

Estado da publicação: Não informado pelo autor submissor

# INDICAÇÃO DA TÉCNICA DE MOBILIZAÇÃO ARTICULAR APÓS ANÁLISE DA BILIRRUBINA VS. LEPTINA EM RECÉM NATOS PRÉ-TERMO SUBMETIDOS À FOTOTERAPIA

Samira Said Lançoni, Paulo Afonso Nunes Nassif, Marcos Fabiano Sigwalt, Jocilene Pedroso Albuquerque, Bruno de Faria Melquíades da Rocha, João Gabriel Cavazzani Doubek

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.4254>

Submetido em: 2022-06-09

Postado em: 2022-06-10 (versão 1)

(AAAA-MM-DD)

## **INDICAÇÃO DA TÉCNICA DE MOBILIZAÇÃO ARTICULAR APÓS ANÁLISE DA BILIRRUBINA VS. LEPTINA EM RECÉM NATOS PRÉ-TERMO SUBMETIDOS À FOTOTERAPIA**

### *INDICATION OF THE JOINT MOBILIZATION TECHNIQUE AFTER BILIRUBIN VERSUS LEPTIN ANALYSIS IN PTNB SUBMITTED TO PHOTOTHERAPY*

Samira Said **LANÇONI**<sup>1,2</sup>, Paulo Afonso Nunes **NASSIF**<sup>1,2</sup>, Marcos **SIGWALT**<sup>1</sup>, Jocilene Pedroso **ALBUQUERQUE**<sup>1,2</sup>, Bruno de Faria Melquíades da **ROCHA**<sup>1</sup>, João Gabriel Cavazzani **DOUBEK**<sup>1</sup>,

Trabalho realizado na <sup>1</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil; <sup>2</sup>Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil.

#### **ORCID**

Samira Said Lançoni - 0000-0002-8449-8664  
Paulo Afonso Nunes Nassif - 0000-0002-1752-5837  
Marcos Fabiano Sigwalt - 0000-0002-9899-5493  
Jocilene Pedroso Albuquerque - 0000-0002-4331-0119  
Bruno de Faria Melquíades da Rocha - 0000-0002-9489-2614  
João Gabriel Cavazzani Doubek - 0000-0001-6825-9658

Este artigo possui o endosso do Prof. Dr. Osvaldo Malafaia - 0000-0002-1829-7071

#### **Correspondência:**

Samira Said Lançoni  
Email: samiraslanconi@hotmail.com

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

#### **Mensagem Central**

Os limites para a viabilidade de sobrevivência em nascimentos prematuros têm aumentado. As complicações inerentes a imaturidade dos sistemas acarreta alterações metabólicas. Assim, analisar os níveis séricos de leptina e bilirrubina em prematuros expostos à fototerapia, para estabelecer uma prática segura de mobilização articular e indicação precisa, torna-se interessante na prática médica.

#### **Perspectiva**

As intervenções e os cuidados precoces em recém-nascidos prematuros têm se tornado cada vez mais discutidas e aplicadas nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal, no intuito de ganho ponderal e mineralização óssea. Para isto definir a população que será assistida, e correlacionar fatores que poderão influenciar nos níveis séricos de leptina torna-se imprescindível para aplicabilidade da técnica de forma segura, contribuindo para um melhor prognóstico do recém-nascido prematuro.

#### **Contribuição dos autores**

Conceituação: Paulo Afonso Nunes Nassif

Investigação: Samira SaidLançoni e Jocilene Pedroso Albuquerque

Metodologia: Samira SaidLançoni

Supervisão: Bruno de Faria Melquíades da Rocha e João Gabriel Cavazzani Doubek

Redação (esboço original): Paulo Afonso Nunes Nassif e Samira Said Lançoni

Redação (revisão e edição): MarcosFabianoSigwalt e Samira Said Lançoni

**RESUMO - Introdução:** Os limites para a viabilidade de sobrevivência em nascimentos prematuros têm aumentado. As complicações inerentes à imaturidade dos sistemas acarreta alterações metabólicas. Programas de atividade física têm sido aplicados em UTIs neonatais, 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 à fototerapia, a fim de estabelecer prática segura de mobilização articular. **Método:** Estudo analítico, longitudinal, prospectivo do tipo coorte com amostra composta por 108 parturientes e seus respectivos RNPT dispostos em 2 grupos: grupo controle 28RN e grupo estudo 23RN. As variáveis estudadas foram: peso, idade gestacional, IMC, sexo, dosagem sérica de leptina na placenta, dosagem sérica de bilirrubina, reticulócitos, leptina de 12 h, 24 h e rebote, nutrição, índice de massa corporal. **Resultados:** Quanto ao peso, idade gestacional, IMC e sexo, houve homogeneidade da amostra. Quanto à concentração de leptina na placenta e no RN 12 h não houve diferenças estatisticamente significativas. Quando analisadas as concentrações de leptina nos diferentes momentos de avaliação do grupo estudo, encontrou-se diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre todos os momentos. Comparando avaliação 2 a 2 do grupo estudo, encontrou-se diferença estatisticamente significativa entre placenta em todos os momentos. Verificou-se tendência de diferença entre 24 h com fototerapia e rebote, o mesmo observado no grupo controle. Não houve diferença nas distribuições da leptina em relação ao momento placenta e 12 h entre os grupos. Comparando cada grupo com o valor de leptina inferior a 0,1 o momento placenta e 12 h apresentaram diferença. Houve diferença entre 24 h com fototerapia e rebote. Quanto aos reticulócitos ocorreu 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 prática segura neste grupo.

