON PARA MENINAS	41
FIGURA 7	GRAFICO DE FENTON PARA MENINOS.....	41
FIGURA 8	FIGURA 8: GRÁFICO: CURVA DE ALEXANDER.....	48
FIGURA 9	GRÁFICO: MÉTODO DE CAPURRO.....	51
FIGURA 10	IMC PARA MENINOS DE 0 A 5 ANOS.....	52
FIGURA 11	IMC PARA MENINAS DE 0 A 5 ANOS	53

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1-RESULTADOS DE LEPTINA INFERIORES A 0,1 EM CADA MOMENTO DE AVALIAÇÃO DO GRUPO ESTUDO	65
GRÁFICO 2-RESULTADOS DE LEPTINA INFERIORES A 0,1 EM CADA MOMENTO DE AVALIAÇÃO DO GRUPO CONTROLE	66

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. REFERÊNCIA DA RELAÇÃO BT/ALB EM RN > 35 SEMANAS.....	29
QUADRO 2. REFERÊNCIA DA RELAÇÃO BT/ALB EM RN < 35 SEMANAS.....	29
QUADRO 3. INDICAÇÕES DE FOTOTERAPIA E EST SEGUNDO IDADE GESTACIONAL EM RN <35 SEMANAS.....	32
QUADRO 4. INDICAÇÕES DE FOTOTERAPIA E EXSANGUINEOTRANSFUSÃO EM RECÉM-NASCIDO COM IDADE GESTACIONAL ≥35 SEMANAS AO NASCER.	33
QUADRO 5. IMC PARA CRIANÇAS DE 0 A 5 ANOS.....	50

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: ANÁLISE DESCRITIVA DOS PACIENTES QUANTO AO PESO, IDADE GESTACIONAL, IMC NOS GRUPOS ESTUDO E CONTROLE	58
TABELA 2: ANÁLISE DESCRITIVA DOS PACIENTES QUANTO AO SEXO NOS GRUPOS ESTUDO E CONTROLE	58
TABELA 3: ANÁLISE DESCRITIVA DAS CONCENTRAÇÕES DE LEPTINA NA PLACENTA E NO RNPT ATÉ 12 HRS DE VIDA DOS GRUPOS ESTUDO E CONTROLE	59
TABELA 4: ANÁLISE DESCRITIVA DAS CONCENTRAÇÕES DE LEPTINA NOS DIFERENTES MOMENTOS DE AVALIAÇÃO NO GRUPO ESTUDO. 60	
TABELA 5: COMPARAÇÃO ENTRE OS MOMENTOS DE AVALIAÇÃO DOIS A DOIS, DO GRUPO ESTUDO, QUANTO A CONCENTRAÇÃO DE LEPTINA	61
TABELA 6: ANÁLISE DESCRITIVA DAS CONCENTRAÇÕES DE LEPTINA NOS DIFERENTES MOMENTOS DE AVALIAÇÃO NO GRUPO CONTROLE	61
TABELA 7: COMPARAÇÃO DOS GRUPOS, NO MOMENTO DE AVALIAÇÃO DA PLACENTA, QUANTO AO PERCENTUAL DE CASOS COM LEPTINA INFERIOR A 0,1	62
TABELA 8: COMPARAÇÃO DOS GRUPOS, NO MOMENTO DE AVALIAÇÃO DE ATÉ 12 HORAS DE VIDA, QUANTO AO PERCENTUAL DE CASOS COM LEPTINA INFERIOR A 0,1	63
TABELA 9: COMPARAÇÃO DOS MOMENTOS DE AVALIAÇÃO DA PLACENTA E ATÉ 12 HORAS DE VIDA QUANTO OS RESULTADOS DA LEPTINA	63
TABELA 10: COMPARAÇÃO DOS MOMENTOS DE AVALIAÇÃO DE ATÉ 12 HORAS DE VIDA E ANTES DA FOTOTERAPIA.....	63
TABELA 11: COMPARAÇÃO DOS MOMENTOS DE ANTES DA FOTOTERAPIA ATÉ 24 HORAS APÓS FOTOTERAPIA	64
TABELA 12: COMPARAÇÃO DOS MOMENTOS DE 24 HORAS DE FOTOTERAPIA ATÉ O REBOTE.....	64

TABELA 13: COMPARAÇÃO DOS MOMENTOS DE AVALIAÇÃO DA PLACENTA E ATÉ 12 HORAS DE VIDA QUANTO AO PERCENTUAL DE CASOS COM LEPTINA INFERIOR A 0,1	65
TABELA 14: ANÁLISE DESCRITIVA DA BILIRRUBINA EM CADA MOMENTO	66
TABELA 15: ANÁLISE DESCRITIVA DOS VALORES DOS RETICULÓCITOS NOS DIFERENTES MOMENTOS	67
TABELA 16: AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE A BILIRRUBINA E LEPTINA	68
TABELA 17: AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE RETICULÓCITO E LEPTINA DO GRUPO ESTUDO.....	68
TABELA 18: AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE INÍCIO DA NUTRIÇÃO E LEPTINA DO GRUPO ESTUDO.....	69
TABELA 19: AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE IMC E LEPTINA	69

LISTA DE ABREVIATURAS

AIG	- Adequado para a idade gestacional
AAP	- Academia Americana de Pediatria
BD	- Bilirrubina Direta
BI	- Bilirrubina Indireta
BT	- Bilirrubina Total
BTF	- Bilirrubina total e frações
cm	- Centímetros
CCO	- Centro cirúrgico obstétrico
DP	- Desvio padrão
ECB	- Encefalopatia bilirrubinica
EST	- Exotransfusaosanguinea
EIM	- Erros inatos do metabolismo
Gama GT	- Glutamil transpeptidase
GIG	- Grande para a idade gestacional
G6PD	- Dosagem de glicose-6-fosfato desidrogenase
IG	- Idade gestacional
IMC	- Índice de massa corpórea
HRP	- Peroxidase de rábano
HUEM	- Hospital Evangélica Mackenzie do Paraná
Kg	- Quilogramas
LHP	- Leite Humano Pasteurizado (LHP)
MAbs	- Anticorpos monoclonais
MMSS	- Membro Superior
MSE	- Membro Superior Esquerdo
NICHD	- Nacional Institute of Child Health and Human Development
ODM	- Objetivos de Desenvolvimento do Milênio
ODS	- Objetivos de Desenvolvimento Sustentável
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PC	- Perímetro Cefálico
PIG	- Pequeno para a idade gestacional
PN	- Peso ao nascer
RN	- Recém-nascido

RN's	- Recém-nascidos
RNPT	- Recém-nascido pretermo
RNPT's	- Recém-nascidos pretermo
RNT	- Recém-nascido termo
RNPT- moderado	- Pretermo moderado
RNPTT	- Pretermo tardio
RPMO	- ruptura prematura de membranas
TcB	- Bilirrubinometria transcutânea
TCLE	- Termo de consentimento livre e esclarecido
TsB	- Bilirrubina sérica total
TPP	- Trabalho de parto prematuro
UTIN	- Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
1.1. OBJETIVOS	19
1.1.1. Objetivo Geral	19
1.1.2. Objetivos Específicos	20
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	21
2.1. PREMATURIDADE	21
2.2. CLASSIFICAÇÃO DA PREMATURIDADE	22
2.3. ICTERICIA.....	24
2.3.1. Hiperbilirrubinemia Indireta	25
2.3.2. Etiologia da Hiperbilirrubinemia Indireta.....	26
2.3.3. Avaliação Diagnóstica	26
2.3.3.1. Avaliação Clínica:	26
2.3.3.2. Avaliação Laboratorial:.....	28
2.3.4. Tratamento.....	30
2.3.4.1. Fototerapia.....	35
2.3.4.2. Exsanguineotransfusão	37
2.3.5. Hiperbilirrubinemia Direta.....	37
2.4. LEPTINA	38
2.4.1. Prematuridade, peso e leptina	39
2.4.2. Prematuridade, DMO e leptina.....	43
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	46
3.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO	46
3.2. SELEÇÃO DOS PACIENTES E CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA... 46	
3.3. VARIÁVEIS ESTUDADAS.....	49
3.3.1. Variáveis Descritivas Clínicas	49
3.3.2. Variáveis Antropométricas	51

3.3.3. Variáveis Laboratoriais.....	53
3.3.3.1. Dosagem da leptina	53
3.3.3.2. Dosagem sérica da bilirrubina e reticulócitos:.....	55
3.3.3.2.1. Método de análise da bilirrubina e reticulócitos	56
3.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	57
4. RESULTADOS.....	59
4.1. INTERPRETAÇÃO DE RESULTADOS	59
4.1.1. Avaliação da homogeneidade dos grupos em relação à peso, Idade gestacional, IMC e Sexo	59
4.1.2. Análise da Leptina.....	61
4.1.2.1. Análise considerando Leptina como Variável Quantitativa	61
4.1.2.1.1. Comparação dos grupos, em cada momento de avaliação, quanto aos resultados de leptina	61
4.1.2.1.2. Comparação dos momentos de avaliação, em cada grupo, quanto aos resultados de leptina	62
4.1.2.2. Análise considerando leptina como variável Qualitativa	64
4.1.2.2.1. Comparação dos grupos, em cada momento de avaliação, quanto ao percentual de casos com leptina inferior a 0,1	64
4.1.2.2.2. COMPARAÇÃO DOS MOMENTOS DE AVALIAÇÃO, EM CADA GRUPO, QUANTO AOS RESULTADOS DE LEPTINA	65
4.1.3. Análise de Bilirrubina.....	68
4.1.4. Análise de reticulócito	69
4.1.5. Avaliação da associação entre Bilirrubina e Leptina	69
4.1.6. Avaliação da associação entre reticulócito e leptina do grupo estudo	70
4.1.7. Avaliação da associação entre início da nutrição e leptina do grupo estudo	70
4.1.8. Avaliação da associação entre IMC e Leptina	71
5. DISCUSSÃO	72

REFERÊNCIAS.....	78
ANEXO 1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	82
ANEXO 2- FICHAS DE AVALIAÇÃO	86
ANEXO 4 - DECLARAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO PARA PESQUISA	90
DECLARAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO PARA PESQUISA.....	90
ANEXO 5 - DECLARAÇÃO DE ISENÇÃO DE CUSTO	90
ANEXO 5 DECLARAÇÃO DE ISENSÃO	91
ANEXO 6- Apresentação das variáveis descritivas dos grupos	92
ANEXO 7- Apresentação dos gêneros do estudo	93
ANEXO 8 - Descritivas no grupo estudo	94
ANEXO 9 - apresentação da população inicial do estudo e os valores de leptina	95
ANEXO 10 - Valores de leptina distribuídos nos diferentes grupos de recém-nascidos da amostra geral	96
ANEXO 11 APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	97

1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define prematuridade como “nascer vivo antes das 37 semanas de gravidez.” De acordo com a OMS, a prevalência de nascimentos prematuros varia de 5% a 18%, incluindo aproximadamente 12% em países de baixa renda e 9% em países de alta renda, sendo a prematuridade um problema perinatal atual importante, pois está associado a morbidade e mortalidade significativas no início da vida, incluindo não só repercussões clínicas como econômicas. (JESUS et al., 2019; MIRALHA et al., 2017a; OU-YANG et al., 2020)

Em um estudo realizado entre 2011 e 2012 estimou-se uma prevalência de nascimentos pré-termos (IG < 37sem) de 11,5% no Brasil, sendo 1,8% abaixo de 32 sem, 1,2% entre 32-33 sem e 8,5% entre 34-36 sem. Considerando que ocorrem no país cerca de 3 milhões de nascimentos ao ano, 345 mil crianças nascem pré-termos, sendo 54 mil com menos de 32 semanas. (F.C. et al., 2015; JESUS et al., 2019; LOPES, 2017; MIRALHA et al., 2017a)

A prematuridade é a principal causa de morte no primeiro ano de vida no Brasil, e a sua etiologia está associada a fatores maternos, fetais e ambientais. Vários fatores são determinantes para o nascimento prematuro, e as condições pré conceptuais, gestacionais, placentárias e fetais, podem repercutir não só na fase neonatal, como também durante toda a vida da criança. Estas condições parecem influenciar na idade gestacional e o peso ao nascer. (BARROS et al., 2015; JESUS et al., 2019; LOPES, 2017; MIRALHA et al., 2017a).

Atualmente, a mortalidade neonatal é responsável por quase 70% das mortes no primeiro ano de vida, e o cuidado adequado ao RN principalmente ao RNPT tem sido um dos desafios para a redução destes índices na saúde pública moderna. (CARMO, 2013; LANÇONI; SOUTO; ALBUQUERQUE, 2018)

Os recentes avanços tecnológicos nos cuidados neonatais levaram a importantes aumentos na taxa de sobrevivência de bebês prematuros inclusive em recém-nascidos entre 22 e 25 semanas de gestação. No entanto, vários problemas de saúde estão associados com a prematuridade, incluindo doenças metabólicas, alterações no neurodesenvolvimento, alterações cognitivas e comportamentais e de eventos crônicos na vida infantil e adulta como hipertensão, diabetes, dislipidemias e obesidade. (LANÇONI; SOUTO; ALBUQUERQUE, 2018; LOPES, 2017; OU-YANG et al., 2020)

Alguns fatores têm demonstrado aumentar o risco de obesidade infantil, dentre eles o ganho de peso acelerado em RN's prematuros. No estudo de OU-YANG et al., 2020 o ganho de peso acelerado em bebês prematuros foi um contribuidor crítico e impactante na associação entre o nascimento prematuro e a obesidade infantil e na adolescência. Embora este mecanismo permaneça pouco claro, várias propostas foram expostas incluindo: programação perinatal; fatores genéticos; fatores nutricionais; hábitos de alimentação dos pais e outros. (OU-YANG et al., 2020)

Em contrapartida o peso na população neonatal é usado como indicador de crescimento e um critério para a alta hospitalar, estando associado a melhores resultados cognitivos no RNPT. (OU-YANG et al., 2020)

Muito se discute sobre a prematuridade e sobre técnicas apropriadas para a não evolução de doenças crônicas em consequência da mesma. É importante salientar que, dentro de uma UTIN, encontramos um grupo heterogêneo de RNPT's, com características e doenças próprias e específicas em relação a sua idade gestacional. O conhecimento da população com relação às diversas doenças e seu impacto nos diversos sistemas, em estágios diferentes de maturidade, é essencial para a segurança e a aplicação eficaz de técnicas específicas de tratamento. Dentre as ocorrências do período neonatal a icterícia está presente de maneira frequente e corresponde a expressão clínica da hiperbilirrubinemia, onde atualmente as formas de terapia que controlam a hiperbilirrubinemia indireta sérica neste período mais utilizadas incluem a fototerapia e a exsanguinotransfusão, sendo a fototerapia mais um fator de estresse sensorial, o qual o RN prematuro está exposto dentro da UTIN, podendo cursar com alterações fisiológicas. (KOPELMAN, 2004; LANÇONI; SOUTO; ALBUQUERQUE, 2018; OKWUNDU; OKOROMAH; SHAH, 2013)

Desta forma as alterações fisiológicas que ocorrem após e/ou durante a aplicação da fototerapia tem sido muito questionadas, pois existem possíveis riscos de lesão fotooxidativa que nos levam a questionar a alteração dos níveis séricos de leptina. (HONSAWEK et al., 2008b; SOYER et al., 2011)

A leptina é uma proteína codificada pelo gene (ob) e é secretada principalmente pelos adipócitos, tendo sua maior concentração nas regiões placentária, no epitélio gástrico e no coração, sendo amplamente estudada como um dos principais agentes causadores da obesidade. Kennedy (1953) formulou uma hipótese de que o tecido adiposo produziria uma substância que ao atuar a nível central, controlava o peso. Nascia então à teoria lipostática. (TUNG et al., 2009)

Em 1994, Zhang et al. identificaram o gene ob em ratos encontrando o seu homólogo em humanos. A identificação deste gene permitiu então a identificação da proteína por ele codificada. A esta proteína foi dado o nome de leptina (leptus, palavra grega que significa magro). (BAPTISTA, 2002)

A expressão do gene da leptina é específica para cada tecido, seja ele subcutâneo, omental, retroperitoneal ou perilinfático. No entanto é observado maiores depósitos no tecido adiposo branco. O tecido adiposo marrom apresenta baixa expressão de RNAm, e esta baixa expressão pode refletir na realidade uma contaminação por adipócitos brancos. (ALZIRA; STREHER, 2001)

Quanto ao tipo de tecido adiposo os recém nascidos tem uma quantidade acentuada de tecido adiposo marrom, no qual a expressão do gene OB mostra-se menor que no tecido adiposo branco. (ALZIRA; STREHER, 2001)

Os níveis circulantes de leptina também estão relacionados com a doença metabólica óssea e a icterícia sugerindo que a leptina pode desempenhar um papel fisiológico na manutenção da massa óssea em pacientes com icterícia. (HONSAWEK et al., 2008b).

Programas de atividade física em UTIN vêm sendo amplamente aplicados, os efeitos das mobilizações articulares além de proporcionar melhora na mineralização óssea, levam ao ganho de peso, pelo aumento de níveis de leptina, condição esta importante para o prognóstico desta população. (LITMANOVITZ; ELIAKIM, 2012)

A fim de estabelecer uma prática segura de mobilização articular e uma indicação precisa nesta população este estudo propôs analisar os níveis séricos de leptina nestes RNPT's expostos a fototerapia, considerando que a técnica citada sugere alteração nos níveis de leptina circulante, podendo ser este um dos fatores sugestivos a obesidade infantil.

1.1. OBJETIVOS

1.1.1. Objetivo Geral

Indicar a Técnica de Mobilização Articular em RNPT's submetidos a fototerapia a partir da análise dos valores séricos de Leptina e Bilirrubina.

1.1.2. Objetivos Específicos

- a) Analisar correlações com os valores séricos de leptina placentária e valores séricos da leptina nos respectivos RNPT's submetidos a fototerapia nos diferentes momentos do procedimento.
- b) Analisar correlações com valores séricos de bilirrubina, reticulócitos e leptina nos RNPT's submetidos a fototerapia nos diferentes momentos do procedimento.
- c) Analisar correlações com valores séricos de bilirrubina, reticulócitos e leptina nos RNPT's 24 horas após o procedimento de fototerapia.
- d) Analisar associações entre peso, idade gestacional, IMC e início da nutrição nos níveis séricos de leptina e bilirrubina e reticulócitos, em RNPT's submetidos a fototerapia nos diferentes momentos do procedimento.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. PREMATURIDADE

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define prematuridade como “nascer vivo antes das 37 semanas de gravidez.” De acordo com a OMS, a prevalência de nascimentos prematuros varia de 5% a 18%, incluindo aproximadamente 12% em países de baixa renda e 9% em países de alta renda, sendo a prematuridade um problema perinatal atual importante, pois está associado a morbidade e mortalidade significativas no início da vida, incluindo não só repercussões clínicas como econômicas. (JESUS et al., 2019; MIRALHA et al., 2017a; OU-YANG et al., 2020)

Até 2012, o Brasil não dispunha de informação nacional sobre a taxa de prematuridade, pois o Sistema Nacional de Informação sobre Nascidos Vivos não apresentava dados confiáveis sobre esse indicador. Resultados da pesquisa: Nascer no Brasil mostraram prevalência de 11,5%, entretanto desconhecia-se a relação entre as intervenções obstétricas no parto especificamente as cesarianas e seus efeitos na taxa de prematuridade no país, tampouco os impactos no comportamento temporal desse indicador. (MIRALHA et al., 2017b)

Segundo FRANÇA et al., 2017 a mortalidade em menores de cinco anos ou mortalidade na infância, constitui um indicador chave na avaliação da situação de saúde da população, visto que houve a inclusão deste entre os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM) para o período 1990-2015 e entre os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) para o período posterior até 2030. (FRANÇA et al., 2017)

Dentre as causas de óbito na infância a prematuridade é a principal delas, sendo o primeiro ano de vida, sobretudo no primeiro mês, a maior concentração destes óbitos. No entanto houve uma queda notável de 72% nas taxas de óbito no ano de 2015, e isto se deve a programas de atenção voltados ao pré-natal para promover a saúde da gestante e do feto, no intuito de assegurar diagnóstico e intervenção para prevenção da prematuridade. (FRANÇA et al., 2017).

A Promoção de Assistência à Saúde, no pré-natal no Brasil é um desafio, assim como as políticas públicas de saúde, para a qualificação de cuidado da gestante e do feto e ao profissional de saúde. (FRANÇA et al., 2017)

O desenvolvimento recente de novas técnicas de cuidados intensivos neonatais vem proporcionando um aumento significativo da sobrevivência de recém-nascidos pré-termo RNPT, portanto o prematuro também deve ser foco das políticas públicas. (LANÇONI; SOUTO; ALBUQUERQUE, 2018)

Os avanços tecnológicos e novas abordagens na sala de parto são metas que se destinam à redução na mortalidade nesta faixa etária, minimizando a incidência de doenças crônicas em RN's, principalmente os com prematuridade extrema. (LANÇONI; SOUTO; ALBUQUERQUE, 2018)

Para que se tenha o progresso, deverão existir estratégias não só tecnológicas, mas também humanas, que possibilitem a elaboração de estatísticas de morbidade através da população existente dentro destas unidades de terapia intensiva neonatais, além de políticas públicas para o atendimento humanizado, em que mãe e recém-nascido sejam foco principal, permitindo o desenvolvimento de diagnóstico e terapêuticas para uma melhor qualidade de vida, uma vez que as redes de monitoramento do cuidado neonatal, têm mostrado resultados discrepantes entre os serviços perinatais, nos quais a tecnologia disponível é a mesma, principalmente em relação ao prematuro. (FRANÇA et al., 2017; LANÇONI; SOUTO; ALBUQUERQUE, 2018)

2.2. CLASSIFICAÇÃO DA PREMATURIDADE

A prematuridade é uma síndrome complexa, com desfecho final de múltiplos determinantes e associada a diversos fatores etiológicos, fisiológicos e condições clínicas que definem a sobrevivência e o padrão de desenvolvimento nos subgrupos de risco. (CP HOWSON, MV KINNEY, 2012; JESUS et al., 2019; LEAL et al., 2019a; MIRALHA et al., 2017b)

O efeito sobre os resultados neonatais de cada condição predominante, materna, fetal, placentária, ou sobreposição desses e outros fatores não bem determinados, parece ser parcialmente mediado pela influência deles na idade gestacional e no peso ao nascer. (MIRALHA et al., 2017b)

A OMS recomenda a nomenclatura de pretermos para crianças que nascem com idade gestacional menor que 37 semanas ou menos de 259 dias, contados a partir do primeiro dia do último período menstrual da mulher. A prematuridade é

classificada quanto ao fator desencadeante, idade gestacional do parto e peso ao nascer. (MIRALHA et al., 2017a)

Quanto ao fator desencadeante:

- Espontâneo: representa 70-80% dos partos prematuros, sendo que 40-50% destes resultam de trabalho de parto prematuro (TPP) espontâneo e 20-30%, de ruptura prematura de membranas (RPMO). No entanto, a etiologia geralmente é multifatorial, destacando-se a associação com infecções.
- Iatrogênico: representa 20-30% do total de TPP, originando-se comumente de causa única e bem identificada, com a interrupção da gestação sendo motivada por patologias maternas ou fetais.

Idade gestacional do parto:

- Pretermo: menor que 37 semanas e 0 dias
- Pretermo tardio: entre 34 semanas e 0 dias e 36 semanas e 6 dias
- Pretermo moderado (ou moderadamente pretermo), 32 semanas e 0 dias e 33 semanas e 6 dias
- Muito pretermo: 28 semanas e 0 dias a 31 semanas e 6 dias
- Pretermo extremo, menor que 28 semanas e 0 dias.

Quanto ao peso ao nascer:

- Baixo peso < 2.500g
- Muito baixo peso < 1.500g
- Extremo baixo peso <1.000

O conhecimento da subcategorização do pretermo com a associação as diversas manifestações clínicas e o seu impacto nos diversos sistemas e estágios de maturidade são essenciais para a segurança e para as estratégias das técnicas específicas de tratamento. (MIRALHA et al., 2017a)

Os recentes avanços tecnológicos nos cuidados neonatais levaram a importantes aumentos na taxa de sobrevivência de RNPT's inclusive em recém-nascidos entre 22 e 25 semanas de gestação. No entanto, vários problemas de saúde estão associados com a prematuridade, incluindo doenças metabólicas, alterações no

neurodesenvolvimento, alterações cognitivas e comportamentais e de eventos crônicos na vida infantil e adulta como hipertensão, diabetes, dislipidemias e obesidade. (LANÇONI; SOUTO; ALBUQUERQUE, 2018; LOPES, 2017; OU-YANG et al., 2020)

Alguns fatores têm demonstrado aumentar o risco de obesidade infantil, dentre eles o ganho de peso acelerado em bebês prematuros. No estudo de OU-YANG et al., 2020 o ganho de peso acelerado em bebês prematuros foi um contribuidor crítico e impactante na associação entre o nascimento prematuro e a obesidade infantil e na adolescência. Embora este mecanismo permaneça pouco claro, várias propostas foram expostas incluindo: programação perinatal; fatores genéticos; fatores nutricionais; hábitos de alimentação dos pais e outros. (OU-YANG et al., 2020)

Em contrapartida o peso na população neonatal é usado como indicador de crescimento e um critério para a alta hospitalar, estando associado a melhores resultados cognitivos no RNPT. (OU-YANG et al., 2020)

Os RNPT necessitam de atenção especial, tendo em vista os vários problemas de adaptação que ocorrem nas primeiras semanas de vida, somados a doenças relacionadas a imaturidade dos seus sistemas. Dentre as doenças do período neonatal a icterícia está presente de maneira frequente e corresponde a expressão clínica da hiperbilirrubinemia, onde atualmente as formas de terapia que controlam a hiperbilirrubinemia indireta sérica neste período mais utilizadas incluem a fototerapia e a exsanguinotransfusão, sendo a fototerapia mais um fator de estresse oxidativo e sensorial o qual o RNPT está exposto dentro da UTIN. (LANÇONI; SOUTO; ALBUQUERQUE, 2018; KOPELMAN, 2004)

2.3. ICTERICIA

A icterícia neonatal corresponde à manifestação clínica da hiperbilirrubinemia indireta, quando atinge níveis séricos superiores a 5 mg/dL. Tem frequência elevada no período neonatal e etiologia multifatorial. Pode ocorrer tanto em processos fisiológicos quanto em processos patológicos. (JÚNIOR et al., 2019a; OKWUNDU; OKOROMAH; SHAH, 2013; SAJJADIAN et al., 2012)

A icterícia afeta cerca de 60% de recém-nascidos termo (RNT) e 80% de recém-nascidos prematuros tardios, na primeira semana de vida. A hiperbilirrubinemia indireta pode ser tóxica, principalmente em grandes quantidades

por um tempo prolongado podendo lesar permanentemente o sistema nervoso central (SNC), sendo a encefalopatia bilirrubínica crônica (Kernicterus) a sua maior complicação. (ALMEIDA MFB, 2012; JÚNIOR et al., 2019a; SAJJADIAN et al., 2012)

A icterícia é potencialmente mais problemática em neonatos prematuros (RNPT), os quais têm fatores de risco que predispõem a neurotoxicidade em níveis mais baixos de bilirrubina. (ALMEIDA MFB, 2012; JÚNIOR et al., 2019a; SAJJADIAN et al., 2012)

2.3.1. Hiperbilirrubinemia Indireta

A hiperbilirrubinemia indireta apresenta duas formas de classificação:

Icterícia Fisiológica

- Reflete a adaptação neonatal ao metabolismo da bilirrubina;
- Surge após 24 horas, atinge o pico entre 3º e 5º dias de vida e desaparece após o 7 dia;
- Bilirrubinemia total (BT) máxima de 12 mg/dL
- Evolução benigna.

Icterícia Patológica

- Icterícia precoce (surge antes de 24 horas de vida);
- BT > 4mg/dL no sangue do cordão;
- Incremento de BI \geq 0,5 mg/dL/hora entre 4h e 8 h nas primeiras 36 horas;
- Aumento de BI \geq 5 mg/dL/dia;
- Icterícia que se prolonga por mais de 10 dias no RN termo e 21 dias no prematuro.

A icterícia fisiológica não traduz doença subjacente, porém icterícia prolongada (>14 dias) a qual está associada aos RN's com aleitamento materno exclusivo, pode ser um alerta para causa patológica. Na icterícia patológica pode coexistir icterícia fisiológica. (QUINTAS C; SILVA A; 2004)

2.3.2. Etiologia da Hiperbilirrubinemia Indireta

As causas da hiperbilirrubinemia em recém termo e pretermo são as mesmas e as alterações fisiológicas resultam de um aumento de bilirrubina não conjugada em quase todos os recém-nascidos, e o pico ocorre entre 72 e 120 horas de idade em recém nascidos pretermo. (QUINTAS C; SILVA A; 2004)

A presença de icterícia antes de 24-36 hrs. de vida ou de valores de BT \geq a 12 mg/dL, independentemente da idade pós natal, alerta para a investigação de processos patológicos, onde as principais causas da hiperbilirrubinemia indireta patológica, de acordo com as fases do metabolismo são: Sobrecarga de bilirrubina ao hepatócito e deficiência ou inibição da conjugação da bilirrubina.

2.3.3. Avaliação Diagnóstica

2.3.3.1. Avaliação Clínica:

O rastreio da hiperbilirrubinemia indireta é feito através da avaliação de fatores de risco, doseamento da bilirrubina ou a combinação de ambos. Alguns autores defendem o rastreamento universal com doseamento da BT, embora ele não esteja indicado no momento da alta, sendo sugerido a aferição transcutânea da BT como método de rastreio. (QUINTAS C; SILVA A; 2004)

Deve-se sempre investigar a etiologia da hiperbilirrubinemia levando-se em consideração idade gestacional, peso ao nascimento, estado nutricional, modo de aleitamento, raça, variações genéticas, localização geográfica dos recém-nascidos e fatores de risco de hiperbilirrubinemia grave. (OKWUNDU et al., 2017)

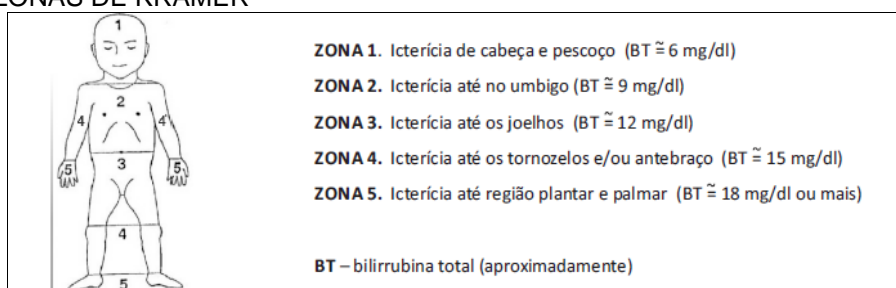
A importância das comorbidades e medicações simultâneas na interpretação dos resultados para diagnóstico da icterícia, debates e controvérsias continuam a existir para definir o limite normal ou fisiológico dos níveis séricos de bilirrubina total em recém-nascidos, tendo em conta que estes são influenciados por fatores já descritos acima. (JÚNIOR et al., 2019a)

Em 1969 Kramer demonstrou a existência de uma relação entre a progressão céfalo-caudal da icterícia e o nível sérico de bilirrubina. Dividiu a superfície cutânea em 5 zonas: Zonas Kramer (Figura 1), classificou todos os recém-nascido ictericos segundo estas zonas e doseou as fracções de bilirrubina. Este autor concluiu que a

progressão céfalo-caudal da icterícia tinha uma relação progressiva e previsível com os níveis de bilirrubina sérica, sugerindo que a inspeção da pele de recém-nascidos saudáveis em termo, proporcionava informação útil acerca do valor de bilirrubina sérica. (FONSECA et al., 2007)

A inspeção visual é uma medida usada para a detecção da hiperbilirrubinemia indireta, porém não confiável, uma vez que RN's com bilirrubina acima de 12 mg/dL a estimativa clínica não é suficiente. No entanto a inspeção visual juntamente com a aferição da bilirrubina sérica no sangue e uma anamnese perinatal completa, torna-a mais confiável, possibilitando um diagnóstico preciso e um tratamento eficaz (ALMEIDA MFB, 2012; JÚNIOR et al., 2019a)

FIGURA 1. ZONAS DE KRAMER



Fonte: Brasil 2012 (Quadro de Procedimentos AIDPI Neonatal, 2014)

Embora o método seja objetivo apresenta um custo alto com variabilidade interlaboratorial e intralaboratorial, sendo necessária amostragens repetidas, o que leva a perda de sangue, processo doloroso e ao risco de infecção. (RUBIO et al., 2016)

A fim de reduzir amostras invasivas de sangue entre os tempos de coleta e evitar possíveis consequências causadas pelo método invasivo, a bilirrubinometria transcutânea (TcB) (método que utiliza a fotometria de refletância ou colorimetria transcutânea - Bilicheck), é uma alternativa de estimativa confiável, não invasiva, imediata, rentável e útil no monitoramento entre as coletas de sangue e na detecção precoce da bilirrubina sérica total (TsB) nesta população vulnerável, e poderia substituir a dosagem capilar até 14 mg/dL, acima deste nível deve ser considerado apenas um rastreador, na seleção de pacientes que deve ser submetido a esta dosagem. (LEITE et al., 2007; RUBIO et al., 2016; SAJJADIAN et al., 2012)

Existem poucos estudos em RN's menores que 30 semanas de idade gestacional e os resultados parecem ser contraditórios, entretanto, mostraram uma

boa correlação nos níveis de (TsB) e a imprecisão intradispositivo foi considerada aceitável nesta população. (LEITE et al., 2007; RUBIO et al., 2016; SAJJADIAN et al., 2012)

A aferição da bilirrubinometria transcutânea tem sido medida sobre a região esternal, principalmente em RNPT's < que 28 semanas de idade gestacional, a qual tem mostrado um melhor rastreamento em relação a região ântero superior da cabeça (testa), isto se deve principalmente pela quantidade de lanugo existente nesta região. (SAJJADIAN et al., 2012)

2.3.3.2. Avaliação Laboratorial:

A determinação precisa dos níveis de bilirrubina é essencial para o diagnóstico e terapia, e o método de referência é a aferição da bilirrubina sérica total em laboratório. (LEITE et al., 2007; RUBIO et al., 2016)

Exames iniciais para todos os recém-nascidos em investigação para icterícia: Bilirrubina total e frações (BTF); Hemograma completo; Tipagem sanguínea da mãe (pré-natal ou internação) e do RN (sangue do cordão) e Coombs direto do RN (sangue do cordão).

Em alguns casos podem ser necessários: LDH e/ou reticulócitos; Coombs indireto (mãe); Eluato do RN com pesquisa de anticorpos maternos anti-A, anti-B e anticorpos irregulares, se suspeita de doença hemolítica; Dosagem de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), preferencialmente após resolução da hemólise pela possibilidade de falso negativo associado à reticulocitose; Dosagem sanguínea de hormônio tireoidiano e TSH e Dosagem de albumina e relação bilirrubina/albumina.

Em RN a bilirrubina é produzida principalmente a partir de degradação de glóbulos vermelhos. A hemoglobina liberada dos glóbulos vermelhos degradados, sofre um catabolismo de dois estágios dentro do retículo endotelial sistema para produzir bilirrubina. A bilirrubina transportada na circulação ligada a albumina sérica chamamos de bilirrubina não conjugada ou indireta, está se combina com ácido glucurônico no reticulo endoplasmático liso, dentro do fígado para produzir mono ou dicloronoídeos, conhecidos com conjugada, portanto, dá-se o nome de bilirrubina direta ou conjugada, a qual é um componente da bilis que entra no intestino através do sistema biliar. Embora uma porção da bilirrubina possa ser conjugada por

betacoronidase a bilirrubina indireta no intestino delgado de onde é reabsorvida (circulação êntero hepática é excretada com as fezes). (MITRA; RENNIE, 2017)

A bilirrubina resulta do catabolismo das proteínas do heme, onde a fonte mais significativa (80-90%) é a hemoglobina dos eritrócitos senescentes e da eritropoiese ineficaz. A bilirrubina não conjugada, a qual está reduzida no RN devido à ausência de enzimas bacteriana no intestino, circula na sua maioria ligada à albumina até ser captada pelo hepatócito para ser conjugada e depois excretada. (QUINTAS C; SILVA A; 2004)

A bilirrubina em níveis baixos (*in vitro*) é um antioxidante que pode ser benéfico nos RN carente de antioxidantes endógenos neste período de vida (vitamina E e outras enzimas antioxidantes). E os níveis séricos de bilirrubina elevados podem provocar toxicidade no sistema nervoso como citado anteriormente, uma vez que a bilirrubina não conjugada atravessa a barreira hemato-encefálica podendo levar a morte celular. Estes efeitos são devido a bilirrubina que circula livre (não ligada a albumina) e não com o valor sérico da bilirrubina. (QUINTAS C; SILVA A; 2004)

Recomenda-se o uso da relação bilirrubina/albumina para a estimativa da percentagem de bilirrubina livre, devido a indisponibilidade de um método de doseamento (QUADRO 1 e 2). A afinidade da ligação bilirrubina/albumina é influenciada por alguns fatores, podendo estar reduzida na acidose, sepse, hipoxia, hipoalbuminemia, prematuridade, idade pós-natal (< 3 dias) e algumas drogas (ex. cefalosporinas). (QUINTAS C; SILVA A; 2004)

QUADRO 1. REFERÊNCIA DA RELAÇÃO BT/ALB EM RN > 35 SEMANAS

Categoria de Risco (IG>35 s)	BT (mg/dL)/Alb (g/dL)
RN ≥38s sem FR	8
RN 35 ^{0/7} -36 ^{6/7} sem FR ou ≥ 38s com FR	7,2
RN 35 ^{0/7} -36 ^{6/7} s com FR	6,8

Nota: Baseado nos gráficos da Academia Americana de Pediatria.

QUADRO 2 . REFERÊNCIA DA RELAÇÃO BT/ALB EM RN < 35 SEMANAS

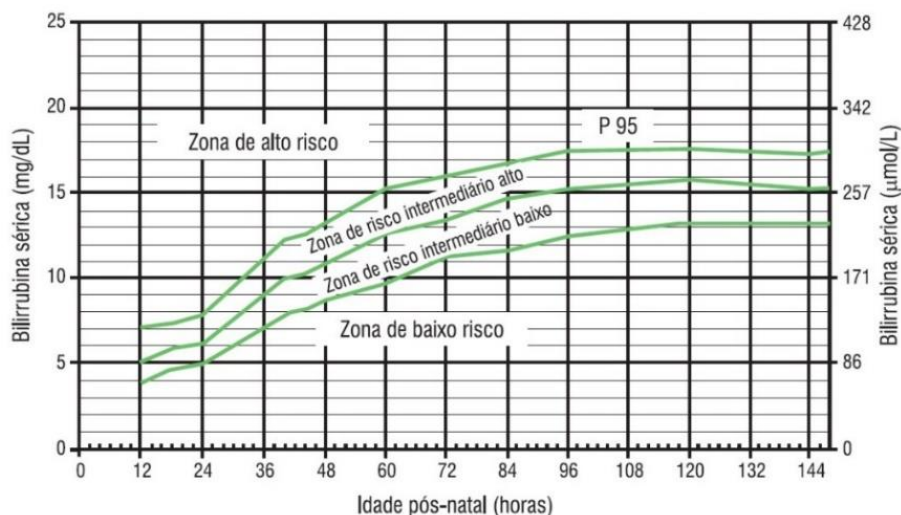
Peso de Nascimento (g)	BT (mg/dL)/Alb (g/dL)
<1250	4 – 5,2
1250 – 1499	5,2 – 6
1500 - 1999	6 – 6,8
2000 - 2499	6,8 – 7
> 2500	≥ 7

Nota: Baseado nos gráficos da Academia Americana de Pediatria

Abaixo segue um normograma em horas de Bhutani (Figura 2) o qual define a hiperbilirrubinemia significativa aquela superior ao percentil (P) 95 (em recém

nascidos com idade gestacional igual ou superior que 35 semanas), este também determina o risco de hiperbilirrubinemia. (BHUTANI; JOHNSON; SHAPIRO, 2004)

FIGURA 2. GRÁFICO EM HORAS DE BHUTANI – INDICAÇÃO DE RISCO PARA DESENVOLVER HIPERBILIRRUBINEMIA.



FONTE: adaptado de American Academy Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia (2004).

2.3.4. Tratamento

O tratamento tem como objetivos: prevenir a hiperbilirrubinemia identificando o recém-nascido em risco e tratar profilaticamente conforme necessário e diminuir a bilirrubina total (BT) em RN's com hiperbilirrubinemia severa. O tratamento consiste na fototerapia e/ou exsanguineotransfusão (EST), tendo a fototerapia como principal, a qual não é isenta de efeitos adversos, sendo os mais comuns: rash eritematoso, fezes menos consistentes e hipertermia. Já a EST está indicada em casos graves de falha na fototerapia ou como indicação direta em casos específicos. (ALMEIDA MFB, 2012; QUINTAS CONCEIÇÃO, 2004)

É necessário verificar e garantir o funcionamento adequado dos equipamentos antes e durante o tratamento, medindo a sua radiância por meio de um radiômetro. O uso da fototerapia é contraindicado quando a bilirrubina direta (BD) representar mais de 50% da bilirrubina total (BT), exceto em casos específicos, avaliados pelo pediatra/neonatologista. (ALMEIDA MFB, 2012)

Recomenda-se iniciar a fototerapia com índices de radiância mais baixo e só devem ser aumentados ou aumentar a área exposta caso a fototerapia não esteja reduzindo os valores de bilirrubina. (QUINTAS C; SILVA A; 2004)

A Academia Americana de Pediatria (American Academy of Pediatrics – AAP), em 1994, estabeleceu recomendações para o tratamento da icterícia neonatal, que foram atualizadas em 2004. Nos dias atuais, ainda existe grande variabilidade de condutas e a sua não uniformidade na utilização da fototerapia. Alguns neonatologistas protelam o seu uso em RN termo com icterícia fisiológica (não hemolítica), até que a bilirrubina sérica atinja valores superiores aos de protocolos anteriores. Isto tem levado a lesões do SNC, resultando em kernicterus. (JÚNIOR et al., 2019a)

Da mesma forma estudos são bastante contraditórios quanto ao melhor momento de se intervir na hiperbilirrubinemia e como intervir. Na prática clínica não se tem um consenso a respeito da melhor e/ou mais correta forma de abordar esta questão, gerando não só consequências ao RN, como também custos desnecessários. (JÚNIOR et al., 2019a)

A decisão de iniciar a fototerapia permanece variável e altamente individualizada, deve-se considerar as características e particularidades de cada grupo de acordo com a idade gestacional para a indicação da fototerapia e /ou exsanguineotransfusão. (JÚNIOR et al., 2019a)

a) Tratamento em RN com idade gestacional < 35 semanas

Existem vários estudos os quais incluem protocolos de tratamento para RNPT, embora as incertezas relativas aos riscos /benefícios destas intervenções continuam sem consenso baseados em evidências, portanto a Academia Americana de Pediatria (AAP) tem uma abordagem que inclui o protocolo do Nacional Institute of Child Health and Human Development (NICHD) e opiniões de especialistas, onde limites tem valores mais baixos de bilirrubina para iniciar a fototerapia ou a exsanguineotransfusão e esta estratificado por idade gestacional. (QUINTAS C; SILVA A; 2004)

A idade gestacional ela é mais fidedigna (evidência Grau 2C), embora diferentes protocolos para a estratificação usam também o peso. (Quadro 3) (QUINTAS CONCEIÇÃO, 2004)

QUADRO 3. INDICAÇÕES DE FOTOTERAPIA E EST SEGUNDO IDADE GESTACIONAL EM RN <35 SEMANAS.