**DESCRITORES** - Unidade de terapia intensiva neonatal. Prematuridade. Leptina. Hiperbilirrubinemia. Doença metabólica óssea. Mobilização articular. Obesidade infantil.

**ABSTRACT - Introduction:** The limits for the viability of survival in preterm births have increased. Complications inherent to the immaturity of the systems lead to metabolic alterations. Physical activity programs have been applied in neonatal ICUs, seeking improvement in bone mineralization, weight gain and increase in leptin levels. **Objectives:** To analyze the serum levels of leptin and bilirubin in premature infants exposed to phototherapy, in order to establish a safe practice of joint mobilization. **Method:** Analytical, longitudinal, prospective cohort study with a sample composed of 108 parturients and their respective PTNBs arranged in 2 groups: control group 28 NBs and study group 23 NBs. The variables studied were: weight, gestational age, BMI, sex, serum levels of leptin in the placenta, serum levels of bilirubin, reticulocytes, 12 h, 24 h and rebound leptin, nutrition, body mass index. **Results:** Regarding weight, gestational age, BMI and sex, the sample was homogeneous. Regarding the concentration of leptin in the placenta and in the 12 h

NB, there were no statistically significant differences. When the leptin concentrations were analyzed at the different evaluation moments of the study group, a statistically significant difference ( $p < 0.001$ ) was found between all moments. Comparing assessment 2 to 2 of the study group, a statistically significant difference was found between placentas at all times. There was a trend of difference between 24 h with phototherapy and rebound, the same observed in the control group. There was no difference in leptin distributions in relation to placental time and 12 h between groups. Comparing each group with a leptin value lower than 0.1 the placental time and 12 h showed difference. There was a difference between 24 h with phototherapy and rebound. As for reticulocytes, there was a tendency to decrease in relation to the beginning/rebound ( $p < 0.004$ ). There was no correlation between leptin/bilirubin, leptin/reticulocytes, onset of nutrition and BMI/leptin. **Conclusion:** Phototherapy does not increase serum leptin levels in PTNBs, making joint mobilization a safe practice in this group.

**KEYWORDS** - Neonatal intensive care unit. Prematurity. Leptin. Hyperbilirubinemia. Metabolic bone disease. Articular mobilization. Child obesity.

## INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde define prematuridade como “nascer vivo antes das 37 semanas de gravidez.” De acordo com a OMS, a prevalência de nascimentos prematuros varia de 5-18%, incluindo aproximadamente 12% em países de baixa renda e 9% de alta, sendo a prematuridade um problema perinatal atual importante, pois está associado à 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 prevalência de nascimentos pré-termos (IG < 37 sem) 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-termo, 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 causa está associada a fatores maternos, fetais e ambientais. Vários deles 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. 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 recém-nato (RN) principalmente ao recém-nato pré-termo (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 22-25 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 RNs 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 com 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 dela. É importante salientar que, dentro de unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) encontra-se um grupo heterogêneo de RNPTs, com características e doenças próprias e específicas em relação à 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 à expressão clínica da hiperbilirrubinemia, onde atualmente as formas de terapia que controlam a bilirrubina indireta sérica neste período incluem a fototerapia e a exsanguinotransfusão. A fototerapia é mais um fator de estresse sensorial que o RNPT 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 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 hipótese de que o tecido adiposo produziria uma substância que ao atuar a nível central, controlava o peso. Nascia então a 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, são observados maiores depósitos no tecido adiposo branco, enquanto no marrom baixa expressão de RNAm. Esta baixa expressão pode refletir na realidade contaminação por adipócitos brancos. (ALZIRA; STREHER, 2001)

Quanto ao tipo de tecido adiposo os RNs têm 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 icterícia sugerindo que ela pode desempenhar 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 prática segura de mobilização articular e indicação precisa nesta população este estudo propôs analisar os níveis séricos de leptina nestes RNPTs expostos à fototerapia, considerando que esta técnica sugere alteração nos níveis de leptina circulante, podendo ser este um dos fatores sugestivos a obesidade infantil.

Assim, nos RNPTs submetidos à fototerapia nos diferentes momentos do procedimento, os objetivos deste estudo foram analisar os níveis séricos de leptina e bilirrubina em prematuros expostos à fototerapia, a fim de estabelecer prática segura de mobilização articular.

## MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil CAAE: 54635716.3.0000.0103

### **Delineamento do estudo**

Foi realizado um estudo analítico, longitudinal, prospectivo do tipo coorte, realizado entre os meses de maio e dezembro de 2016 na Unidade de Terapia Intensiva neonatal (UTIN) do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

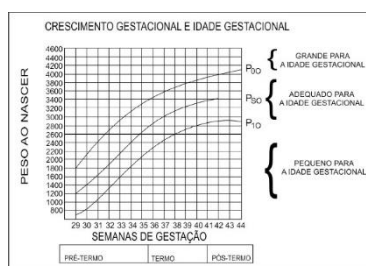
### **Seleção dos pacientes e caracterização da amostra**

O estudo foi realizado em 4 etapas consecutivas e constituído por 108 parturientes e seus respectivos recém-nascidos (RNs).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 quanto à coleta de sangue de fragmentos placentários e para fins de diagnóstico e condução clínica dos RNs. 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 termo de consentimento livre e esclarecido.

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 RNPTs (RNPT - menor que 37 semanas e 0 dias), das mesmas parturientes que tiveram coleta de sangue placentário para dosagem de leptina. Posteriormente, os RNs foram encaminhados para a UTIN e realizada a coleta de sangue venoso pelo médico intensivista (rotina do serviço para a determinação da conduta clínica em até 12 h após o nascimento), por punção de veia superficial em membro superior, onde 3 ml de sangue eram destinados para a dosagem sérica de leptina, bilirrubina e reticulócitos.

Na terceira etapa a população de RNPTs foi disposta em 2 grupos: grupo controle (n=28) e grupo estudo (n=23). Ambos os grupos seguiram os mesmos critérios de inclusão que foram: a) tinham coleta de sangue dos fragmentos placentários e de 12 h de vida para dosagem sérica da leptina; b) não tinham fator de risco principal para hiperbilirrubinemia (história materna, condições do parto), e fator habitual da fase neonatal para hiperbilirrubinemia; c) tinham número de zonas dérmicas envolvidas em relação à icterícia (zonas de Kramer, Figura 1), quantificando valor igual ou menor que 2 e concomitantes conferidos através do bilirrubinômetro-Bilicheck® (dosagem do nível de bilirrubina transcutânea), não indicando a necessidade da fototerapia; d) pequenos para a idade gestacional; e) situados abaixo do percentil 10 e adequados para a idade gestacional; e f) situados entre os percentis 10 a 90 da curva de Alexander (ALEXANDER et al., 2004, Figura 1).



Fonte: Cordeiro et al., 2015

**FIGURA 1** –Gráfico da curva de Alexander

Na quarta etapa os RNPTs do grupo estudo previamente indicados para o uso de fototerapia, foram acompanhados, até a sua interrupção definitiva. Durante todo os momentos foram realizadas coletas de sangue seriadas, para dosagem sérica de leptina, bilirrubina e reticulócitos. Os momentos de coleta de sangue por punção venosa superficial em membro superior foram: a) no período entre 12 h após o nascimento e antes do início do uso da fototerapia; b) no período de 24 h em uso defototerapia; c) 24 h após a interrupção da fototerapia(rebote).

Foram excluídos de ambos os grupos pacientes classificados como recém nascidos termo (RNTs) com >38 semanas; recém nascidos termo precoce ( 37-38 semanas); que apresentassem anomalias congênitas e síndromes genéticas; que vieram transferidos de outras unidades de internamento; com infecções congênitas; e com nível para exosanguineo transfusão após 12 h de vida aferidos pelo gráfico de Buthani et al.

## Variáveis estudadas

### *Variáveis descritivas clínicas*

Foram coletados dados da história gestacional e obstétrica, condições de nascimento, história neonatal e evolução clínica dos RNs. Estes dados foram transcritos para ficha de dados, elaborada exclusivamente para o estudo. Posteriormente, o prontuário online da instituição foi consultado para a sistematização e conferência do banco de dados. Na planilha foram armazenados os valores da coleta seriada de sangue para dosagem de leptina na placenta e nos diferentes momentos de coleta no RNPTs, bilirrubina sérica e de reticulócitos. Para realização desta planilha, houve dupla digitação e checagem. As variáveis coletadas

foram: a) idade gestacional - determinada através do exame físico pelo método de Capurro (CORDEIRO et al., 2015) logo após o nascimento e após determinada a divisão dos grupos - se deu pela classificação da Sociedade Brasileira de Pediatria, onde o pretermo deve ser 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, considerada no início da dieta em horas após o nascimento; c) tipo de dieta -leite humano, leite humano pasteurizado, leite materno cru (esgotado pela mãe à beira de leito - colostroterapia) e fórmulas. Quanto à via de administração era relatada como via oral, sonda nasogástrica ou orogástrica.