	Indicação de fototerapia	Indicação de Exsanguineotransfusão
Idade gestacional	BT (mg/dL)	BT (mg/dL)
< 28 semanas	> 5	11 - 14
28 - 29 semanas	6 - 8	12 - 14
30 - 31 semanas	8 - 10	13 - 16
32 - 33 semanas	10 - 12	15 - 18
> 34 semanas e < 35 semanas	12 - 14	17 - 19

Fonte: *American Academy of Pediatrics. Subcommittee on hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics, 2004.*

Considerar:

- Valor inferior: se doença hemolítica (Rh, ABO, outros antígenos), deficiência de G-6-PD, asfixia, letargia, instabilidade na temperatura, sepse, acidose ou albuminemia < 3g/dL.
- exsanguineotransfusão: para os RN que não responderem à fototerapia intensiva ou apresentarem sinais neurológicos de intoxicação bilirrubínica ou níveis muito altos de bilirrubina (>5mg/dL a mais que o nível para iniciar fototerapia) ou naqueles em que os benefícios superem os riscos.
- Em RN <72h de vida, os valores para indicação de fototerapia podem ser menores, se a relação BT/Alb estiver alta.

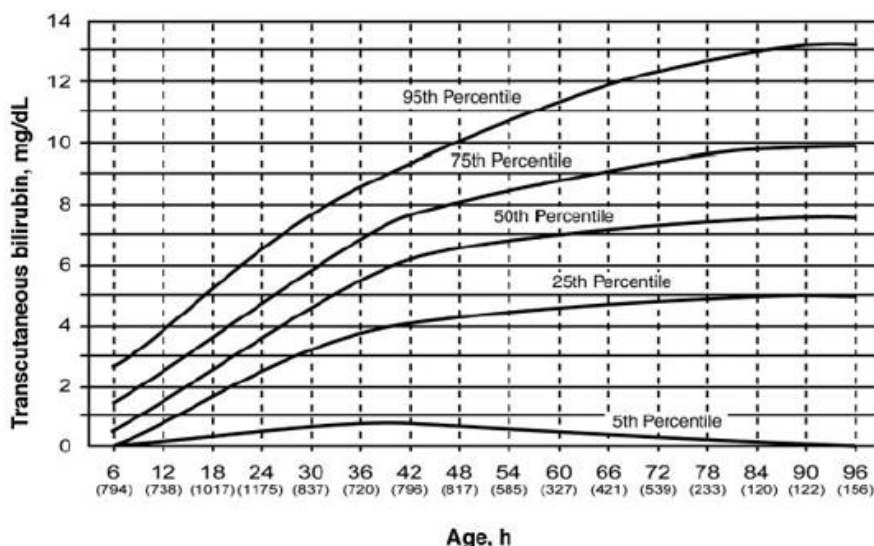
b) Tratamento em RN com idade gestacional > 35 semanas

O reconhecimento e a avaliação da icterícia podem ser difíceis, sobretudo em RN de pele escura ou pletórica, a avaliação diagnóstica já foi descrita anteriormente e deve seguir os critérios neste grupo em questão. No RN termo saudável é improvável que ocorra kernicterus com valores de BT < 20 mg/dl (342 mmol/L). Valores de BT > 25-32 mg/dl (428-547 mmol/L) aumentam o risco de disfunção neurológica, somados a fatores de risco que influenciam a passagem da bilirrubina pela barreira hemato encefálica que são: Prematuridade, sepse, hipoxia, convulsões, acidose, hipoalbuminemia e velocidade de aumento da bilirrubina Total (transcutânea seguem as figuras abaixo), são fatores que influenciam a passagem da bilirrubina. Para doseamento da bilirrubina total transcutânea (Figura 3 e 4).

- BT(tc) > P75 do gráfico de Maisels implica doseamento sérico (Figura 3)
- BT(tc) > 15 mg/dl implica doseamento sérico

- BTs >P 95 no normograma de Bhutani implica avaliações posteriores (Figura 2)

FIGURA 3 –BT(TC) NAS PRIMEIRAS 96 HORAS



FONTE: (Maisels MJ, Kring E. Transcutaneous bilirubin in the first 96 hours in a normal newborn population of > or = 35 weeks' gestation. Pediatrics 2006; 117: 1169-1173)

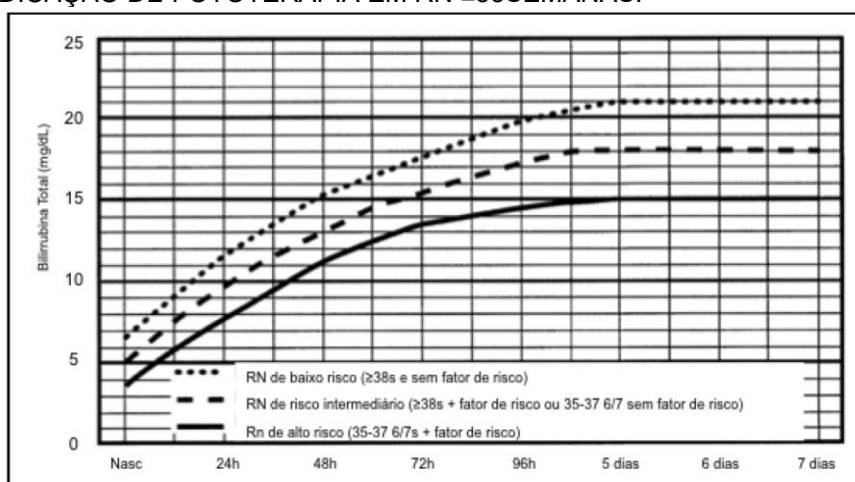
Para indicar fototerapia ou exsanguineotransfusão utilizamos as tabelas e figuras abaixo (Quadro 4 e as figuras 4 e 5).

QUADRO 4. INDICAÇÕES DE FOTOTERAPIA E EXSANGUINEOTRANSFUSÃO EM RECÉM-NASCIDO COM IDADE GESTACIONAL ≥ 35 SEMANAS AO NASCER.

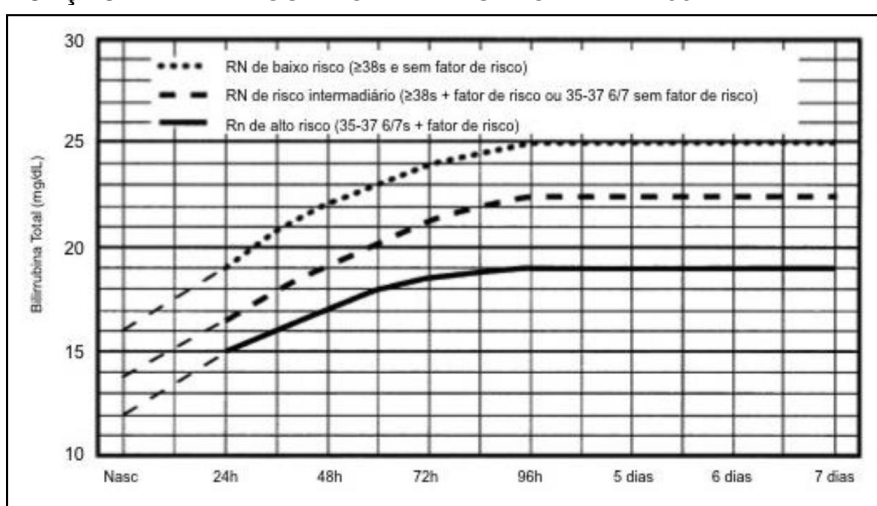
Idade	Bilirrubina Total (mg/dL)					
	Fototerapia			Exsanguineotransfusão		
	BR	MR	AR	BR	MR	AR
24 horas	11,5	10	8	19	16,5	15
36 horas	13,5	11,5	9,5	21	18	16
48 horas	15	13	11	22	19	17
72 horas	18	15	13,5	24	21	18,5
96 horas	20	17	14,5	25	22,5	19
5 a 7 dias	21	18	15	25	22,5	19

Nota: Baseado nos gráficos da Academia Americana de Pediatria.

- Zona de baixo risco (BR): ≥ 38 semanas e bem;
- Zona de médio risco (MR): ≥ 38 semanas com fatores de risco ou 35-37 semanas e 6 dias e bem;
- Zona de alto risco (AR): 35-37 semanas e 6 dias com fatores de risco.

FIGURA 4. INDICAÇÃO DE FOTOTERAPIA EM RN ≥ 35 SEMANAS.

FONTE: *American Academy of Pediatrics. Subcommittee on hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics, 2004.*

FIGURA 5: INDICAÇÃO DE EXSANGUÍNEOTRANSFUSÃO EM RN ≥ 35 SEMANAS.

FONTE: *American Academy of Pediatrics. Subcommittee on hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics, 2004.*

Considerar:

Iniciar fototerapia de alta intensidade ($>30\mu W/cm^2/nm$) sempre que BT $>17mg/dL$ e fazer controle conforme esquema:

- BT $> 17-19mg/dL$, coletar BT após 4 a 6 horas;
- BT $20-25mg/dL$, coletar BT em 3-4 horas;
- BT $>25mg/dL$, coletar BT em 2-3 horas, enquanto o material de EST está sendo preparado.

Considerar:

- Iniciar EST: Se houver indicação de EST, colocar o RN em fototerapia de alta intensidade durante preparo do material, repetindo a BT em 2 a 3 horas para reavaliar a indicação de EST.
- Considerar realizar EST imediatamente se houver sinais de encefalopatia bilirrubínica ou se a BT estiver 5 mg/dL, acima dos níveis referidos.
- RN com menos de 72 horas de vida, os valores para indicação de EST podem ser menores, se a relação BT/Alb estiver alta.
- Se nas primeiras 36 horas a velocidade de aumento da BI for $\geq 0,5-1$ mg/dL/h.

2.3.4.1. Fototerapia

A fototerapia é a intervenção mais amplamente usada no tratamento e prevenção da hiperbilirrubinemia, sendo o primeiro passo no manejo de RN's que apresentam icterícia como forma clínica da doença. O seu uso como forma terapêutica inicial no RNT e RNPT é bastante discutido, no entanto em RN ≥ 35 semanas apresenta evidência Grau 1B e considerado um método seguro e conveniente para a redução dos níveis séricos de bilirrubina, diminuindo a necessidade de outros métodos mais invasivos no tratamento da hiperbilirrubinemia como a exsanguineotransfusão. (MITRA; RENNIE, 2017)

A eficácia da fototerapia depende da dose/radiância (medida em $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$) e do comprimento de onda da luz usada (exceto para os aparelhos de fototerapia que usam as luzes de LEDs azuis), bem como a área de superfície do corpo do RN exposto a ela, podendo ser aumentada a dose ampliando-se a área de exposição e/ou colocando, a uma distância segura e mínima do RN, um número maior de unidades de fototerapia. (MITRA; RENNIE, 2017; QUINTAS CONCEIÇÃO, 2004)

Os valores de radiância indicados para a fototerapia convencional seria dose de 6-12 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ e para a fototerapia intensiva dose ≥ 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$. Sendo a fototerapia usada de forma contínua quando os valores de BT for > 20 mg/dL.

A exposição da pele do RN a luz em determinado comprimento de onda reduz a BT, através dos seguintes mecanismos de ação:

- Isomerização para a lamirrubina: processo irreversível que converte a BT num isômero solúvel, podendo ser excretado sem conjugação pela bilis e urina
- Fotoisômero menos tóxico: pode ser excretado pela bilis e urina como a lamirrubina, mas é um processo reversível. Esta via pode ter pouco efeito na BT e o doseamento laboratorial standard não distingue os foto isômeros. Contudo o potencial menos tóxico é importante, podendo haver uma redução de 15% para esta forma menos tóxica.
- Foto-oxidação para moléculas polares: é um processo lento e contribui pouco para eliminação da bilirrubina.

Apesar da fototerapia ser descrita como uma terapia não invasiva e segura, pode apresentar efeitos adversos os quais o estresse fotodinâmico (fotooxidação) induzindo a peroxidação lipídica, este efeito em estruturas neonatais é foco de interesse para muitos cientistas e levou a investigação da fisiopatologia das doenças neonatais. (SOYER et al., 2011)

Existe uma preocupação em relação ao uso da fototerapia em RN de baixo peso, pois estudos correlacionam riscos aumentados na taxa de mortalidade, consequência está também relacionada a exsanguineotransfusão, sejam mais frequentes nesta (parada cardiorrespiratória, arritmias, trombose, trombocitopenia, hipotermia e NEC). (QUINTAS CONCEIÇÃO, 2004)

A fototerapia pode causar lesão oxidativa da membrana celular e no DNA, principalmente no RNPT de baixo peso, devido a uma maior transmissão de luz através da pele fina e gelatinosa. É seguro presumir que o mecanismo de ação de fotoprodutos além de afetar a estrutura do DNA interferem na função fisiológica das enzimas envolvidas na replicação e transcrição e está envolvido na prevenção de infecções bacterianas durante exposição a foto a luz.

Em contrapartida a bilirrubina por exercer papel antioxidante, e deixar o RNPT desprovido desta poderá ser mais deletéria. (QUINTAS CONCEIÇÃO, 2004; SINGER; BERNEBURG, 2018)

Faz-se necessária a monitorização durante o uso da fototerapia, devido a reações adversas citadas anteriormente, além da dose de radiância, temperatura corporal, peso corporal, avaliação da diurese, hidratação do RN tempo de exposição

o doseamento sérico de bilirrubina total também terá que ser aferido. (QUINTAS CONCEIÇÃO, 2004)

Considerar a inclinação da curva de bilirrubina que se eleva nos 3 primeiros dias de vida e é estável, após suspender a fototerapia, pois a bilirrubina total sobe cerca de 1 ml/dL, caso o RN não apresente fator de risco e/ou se o Rn já ultrapassou a idade de pico máximo da bilirrubina. (QUINTAS CONCEIÇÃO, 2004)

2.3.4.2. Exsanguineotransfusão

A exsanguineotransfusão é utilizada quando existe falha da fototerapia intensiva durante 6 horas, onde os valores de bilirrubina total continuam a aumentar (evidencia Grau 2 C) ou quando há sinais de encefalopatia bilirrubínica (ECB) (evidencia grau 1 C). outra indicação seria a anemia como resultado de hemólise in útero.

É um tratamento eficaz na remoção da bilirrubina total e deverá ser realizada por um profissional treinado, sendo uma técnica dispendiosa e morosa. A morbidade e a mortalidade são difíceis de ser determinada pelo número reduzido de indicações, embora alguns estudos refiram mortalidade de 0,3 % e complicações graves em 1 %.

É vital monitorar o RN a beira leito durante todo o procedimento e verificar parâmetros hematológicos e bioquímicos antes, durante e após a exsanguineotransfusão. (SINGER; BERNEBURG, 2018)

2.3.5. Hiperbilirrubinemia Direta

A colestase pode ser definida como: BD >1mg/dL (se a BT for menor que 5mg/dL) ou a BD > 10-20% da BT (se a BT for maior que 5mg/dL), resultado resultante de redução na formação e ou excreção de bile. Utiliza-se o termo colestase neonatal para hiperbilirrubinemia direta presente no nascimento ou que surge nos primeiros meses de vida (mesmo ultrapassando um pouco a faixa neonatal). (QUINTAS CONCEIÇÃO, 2004)

Clinicamente apresenta-se com icterícia, colúria, hipocolia ou acolia e prurido. as principais que levam a colestase são a lesão hepatocelular, obstrução de fluxo biliar, aumento da sobrecarga de bilirrubina devido a doença hemolítica a guda ou de múltiplas transfusões e hemólises relacionadas com SEPSE e distúrbios congênitos

de excreção de bilirrubina (Sd. Dubin-Johnson, Sd de Rotor). (QUINTAS CONCEIÇÃO, 2004)

Para o diagnóstico laboratorial solicita-se a dosagem de Bilirrubina total e frações (BTF); TGO e TGP, fosfatase alcalina (FA), Gama GT– glutamil transpeptidase; albumina e Tempo de atividade da Protrombina; Hemograma completo e hemocultura; gasometria arterial e cultura de urina, além de toda a investigação para erros inatos do metabolismo (EIM). E ainda exames de imagem: ultrassonografia abdominal, cintilografia hepatobiliar, ressonância magnética, colangiopancreatografia e Biópsia hepática, se necessário. (QUINTAS CONCEIÇÃO, 2004)

O tratamento é direcionado à causa da colestase. Se persistir icterícia após tratamento instituído, investigar outras causas e, se necessário, biópsia hepática. (QUINTAS CONCEIÇÃO, 2004)

Não está indicado fototerapia, pois normalmente a BI não está muito elevada além do risco do desenvolvimento da síndrome do bebê bronzeado. (QUINTAS CONCEIÇÃO, 2004)

2.4. LEPTINA

A leptina, um hormônio de 167 aminoácidos que pertence à família das adipocitocinas, foi descoberta em 1994 por ZHANG *et al.* A leptina é codificada pelo gene da obesidade (*ob*) no cromossomo humano 7 (7q31). (SAVINO et al., 2014)

Os estudos iniciaram em 1953, onde se propunha a existência de uma teoria em que o tecido adiposo iria produzir um hormônio para a regulação do peso corporal, dando o nome de teoria lipostática. COLEMAN (1978) e FRIEDMAN & LEIBEL (1992) estudando mutações de genes de camundongo obesos (*ob* e *db*) observaram mutações recessivas em *ob* resultantes de hiperfagia profunda, obesidade, gasto energético reduzido, hiperinsulinemia e resistência a insulina. Embora todos apresentassem o mesmo fenótipo os mesmos pesavam 3x mais que o camundongo normal, com um aumento de gordura corporal de 5 vezes mais (SAVINO et al., 2014)

Durante os períodos de balanço energético (manutenção do peso), as concentrações de leptina no sangue refletem a gordura corporal total, tanto em humanos quanto em camundongos. No entanto, durante os períodos de desequilíbrio

energético (ganho ou perda de peso), as concentrações de leptina indicam a direção do desequilíbrio. (SAVINO et al., 2014)

A principal função da leptina é a de informar as estruturas hipotalâmicas em relação aos depósitos de energia e ajudar a regular o balanço energético, exercendo um efeito anorexígeno e um aumento do gasto energético, entretanto, durante a primeira infância, a leptina não parece desempenhar um papel anorexígeno. (PAULA; VASCONCELOS, 2004; SAVINO et al., 2014)

Evidências mostram que as concentrações séricas de leptina refletem a massa de gordura corporal durante a vida fetal, infância e idade adulta. A leptina foi detectada no feto durante o segundo trimestre da gestação, e os níveis desse hormônio aumentam gradualmente com o desenvolvimento do tecido adiposo fetal. (SAVINO et al., 2014)

A leptina tem sido implicada como um novo e importante fator de crescimento fetal e desenvolvimento neonatal, onde vários estudos tem demonstrado uma correlação positiva entre os seus níveis no sangue de cordão umbilical e peso ao nascimento. Alguns autores relatam que o tecido adiposo fetal é a maior fonte de leptina circulante (CARMO, 2013; SAVINO et al., 2014)

Portanto a leptina pode ter ação local e endócrina no feto, que podem ser importantes para o crescimento e desenvolvimento normal antes do nascimento. Da mesma forma se comportar como um sinalizador do estado do tecido adiposo durante a gestação e no período neonatal.