#### *Variáveis antropométricas*

Foram considerados os seguintes fatores: a) peso, aferido em todos os RNs através de balança ajustada com precisão de 0,1 kg e classificado com base nas curvas de referência de peso para a idade gestacional (ALEXANDER et al., 2004) e considerados como pequenos para a idade gestacional aqueles situados abaixo do percentil 10; adequados, os situados entre os percentis 10 e 90 da curva; e grandes, aqueles acima do percentil 90; b) estatura, medida por régua antropométrica pediátrica (antopômetro) graduada em cm, com uma haste fixa colocada no topo da cabeça e outra móvel junto ao calcâneo; c) perímetro cefálico, aferido com fita métrica flexível com precisão de 0,1 cm; d) IMC para crianças de 0-5 anos calculado por  $IMC = p / altura^2 (kg/m^2)$  e considerado como baixo para idade (<percentil 3), adequado ou eutrófico ( $\geq$ percentil 3 e <percentil 85), sobrepeso ( $\geq$ percentil 85 e <percentil 97) e obesidade ( $\geq$ percentil 97) <https://aps.bvs.br/apps/calculadoras/?page=7>

#### *Variáveis laboratoriais*

A coleta para análises clínicas foi realizada em 4 etapas: coleta, processamento, armazenamento e análise laboratorial.

#### *Leptina*

A concentração de leptina foi dosada pelo ensaio de ELISA-AID e os resultados foram expressos em ng/ml. Foram dosadas a leptina placentária e a do RNPT. Na placenta, 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. Foi necessário volume mínimo de sangue de 3 ml para dosagem. Não foram utilizadas amostras hemolizadas, que sofreram tratamento térmico. A leptina no RNPT seguiu o protocolo assistencial da unidade de terapia intensiva neonatal, feita por punção venosa superficial em membro superior esquerdo. O procedimento de coleta foi idêntico em todos os momentos.

#### *Dosagem sérica da bilirrubina ereticulócitos*

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 os RNPTs que apresentassem 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. Quando o valor no bilírrubímetro- *Bilicheck*<sup>®</sup> com menos de 24 h de vida, quantificasse maior de 5, o



RN era submetido à 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 foi idêntico em todos os momentos.

A dosagem dos reticulócitos finais, foi realizado apenas após 24 h 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.

#### *Bilirrubina total*

A coleta foi realizada por punção venosa superficial e era necessário 0,4 ml/dl. Estas amostras foram protegidas da luz durante todo o processo e utilizado teste colorimétrico através da reação de acoplamento com 2,4 dicloroanilina diazotada. A intensidade de cor é diretamente proporcional à concentração de bilirrubina total na amostra. Os resultados foram expressos em mg/dl. Para a realização da técnica foram utilizados kits reagentes BioCal, BioControl N, BioControl P e Bioclin. Para os resultados consideraram-se os valores de referência pelo gráfico de Buthani e Col.

#### *Reticulócitos*

Foi realizada a quantificação relativa e absoluta de reticulócitos na amostra de sangue total; para os valores altos, considerou-se nível de fototerapia 2 pontos abaixo do nível de fototerapia proposto, ou seja, a partir destes valores RN iniciava fototerapia mais cedo. O teste utilizado foi o método de coloração pelo azul de cresil brilhante, e os resultados foram registrados no Analisador Automático de Hematologia BC5380.

#### **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 2 grupos, em relação a variáveis quantitativas, foi realizada considerando-se o teste t de Student para amostras independentes ou o não paramétrico de Mann-Whitney. Para comparação dos resultados, dentro de cada grupo, em 2 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. 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 2 grupos, em relação às variáveis quantitativas, foi realizada considerando-se o teste t de Student para amostras independentes ou o não paramétrico de Mann-Whitney.

Para comparação dos resultados, dentro de cada grupo, em 2 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.

## RESULTADOS

### Avaliação da homogeneidade dos grupos em relação ao peso, idade gestacional, IMC e sexo

Na Tabela 1 para cada variável e cada grupo são apresentadas as estatísticas descritivas

**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	DP	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	

Significância teste t de Student para amostras independentes; p<0,05

Observa-se na Tabela 1 a homogeneidade da amostra entre os grupos e o mesmo quanto à paridade. Na Tabela 2 são apresentadas as frequências e percentuais observados quanto ao sexo e não foram constatadas diferenças entre os grupos, podemos então observar homogeneidade da amostra. Quanto a paridade foi constatada similaridade entre os dois grupos; as proporções do sexo feminino e masculino são equilibradas.