No entanto várias mudanças são descritas a respeito dos níveis de leptina durante a vida intra-uterina, infância e idade adulta. Faz-se necessário um banco de dados com valores normais de referência de leptina. (SAVINO et al., 2014)

2.4.1. Prematuridade, peso e leptina

Os limites para a viabilidade de sobrevivência em nascimentos prematuros têm aumentado a sua incidência em Idade gestacional muito menores nos últimos anos, sendo a prematuridade, um período bastante extenso e com diferentes subgrupos de classificação. Anteriormente eram classificados como prematuros, todos os RN's com peso de nascimento < 2,5 kg, apesar do reconhecimento de que, prematuros tendam a ser pequenos, hoje nos baseamos não apenas no peso de nascimento, mas na observação das características próprias da idade gestacional, reconhecendo as

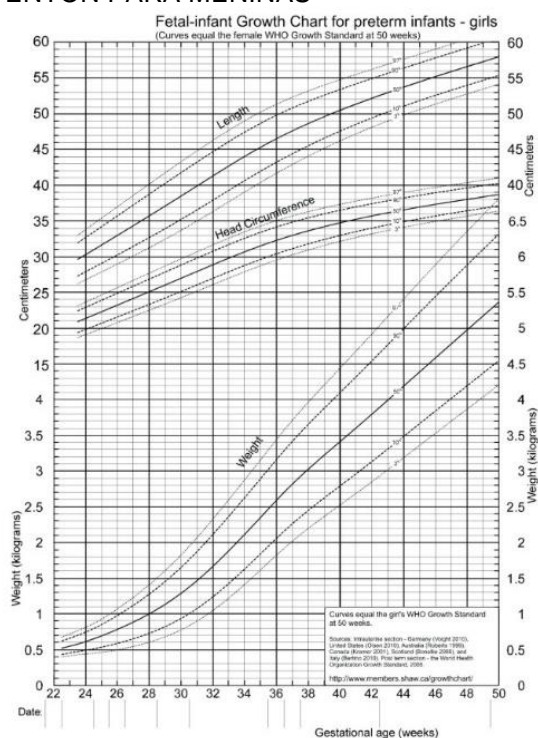
particularidades das diferentes respostas fisiológicas apresentadas pelo RN frente as comorbidades. (SBP et al., 2010)

Portanto a idade gestacional torna-se um indicador isolado e importante no prognóstico de sobrevivência, prevenção e tratamento de eventos crônicos futuros na vida da criança, no entanto é importante salientar que pretermos, mesmo sendo tardios adequados para idade gestacional (AIG-com percentil entre 10-90%), apresentam maior morbidade e mortalidade em comparação aos prematuros a termo. (LANÇONI; SOUTO; ALBUQUERQUE, 2018; RIBEIRO et al., 2015)

A incidência e a gravidade das complicações da prematuridade aumentam à medida que a idade gestacional diminui. A população neonatal prematura apresenta complicações inerentes a sua imaturidade, (enterocolite necrotizante, retinopatia da prematuridade, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular), as quais não são comuns em RNPT tardios somada as condições do ambiente extra uterino (nutrição, de efeitos colaterais de alguns dos medicamentos empregados), o que acarretará alterações metabólicas (hipoglicemia, hiperbilirrubinemia e DMO). Nos RNPT extremo estas adaptações se tornam ainda mais expressivas, sendo as questões nutricionais, um importante indicador na sobrevivência destes RN's. (2007; RIBEIRO et al., 2015; STAVIS L. ROBERTS, 2019) (VIGNOCHI, 2007)

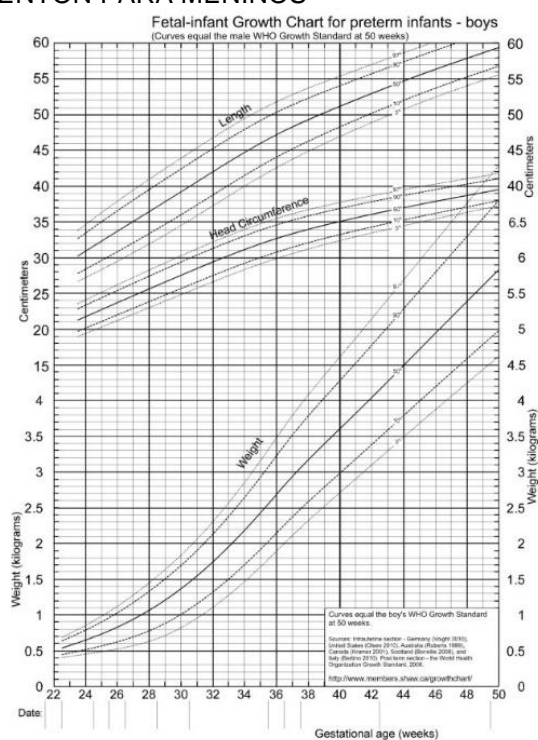
Os parâmetros de crescimento (comprimento peso e circunferência cefálica) e a idade gestacional ajudam a identificar do risco de patologias neonatais, além de ser um importante preditor do crescimento e do desenvolvimento do RN. Os gráficos de crescimento de Fenton (Figura 6 e 7) eles fornecem uma avaliação mais precisa do crescimento versus a Idade gestacional para todos os três parâmetros. (STAVIS L. ROBERTS, 2019)

FIGURA 6: GRÁFICO DE FENTON PARA MENINAS



FONTE: Fenton T, Kim J: A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics* 13:59, 2013; usada com permissão. Disponível em www.biomedcentral

FIGURA 7: GRÁFICO DE FENTON PARA MENINOS



FONTE: Fenton T, Kim J: A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics* 13:59, 2013; usada com permissão. Disponível em www.biomedcentral

Estudos demonstram que neonatos com crescimento restrito ao nascimento têm redução de gordura subcutânea, porém mantêm níveis de gordura abdominal similares aos de recém-nascidos adequados para a idade gestacional (AIG). O *catch-up growth* em alguns estudos tem sido relacionado ao padrão de crescimento fetal, independentemente do peso ao nascer, e se associou com maior sensibilidade insulínica e concentrações mais baixas de leptina ao nascimento. (RIBEIRO et al., 2015)

Catch up growth compreende a velocidade de ganho de peso e/ou de crescimento maior que os limites estatísticos de normalidade para idade e maturidade, durante um período definido, o qual se segue um período inibitório de transição de crescimento. Esta condição influenciada pela ocorrência de morbidades respiratórias, RCIU, peso da alta da UTIN e condições genéticas levam a um pior prognóstico a longo prazo, dentre eles a obesidade, diabetes, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares. (OU-YANG et al., 2020; SBP et al., 2010)

Em contrapartida os mecanismos de adaptação ao ambiente extrauterino em RN de baixo peso com conseqüente aumento da adiposidade levam a níveis elevados de leptina, secundário a um aumentam de resistência em nível de seus receptores, relacionados a falta de saciedade no início da vida. Compreender o risco associado à obesidade é um pré-requisito para desenvolver intervenções no início da vida para compreender a crescente epidemia da síndrome metabólica e da obesidade em crianças nascidas prematuras. (GONÇALVES et al., 2012)

O acompanhamento clínico das crianças nascidas prematuros principalmente as de baixo peso ao nascimento (BPN) é fundamental, partindo do pressuposto de que o risco para um ganho excessivo de gordura corporal pode derivar da interação entre as conseqüências da restrição do crescimento intraútero e os fatores genéticos e ambientais pós-natais. O tecido adiposo dentre as suas funções endócrinas, com vários efeitos metabólicos, age como um hormônio regulador derivado dos adipócitos, ajustando o metabolismo corporal e a homeostase da energia, tendo como uma de suas ações a liberação da leptina. (GONÇALVES et al., 2012; RIBEIRO et al., 2015)

Acredita-se que o peso ao nascer e a aceleração compensatória do ganho ponderal no início da vida influenciem as medidas corporais de forma independente. O peso ao nascer define a quantidade de massa magra e a aceleração compensatória do crescimento pós-natal determina a massa gorda em idades posteriores. A associação entre a menor proporção de tecido muscular, derivada da restrição do

crescimento intraútero, e a maior proporção de massa gorda derivada da aceleração compensatória do crescimento, podendo predispor às doenças crônicas não transmissíveis no futuro. (GONÇALVES et al., 2012)

O peso corporal é compensado levando ao aumento do tamanho e do número de adipócitos, no entanto os adipócitos não podem ser vistos como determinantes da concentração de leptina e da sensibilidade periférica, mesmo a gordura corporal tendo influência sobre o mesmo. (GONÇALVES et al., 2012)

A leptina é produzida predominantemente pelo tecido adiposo em uma quantidade proporcional a massa de gordura corporal e em uma menor proporção pelo trato gastrointestinal, musculo esquelético, placenta humana, glândula mamaria e tecidos fetais. A expressão do gene da leptina é específica para cada tecido, seja ele subcutâneo, omental, retroperitoneal ou perilinfático. No entanto é observado maiores depósitos no tecido adiposo branco. O tecido adiposo marrom apresenta baixa expressão de RNAm e está baixa expressão, pode refletir na realidade, uma contaminação por adipócitos brancos (ALZIRA; STREHER, 2001; SAVINO et al., 2014)

Quanto ao tipo de tecido adiposo os recém nascidos tem uma quantidade acentuada de tecido adiposo marrom, no qual a expressão do gene OB mostra-se menor que no tecido adiposo branco (ALZIRA; STREHER, 2001)

Embora a leptina exerça um efeito anorexígeno, está mantem um apetite aumentado em RN's para promover sua sobrevivência no momento em que eles não têm independência alimentar. (GONÇALVES et al., 2012; SAVINO et al., 2014)

2.4.2. Prematuridade, DMO e leptina

A DMO é o processo de desmineralização óssea que compreende diferentes níveis de distúrbios, que podem variar desde o estado de hipomineralização (osteopenia da prematuridade), até alterações mais intensas (raquitismo), podendo levar a fraturas não traumáticas no primeiro ano de vida. É frequente em recém nascidos prematuros principalmente nos menores que 32 semanas, podendo ocorrer principalmente em RNPT extremos < 1000g. (EL-FARRASH et al., 2015; VESELÁ; KANIOK; BAYER, 2016)

Proporcionar nutrientes ósseos após o nascimento melhora a mineralização, mas não se iguala a adquirida no período intrauterino. O incremento de dieta, com

substratos minerais ósseos (especificamente, cálcio fosforo, magnésio e proteína), é apenas um fator no crescimento e desenvolvimento do osso saudável, pois existem outros fatores que influenciam no crescimento ósseo e na densidade óssea, que é a hereditariedade, função endócrina e a atividade física. (VESELÁ; KANIOK; BAYER, 2016)

Outro fator importante para o desenvolvimento da resistência óssea, é a força mecânica sobre o osso, modelo este, proposto por FROST em 1996 “carga mecânica”, onde a carga causa uma força atuante sobre o osso, que por sua vez é transmitido como um sinal para a ativação de osteoblastos e de osteoclastos. Esta força pode ser um movimento, uma tensão (tensão/ osso), uma compressão longitudinal, ou ainda uma pressão ao redor do osso. (ELIAKIM et al., 2002; JÚNIOR et al., 2019b; MOYER-MILEUR et al., 1995)

Em 2000 FROST chamou este modelo de Paradigma de **Utah** que inclui nutrição, hormônios, células e bioquímica, além dos fatores biomecânicos. Embora a leptina desempenhe um papel importante no controle do apetite, gasto de energia, no metabolismo de gordura e na regulação do peso corporal, ela também é responsável por uma variedade de processos iniciais, incluindo hematopoiese, angiogênese, incremento no sistema imunológico e metabolismo ósseo. (MOYER-MILEUR et al., 1995; RUYSS et al., 2018; VIGNOCHI, 2007)

Os níveis de leptina produzidos, a partir de depósitos de gordura, influenciam a atividade das células relacionadas a doenças ósseas, como também substâncias presentes no sangue (hiperbilirrubinemia), podem prejudicar a capacidade proliferativa de osteoblastos, neste caso sugere-se que a leptina desempenhe um papel fisiológico na manutenção da massa óssea em pacientes com icterícia. (HONSAWEK et al., 2008b)

A leptina estimula o crescimento linear, regulando o balanço energético do organismo e estimulando a produção e secreção do hormônio do crescimento a partir do hipotálamo, ao mesmo tempo, está envolvido na remodelação óssea e tem efeito direto nos condrócitos da placa de crescimento. (VESELÁ; KANIOK; BAYER, 2016)

Há evidências crescentes para apoiar que o exercício assistido (passivo, amplitude de movimento, flexão e extensão com compressão suave das grandes articulações) promova a diminuição natural da força óssea ou até aumenta a mineralização óssea em bebês prematuros; o mecanismo para esses efeitos benéficos nos ossos não é claro, no entanto pode envolver um aumento induzido na

formação óssea, nos níveis de leptina e de fator de crescimento semelhante a insulina. (EL-FARRASH et al., 2015; LITMANOVITZ; ELIAKIM, 2012; RUYS et al., 2018; VIGNOCHI, 2007)

O cuidado do recém-nascido prematuro não deve necessariamente ter como objetivo alcançar taxas de acúmulo de cálcio intrauterino, portanto conhecer as hipóteses principais sobre o papel da leptina no osso fornecerá informações que poderão ser favoráveis na padronização de técnicas que favorecem um maior ganho peso, através do aumento dos níveis de leptina resultando em um aumento do tecido adiposo. No momento ainda não está claro se estes efeitos da leptina são relevantes apenas em circunstâncias extremas ou se desempenham um papel homeostático importante na regulação do pico de aquisição ósseo e remodelação esquelética. O que se sabe é que ela aumenta o número e a atividade de osteoblastos, além de fornecer informações sobre reservas de energia ao SNC, com efeito anorexígeno em recém-nascidos. (LITMANOVITZ; ELIAKIM, 2012; VESELÁ; KANIOK; BAYER, 2016)

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da faculdade evangélica Mackenzie do Paraná CAAE: 54635716.3.0000.0103 aprovado em 12/04/2016.

3.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo analítico, longitudinal, prospectivo do tipo Coorte, realizado entre os meses de Maio a Dezembro de 2016 na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie de Curitiba (HUEM).

3.2. SELEÇÃO DOS PACIENTES E CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Para a seleção dos pacientes e caracterização da amostra, o estudo foi realizado em quatro etapas consecutivas e foi constituído por 108 parturientes e seus respectivos recém-nascido (RN), provenientes do centro cirúrgico obstétrico (CCO) do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie de Curitiba (HUEM).

Todas as parturientes foram informadas da rotina assistencial do serviço, quanto ao período pré, intra e pós-parto, durante um programa prévio de gestação de alto risco do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie (HUEM), quanto a coleta de sangue de fragmentos placentários e coleta de sangue para fins de diagnóstico e condução clínica dos respectivos recém-nascidos. Previamente ao trabalho de parto, as parturientes cientes da rotina assistencial, informada durante a oficina de gestantes, autorizavam a coleta de dados maternos e neonatais para o estudo proposto, através da assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo 1).

A primeira etapa constou da coleta de sangue do fragmento placentário, após o parto e dequitação da placenta, para dosagem do nível sérico de leptina e demais exames de rotina.

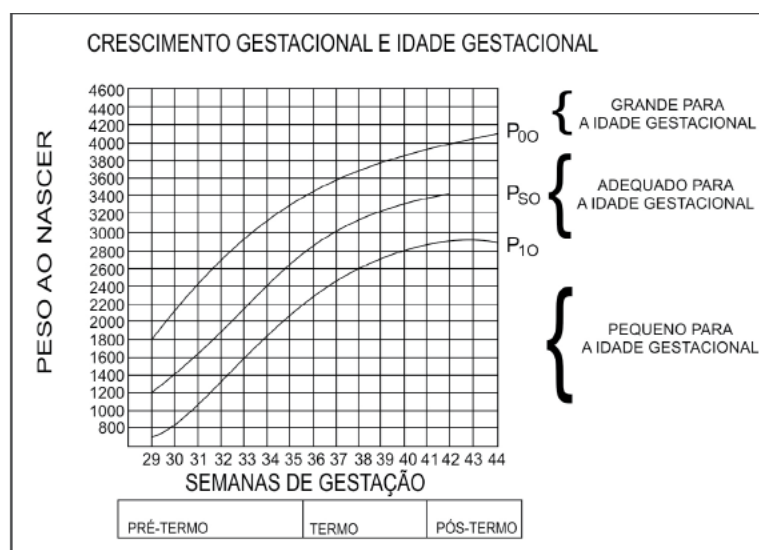
A segunda etapa constou da pré-seleção da população de 51 recém-nascidos pré-termo (RNPT - menor que 37 semanas e 0 dias), das mesmas parturientes que tiveram coleta de sangue placentário para dosagem de leptina. Posteriormente, os

recém-nascidos encaminhados para a Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) foi realizada a coleta de sangue venoso pelo médico Intensivista (rotina do serviço para a determinação da conduta clínica em até 12 horas após o nascimento), por punção de veia superficial em membro superior, onde 3 ml de sangue foram destinados para a dosagem sérica de leptina. A coleta de sangue para dosagem de bilirrubina e reticulócitos, também era realizada nesta etapa.

Na terceira etapa do estudo a população de recém-nascidos pré-termo (RNPT) foram dispostos em dois grupos: Grupo controle, constituído por 28 RNPT e Grupo estudo, constituído por 23 RNPT. Ambos os grupos seguiram os seguintes critérios de inclusão:

- Grupo controle:
 - Recém-nascidos Prétermo (RNPT) que apresentavam coleta de sangue dos fragmentos placentários e de 12 horas de vida para dosagem sérica da leptina.
 - Recém-nascidos Prétermo que não apresentavam fator de risco principal para hiperbilirrubinemia (história materna, condições do parto), e fator habitual da fase neonatal para hiperbilirrubinemia.
 - Recém-nascidos Prétermo avaliados pelo número de zonas dérmicas envolvidas em relação a icterícia (Zonas de Kramer) (Tabela 1), quantificando valores igual ou menor que 2 e concomitante conferidos através do bilirrubinômetro-*Bilichex*®, (dosagem do nível de bilirrubina transcutânea), não indicando a necessidade do uso da fototerapia.
 - Recém-nascidos Prétermo Pequenos para a idade gestacional (PIG), situados abaixo do percentil 10 e Adequados para a idade gestacional (AIG) situados entre os percentis 10 e 90 da curva de Alexander (ALEXANDER et al., 2004) (Figura 8).

FIGURA 8: GRÁFICO: CURVA DE ALEXANDER



FONTE: (CORDEIRO et al., 2015)

- Grupo Estudo:
 - Recém-nascidos Pretermo (RNPT) que apresentavam coleta de sangue dos fragmentos placentários e de 12 horas de vida para dosagem sérica da leptina.
 - Recém-nascidos Pretermo que apresentavam fator de risco principal (história materna, condições do parto) ou fator habitual da fase neonatal para hiperbilirrubinemia.
 - Recém-nascido Pretermo avaliados pelo número de zonas dérmicas envolvidas em relação a icterícia (Zonas de Kramer), quantificando valores maiores que 2, e concomitante a isto conferidos através do bilirrubinômetro-*Bilichex*®, (dosagem do nível de bilirrubina transcutânea) indicando a necessidade do uso da fototerapia.
 - Recém-nascidos Pretermo que por punção venosa apresentavam dosagem sérica de bilirrubina e reticulócitos, com valores indicativos de fototerapia.
 - Recém-nascidos Pretermo Pequenos para a idade gestacional (PIG);, situados abaixo do percentil 10 e Adequados para a idade gestacional (AIG) situados entre os percentis 10 e 90 da curva de Alexander (ALEXANDER et al., 2004) (Figura 8).

Na quarta etapa os Recém-nascidos Prétermo do grupo estudo previamente indicados para o uso de fototerapia, foram acompanhados, até a interrupção definitiva da mesma. Durante todo os momentos foram realizadas coletas de sangue seriadas, para dosagem sérica de leptina, bilirrubina e reticulócitos. Os seguintes momentos foram:

- Coleta de sangue por punção venosa superficial em membro superior, no período entre 12 horas após o nascimento e antes do início do uso da fototerapia.
- Coleta de sangue por punção venosa superficial em membro superior, no período de 24 horas em uso de fototerapia.
- Coleta de sangue por punção venosa superficial em membro superior, 24 horas após a interrupção da fototerapia (rebote).

Foram excluídos de ambos os grupos pacientes classificados como recém-nascidos termo (>38 semanas), recém-nascidos termo precoce (37 a 38 semanas), recém-nascidos que apresentavam anomalias congênitas e síndromes genéticas, recém-nascidos transferidos de outras unidades de internamento, recém-nascidos com infecções congênitas (TORCHS) e recém-nascidos com nível para exsangüineotransfusão após 12 horas de vida aferidos pelo Gráfico de Buthani e Col – (figura 2).

3.3. VARIÁVEIS ESTUDADAS

3.3.1. Variáveis Descritivas Clínicas

Foram coletados dados da história gestacional, história obstétrica, condições de nascimento, história neonatal e evolução clínica dos recém-nascidos (RN). Estes dados foram coletados e transcritos para uma ficha de dados, elaborada exclusivamente para o estudo (Anexo 2). Posteriormente o prontuário on-line da instituição, foi consultado para a sistematização e conferência do banco de dados. Uma planilha foi elaborada para controle e armazenamento dos valores de coleta seriada de sangue para dosagem de leptina na placenta e nos diferentes momentos de coleta no Recém-nascido prétermo (RNPT), valores da dosagem da bilirrubina

sérica e de reticulócitos (Anexo 3). Para realização desta planilha, houve dupla digitação e checagem.