**TABELA 2** - Análise descritiva dos pacientes quanto ao sexo nos grupos estudo e controle

Sexo	Grupo				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%	<b>0,086</b>

Significância teste t de Student para amostras independentes; p<0,05

### Análise da leptina

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

**TABELA 3** - Análise descritiva das concentrações de leptina na placenta e no RNPT até 12 h de vida dos grupos estudo e controle

Momento de avaliação	Grupo	n	Mínimo	1º quartil	Mediana**	3º quartil	Máximo	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 h	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	

Significância teste Mann-Whitney; \* = $p < 0,05$

Quanto à concentração de leptina na placenta e no RNPT no momento até 12 h, os resultados observados não constatarem diferença estatisticamente significativa quando se compararam os 2 grupos no mesmo momento da avaliação, quando comparados entre si, em relação a concentração da leptina nos mesmos momentos (placenta e RNPT até 12 h de nascimento) mostraram similaridade (Tabela 3). Observa-se que a concentração da leptina no momento placenta do grupo controle apresentou o dobro do valor em relação ao grupo estudo.

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

#### Grupo estudo

**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	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	

\*=mediana unidade ng/ml; significância teste Friedman; \* = $p < 0,05$

Em relação às concentrações de leptina nos diferentes momentos de avaliação do grupo estudo, os resultados (Tabela 4) mostraram diferença estatisticamente significativa entre todos os momentos de avaliação da leptina, porém destaca-se pelo que a maior diferença foi entre o momento de avaliação placenta em relação aos demais.

**TABELA 5** - Comparação entre os momentos de avaliação 2 a 2, do grupo estudo, quanto à concentração de leptina

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

Significância teste Friedman;  $p < 0,05$

A leptina presente no momento placenta apresentou diferença estatisticamente significativa em todos os momentos quando comparou-se os grupos

2 a 2. Verificou-se tendência de diferença entre os momentos 24 h com fototerapia x rebote. A variabilidade nas concentrações de leptina foi devida à concentração de leptina da placenta.

### *Grupo controle*

**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	p
Placenta	19	0,05	0,05	0,9	1,35	19,5	0,002
12 hs	19	0,05	0,05	0,05	0,75	10,5	

Significância teste Wilcoxon;  $p < 0,05$

Em relação à concentração de leptina nos momentos placenta e até 12 h de vida os resultados mostraram similaridade em ambos os grupos (Tabela 6). Comparando-se os grupos em cada momento quanto ao percentual de casos com leptina inferior a 0, mostrou-se que não houve diferença estatisticamente significativa na distribuição da leptina inferior ou superior a 0,1 (Tabela 7). O resultado é semelhante em relação ao momento de até 12 h ( $p,0107$ , Tabela 8).

**TABELA 7** - Comparação dos grupos, no momento de avaliação da placenta, quanto ao percentual de casos com leptina inferior a 0,1

Placenta	Grupo				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%	

Significância teste Fisher;  $p < 0,05$

**TABELA 8** - Comparação dos grupos, no momento de avaliação de até 12 h quanto ao percentual de casos com leptina inferior a 0,1

12 h	Grupo				p
	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%	

Significância teste Fisher;  $p < 0,05$

### *Grupo estudo*

**TABELA 9** - Comparação dos momentos de avaliação da placenta e até 12 h de vida quanto os resultados da leptina

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

Significância teste Fisher;  $p < 0,05$

**TABELA 10** - Comparação dos momentos de avaliação de até 12 h de vida e antes da fototerapia

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

Significância testeFisher;p&lt;0,05

**TABELA 11** - Comparação dos momentos de antes da fototerapia até 24 h após

24 horas	Antes da foto		Total	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	1,000
	8,7%	13,0%	21,7%	
Total	19	4	23	
	82,6%	17,4%	100,0%	

Significância testeFisher;p&lt;0,05

**TABELA 12** - Comparação dos momentos de 24 h de fototerapia até o rebote

Rebote	24 horas		Total	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	0,109
	34,8%	13,0%	47,8%	
Total	18	5	23	
	78,3%	21,7%	100,0%	

Significância testeFisher;p&lt;0,05

Quanto à comparação de 2 momentos dos resultados de leptina inferior a 0,1 apenas a placenta e até 12 h mostrou diferença estatisticamente significativa na distribuição das proporções da leptina; os resultados não apresentaram diferença estatisticamente significativa na distribuição das proporções da leptina, enquanto que no momento 24 h após fototerapia e rebote verificou-se tendência de diferença entre os momentos 24 h com fototerapia e rebote (Tabelas 9,10,11,12 e 13).

#### *Grupo controle*

**TABELA 13** – Comparação dos momentos de avaliação da placenta e até 12 h quanto ao percentual de casos com leptina inferior a 0,1

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

Significância testeFisher;p&lt;0,05

Quanto à comparação dos momentos de avaliação da leptina inferior a 0,1 da placenta e até 12 h o resultado não apresentou diferença estatisticamente significativa na distribuição das proporções, resultado este único, quando se trata da comparação de momentos com a placenta.

### Comparação dos momentos de avaliação, em cada grupo, quanto aos resultados da bilirrubina

**TABELA 14** – Análise descritiva da bilirrubina em cada momento no grupo estudo

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

Significância teste Student;  $p < 0,05$

Observa-se na Tabela 14 que não houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre as médias estudadas.