As variáveis coletadas durante o estudo para a caracterização da amostra e posterior correlação com os níveis de leptina no sangue foram:

a) Idade gestacional:

A maturidade do RN foi determinada através do exame físico pelo método de Capurro (FIGURA 9), logo após o nascimento, e após determinada a idade gestacional a divisão dos grupos se deu pela classificação da Sociedade Brasileira de Pediatria, onde:

- Pretermo, menor que 37 semanas e 0 dias
- Pretermo tardio, entre 34 semanas e 0 dias e 36 semanas e 6 dias
- Pretermo moderado (ou moderadamente pretermo), 32 semanas e 0 dias e 33 semanas e 6 dias
- Muito pretermo: 28 semanas e 0 dias a 31 semanas e 6 dias
- Pretermo extremo, menor que 28 semanas e 0 dias.

b) Sexo: Masculino e Feminino

c) Nutrição: Foi considerada o início da dieta em horas após o nascimento.

Também se considerou o tipo de dieta:

- leite humano: leite humano pasteurizado (LHP),
- leite materno cru (esgotado pela mãe à beira de leito - colostroterapia)
- fórmulas

Quanto a via de administração: via oral, sonda nasogástrica ou orogástrica.

FIGURA 9: GRÁFICO: MÉTODO DE CAPURRO

Formato da orelha	Chata, disforme, pavilhão não encurvado. "0"	Pavilhão parcialmente encurvado no bordo superior. "8"	Pavilhão parcialmente encurvado em todo o bordo superior. "16"	Pavilhão totalmente encurvado. "24"	-
Tamanho da glândula mamária	Não palpável. "0"	Palpável: < 5 mm "5"	Palpável: entre 5 e 10 mm "10"	Palpável: > 10 mm "15"	-
Formação do mamilo	Apenas visível, sem aréola. "0"	Diâmetro < 7,5 mm. Aréola lisa e chata. "5"	Diâmetro > 7,5 mm. Aréola pontiaguda e bordo não levantado. "10"	Diâmetro > 7,5 mm. Aréola pontiaguda e bordo levantado. "15"	-
Textura da pele	Muito fina e gelatinosa. "0"	Fina e lisa. "5"	Algo mais grossa. Discreta descamação superficial. "10"	Grossa, marcas superficiais, descamação nas mãos e pés. "15"	Grossa, enrugada, com marcas profundas. "20"
Pregas plantares	Sem pregas. "0"	Marcas mal definidas na metade anterior "5"	Marcas bem definidas na metade anterior. Sulcos no terço anterior. "10"	Sulcos na metade anterior. "15"	Sulcos em mais da metade anterior. "20"

Para saber a idade gestacional, soma-se os pontos de cada item + 204 e os divide por 7, obtendo o resultado em semanas.

FONTE: (CORDEIRO et al., 2015)

3.3.2. Variáveis Antropométricas

a) Peso: A aferição do peso de todos os RN's foi realizada através de balança *Filizola®*, ajustada com precisão de 0,1 quilogramas (Kg). Classificado com base nas curvas de referência de peso para a idade gestacional obtidas por (ALEXANDER et al., 2004) sendo considerados:

- Pequenos para a idade gestacional (PIG): aqueles situados abaixo do percentil 10.
- Adequados para a idade gestacional (AIG): recém-nascidos situados entre os percentis 10 e 90 da curva.

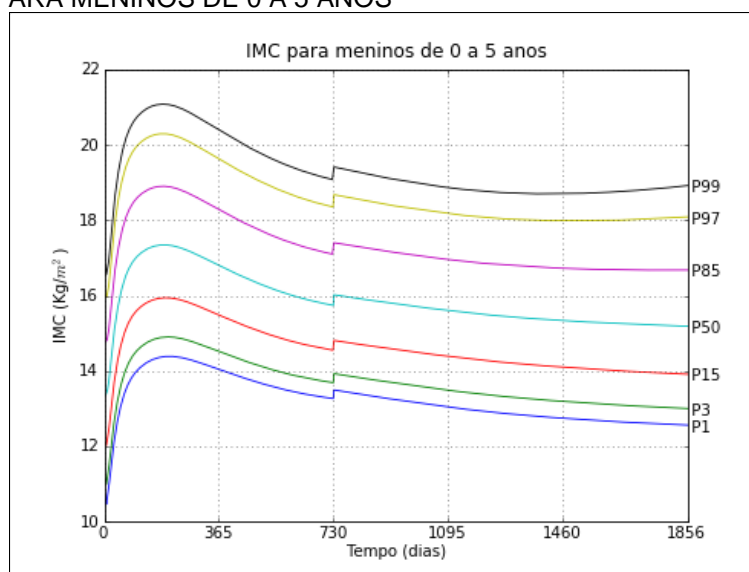
- Grandes para a idade gestacional (GIG): aqueles situados acima do percentil 90.
- b) Estatura: A medida da estatura foi realizada através de régua antropométrica pediátrica (antopômetro) *Indaía®* graduado em centímetros (cm), com uma haste fixa colocada no topo da cabeça e uma haste móvel junto ao calcâneo.
- c) Perímetro Cefálico (PC): Aferido com fita métrica flexível *Corrente Coats®*, com precisão de 0,1 cm.
- d) IMC: foi realizado o cálculo do IMC através do peso do paciente dividido pela sua altura elevada ao quadrado $IMC = P / \text{altura}^2$ (kg/m²). (Quadro 5, Figura 8 e 9)

QUADRO 5. IMC PARA CRIANÇAS DE 0 A 5 ANOS

Baixo IMC para idade	IMC adequado ou Eutrófico	Sobrepeso	Obesidade
< Percentil 3	≥ Percentil 3 e < Percentil 85	≥ Percentil 85 e < Percentil 97	≥ Percentil 97

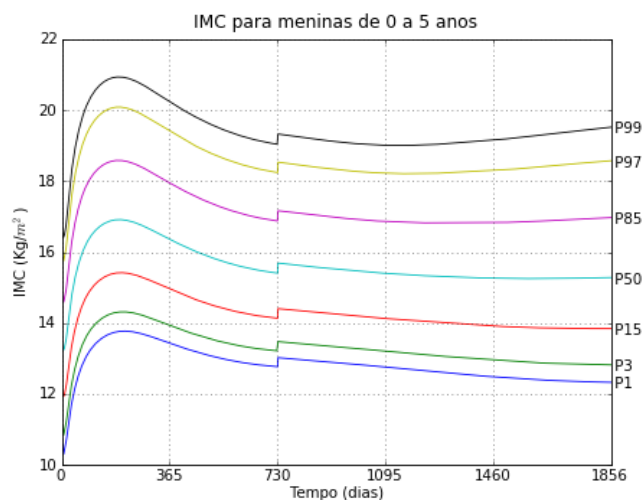
FONTE: BVS Atenção Primária em Saúde. <https://aps.bvs.br/apps/calculadoras/?page=7>

FIGURA 10. IMC PARA MENINOS DE 0 A 5 ANOS



FONTE BVS: Atenção Primária em Saúde <https://aps.bvs.br/apps/calculadoras/?page=7>

FIGURA 11. IMC PARA MENINAS DE 0 A 5 ANOS



FONTE BVS: Atenção Primária em Saúde <https://aps.bvs.br/apps/calculadoras/?page=7>

3.3.3. Variáveis Laboratoriais

A dosagem das variáveis laboratoriais, foram realizadas em quatro etapas: coleta, processamento, armazenamento e análise laboratorial, que aconteceram respectivamente.

3.3.3.1. Dosagem da leptina

A concentração de leptina foi dosada pelo ensaio de ELISA-AID™, com duração de 5 dias e realizado a análise com o Kit de anticorpos DIAsource leptina-EASIA (seguindo protocolo realizado pelo fabricante). Os resultados da dosagem de leptina no soro foram expressos em ng/ml. Conforme informações obtidas no manual do fornecedor (Anexo 3) o Kit DIAsource leptina-EASIA, utilizado para análise laboratorial da leptina, trata-se de um imunoenensaio em fase sólida (Sensível Enzimaticamente Amplificado) realizado em multiplacas. O ensaio utiliza anticorpos monoclonais (MAbs) direcionados contra epitopos distintas de leptina humana, calibradores e amostras reagem contra o anticorpo monoclonal de captura (MAb 1) revestido nas cavidades da microplaca e com o anticorpo monoclonal (MAb 2), marcado com peroxidase de rábano (HRP). Após o período de incubação, que permite a formação do sanduiche: MAb 1 revestido na placa – leptina humana – MAb 2 – HRP, a microplaca é lavada para a remoção do anticorpo marcado com a enzima e não ligado.

O anticorpo ligado marcado enzimaticamente é medido através de reação cromógena. A solução cromógena (TMB pronto para uso) é adicionada e incubada. A reação é interrompida com a solução de parada e a microplaca é lida com o comprimento de onda adequado.

A quantidade de reposição do substrato é determinada colorimetricamente por medida de absorvância, a qual é proporcional a concentração de leptina. Uma curva de calibração é determinada e a concentração de leptina é determinada por curva padrão.

Todas as amostras assim que coletadas foram devidamente identificadas e encaminhadas para o Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie de Curitiba e encaminhados para o *Laboratório Diagnósticos do Brasil* (DB) para a análise proposta. As amostras para o transporte eram utilizadas em caixa térmica (entre 2 a 8°C), no máximo em até 5 horas, a fim de garantir a qualidade das amostras.

a) Leptina placentária:

As amostras de sangue foram coletadas imediatamente após o parto, do fragmento placentário, após a dequitação da placenta, via punção venosa com agulha 40X12 e seringa de 5 ml ambas da marca SR®. Foi necessário um volume mínimo de sangue de 3 ml para dosagem da leptina.

Não foram utilizadas amostras hemolizadas, que sofreram tratamento térmico.

As amostras foram coletadas em frascos estéreis (tubo de gel vermelho) sem anticoagulantes e a centrifugação foi realizada por cinco minutos em uma rotação de 3.500 rpm pela centrífuga EXCELSA BABY I (Fanem®), após a centrifugação o Soro foi guardado em freezer a temperatura de -20°C.

b) Leptina no recém-nascido pretermo:

A coleta foi realizada seguindo protocolo assistencial da unidade de terapia intensiva neonatal, pelo médico intensivista. Realizada punção venosa superficial em membro superior esquerdo com dispositivo para infusão intravascular (Scalp) da marca BD Saf –T E-Z set™ número 25. O procedimento de coleta foi idêntico em todos os momentos (12 horas de nascimento, antes da fototerapia, 24 horas em uso de fototerapia e após 24 horas de interrupção do uso de fototerapia – rebote). O sangue foi coletado diretamente na seringa de irrigação Chirana CH030 de 5 ml e transferidos

para frascos estéreis (tubo de gel vermelho) sem anticoagulantes e a centrifugação foi realizada por cinco minutos em uma rotação de 3.500 rpm pela centrífuga EXCELSA BABY I (Fanem®), após a centrifugação o Soro foi guardado em freezer a temperatura de -20°C.

3.3.3.2. Dosagem sérica da bilirrubina e reticulócitos:

A primeira etapa da seleção dos pacientes e caracterização da amostra, para o estudo proposto não houve necessidade de dosagem sérica de bilirrubina e reticulócitos na placenta e no RN. Na segunda etapa da seleção dos pacientes e caracterização da amostra, os recém-nascidos pretermos que apresentavam fator de risco principal (história materna, condições do parto), ou fator habitual da fase neonatal para hiperbilirrubinemia, realizou-se a dosagem sérica da bilirrubina, de acordo com a rotina da unidade. Antes da coleta de sangue para o exame proposto, obedeceu-se rigorosamente a critérios éticos, portanto os RN: inicialmente eram submetidos a uma avaliação das zonas dérmicas em relação a icterícia (zonas de kramer) (Figura 1), quando o valor quantificava-se maior que 2, realizava-se a dosagem do nível de bilirrubina transcutânea pelo bilirrubinômetro-*Bilichex*® (por não ser invasivo e ser indolor, comparado com o método tradicional de dosagem sérica), o local de aferição da medida foi na região esternal; o *bilichex* foi utilizado apenas como rastreador de hiperbilirrubinemia. Quando o valor no bilirrubinômetro-*Bilichex*®, com menos de 24 horas de vida, quantificasse maior de 5, o RN era então submetido a punção venosa superficial, de preferência em membro superior esquerdo. Nesta mesma etapa o reticulócito inicial era coletado utilizando a mesma amostra de sangue (em casos de risco de incompatibilidade sanguínea, mãe com Tipo sanguíneo O e/ou Rh negativo).

Na terceira e quarta etapas o procedimento de coleta para a dosagem sérica da bilirrubina foi idêntico em todos os momentos (antes da fototerapia, 24 horas em uso de fototerapia e após 24 horas de interrupção do uso de fototerapia – rebote) conforme descrito acima.

A dosagem dos reticulócitos finais, foi realizado apenas após 24 horas ou mais seguida da interrupção do uso da fototerapia, a partir de critérios clínicos bem definidos e após a quantificação da bilirrubina rebote. Desta forma os reticulócitos

finais eram quantificados apenas para conferência da necessidade do retorno para a fototerapia.

3.3.3.2.1. Método de análise da bilirrubina e reticulócitos

a) Bilirrubina Total:

A coleta foi realizada seguindo protocolo assistencial da unidade de terapia intensiva neonatal, pelo médico intensivista. Realizada punção venosa superficial preferencialmente em membro superior esquerdo com dispositivo para infusão intravascular (Scalp) da marca BD Saf –T E-Z set™ número 25; foi necessário de 0,4 ml/dl de sangue para a dosagem da bilirrubina. O procedimento de coleta foi idêntico em todos os momentos (antes da fototerapia, 24 horas em uso de fototerapia e após 24 horas de interrupção do uso de fototerapia – rebote). O sangue foi coletado diretamente na seringa seca da marca SR® e transferidos para frascos estéreis (tubo âmbar seco, sem anticoagulante). Estas amostras foram protegidas da luz durante todo o processo, as seringas foram envoltas em papel aluminizado gomado e a centrifugação foi realizada por 5 minutos em uma rotação 3.500 rpm, pela centrífuga BS 800 *Mindray*® após a centrifugação o soro obtido estava livre de hemólise.

Foi utilizado o Teste colorimétrico através da reação de acoplamento com 2,4 Dicloroanilina Diazotada, forma um azocomposto um complexo de coloração vermelha, com absorção máxima em 546nm. A intensidade de cor formada é diretamente proporcional a concentração de bilirrubina total na amostra. Os resultados foram expressos em mg/dl. Para a realização da técnica foi utilizado o equipamento bioquímico automático, kits Reagentes BioCal (Soro Calibrador), BioControl N (Soro Controle Patológico) e BioControl P(Soro Controle patológico) Bioclin (como soro controle). A amostra foi transportada seguindo as orientações do protocolo padrão do Laboratório do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie imediatamente após a coleta.

Os valores de referência sugeridos pelo fabricante do Kit Bioclin foram obtidos através da determinação de Bilirrubina Total em populações sadias, do sexo masculino e feminino e comparados com o gráfico de buthani (Figura 2 e Tabela 2, 3 e 4). Para converter os valores de mg/dL para mmol/L (SI), multiplicar os resultados obtidos por 0,0171 e foram usados somente como orientação. Os resultados fornecidos por este kit foram interpretados pelo profissional intensivista responsável,

não sendo o único critério para a determinação do diagnóstico e/ou tratamento do paciente. Para o estudo em questão considerou-se os valores de referência pelo pelo Gráfico de Buthani e Col. (figura 1).

Obteve-se os valores em mg/dL para a Bilirrubina Direta (BD) e Total (BT) utilizando o Fator de Calibração. O valor da Bilirrubina Indireta (BI) foi obtido pela diferença entre as Bilirrubinas Total e Direta.

b) Reticulócitos:

Foi realizada a quantificação relativa e absoluta de reticulócitos na amostra de sangue total (para análise dos dados optou-se pela quantificação relativa), para os valores altos de reticulócitos, considerou-se nível de fototerapia 2 pontos abaixo do nível de fototerapia proposto, ou seja, a partir destes valores o recém-nascido iniciado fototerapia mais cedo (exemplo: NF 17, passa-se a considerar NF 15). As amostras foram coletadas em tubos com o anticoagulante EDTA, (ácido etilenodiamino Tetraacético) e não apresentavam formação de coágulos. A estabilidade da amostra era de 24 hrs, se mantida em 4°C no entanto as amostras eram encaminhadas imediatamente ao laboratório, após a coleta. O teste utilizado foi o método de coloração pelo azul de cresil brilhante, e os resultados foram registrados no Analisador Automático de Hematologia BC 5380.

O procedimento seguiu a seguinte ordem: O sangue era colocado no tubo de hemólise na proporção de 1:1, ou seja, partes iguais de corante (50 microlitros de cada) e sangue total em tubos de ensaio. O tubo foi imergido em banho-maria á 37°C por 20 minutos. Após retirado era confeccionado uma extensão em lâmina, onde deixava-se secar para leitura. Para a contagem selecionava-se 10 campos com cerca de 100 hemácias e contava-se quantos reticulócitos havia em cada campo. Com o valor encontrado calculou-se a média, obtendo desta forma o valor relativo em porcentagem %.

3.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para descrição das variáveis quantitativas foram consideradas as estatísticas de média, mediana, valores mínimo e máximo, 1º e 3º quartis e desvio padrão. Para sumarização de variáveis qualitativas foram consideradas frequências e percentuais. Comparação dos dois grupos, em relação a variáveis quantitativas, foi realizada

considerando-se o teste t de Student para amostras independentes ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para comparação dos resultados, dentro de cada grupo, em dois momentos foi considerado o teste t de Student para amostras pareadas. Dentro de cada grupo, a comparação dos momentos de avaliação, em relação aos resultados de leptina, foi realizada considerando-se os testes não paramétricos de Friedman e Wilcoxon. Considerando a variável leptina dicotomizada os momentos, dentro de cada grupo, foram comparados considerando-se o teste binomial. Neste caso a comparação dos grupos foi realizada considerando-se o teste Exato de Fisher. Para avaliação da associação de variáveis de interesse com os resultados de Leptina foi estimado o coeficiente de correlação de Spearman. Valores de p menores do que 0,05 indicaram significância estatística.

4. RESULTADOS

Para descrição das variáveis quantitativas foram consideradas as estatísticas de média, mediana, valores mínimo e máximo, 1º e 3º quartis e desvio padrão. Para sumarização de variáveis qualitativas foram consideradas frequências e percentuais. Comparação dos dois grupos, em relação a variáveis quantitativas, foi realizada considerando-se o teste t de Student para amostras independentes ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para comparação dos resultados, dentro de cada grupo, em dois momentos foi considerado o teste t de Student para amostras pareadas. Dentro de cada grupo, a comparação dos momentos de avaliação, em relação aos resultados de leptina, foi realizada considerando-se os testes não paramétricos de Friedman e Wilcoxon. Considerando a variável leptina dicotomizada os momentos, dentro de cada grupo, foram comparados considerando-se o teste binomial. Neste caso a comparação dos grupos foi realizada considerando-se o teste Exato de Fisher. Para avaliação da associação de variáveis de interesse com os resultados de Leptina foi estimado o coeficiente de correlação de Spearman. Valores de p menores do que 0,05 indicaram significância estatística.

4.1. INTERPRETAÇÃO DE RESULTADOS

4.1.1. Avaliação da homogeneidade dos grupos em relação à peso, Idade gestacional, IMC e Sexo

Para cada variável (peso, idade gestacional e IMC) testou-se a hipótese nula de médias iguais nos dois grupos versus a hipótese alternativa de médias diferentes. Na tabela 1, para cada variável e para cada grupo, são apresentadas as estatísticas descritivas. Também são apresentados os valores de p dos testes estatísticos.

TABELA 1: ANÁLISE DESCRITIVA DOS PACIENTES QUANTO AO PESO, IDADE GESTACIONAL, IMC NOS GRUPOS ESTUDO E CONTROLE

Variável	Grupo	n	Média	Mínimo	1º quartil	Mediana	3º quartil	Máximo	Desv Pad	Valor de p*
Peso (kg)	ESTUDO	23	2.010,4	1.130,0	1.532,5	1.985,0	2.207,5	3.475,0	606,9	0,360
	CONTROLE	28	2.183,5	840,0	1.765,0	2.145,0	2.617,5	3.730,0	710,0	
Idade Gestacional (Capurro)	ESTUDO	23	33,1	29,6	31,9	33,4	34,2	36,7	1,9	0,742
	CONTROLE	28	33,3	25,0	31,5	33,9	35,0	36,9	2,6	
IMC	ESTUDO	23	12,2	8,7	10,9	12,0	12,6	23,7	3,0	0,418
	CONTROLE	28	11,6	5,5	10,4	12,1	12,8	15,3	2,3	

LEGENDA : Grupo estudo: com fototerapia; Grupo controle: sem fototerapia

NOTA: a probabilidade de significância refere-se ao teste t de Student para amostras independentes; $p < 0,05$

Observou-se na tabela acima que o valor de p não apresentava diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados isto indica homogeneidade da amostra entre os grupos. Quanto a paridade foi constatada similaridade entre os grupos estudados.

Testou-se a hipótese nula de mesma distribuição de sexo nos dois grupos versus a hipótese alternativa de distribuição diferente. Na tabela 2 são apresentadas as frequências e percentuais observados no estudo, bem como o valor de p do teste estatístico.