### Comparação dos momentos de avaliação, em cada grupo, quanto aos resultados do reticulócito

**TABELA 15** - Análise descritiva dos valores dos reticulócitos nos diferentes momentos

Reticulócito	n	Média	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo	DP	p
Início	12	8,5%	0,9%	6,3%	7,4%	11,3%	19,5%	5,1%	
Rebote	12	4,4%	0,8%	1,7%	3,3%	5,8%	14,6%	4,0%	0,004
Rebote - início	12	-4,0%	-11,1%	-5,8%	-3,7%	-0,8%	0,6%	3,9%	

Significância teste Student;  $p < 0,05$

Dos 23 RNPT, 12 RN necessitaram de coleta de reticulócitos para fins de diagnóstico diferencial (Tabela 15,  $n=12$ ). Houve tendência à diminuição do reticulócito em relação ao início/rebote ( $p=0,004$ ).

### Comparação dos momentos de avaliação, em cada grupo, quanto aos resultados da associação entre bilirrubina, leptina, reticulócito e leptina, nutrição e leptina, IMC e leptina

Das correlações apresentadas dos resultados de bilirrubina e de leptina, em cada momento de avaliação, observou-se que não houve associação entre bilirrubina e leptina. (Tabela 16).

**TABELA 16** - Avaliação da associação entre a bilirrubina e leptina

Bilirrubina		12 h	Antes foto	24 h com foto	Rebote
Início	n	23	23	23	23
	Correlação	0,12	0,04	0,25	0,17
	p	0,597	0,852	0,248	0,447
Rebote	n	23	23	23	23
	Correlação	-0,06	-0,01	0,26	-0,11
	p	0,794	0,965	0,234	0,612

Coefficiente de correlação de Spearman:  $p < 0,05$

Das correlações apresentadas de reticulócito com leptina e quando se analisam os resultados observou-se a não correlação com os níveis de reticulócito e

a leptina (Tabela 17).

**TABELA 17** - Avaliação da associação entre reticulócito e leptina do grupo estudo

Reticulócito		12 h	Antes foto	24 h com foto	Rebote
Início	n	19	19	19	19
	Correlação	-0,23	0,03	0,05	0,00
	p	0,342	0,908	0,836	0,994
Final	n	13	13	13	13
	Correlação	0,01	-0,19	0,13	0,42
	p	0,983	0,533	0,669	0,157

Coeficiente de correlação de Spearman:  $p < 0,05$

Na Tabela 18 são apresentadas as correlações dos resultados de tempo de início da nutrição com os de leptina em cada momento de avaliação e não se mostrou correlação nos momentos estudados.

**TABELA 18** - Avaliação da associação entre início da nutrição e leptina do grupo estudo

	12 h	Antes foto	24 h com foto	Rebote
n	23	23	23	23
Correlação	-0,13	0,24	0,03	0,14
p	0,555	0,273	0,906	0,513

Coeficiente de correlação de Spearman:  $p < 0,05$

Quanto à associação entre IMC e leptina em cada um dos grupos na Tabela 19 são apresentadas as correlações dos resultados em cada momento de avaliação. Não houve correlação entre os grupos no momento até 12 h de vida, como também nos demais momentos do grupo estudo.

**TABELA 19**-Avaliação da associação entre IMC e leptina

Grupo	12 h	Antes foto	24 h com foto	Rebote
Com foto	n	23	23	23
	Correlação	0,28	0,32	0,26
	p	0,204	0,133	0,237
Sem foto	n	19	---	---
	Correlação	-0,13	---	---
	p	0,585	---	---

Coeficiente de correlação de Spearman:  $p < 0,05$

## DISCUSSÃO

Para este estudo foi utilizada a nomenclatura de prematuridade da OMS (CHAWAN PAIBOON et al., 2019), que recomenda considerar RNPT, aqueles nascidos com idade gestacional menor do que 37 semanas. Segundo CHAWAN PAIBOON et al., 2019; GLOBAL et al., 2012; MV KINNEY, a prematuridade é 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. CHAWAN PAIBOON et al., 2019 enfatizam 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 problema perinatal atual e importante.

Com relação ao peso de nascimento, IMC e sexo entre os grupos apresentou-se similaridade, sendo especialmente observada grande variabilidade entre peso mínimo e máximo, fato este provavelmente devido à subcategorização da prematuridade, como descrita por MIRALHA et al., 2017 BARROS e tal., 2021. Portanto, a prematuridade é processo que se inicia antes da gestação, onde fatores irão interagir de maneira complexa aos fatores biológicos, determinando nascimento prematuro. Neste estudo considerou-se o peso ao nascer e a idade gestacional, como variáveis descritivas apenas para a categorização da prematuridade. FONSECA et al., 2004; ALZIRA; STREHER, 2001; LITMANOVITZ; ELIAKIM, 2012, relataram grande dificuldade em prever o crescimento ideal para RNPT, uma vez que o crescimento é 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 deste estudo.