TABELA 2: ANÁLISE DESCRITIVA DOS PACIENTES QUANTO AO SEXO NOS GRUPOS ESTUDO E CONTROLE

Sexo	Grupo				Valor de p
	ESTUDO		CONTROLE		
	N	%	n	%	
Feminino	12	52,2%	8	28,6%	
Masculino	11	47,8%	20	71,4%	
Total	23	100,0%	28	100,0%	0,086

LEGENDA : Grupo estudo: com fototerapia; Grupo controle: sem fototerapia

NOTA: a probabilidade de significância refere-se ao teste t de Student para amostras independentes; $p < 0,05$

Não foram constatadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudo e controle no que se diz respeito ao sexo, podemos então observar homogeneidade da amostra (tabela 2). Quanto a paridade foi constatada similaridade entre os dois grupos; as proporções do sexo feminino e masculino são equilibradas.

4.1.2. Análise da Leptina

4.1.2.1. Análise considerando Leptina como Variável Quantitativa

Para estas análises os resultados de Leptina registrados como “inferior a 0,1” foram considerados como 0,05 e aqueles registrados como “superior a 40” foram considerados como 45.

4.1.2.1.1. Comparação dos grupos, em cada momento de avaliação, quanto aos resultados de leptina

Para cada momento de avaliação testou-se a hipótese nula de resultados de Leptina iguais nos dois grupos versus a hipótese alternativa de resultados diferentes. Na tabela 3, para cada momento de avaliação e para cada grupo, são apresentadas as estatísticas descritivas de leptina bem como o valor de p do teste estatístico.

TABELA 3: ANÁLISE DESCRITIVA DAS CONCENTRAÇÕES DE LEPTINA NA PLACENTA E NO RNPT ATÉ 12 HRS DE VIDA DOS GRUPOS ESTUDO E CONTROLE

Momento de avaliação	Grupo	n	Mínimo	1º quartil	Mediana**	3º quartil	Máximo	Valor de p*
PLACENTA	ESTUDO	23	0,05	0,08	0,30	1,05	45,00	0,806
	CONTROLE	28	0,05	0,05	0,60	1,20	19,50	
12 HORAS	ESTUDO	23	0,05	0,05	0,05	0,05	45,00	0,129
	CONTROLE	19	0,05	0,05	0,05	0,75	10,50	

LEGENDA: Grupo estudo: com fototerapia; Grupo controle: sem fototerapia Mediana (**) unidade ng/ml
 NOTA: a probabilidade de significância refere-se ao teste não paramétrico de Mann-Whitney; $p < 0,05$ (*)

Quanto a concentração de leptina na placenta e no RNPT no momento até 12 horas de vida, os resultados observados na tabela acima não constataram diferença estatisticamente significativa quando se compararam os grupos estudo e controle no mesmo momento da avaliação, ou seja, o grupo estudo e grupo controle, quando comparados entre si, em relação a concentração da leptina nos mesmos momentos (placenta e RNPT até 12 horas de nascimento) mostraram similaridade.

Observamos ainda na Tabela acima que a mediana de ambos os grupos quanto ao valor da leptina no momento placenta mostrou-se superior à de ambos os grupos no momento até 12 horas após o nascimento. Importante ressaltar que a tabela acima mostra os resultados dos grupos comparados entre si no mesmo momento

(placenta /placenta; até 12 hrs de vida/até 12 hrs de vida) e não a comparação entre os grupos em momentos distintos (placenta e RNPT até 12 horas de vida).

Observou-se também que a concentração da leptina no momento placenta do grupo controle apresentou o dobro do valor em relação ao grupo estudo.

4.1.2.1.2. Comparação dos momentos de avaliação, em cada grupo, quanto aos resultados de leptina

GRUPO ESTUDO

Testou-se a hipótese nula de resultados iguais em todos os momentos versus a hipótese alternativa de pelo menos um dos momentos com resultados diferentes dos demais. Na tabela 4, para cada momento, são apresentadas as estatísticas descritivas de Leptina, bem como o valor de p do teste estatístico.

TABELA 4: ANÁLISE DESCRITIVA DAS CONCENTRAÇÕES DE LEPTINA NOS DIFERENTES MOMENTOS DE AVALIAÇÃO NO GRUPO ESTUDO.

Momento de avaliação	n	Mínimo	1º quartil	Mediana*	3º quartil	Máximo	Valor de p
PLACENTA	23	0,05	0,08	0,30	1,05	45,00	
12 HORAS	23	0,05	0,05	0,05	0,05	45,00	
ANTES FOTO	23	0,05	0,05	0,05	0,05	1,30	<0,001
24 HORAS COM FOTO	23	0,05	0,05	0,05	0,05	0,70	
REBOTE	23	0,05	0,05	0,05	0,20	2,40	

LEGENDA : Mediana (*) unidade ng/ml

NOTA: a probabilidade de significância refere-se ao teste não paramétrico de Friedman; $p < 0,05$

Em relação as concentrações de leptina nos diferentes momentos de avaliação do Grupo Estudo, os resultados da Tabela 4, mostraram uma diferença estatisticamente significativa entre todos os momentos de avaliação da leptina, porém destacou-se pelo valor da mediana que a maior diferença encontrada foi entre o momento de avaliação placenta em relação aos próximos momentos que apresentaram uma mediana exatamente igual.

TABELA 5: COMPARAÇÃO ENTRE OS MOMENTOS DE AVALIAÇÃO DOIS Á DOIS, DO GRUPO ESTUDO, QUANTO A CONCENTRAÇÃO DE LEPTINA

Momentos sob comparação	Valor de p
Placenta x 12 horas	< 0,001
Placenta x antes da foto	< 0,001
Placenta x 24 horas com foto	< 0,001
Placenta x rebote	< 0,001
12 horas x antes da foto	0,716
12 horas x 24 horas com foto	0,662
12 horas x rebote	0,169
Antes da foto x 24 horas com foto	0,942
Antes da foto x rebote	0,083
24 horas com foto x rebote	0,071

NOTA: a probabilidade de significância refere-se ao teste não paramétrico de Friedman ; $p < 0,05$

As diferenças estatisticamente significativas foram melhor compreendidas na Tabela 5, a qual mostrou que a variável leptina presente no momento placenta apresentou diferença estatisticamente significativa em todos os momentos quando comparou-se os grupos dois a dois.

Verificou-se uma tendência de diferença de valor de p entre os momentos 24 hrs com fototerapia x rebote.

Observou-se no 1º e 3º quartil uma variabilidade nas concentrações de leptina mesmo sabendo que a diferença foi devida á concentração de leptina da placenta.

GRUPO CONTROLE

Testou-se a hipótese nula de resultados iguais nos dois momentos versus a hipótese alternativa de resultados diferentes. Na tabela abaixo, para cada momento, são apresentadas as estatísticas descritivas de Leptina, bem como o valor de p do teste estatístico

TABELA 6: ANÁLISE DESCRITIVA DAS CONCENTRAÇÕES DE LEPTINA NOS DIFERENTES MOMENTOS DE AVALIAÇÃO NO GRUPO CONTROLE.

Momento de avaliação	n	Mínimo	1º quartil	Mediana	3º quartil	Máximo	Valor de p
PLACENTA	19	0,05	0,05	0,9	1,35	19,5	0,002
12 HORAS	19	0,05	0,05	0,05	0,75	10,5	

NOTA: a probabilidade de significância refere-se ao teste não paramétrico de Wilcoxon; $p < 0,05$

A Tabela 6, tratou-se do grupo controle onde observou-se a concentração de leptina nos dois momentos (placenta e até 12 hrs de vida) os quais mostraram diferença estatisticamente significativa neste grupo.

Em relação a concentração de leptina nos momentos placenta e até 12 horas de vida os resultados mostraram similaridade em ambos os grupos Estudo e Controle.

4.1.2.2. Análise considerando leptina como variável Qualitativa

Nesta análise os resultados de Leptina foram dicotomizados considerando-se como “inferior a 0,1” ou “maiores ou iguais a 0,1”.

4.1.2.2.1. Comparação dos grupos, em cada momento de avaliação, quanto ao percentual de casos com leptina inferior a 0,1

Para cada momento de avaliação testou-se a hipótese nula de probabilidade de resultado de Leptina inferior a 0,1 igual nos dois grupos versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. Nas tabelas abaixo, para cada momento de avaliação, são apresentados os resultados obtidos no estudo bem como o valor de p do teste estatístico.

TABELA 7: COMPARAÇÃO DOS GRUPOS, NO MOMENTO DE AVALIAÇÃO DA PLACENTA, QUANTO AO PERCENTUAL DE CASOS COM LEPTINA INFERIOR A 0,1

PLACENTA	Grupo				VALOR DE p
	ESTUDO		CONTROLE		
	N	%	N	%	
Inferior a 0,1	6	26,1%	8	28,6%	1,000
0,1 ou mais	17	73,9%	20	71,4%	
Total	23	100,0%	28	100,0%	

NOTA : Teste Exato de Fisher; $p < 0,05$

A tabela acima mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa na distribuição das proporções da leptina inferior ou superior a 0,1. O resultado é semelhante na Tabela 8 (abaixo) em relação ao momento de até 12 hrs de vida com $p,0107$.

TABELA 8: COMPARAÇÃO DOS GRUPOS, NO MOMENTO DE AVALIAÇÃO DE ATÉ 12 HORAS DE VIDA, QUANTO AO PERCENTUAL DE CASOS COM LEPTINA INFERIOR A 0,1

12 HORAS	Grupo				Valor de p
Leptina	ESTUDO		CONTROLE		
	n	%	N	%	
Inferior a 0,1	18	78,3%	10	52,6%	0,107
0,1 ou mais	5	21,7%	9	47,4%	
Total	23	100,0%	19	100,0%	

NOTA : Teste Exato de Fisher; $p < 0,05$

4.1.2.2.2. COMPARAÇÃO DOS MOMENTOS DE AVALIAÇÃO, EM CADA GRUPO, QUANTO AOS RESULTADOS DE LEPTINA

Em cada grupo, para cada par de momentos sob comparação, testou-se a hipótese nula de mesma probabilidade de resultado de Leptina inferior a 0,1 nos dois momentos sob comparação versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. Nas tabelas 9,10,11,12 e 13 foram apresentados os resultados obtidos no estudo, bem como o valor de p dos testes estatísticos.

GRUPO ESTUDO

TABELA 9: COMPARAÇÃO DOS MOMENTOS DE AVALIAÇÃO DA PLACENTA E ATÉ 12 HORAS DE VIDA QUANTO OS RESULTADOS DA LEPTINA

12 horas	Placenta		Total	Valor de p <0,001
	Inferior a 0,1	0,1 ou mais		
Inferior a 0,1	6	12	18	
	26,1%	52,2%	78,3%	
0,1 ou mais	0	5	5	
	0,0%	21,7%	21,7%	
Total	6	17	23	
	26,1%	73,9%	100,0%	

NOTA : Teste Exato de Fisher; $p < 0,05$

TABELA 10: COMPARAÇÃO DOS MOMENTOS DE AVALIAÇÃO DE ATÉ 12 HORAS DE VIDA E ANTES DA FOTOTERAPIA

Antes da foto	12 horas		Total	Valor de p
	Inferior a 0,1	0,1 ou mais		
Inferior a 0,1	16	3	19	
	69,6%	13,0%	82,6%	
0,1 ou mais	2	2	4	
	8,7%	8,7%	17,4%	
Total	18	5	23	1,000
	78,3%	21,7%	100,0%	

Nota : Teste Exato de Fisher; $p < 0,05$

TABELA 11: COMPARAÇÃO DOS MOMENTOS DE ANTES DA FOTOTERAPIA ATÉ 24 HORAS APÓS FOTOTERAPIA

24 horas	Antes da foto		Total	Valor de p
	Inferior a 0,1	0,1 ou mais		
Inferior a 0,1	17	1	18	1,000
	73,9%	4,3%	78,3%	
0,1 ou mais	2	3	5	
	8,7%	13,0%	21,7%	
Total	19	4	23	
	82,6%	17,4%	100,0%	

NOTA : Teste Exato de Fisher; $p < 0,05$

TABELA 12: COMPARAÇÃO DOS MOMENTOS DE 24 HORAS DE FOTOTERAPIA ATÉ O REBOTE

Rebote	24 horas		Total	Valor de p
	Inferior a 0,1	0,1 ou mais		
Inferior a 0,1	10	2	12	0,109
	43,5%	8,7%	52,2%	
0,1 ou mais	8	3	11	
	34,8%	13,0%	47,8%	
Total	18	5	23	
	78,3%	21,7%	100,0%	

NOTA : Teste Exato de Fisher; $p < 0,05$

Quanto a comparação de dois momentos de avaliação dos resultados de leptina inferior a 0,1 apenas a comparação placenta e até 12 horas de vida mostrou diferença estatisticamente significativa na distribuição das proporções da leptina (tabela 9), os resultados observados nas tabelas (10 e 11) não apresentaram diferença estatisticamente significativa na distribuição das proporções da leptina, enquanto que no momento 24 horas após fototerapia e rebote (tabela 12) verificou-se uma tendência de diferença de valor de p entre os momentos 24 hrs com fototerapia x rebote.

GRÁFICO 1- RESULTADOS DE LEPTINA INFERIORES A 0,1 EM CADA MOMENTO DE AVALIAÇÃO DO GRUPO ESTUDO



No gráfico 1 foram apresentados os percentuais estimados de resultado de leptina inferiores a 0,1 em cada um dos momentos de avaliação, bem como os limites dos intervalos com 95% de confiança. O gráfico abaixo (gráfico 1) apenas ressalta os resultados encontrados nas tabelas acima referentes ao grupo estudo.

GRUPO CONTROLE

TABELA 13 – COMPARAÇÃO DOS MOMENTOS DE AVALIAÇÃO DA PLACENTA E ATÉ 12 HORAS DE VIDA QUANTO AO PERCENTUAL DE CASOS COM LEPTINA INFERIOR A 0,1

12 horas	Placenta		Total	Valor de p:
	Inferior a 0,1	0,1 ou mais		
Inferior a 0,1	5	5	10	
	26,3%	26,3%	52,6%	
0,1 ou mais	1	8	9	
	5,3%	42,1%	47,4%	
Total	6	13	19	
	31,6%	68,4%	100,0%	0,219

NOTA : Teste Exato de Fisher; $p < 0,05$

Quanto a comparação dos momentos de avaliação da leptina inferior a 0,1 da placenta e até 12 horas de vida o resultado de p não apresentou diferença estatisticamente significativa na distribuição das proporções da leptina, resultado este único, quando se trata da comparação de momentos com a placenta. No gráfico foram apresentados os percentuais estimados de resultado de leptina inferiores a 0,1 em cada um dos momentos de avaliação, bem como os limites dos intervalos com 95 % de confiança.

Observou-se no gráfico que os valores de leptina inferiores a 0,1 no momento placenta encontram-se próximos aos valores de leptina no momento até 12 horas de vida.

GRÁFICO 2- RESULTADOS DE LEPTINA INFERIORES A 0,1 EM CADA MOMENTO DE AVALIAÇÃO DO GRUPO CONTROLE



4.1.3. Análise de Bilirrubina

Testou-se a hipótese nula de médias iguais de bilirrubina nos dois momentos de avaliação versus a hipótese alternativa de médias diferentes. Na tabela 14, foram apresentadas as estatísticas descritivas de bilirrubina em cada momento bem como as estatísticas descritiva da diferença entre os momentos. Também foi apresentado o valor de p do teste estatístico.

TABELA 14- ANÁLISE DESCRITIVA DA BILIRRUBINA EM CADA MOMENTO NO GRUPO ESTUDO

Bilirrubina	n	Média	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo	Desv Pad	Valor de p*
Início	23	11,5	7,6	10,3	11,2	12,7	22,7	3,1	0,158
Rebote	23	10,7	5,0	8,4	11,2	12,5	16,6	3,0	
Rebote-início	23	-0,8	-6,5	-2,1	-0,9	0,2	6,2	2,8	

Nota: (*) Teste t de Student para amostras pareadas; $p < 0,05$

Observou-se na tabela acima que o valor de p não apresentou diferença estatisticamente significativa na comparação entre as médias estudadas.

4.1.4. Análise de reticulócito

Quanto a análise do reticulócito testou-se a hipótese nula de médias iguais de reticulócito nos dois momentos de avaliação versus a hipótese alternativa de médias diferentes. Na tabela 15 são apresentadas as estatísticas descritivas de reticulócito em cada momento, bem como as estatísticas descritiva da diferença entre os momentos. Também é apresentado o valor de p do teste estatístico.

TABELA 15: ANÁLISE DESCRITIVA DOS VALORES DOS RETICULÓCITOS NOS DIFERENTES MOMENTOS

Reticulocito	n	Média	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo	Desv Pad	Valor de p*
Início	12	8,5%	0,9%	6,3%	7,4%	11,3%	19,5%	5,1%	0,004
Rebote	12	4,4%	0,8%	1,7%	3,3%	5,8%	14,6%	4,0%	
Rebote - início	12	-4,0%	-11,1%	-5,8%	-3,7%	-0,8%	0,6%	3,9%	

NOTA: (*) Teste t de Student para amostras pareadas; $p < 0,05$

Dos 23 RNPT estudados, 12 RN necessitaram de coleta de reticulócitos para fins de diagnóstico diferencial, conforme demonstrado na tabela acima (valor de n12). Houve uma tendência a diminuição do reticulócito em relação ao início/rebote constatada na mediana, e uma diferença estatisticamente significativa com valor p 0,004.

4.1.5. Avaliação da associação entre Bilirrubina e Leptina

Para cada um dos momentos de avaliação de Leptina testou-se a hipótese nula de correlação igual a zero (inexistência de associação) com bilirrubina em cada um dos momentos de avaliação versus a hipótese alternativa de correlação diferente de zero (existência de associação). Na tabela 16 são apresentadas as correlações dos resultados de bilirrubina, em cada momento de avaliação, com os resultados de leptina em cada momento de avaliação. Também são apresentados os valores de p dos testes estatísticos.

Observou-se que não houve associação entre bilirrubina e leptina.

TABELA 16- AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE A BILIRRUBINA E LEPTINA

Bilirrubina		12 HORAS	ANTES FOTO	24 HORAS COM FOTO	REBOTE
Início	N	23	23	23	23
	Correlação	0,12	0,04	0,25	0,17
	Valor de p	0,597	0,852	0,248	0,447
Rebote	N	23	23	23	23
	Correlação	-0,06	-0,01	0,26	-0,11
	Valor de p	0,794	0,965	0,234	0,612

NOTA: coeficiente de correlação de Spearman: $p < 0,05$

4.1.6. Avaliação da associação entre reticulócito e leptina do grupo estudo

Para cada um dos momentos de avaliação de Leptina testou-se a hipótese nula de correlação igual a zero (inexistência de associação) com os resultados de reticulócito em cada momento de avaliação versus a hipótese alternativa de correlação diferente de zero (existência de associação). Na tabela 17 são apresentadas as correlações dos resultados de Reticulócito, em cada momento de avaliação, com os resultados de leptina em cada momento de avaliação. Também são apresentados os valores de p dos testes estatísticos.

Quando se analisa os resultados foi observado a não correlação com os níveis de reticulócito e a leptina.

TABELA 17- AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE RETICULÓCITO E LEPTINA DO GRUPO ESTUDO

Reticulócito		12 HORAS	ANTES FOTO	24 HORAS COM FOTO	REBOTE
Início	N	19	19	19	19
	Correlação	-0,23	0,03	0,05	0,00
	Valor de p	0,342	0,908	0,836	0,994
Final	N	13	13	13	13
	Correlação	0,01	-0,19	0,13	0,42
	Valor de p	0,983	0,533	0,669	0,157

NOTA: coeficiente de correlação de Spearman: $p < 0,05$

4.1.7. Avaliação da associação entre início da nutrição e leptina do grupo estudo

Considerando a nutrição fator influenciador para a alteração nos níveis de leptina, para cada um dos momentos de avaliação de Leptina testou-se a hipótese nula de correlação igual a zero (inexistência de associação) com o tempo para início da nutrição versus a hipótese alternativa de correlação diferente de zero (existência

de associação). Na tabela 18 são apresentadas as correlações dos resultados de tempo de início da nutrição com os resultados de leptina em cada momento de avaliação. Também são apresentados os valores de p dos testes estatísticos. Os quais não mostraram correlação nos momentos estudados.

TABELA 18 - AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE INÍCIO DA NUTRIÇÃO E LEPTINA DO GRUPO ESTUDO

	12 HORAS	ANTES FOTO	24 HORAS COM FOTO	REBOTE
n	23	23	23	23
Correlação	-0,13	0,24	0,03	0,14
Valor de p	0,555	0,273	0,906	0,513

NOTA: coeficiente de correlação de Spearman: $p < 0,05$

4.1.8. Avaliação da associação entre IMC e Leptina

Quanto a associação entre IMC e leptina em cada um dos grupos, para cada um dos momentos de avaliação de Leptina testou-se a hipótese nula de correlação igual a zero (inexistência de associação) com o IMC versus a hipótese alternativa de correlação diferente de zero (existência de associação). Na tabela 19 são apresentadas as correlações dos resultados de IMC com os resultados de leptina em cada momento de avaliação. Também são apresentados os valores de p dos testes estatísticos. Não houve correlação entre os grupos no momento até 12 horas de vida, como também nos demais momentos do grupo Estudo.

TABELA 19- AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE IMC E LEPTINA

Grupo		12 HORAS	ANTES FOTO	24 HORAS COM FOTO	REBOTE
Com foto	N	23	23	23	23
	Correlação	0,28	0,32	0,26	-0,18
	Valor de p	0,204	0,133	0,237	0,404
Sem foto	N	19	---	---	---
	Correlação	-0,13	---	---	---
	Valor de p	0,585	---	---	---

Nota: coeficiente de correlação de Spearman: $p < 0,05$

5. DISCUSSÃO

Para este estudo foi utilizada a nomenclatura de prematuridade da OMS (CHAWANPAIBOON et al., 2019), que recomenda considerar RNPT, aqueles nascidos com idade gestacional menor do que 37 semanas. Nossa população foi composta por 108 parturientes e seus respectivos recém-nascidos (RN), e destes 51 RN's, o que representou 52,92%, do total da amostra, preencheram os critérios de prematuridade. Segundo estudos de CHAWANPAIBOON et al., 2019; GLOBAL et al., 2012; MV KINNEY, a prematuridade é uma condição preocupante, uma vez que a carga de doenças desta população, cursa algumas vezes com desfechos negativos, e está relacionada a alta taxa de mortalidade infantil, CHAWANPAIBOON et al., 2019 enfatiza que quando comparado ao Mundo, o Brasil ocupa o 9º lugar em número absoluto de partos prematuros. Este dado vem de encontro com os estudos de JESUS et al., 2019; MIRALHA et al., 2017a; OU-YANG et al., 2020, em que relatam sobre as altas taxas de prematuridade em países subdesenvolvidos, e as relacionam como um problema perinatal atual e importante, pois está associado a morbidade e mortalidade significativas no início da vida, incluindo não só repercussões clínicas como econômicas, principalmente para aqueles com idade gestacional entre 32 a 33 semanas. Média está encontrada em ambos os grupos do nosso estudo, onde a idade gestacional foi de 33,1 e 33,3 nos grupos estudo e controle respectivamente.

Com relação ao peso de nascimento, IMC e sexo a amostragem entre os grupos apresentou similaridade, sendo especialmente observada uma grande variabilidade entre peso mínimo e peso máximo entre a amostra, fato este provavelmente devido a subcategorização da prematuridade, como descrita em estudos por MIRALHA et al., 2017b e BARROS et al., 2021, portanto a prematuridade, é um processo que se inicia antes da gestação, onde fatores irão interagir de maneira complexa a fatores biológicos, determinando um nascimento prematuro. BARROS et al., 2015, coordenou um estudo realizado pelo grupo Intergrowt-21 st (Consortio Internacional de Crescimento Fetal e Recém-nascidos para o Século XXI), o qual caracterizou a prematuridade e subdividiu em 12 fenótipos, vinculados a fatores maternos, fetais ou placentários, com evolução neonatal diferente conforme o fenótipo. Este estudo populacional explorou os fenótipos dos prematuros e demonstrou que em torno de 80% de todos os RNPT, estão ligadas a condições específicas e independentes. Confirmando a necessidade de associar o peso de nascimento e a

prematuridade como predisponentes a vários problemas, dentre eles as doenças metabólicas e a obesidade infantil.

No entanto LOPES, 2017 contrapõe estas observações, relatando que a definição do “canal de crescimento” a ser seguido, é dada pelo peso atingido quando se recomeça o ganho de peso, e não pelo peso ao nascer, afirmando que a atenção especial a estes prematuros, tem que estar voltada aos problemas que dificultam a sua adaptação, que ocorrem nas primeiras semanas de vida, podendo afetar a sua capacidade nutricional. Em nosso estudo considerou, o peso ao nascer e a idade gestacional, como variáveis descritivas apenas para a categorização da prematuridade. Para LOPES, 2017, assegurar o crescimento pós natal adequado, é fundamental para a saúde e qualidade de vida dos prematuros. Gonçalves et, al 2012 neste contexto compensatório de peso, diz que a desproporção entre massa magra e tecido adiposo (principalmente gordura abdominal), resistência à insulina, síndrome metabólica, doenças crônicas não transmissíveis e alterações no metabolismo ósseo, podem provocar graves efeitos a longo prazo. FONSECA et al., 2004; ALZIRA; STREHER, 2001; LITMANOVITZ; ELIAKIM, 2012, relataram uma grande dificuldade em prever o crescimento ideal para RNPT, uma vez que o crescimento é um processo contínuo e complexo, resultante de interações de diversos fatores genéticos, ambientais, nutricionais e hormonais. Para tanto as correlações com peso ao nascer e a influência das alterações metabólicas dentre elas, a hiperbilirrubinemia e a doença metabólica óssea sob os níveis séricos da leptina, foram o foco do nosso estudo, no intuito de estabelecer uma atenção especializada e segura a esta população.

No estudo de PALCHEVSKA et al., 2012 observaram que o estágio de amadurecimento corporal esta diretamente correlacionado com adipocitocinas (leptina e a adiponectina) envolvidas na regulação do crescimento fetal, portanto a sua concentração sérica tem relação mútua e correlação com dados antropométricos, podendo ser um indicador do nível de maturidade do crescimento fetal e neonatal em recém-nascidos a termo e pretermos. O IMC foi considerado como uma variável descritiva em nosso estudo, onde o valor obtido teve uma média de 11,9, caracterizando a população estudada com percentil abaixo de 3, correspondendo a um IMC baixo para a idade encontrada, esta variável é bastante interessante quando existe a necessidade de caracterizar RN's PIG e ou com RCIU, fato este definido pela World Health Organization, 1995 a qual enfatizou que crianças PIG e com RCIU não são sinônimos, pois RN's PIG apresentam percentil abaixo de 10 na curva de

crescimento, enquanto RN's com RCIU são afetados por restrição de nutrientes ou sofrem influência de fatores que inibem o crescimento intrauterino, embora podemos encontrar prematuros com ambas as características descritas (RCIU e PIG), o que vem corroborar com nosso estudo. CARDOSO; FALCÃO, 2007 relata que muitos estudos passaram a incluir o IMC na avaliação de RN prematuros, no entanto existe uma dificuldade em encontrar valores preditivos, que definam uma referência para essa a população prematura, para estimar a gordura corporal, portanto esta variável no estudo contribuiu para a caracterização da amostra.

TERRAZZAN, 2012 discorreu sobre o crescimento intrauterino o qual necessita de observação e de uma relação harmoniosa, entre o meio externo e a homeostase e fisiologia maternas, uma vez que estes terão influência direta sobre a programação metabólica, observado também pela World Health Organization, 1995, que fetos com RCIU comparados com fetos adequados e grandes para a idade gestacional, apresentavam níveis de leptina materna e placentária mais altos, contradizendo com os resultados encontrados por LEAL et al., 2019, onde os níveis placentários e em sangue de cordão umbilical se mostraram-se diminuídos nas gestações complicadas com RCIU, aumentando o risco de mortalidade em RN's prematuros.

As investigações são limitadas, sobre o nível de leptina como preditor para parto prematuro, PALCHEVSKA et al., observaram que um nível mais elevado de leptina pode diminuir o risco de nascimento antes das 34 semanas de gestação, o que não foi observado em nosso estudo, onde a mediana de ambos os grupos, quanto ao valor da leptina no momento placenta, mostrou-se superior à de ambos os grupos no momento até 12 horas após o nascimento, sendo importante considerar outros fatores mediadores do parto prematuro. No entanto FAKOR et al., 2016 e PAULA; VASCONCELOS, 2004 correlacionaram o nível médio de leptina em RNT, ser 6 vezes maior do que nos neonatos pretermos, descrevendo portanto que a leptina pode ter um papel significativo no crescimento e desenvolvimento fetal, como também ser um fator tocolítico, estando diretamente relacionada ao parto prematuro, contudo, quando observamos, no nosso estudo, os níveis de leptina nos RN de ambos os grupos até 12 horas de vida, encontramos valores séricos abaixo dos valores placentários, tanto na análise entre os grupos (estudo e controle), como quando comparados entre dois a dois momentos. Resultado este observado por LITMANOVITZ; ELIAKIM, 2012

onde os níveis de leptina declinaram rapidamente na primeira semana de vida e aumentam gradualmente após este período.

Uma outra variável descritiva utilizada em nosso estudo foi a diferença de gênero, onde as amostras se apresentaram equilibradas, muito se discute acerca dos gêneros masculino e feminino e a sua correlação com níveis séricos de leptina, os quais são bastante conflitantes, ALZIRA; STREHER, 2001 relata que não existe uma correlação entre as concentrações de leptina e as concentrações séricas de estradiol e testosterona, demonstrando que as diferenças genéticas parecem ser um fator influenciador, e não a distribuição de gordura ou o estado hormonal, uma vez que se notaram níveis menores de leptina entre gêneros masculino e feminino.

De acordo com PAULA; VASCONCELOS, 2004 em estudo, observou que os níveis de leptina parecem ser independentes da produção placentária, podendo ser considerado como um marcador de adiposidade fetal. SAVINO et al., 2014 relata que a leptina é produzida predominantemente por adipócitos brancos, e que ela esteja envolvida na prevenção da obesidade em crianças.

VESELÁ; KANIOK; BAYER, 2016 observou que o nível sérico de leptina tem influência sobre a densidade mineral óssea em RNPT, onde doenças relacionadas a prematuridade e a imaturidade dos sistemas, como a icterícia poderão influenciar de forma negativa, nos mesmos e conseqüentemente promover uma maior reabsorção óssea, levando a doença metabólica óssea. HONSAWEK et al., 2008 sugeriu que a leptina pode desempenhar um papel fisiológico na manutenção de massa óssea de pacientes com icterícia. Segundo SINGER; BERNEBURG, 2018 e MITRA; RENNIE, 2017 a fototerapia é a intervenção mais usada no tratamento da hiperbilirrubinemia, e embora bastante discutida, porém é uma terapia segura. Embora SOYER et al., 2011 reforce os efeitos adversos devido ao seu estresse fotooxidativo, induzindo a peroxidação lipídica, indica a intervenção. Portanto em nosso estudo a bilirrubina foi um marcador importante laboratorial avaliado nos diferentes momentos do grupo estudo, onde não tivemos diferença estatisticamente significativa nas médias estudadas, quando correlacionamos a leptina/bilirrubina observamos que não houve associação entre elas. Quanto a análise do reticulócito houve uma tendência de diminuição em relação ao início/rebote constatada na mediana com p de 0,004, no entanto não encontramos associação com a leptina.

A associação com o início da nutrição tem mostrado alterações nos níveis séricos de leptina em neonatos. Em estudos citados por SAVINO et al., 2014 as

concentrações de leptina no leite materno, correlacionam-se positivamente com os níveis circulantes de leptina no RN, IMC e adiposidade, também foi observado que os níveis de leptina diminuem quando os bebês iniciam alimentos sólidos aos seis meses de idade, portanto bebês amamentados apresentam níveis séricos de leptina, significativamente mais altos, do que bebês alimentados por fórmula, durante os seis meses de vida. Diferença esta que desaparece mais tarde na vida. A proposta desta diferença seria que os RN's amamentados inclui a leptina produzidas pelo adipócitos do próprio RN e a leptina encontrada no leite humano. Quando fazemos correlação do início da nutrição no grupo estudo, não obtivemos existência de associação entre a alimentação e a leptina, sugerindo uma análise mais detalhada dos fatores nutricionais envolvidos nesta população.

6. CONCLUSÃO

A fototerapia não aumenta níveis séricos de leptina em RNPT, tornando a mobilização articular uma prática segura nesta população.

REFERÊNCIAS

ALEGRE, P. FISIOTERAPIA MOTORA: EFEITOS SOBRE A FISIOTERAPIA MOTORA: EFEITOS SOBRE A. 2007.

ALEXANDER, G. R. et al. A United States National Reference for Fetal Growth. **Obstetrics & Gynecology**, v. 87, n. 2, p. 1–6, 2004.

ALMEIDA MFB, D. C. Icterícia do recém-nascido com idade gestacional > 35 semanas. **Sociedade Brasileira de Pediatria Departamento de Neonatologia. Documento Científico (elaborado em 11/11/2012)**, p. 1–9, 2012.

ALZIRA, A. N. A.; STREHER, F. Níveis Séricos De Leptina Durante Os Primeiros Noventa Dias Em Crianças Nascidas Pequenas Para a Idade Gestacional. 2001.
BAPTISTA, C. **LeptinaActa Medica Portuguesa**, 2002.

BARROS, F. C. et al. The distribution of clinical phenotypes of preterm birth syndrome implications for prevention. **JAMA Pediatrics**, v. 169, n. 3, p. 220–229, 2015.

BARROS, F. C. et al. A distribuição de fenótipos clínicos da síndrome do nascimento prematuro Implicações para a prevenção. p. 1–11, 2021.

BHUTANI, V. K.; JOHNSON, L. H.; SHAPIRO, S. M. **Kernicterus in sick and preterm infants (1999-2002): A need for an effective preventive approach** **Seminars in Perinatology**, 2004.

CARDOSO, L. E. B.; FALCÃO, M. C. Importância da avaliação nutricional de recém-nascidos pré-termo por meio de relações antropométricas. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 25, n. 2, p. 135–141, 2007.

CARMO, M. C. N. S. Todas as mulheres devem ganhar peso durante a gestação, inclusive as obesas. Acredita-se que um dos fatores mais importante na determinação do peso do feto ao nascer, durante as gestações normais, é o ganho de peso pela mãe. O ganho de peso adequado é ess. **Tese Doutorado**, 2013.

CORDEIRO, M. et al. **Universidade do Estado do Pará Editora da Universidade do Estado do Pará**. [s.l: s.n.].

CP HOWSON, MV KINNEY, J. L. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. **World Health Organization**, 2012.

EL-FARRASH, R. et al. Low birth weight and obesity: Causal or casual association? **Jornal de Pediatria**, v. 33, n. 3, p. 341–349, maio 2015.

ELIAKIM, A. et al. The effects of exercise on body weight and circulating leptin in premature infants. **Journal of Perinatology**, 2002.

F.C., B. et al. The distribution of clinical phenotypes of preterm birth syndrome implications for prevention. **JAMA Pediatrics**, 2015.

FAKOR, F. et al. The association between level of maternal serum leptin in the third trimester and the occurrence of moderate preterm labor. **Journal of the Turkish German Gynecology Association**, v. 17, n. 4, p. 182–185, 2016.

FONSECA, M. et al. Avaliação clínica da icterícia neonatal. **Serviço de Neonatologia - Maternidade Bissaya Barreto**, 2007.

FONSECA, V. M. et al. Early postnatal growth in preterm infants and cord blood leptin. **Journal of Perinatology**, 2004.

FRANÇA, E. B. et al. Principais causas da mortalidade na infância no Brasil, em 1990 e 2015: estimativas do estudo de Carga Global de Doença. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, 2017.

GONÇALVES, F. C. L. DA S. P. et al. Bases biológicas e evidências epidemiológicas da contribuição do crescimento fetal e pós-natal na composição corporal: uma revisão. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, 2012.

HONSAWEK, S. et al. Circulating leptin levels and bone mineral density in children with biliary atresia. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, v. 97, n. 2, p. 206–211, 2008a.

HONSAWEK, S. et al. Circulating leptin levels and bone mineral density in children with biliary atresia. **Acta Paediatrica**, v. 97, n. 2, p. 206–211, fev. 2008b.

JESUS, R. L. R. DE et al. Caracterização dos recém-nascidos pré-termo nascidos no estado do Piauí entre 2011 a 2015. **ARCHIVES OF HEALTH INVESTIGATION**, 2019.

JÚNIOR, G. DE S. N. et al. Icterícia: uma doença comum entre os recém-nascidos / Jaundice: a common disease among newborns. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 4, p. 2343–2350, 2019a.

JÚNIOR, G. DE S. N. et al. Icterícia: uma doença comum entre os recém-nascidos / Jaundice: a common disease among newborns. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 4, p. 2343–2350, 2019b.

KOPELMAN, B. I. **Diagnóstico e tratamento em Neonatologia**. [s.l: s.n.].

LANÇONI, S. S.; SOUTO, L. R. T.; ALBUQUERQUE, J. P. **Inspirando Fisioterapia em Pediatria e Neonatologia**. 1. ed. Curitiba: Livraria e Editora Andreoli, 2018.

LEAL, M. DO C. et al. Progress in childbirth care in Brazil: preliminary results of two evaluation studies. **Cadernos de saude publica**, 2019a.

LEAL, M. DO C. et al. Avanços na assistência ao parto no Brasil: resultados preliminares de dois estudos avaliativos. **Cadernos de saude publica**, v. 35, n. 7, p. e00223018, 2019b.

LEITE, M. D. G. DA C. et al. Comparação entre a dosagem transcutânea e plasmática de bilirrubina TT - Comparison of transcutaneous and plasma bilirubin measurement.

J. pediatr. (Rio J.), 2007.

LITMANOVITZ, I.; ELIAKIM, A. Exercise, nutrition, and anthropometry of bone development in term and preterm infants. In: **Handbook of Anthropometry: Physical Measures of Human Form in Health and Disease**. [s.l.] Springer New York, 2012. p. 1761–1775.

LOPES, J. M. DE A. Monitoramento do crescimento de RN pré-termos. **Sociedade Brasileira de Pediatria-Departamento Científico de Neonatologia**, 2017.

MIRALHA, AL. L. et al. Prevenção da prematuridade – uma intervenção da gestão e da assistência. **Sociedade Brasileira de Pediatria**, 2017a.

MIRALHA, AL. L. et al. Prevenção da prematuridade – uma intervenção da gestão e da assistência. **Sociedade Brasileira de Pediatria**, p. 1–6, 2017b.

MITRA, S.; RENNIE, J. Neonatal jaundice: Aetiology, diagnosis and treatment. **British Journal of Hospital Medicine**, v. 78, n. 12, p. 699–704, 1 dez. 2017.

MOYER-MILEUR, L. et al. Effect of physical activity on bone mineralization in premature infants. **The Journal of Pediatrics**, 1995.

OKWUNDU, C. I. et al. Transcutaneous bilirubinometry versus total serum bilirubin measurement for newborns. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2017, n. 5, 2017.

OKWUNDU, C. I.; OKOROMAH, C. A. N.; SHAH, P. S. **Cochrane Review: Prophylactic phototherapy for preventing jaundice in preterm or low birth weight infants**Evidence-Based Child Health, 2013.

OU-YANG, M. C. et al. **Accelerated weight gain, prematurity, and the risk of childhood obesity: A meta-analysis and systematic review**PLoS ONE, 2020.

PALCHEVSKA, S. et al. Comparing preterm and term newborns serum adiponectin and leptin concentrations and their correlations with anthropometric parameters. **Macedonian Journal of Medical Sciences**, v. 5, n. 3, p. 317–323, 2012.

PAULA, M.; VASCONCELOS, M. Estudo Da Correlação Entre O Índice Ponderal Neonatal E a Concentração Cordão Umbilical. 2004.

Quadro de Procedimentos AIDPI Neonatal. [s.l.: s.n.].

QUINTAS CONCEIÇÃO, R. A. Título Palavras chave. **Secção De Neonatologia da SPP**, [s.d.].

QUINTAS CONCEIÇÃO, R. A. Título Palavras chave. **Secção De Neonatologia da SPP**, 2004.

RIBEIRO, A. M. et al. Baixo peso ao nascer e obesidade: associação causal ou casual? **Revista Paulista de Pediatria**, 2015.

RUBIO, A. et al. Diagnosis Accuracy of Transcutaneous Bilirubinometry in Very Preterm Newborns. **Neonatology**, v. 111, n. 1, p. 1–7, 2016.

RUYS, C. A. et al. Leptin and IGF-1 in relation to body composition and bone mineralization of preterm-born children from infancy to 8 years. **Clinical Endocrinology**, v. 89, n. 1, p. 76–84, 1 jul. 2018.

SAJJADIAN, N. et al. Transcutaneous bilirubin measurement in preterm neonates. **Acta Medica Iranica**, v. 50, n. 11, p. 765–770, 2012.

SAVINO, F. et al. Serum reference values for leptin in healthy infants. **PLoS ONE**, 2014.

SBP et al. **Ambulatorial Do Prematuro**. [s.l: s.n.].

SINGER, S.; BERNEBURG, M. Phototherapy. **JDDG - Journal of the German Society of Dermatology**, v. 16, n. 9, p. 1120–1131, 2018.

SOYER, T. et al. Effect of phototherapy on growth factor levels in neonatal rat skin. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 46, n. 11, p. 2128–2131, nov. 2011.

TERRAZZAN, A. Níveis de adipocitocinas em sangue de cordão umbilical de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso e recém-nascidos de termo. p. 1–102, 2012.
TUNG, W. K. et al. Association of Cord Plasma Leptin With Birth Size in Term Newborns. **Pediatrics and Neonatology**, 2009.

VESELÁ, P. K.; KANIOK, R.; BAYER, M. Markers of bone metabolism, serum leptin levels and bone mineral density in preterm babies. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 29, n. 1, p. 27–32, 1 jan. 2016.

VIGNOCHI, C. M. FISIOTERAPIA MOTORA : EFEITOS SOBRE A FISIOTERAPIA MOTORA : EFEITOS SOBRE A. 2007.

ANEXOS

ANEXO 1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Título da pesquisa:

Análise da leptina em recém-nascidos prematuros submetidos à fototerapia.

Pesquisador: Samira Said Lançoni

Rua: Desembargador Motta, 3762, Aptº 104 – Mercês – Curitiba – PR –
CEP- 80430200.

Orientador: Profº. Dr.º Paulo Nassif.