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 indicador do nível de maturidade do crescimento fetal e neonatal em RN a termo e pretermo. O IMC foi aqui considerado como variável descritiva, onde o valor obtido teve média de 11,9, caracterizando a população estudada com percentil abaixo de 3. CARDOSO; FALCÃO, 2007 relataram que muitos estudos passaram a incluir o IMC na avaliação de RN prematuros; no entanto, existe dificuldade em encontrar valores preditivos, que definam referência para essa a população prematura para estimar a gordura corporal

As investigações são limitadas, sobre o nível de leptina como preditor para parto prematuro. PALCHEVSKA et al. observaram que nível mais elevado dela pode diminuir o risco de nascimento antes das 34 semanas de gestação, o que não foi observado neste estudo. No entanto FAKOR et al., 2016 e PAULA; VASCONCELOS, 2004 correlacionaram o nível médio de leptina em RN a termo ser 6 vezes maior do que nos pretermo, descrevendo portanto que a leptina pode ter papel significativo no crescimento e desenvolvimento fetal, e também ser fator tocolítico, estando diretamente relacionada ao parto prematuro.

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

PAULA; VASCONCELOS, 2004 observaram que os níveis de leptina parecem ser independentes da produção placentária, podendo ser considerado como marcador de adiposidade fetal. SAVINO et al., 2014 relataram que a leptina é produzida predominantemente por adipócitos brancos, e que ela esteja envolvida na prevenção da obesidade em crianças. VESELÁ; KANIOK; BAYER, 2016 observaram que o nível sérico de leptina tem influência sobre a densidade mineral óssea em



RNPT, onde doenças relacionadas à prematuridade e imaturidade dos sistemas, como a icterícia, poderão influenciar de forma negativa e promover maior reabsorção óssea, levando à doença metabólica óssea. HONSAWEK et al., 2008 sugeriram que a leptina pode desempenhar 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 é terapia segura. Embora SOYER et al., 2011 reforçam os efeitos adversos devido ao seu estresse fotooxidativo, induzindo a peroxidação lipídica. Portanto, neste estudo a bilirrubina foi marcador importante laboratorial avaliado nos diferentes momentos do grupo estudo, onde não houve diferença estatisticamente significativa nas médias estudadas, quando correlaciona-se leptina/bilirrubina vê-se que não há associação entre elas.

Quanto à análise do reticulócito houve tendência de diminuição em relação ao início/rebote ( $p=0,004$ ); no entanto, não foi aqui encontrada associação com aleptina.

A associação com o início da nutrição tem mostrado alterações nos níveis séricos de leptina em neonatos. SAVINO et al., 2014 referem que as concentrações de leptina no leite materno correlacionam-se positivamente com os níveis circulantes dela no RN, IMC e adiposidade. Também foi observado que os níveis de leptina diminuem quando os bebês iniciam alimentos sólidos aos 6 meses; portanto, os amamentados apresentam níveis séricos de leptina, significativamente mais altos, do que aqueles alimentados por fórmula, durante os 6 meses de vida. Essa diferença desaparece mais tarde na vida. A proposta dela seria que os RNs amamentados incluem a leptina produzida pelo adipócitos do próprio RN com a encontrada no leite humano. Quando se faz correlação do início da nutrição no grupo estudo, não ocorreu associação entre a alimentação e a leptina, sugerindo análise mais detalhada dos fatores nutricionais envolvidos nesta população.

## CONCLUSÃO

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

## REFERÊNCIAS

1. ALEGRE, P. FISIOTERAPIA MOTORA: EFEITOS SOBRE A FISIOTERAPIA MOTORA: EFEITOS SOBRE A. 2007.
2. ALEXANDER, G. R. et al. A United States National Reference for Fetal Growth. **Obstetrics & Gynecology**, v. 87, n. 2, p. 1–6, 2004.
3. 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.
4. ALZIRA, A. N. A.; STREHER, F. Níveis Séricos De Leptina Durante Os Primeiros Noventa Dias Em Crianças Nascidas Pequenas Para a Idade Gestacional. 2001.
5. BAPTISTA, C. **Leptina Acta Medica Portuguesa**, 2002.
6. 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.
7. BARROS, F. C. et al. A distribuição de fenótipos clínicos da síndrome do nascimento prematuro Implicações para a prevenção. p. 1–11, 2021.
8. 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.
9. 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.
10. CARMO, M. C. N. S. Todas as mulheres devem ganhar peso durante a gestação, inclusive as obesas. Acredita-se que um dos fatores mais importantes 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.
11. CORDEIRO, M. et al. **Universidade do Estado do Pará Editora da Universidade do Estado do Pará**. [s.l: s.n.].
  12. CPHOWSON,MVKINNEY,J.L.MarchofDimes,PMNCH,SavetheChildren,WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. **World Health Organization**,2012.
  13. 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.
  14. ELIAKIM, A. et al. The effects of exercise on body weight and circulating leptin in premature infants. **Journal of Perinatology**, 2002.
  15. F.C., B. et al. The distribution of clinical phenotypes of preterm birth syndrome implications for prevention. **JAMA Pediatrics**, 2015.
  16. 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.
  17. FONSECA, M. et al. Avaliação clínica da icterícia neonatal. **Serviço de Neonatologia- Maternidade Bissaya Barreto**, 2007.
  18. FONSECA, V. M. et al. Early postnatal growth in preterm infants and cord blood leptin.**Journal of Perinatology**, 2004.
  19. FRANÇA,E.B.et.al.PrincipaiscausasdamortalidadenainfãncianoBrasil,em1990 e 2015: estimativas do estudo de Carga Global de Doença. **Revista Brasileira de Epidemiologia**,2017.
  20. GONÇALVES, F. C. L. DA S. P. et al. Bases biológicas e evidências epidemiológicas dacontribuiçãodo crescimento fetal epós-natalnacomposiçãocorporal:umarevisão. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**,2012.
  21. 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.
  22. 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.
  23. 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.
  24. 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.
  25. 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.
  26. KOPELMAN, B. I. **Diagnóstico e tratamento em Neonatologia**. [s.l: s.n.].
  27. LANÇONI, S. S.; SOUTO, L. R. T.; ALBUQUERQUE, J. P. **Inspirando Fisioterapia em Pediatria e Neonatologia**. 1. ed. Curitiba: Livraria e Editora Andreoli, 2018.
  28. LEAL, M. DO C. et al. Progress in childbirth care in Brazil: preliminary results of two evaluation studies. **Cadernos de saúde pública**, 2019a.
  29. LEAL, M. DO C. et al. Avanços na assistência ao parto no Brasil: resultados preliminares de dois estudos avaliativos. **Cadernos de saúde pública**, v. 35, n. 7, p. e00223018, 2019b.
  30. LEITE, M. D. G. DAC. et al. Comparação entre a dosagem transcutânea e a plasmática de bilirrubina TT - Comparison of transcutaneous and plasma bilirubin measurement. **J. pediatr. (Rio J.)**, 2007.
  31. 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.
  32. LOPES, J. M. DE A. Monitoramento do crescimento de RN pré-termos. **Sociedade Brasileira de Pediatria-Departamento Científico de Neonatologia**, 2017.
  33. MIRALHA, AL. L. et al. Prevenção da prematuridade – uma intervenção da gestão e da assistência. **Sociedade Brasileira de Pediatria**, 2017a.
  34. MIRALHA, AL. L. et al. Prevenção da prematuridade – uma intervenção da gestão e da assistência. **Sociedade Brasileira de Pediatria**, p. 1–6, 2017b.
  35. 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.
  36. MOYER-MILEUR, L. et al. Effect of physical activity on bone mineralization in premature infants. **The Journal of Pediatrics**, 1995.
  37. OKWUNDU, C. I. et al. Transcutaneous bilirubinometry versus total serum bilirubin measurement for newborns. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2017, n. 5, 2017.
  38. 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.
  39. 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.
  40. 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.

41. PAULA, M.; VASCONCELOS, M. Estudo Da Correlção Entre O Índice Ponderal Neonatal E a Concentração Cordão Umbilical. 2004.
42. QUINTAS CONCEIÇÃO, R. A. Título Palavras chave. **Secção De Neonatologia da SPP**,2004.
43. RIBEIRO, A. M. et al. Baixo peso ao nascer e obesidade: associação causal ou casual? **Revista Paulista de Pediatria**, 2015.
44. RUBIO, A. et al. Diagnosis Accuracy of Transcutaneous Bilirubinometry in Very Preterm Newborns. **Neonatology**, v. 111, n. p. 1–7, 2016.
45. 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.
46. SAJJADIAN, N. et al. Transcutaneous bilirubin measurement in preterm neonates. **Acta Medica Iranica**, v. 50, n. 11, p. 765–770, 2012.
47. SAVINO, F. et al. Serum reference values for leptin in healthy infants. **PLoS ONE**, 2014.
48. SBP et al. **Ambulatorial Do Prematuro**. [s.l: s.n.].
49. SINGER, S.; BERNEBURG, M. Phototherapy. **JDDG - Journal of the German Society of Dermatology**, v. 16, n. 9, p. 1120–1131, 2018.
50. 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.
51. TERRAZZAN, A. Níveis de adipocitocinas em sangue de cordão umbilical de recém- nascidospré- termosdemuitobaixopesoerecém-nascidosdetermo.p.1–102,2012.
52. TUNG, W. K. et al. Association of Cord Plasma Leptin With Birth Size in Term Newborns. **Pediatrics and Neonatology**,2009.
53. 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.
54. VIGNOCHI, C. M. FISIOTERAPIA MOTORA : EFEITOS SOBRE A FISIOTERAPIA MOTORA : EFEITOS SOBRE A. 2007.

## Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.