Local de realização da pesquisa:

Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - HUEC - UTIN. Rua: Alameda Augusto Stelfeld, 1908 – Bigorriho - CEP: 80730-150-Curitiba-PR. Brasil, (41) 3240-5146.

A) INFORMAÇÕES AO PARTICIPANTE

1. Apresentação da pesquisa.

Os recém-nascidos pré-termo (RNPT) apresentam uma diminuição de gordura corporal, necessitando de estímulos externos para ganho de peso. A mobilização articular é uma técnica fisioterapêutica rotineira nas unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN), utilizada para estimular uma proteína chamada leptina que esta relacionada tanto ao ganho de peso quanto a mineralização óssea. Faz-se necessário esta estimulação principalmente nos recém-nascidos com baixo peso, uma vez que a alta hospitalar e as morbidades estão diretamente associadas a este fator. Por sofrer influências do meio a leptina é quantificada no sangue placentário, nos intervalos de horas de vida, e nos recém-nascidos expostos a fototerapia.

Objetivos da pesquisa.

Quantificar os valores de leptina em recém-nascidos prematuros expostos a fototerapia.

2. Participação na pesquisa

Os recém-nascidos que participarão desta pesquisa serão os recém-nascidos pré-termos que estiverem expostos à fototerapia. Estes dados serão utilizados para fins

científicos e estatísticos, sempre preservando a privacidade do recém-nascido. No caso de novas informações no decorrer da pesquisa, estas serão submetidas à avaliação da Comissão de Ética para um novo parecer.

3. Confidencialidade.

A imagem e identidade dos participantes serão mantidas em sigilo.

4. Desconfortos, Riscos e Benefícios.

5.1. Desconfortos e ou Riscos:

A realização da coleta de sangue já é protocolo tanto do Centro Cirúrgico Obstétrico quanto da unidade de terapia intensiva neonatal não oferecendo riscos para a integridade física e moral dos recém-nascidos.

5.2. Benefícios:

Os benefícios far-se-ão no momento em que a leptina for quantificada nos recém-nascidos, possibilitando adequar técnicas de mobilização articular e até mesmo minimizar efeitos que o estresse luminoso somado a fototerapia poderá trazer nos níveis de leptina. Fatores estes que muitas vezes impossibilitam este recém-nascido de ganhar peso e que futuramente podem alterar seu metabolismo lipídico os levando a obesidade.

6. Critérios de inclusão e exclusão.

6.1. Inclusão:

Serão inclusos na amostra recém-nascidos prematuros (RNPT) com idade gestacional (IG) de 27 a 36 semanas e 6 dias, expostos a fototerapia, cujo os responsáveis assinarem este termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

6.2. Exclusão:

Como critério de exclusão admitiu-se que no estudo não haveria participação de recém-nascidos transferidos de outras unidades de internamento, recém-nascidos com cardiopatias congênitas, anomalias congênitas, infecções congênitas (TORCHS), síndromes genéticas e erros inatos do metabolismo.

7. Direito de sair da pesquisa e a esclarecimentos durante o processo.

Caso você queira desistir da participação da pesquisa, poderá fazê-lo em qualquer tempo e no momento em que desejar, sem nenhuma explicação previa ou penalização. Todos os participantes da pesquisa serão informados e acompanhados pela pesquisadora Samira Said Lançoni, Fisioterapeuta, CREFITO 8-14733- F, Fone: (41) 9977-8255.

Durante o decorrer da pesquisa, caso você venha a ter alguma dúvida ou precise de alguma orientação a mais, favor entrar em contato com a pesquisadora.

8. Ressarcimento ou indenização.

Não haverá nenhum tipo de ressarcimento pela participação na pesquisa.

B) CONSENTIMENTO

Eu declaro ter conhecimento das informações contidas neste documento e ter recebido respostas claras às minhas questões a propósito da participação direta da criança pela qual sou responsável na pesquisa e, adicionalmente, declaro ter compreendido o objetivo, a natureza, os riscos e benefícios deste estudo.

Após reflexão e um tempo razoável, eu decidi, livre e voluntariamente permitir a participação da criança pela qual sou responsável, neste estudo. Estou consciente que ela pode deixar o projeto a qualquer momento, sem nenhum prejuízo.

Nome Completo do responsável: _____

Ass: _____

Data: __/__/__

Eu declaro ter apresentado o estudo, explicado seus objetivos, natureza, riscos e benefícios e ter respondido da melhor forma possível às questões formuladas.

Nome Completo do pesquisador: _____

Ass: _____

Data: __/__/__

Para todas as questões relativas ao estudo ou para se retirar do mesmo, poderão se comunicar com Samira Said Lançoni via e-mail: samiraslanconi@hotmail.com ou telefone: (41) 9977-8255.

Endereço do comitê de Ética em pesquisa para recurso ou reclamações do sujeito pesquisado:

Comitê de Ética em pesquisa da Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR). Rua Padre Anchieta, 2770 – Bigorriho – CEP: 80730-000 – Curitiba/ PR Tel: (41) 3240-5500 – evangelica@fepar.edu.br.

ANEXO 2- FICHAS DE AVALIAÇÃO

FICHA DE AVALIAÇÃO			
Nome da mãe:			
Nome do RN:			
Idade da mãe:		Cor da mãe: ()branca ()negra () parda () ()amarela	
Tipo Sanguíneo: A() B() AB() O () Rh +() Rh-()			
Estado Civil: Solteira () Casada () Separada () Viúva () União estável () Ignorado ()		Escolaridade: 1º grau: Completo () Incompleto () 2º grau: Completo () Incompleto () Superior: Completo () Incompleto () S/ Instrução () Ignorado ()	
Pré-Natal: Sim () Não ()	Local do Pré-Natal: Unidade de Saúde () Hospital () Cons. Particular () Outro:	Nº de Consultas de Pré-Natal: Nenhuma () 1 a 3 () 4 a 6 () 7 ou mais () Ignorado ()	
Gesta:	Partos:	Cesáreas:	F. Vivos: Abortos: Natimortos: Mortos:
Idade gestacional Cronológica: semanas Id. Gesta. Eco: semanas.		Doenças Anteriores à Gestação A) B)	
Tabagismo: Sim () Não () Qts/dia:		Etilismo: Sim () Não () Qnt:	
Exames Laboratoriais: Hb: Vg: Leuco: COOMBS: TOXO: Hemocultura: Urucultura: Outros:		Doenças Gestacionais: DEHG() TOXO() diabetes() sífilis() hipotireoidismo hipertireoidismo() depressão () Outras:	
Medicação		Mãe:	
Antibiótico Sim () Não ()		Sulfadiazina Sim () Não ()	
Anti-Hipertensivo Sim () Não ()		Perimetamina Sim () Não ()	

Corticóide Sim () Não ()		Espiramicina Sim () Não ()	
Sedativo Sim () Não ()		Benzetacil Sim () Não ()	
Outra medicação Sim () Qual			
Trabalho de parto:			
Apresentação: Cefálico () Pélvico () Córnico ()			
Houve indução:			
Sim () Não ()			
Anestesia:			
Sim () Não () Local () Peridural ()			
Dilatação:	Expulsão:	Ruptura da	Tempo de Bolsa
() Sim	() Sim	Membrana:	Rota:
() Não	() Não	() Expontânea	no ato ()
		() Provocada	< de 18 h ()
			18 a 72 h ()
Características do Líquido		Amniótico:	Odor:
Claro sem grumos ()	Claro com grumos ()	Meconial Fluído ()	Normal ()
Meconial Espesso ()	Hemorrágico ()	Outro ()	Fétido ()
Se Outro/ Qual:			
Se Meconial, Tempo de Diagnóstico:			
Complicações no Parto:			
Sim ()		Não ()	
Se sim, quais?			
RECÉM-NASCIDO/ DADOS NASCIMENTO			
Data: ___/___/___	Hora: ___:___	Sexo: M () F () Indeterminado ()	
Local: Hospital () Domicílio () Via pública () Outro () Qual?			
Parto : Normal () Cesárea () Fórceps de Alívio () Outro () Qual:			
Apgar: 1º ___ 5º ___ 10º ___ 15º ___			
Peso:	Parkim:	Percentil:	
Dados			Vitais:
PA:	FC:	FR:	Temperatura:
Dados			Antropométricos:
Altura:	PC:	PT:	PA:
Diagnóstico:			
FICHA DE AVALIAÇÃO DA LEPTINA			
PACIENTE ___			

1. DADOS PESSOAIS	NOME DA MÃE:				
	NOME DO RN:				
	Nº PRONTUÁRIO:				
	DATA DE NASCIMENTO ____/____/____				
	SEXO: () MASC () FEM				
	IDADE GESTACIONAL____SEMANAS____DIAS (ESCALA)_____				
	HX MATERNA:				
	HX DO RN:				
	DIAGNÓSTICO DE INTERNAMENTO:				
	APGAR :			TIPO DE PARTO:	
	PESO AO NASCER			gr(percentil)	
	ESTATURA:			cm (percentil)	
		NASC.	12 HRS	24 HRS	48 HRS
2. DADOS ANTROPOMÉTRICOS	LEPTINA				
	PESO				
	ESTATURA				
	IMC				
	PC				
	PT				
	PA				
3. DADOS DE BILIRRUBINA	BD				
	BI				
	BT				

ANEXO 3 PLANILHA DE DADOS

PACIENTE: _____ ATENDIMENTO: _____

	DATA DA COLETA	HORAS DE VIDA	DATA DA ENTREGA PARA O LAB.	DATA DE RETIRADA DO LAB.
Coleta de sangue da Placenta.	____/____/____	____hrs.	____/____/____	____/____/____
Coleta de sangue RN.	____/____/____	____hrs.	____/____/____	____/____/____
Coleta de sangue RN antes da Fototerapia.	____/____/____	____hrs.	____/____/____	____/____/____
Coleta de sangue RN durante a fototerapia.	____/____/____	____hrs.	____/____/____	____/____/____
Coleta de sangue RN após Fototerapia.	____/____/____	____hrs.	____/____/____	____/____/____
Coleta de sangue RN alojamento antes da fototerapia.	____/____/____	____hrs.	____/____/____	____/____/____
Coleta de sangue RN alojamento após fototerapia.	____/____/____	____hrs.	____/____/____	____/____/____

ANEXO 4 - DECLARAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO PARA PESQUISA

Curitiba, 18 de Março de 2016.

**DECLARAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO PARA PESQUISA
NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA - HUEC**

Declaramos para fins de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, que Samira Said Lançoni aluna do Programa de Doutorado do Instituto de Pesquisas Médicas (IPEM), está autorizada a realizar sua pesquisa intitulada ANÁLISE DA LEPTINA EM RECÉM NASCIDOS PREMATUROS SUBMETIDOS À FOTOTERAPIA, na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) deste serviço.

A pesquisa será orientada pelo Dr^o. Paulo Nassif.

Pesquisadora principal: Samira Said Lançoni (41) 9977-8255 e-mail: samiraslanconi@hotmail.com.

Somente após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, a coleta de dados deste projeto poderá ser iniciada.

Por ser a expressão da verdade firmamos o presente.

Dr^o Maurus Vinicius Stier Serpe
Diretor do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

Dr^a Juliana Baratella Andre
Chefe da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário
evangélico de Curitiba

Dr^a Thais Ariela Machado Brites
Chefe da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário
evangélico de Curitiba

ANEXO 5 - DECLARAÇÃO DE ISENÇÃO DE CUSTO

ANEXO 5 DECLARAÇÃO DE ISENSÃO**DECLARAÇÃO DE ISENÇÃO DE CUSTO**

Eu, SAMIRA SAID LANCONI, declaro para os devidos fins, que a pesquisa intitulada ANÁLISE DA LEPTINA EM RECÉM NASCIDOS PREMATUROS SUBMETIDOS À FOTOTERAPIA, sob minha responsabilidade, não irá gerar custo de qualquer natureza para a instituição envolvida nem tampouco a qualquer participante.

Curitiba, ____ de _____ de _____.

Samira Said Lanconi
(pesquisador responsável)

ANEXO 6- Apresentação das variáveis descritivas dos grupos

Variável	n	Média	Mínimo	1º quartil	Mediana	3º quartil	Máximo	Desv Pad
PESO	51	2105,4	840,0	1532,5	2125,0	2480,0	3730,0	664,7
SEMANAS	51	33,2	25,0	31,6	33,6	34,6	36,9	2,3
IMC	51	11,9	5,5	10,5	12,0	12,7	23,7	2,6
BILIRRUBINA INÍCIO	23	11,5	7,6	10,3	11,2	12,7	22,7	3,1
BILIRRUBINA REBOTE	23	10,7	5,0	8,4	11,2	12,5	16,6	3,0
NÍVEL DE FOTOTERAPIA INICIAL	23	11,2	6,0	9,0	12,0	12,5	17,0	2,7
NIVEL DE FOTOTERAPIA FINAL	23	12,1	0,0	10,0	13,0	15,0	18,0	4,0
BILIRRUBINA DE RETORNO	51	14,1	10,1	10,3	15,4	16,5	18,2	3,7
RETICULOCITO INÍCIO	19	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,0
RETICULOCITO FINAL	13	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0
QUANDO ENTROU PARA FOTOTERAPIA	23	3,6	1,0	3,0	3,0	4,0	6,0	1,0
TEMPO DA FOTOTERAPIA	23	1,5	0,0	0,0	2,0	2,0	5,0	1,7
RETORNOU PARA FOTOTERAPIA	23	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	5,0	1,4
TEMPO PARA RETORNO	23	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	5,0	1,4
Lepitina – PLACENTA	51	2,0	0,1	0,1	0,4	1,2	45,0	6,7
Lepitina - 12 HORAS	42	1,6	0,1	0,1	0,1	0,3	45,0	7,1
Lepitina -ANTES FOTO	23	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	1,3	0,3
Lepitina -24 HORAS COM FOTO	23	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,7	0,2
Lepitina – REBOTE	23	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2	2,4	0,5

ANEXO 7- Apresentação dos gêneros do estudo

Sexo	n	%
Feminino	20	39,2%
Masculino	31	60,8%
Total	51	100,0%

ANEXO 8 - Descritivas no grupo estudo

Variável	n	Média	Mínimo	1º quartil	Mediana	3º quartil	Máximo	Desv Pad
BILIRRUBINA INÍCIO	23	11,5	7,6	10,3	11,2	12,7	22,7	3,1
BILIRRUBINA REBOTE	23	10,7	5,0	8,4	11,2	12,5	16,6	3,0
NÍVEL DE FOTOTERAPIA INICIAL	23	11,2	6,0	9,0	12,0	12,5	17,0	2,7
NÍVEL DE FOTOTERAPIA FINAL	23	12,1	0,0	10,0	13,0	15,0	18,0	4,0
BILIRRUBINA DE RETORNO	5	14,1	10,1	10,3	15,4	16,5	18,2	3,7
RETICULOCITO INÍCIO	19	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,0
RETICULOCITO FINAL	13	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0
QUANDO ENTROU PARA FOTOTERAPIA	23	3,6	1,0	3,0	3,0	4,0	6,0	1,0
TEMPO DA FOTOTERAPIA RETORNOU PARA FOTOTERAPIA	23	1,5	0,0	0,0	2,0	2,0	5,0	1,7
TEMPO PARA RETORNO	23	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	5,0	1,4
TEMPO PARA RETORNO	23	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	5,0	1,4

ANEXO 9 - apresentação da população inicial do estudo e os valores de leptina

Momento	Grupo	n	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
PLACENTA	Prematuro	51	0,05	0,05	0,40	1,20	45,00
	Termo precoce	8	0,05	0,09	0,25	0,40	0,80
	Termo	49	0,05	0,05	0,20	0,40	5,30
12 HORAS	Prematuro	42	0,05	0,05	0,05	0,30	45,00
	Termo precoce	4	0,05	0,05	0,08	0,18	0,40
	Termo	2	0,05	0,14	0,23	0,31	0,40

Obs.: Resultados registrados como “Inferior a 0,1” foram considerados como 0,05 e resultados registrados como “Superior a 40” foram considerados como 45

ANEXO 10 - Valores de leptina distribuídos nos diferentes grupos de recém-nascidos da amostra geral

Grupo	Leptina	Placenta		12 horas	
		n	%	n	%
Prematuro	Inferior a 0,10	14	27,5%	28	66,7%
	0,10 ou mais	37	72,5%	14	33,3%
	Total	51	100,0%	42	100,0%
Termo precoce	Inferior a 0,10	2	25,0%	2	50,0%
	0,10 ou mais	6	75,0%	2	50,0%
	Total	8	100,0%	4	100,0%
Termo	Inferior a 0,10	16	32,7%	1	50,0%
	0,10 ou mais	33	67,3%	1	50,0%
	Total	49	100,0%	2	100,0%

ANEXO 11 APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

SOCIEDADE EVANGÉLICA
BENEFICENTE DE CURITIBA -
PR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DA LEPTINA EM RECÉM NASCIDOS PREMATUROS SUBMETIDOS À FOTOTERAPIA

Pesquisador: Samira Said Lançoni

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 54635716.3.0000.0103

Instituição Proponente: Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.489.254

Apresentação do Projeto:

Estudo será do tipo longitudinal, a ser realizado na UTIN do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC) com recém-nascidos pré-termo (RNPT) de Maio a Dezembro de 2016, onde será realizada a coleta de amostras sanguíneas de dos RNPT em uso de fototerapia no intuito de quantificar os níveis de leptina nos diferentes intervalos de horas de vida e nos intervalos de exposição a fototerapia. Espera-se com este estudo que

os níveis de leptina se alterem em relação ao nascimento e ao tempo de exposição destes RNPT a fototerapia.

O estudo será realizado seguindo as seguintes etapas: 1) coleta de amostra sanguínea do cordão umbilical dos recém-nascidos prematuros PIG, AIG e GIG exclusivamente nascidos no Centro Cirúrgico Obstétrico (CCO) do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba; 2) realização das medidas antropométricas dos RN (peso, estatura, PC, PA, PT), e valores de índice de massa corpórea, obtidos através da relação estatura e peso, realizadas logo após o nascimento e assim que as condições clínicas do recém-nascido estiverem estabelecidas; 3) coleta de amostra sanguínea arterial via cateter umbilical, até 12 horas após o nascimento; 4) coleta de amostra sanguínea arterial, após o RN apresentar 24 horas de vida; 5) coleta de amostra sanguínea arterial após 24 horas do início do uso de fototerapia. Para o armazenamento dos dados laboratoriais da

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorrião

CEP: 80.730-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br

**SOCIEDADE EVANGÉLICA
BENEFICENTE DE CURITIBA -
PR**



Continuação do Parecer: 1.489.254

leptina e história clínica do RN será realizada uma ficha de avaliação, a qual constará informações acerca das coletas realizadas, história materna antenatal, história gestacional, dados do parto, e histórico da permanência do neonato na Unidade. Esta ficha de avaliação será utilizada posteriormente para a tabulação dos dados e análise estatística. A amostra sanguínea coletada do cordão umbilical será obtida após o clameamento e a secção do cordão umbilical, e anterior à dequitação da placenta, seguindo o protocolo existente na Unidade de terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Aferir os valores de leptina em recém-nascidos prematuros que serão submetidos à mobilização articular, após a exposição de fototerapia.

Objetivo Secundário:

1. Aferir os valores de leptina em diferentes intervalos de tempo em recém-nascidos prematuros;
2. Aferir os valores de leptina nas diferentes classificações de prematuridade;
3. Aferir os valores de leptina em recém-nascidos submetidos à fototerapia;
4. Determinar grupos específicos para a realização de mobilização articular.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A realização da coleta de sangue faz parte do protocolo da Unidade, não causando nenhum risco ao paciente, não oferecendo riscos para a integridade física e mental dos recém-nascidos.

Benefícios:

Os benefícios far-se-ão no momento em que a leptina for quantificada nos recém-nascidos, possibilitando adequar técnicas de mobilização articular e até mesmo minimizar efeitos que o estresse luminoso somado a fototerapia poderá trazer nos níveis de leptina. Fatores estes que muitas vezes impossibilitam este recém-nascido de ganhar peso e que futuramente podem alterar seu metabolismo lipídico os levando a obesidade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não há.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770	CEP: 80.730-000
Bairro: Bigorrilho	
UF: PR	Município: CURITIBA
Telefone: (41)3240-5570	Fax: (41)3240-5584
	E-mail: comite.etica@fepar.edu.br

SOCIEDADE EVANGÉLICA
BENEFICENTE DE CURITIBA -
PR



Continuação do Parecer: 1.489.254

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba, de acordo com as atribuições definidas na Resolução 466/12 CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da pesquisa.

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento do projeto, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_680647.pdf	29/03/2016 21:06:13		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	29/03/2016 21:05:35	Samira Said Lançoni	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.docx	29/03/2016 21:02:22	Samira Said Lançoni	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_instituicao_e_infraestrutura.jpeg	25/03/2016 21:49:35	Samira Said Lançoni	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	25/03/2016 21:35:32	Samira Said Lançoni	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorriho

CEP: 80.730-000

UF: PR **Município:** CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br

SOCIEDADE EVANGÉLICA
BENEFICENTE DE CURITIBA -
PR



Continuação do Parecer: 1.489.254

CURITIBA, 12 de Abril de 2016

Assinado por:

**Carmen Australia Paredes Marcondes Ribas
(Coordenador)**