

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS**

Carmen Lucia Brandalise

**Ativação do Sistema Nervoso
Simpático e Parassimpático
dependente da Saturação de
Oxigênio de Bebês Prematuros**

UFCSPA
Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

**Porto Alegre
2017**

Carmen Lucia Brandalise

**Ativação do Sistema Nervoso
Simpático e Parassimpático
dependente da Saturação de
Oxigênio de Bebês Prematuros**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Biociências da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre

Orientadora: Dra. Katya Rigatto
Co-Orientação: Gabriela Roncato
Colaborador: Dr. Maurício Obal Colvero

**Porto Alegre
2018**

Catálogo na Publicação

Brandalise, Carmen Lucia

Ativação do sistema nervoso simpático e parassimpático dependente da saturação de oxigênio de bebês prematuros / Carmen Lucia Brandalise. -- 2018.

54 p. : tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Biociências, 2018.

Orientador(a): Katya Rigatto ; coorientador(a): Gabriela Roncato.

1. Prematuridade. 2. Sistema nervoso simpático e parassimpático. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Instituições e Fontes financiadoras

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

- Laboratório de Fisiologia Translacional da UFCSPA

Hospital Fêmima – Grupo Hospitalar Conceição

- Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Fêmima

Dedicatória

Ao meu querido irmão, Daniel Brandalise, pelo apoio durante a realização desse Mestrado.

Agradecimentos

À equipe do laboratório de Fisiologia Translacional da UFCSPA, especialmente à Dr^a. Katya Rigatto cuja competência como pesquisadora é inquestionável, mas também por ter me incentivado a não desistir dessa pesquisa; e à Gabriela Roncato pela co-orientação desse trabalho.

À equipe multiprofissional da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Fêmina, em especial, ao médico e professor Dr. Mauro Bohrer;

Aos pais dos prematuros que consentiram na participação de seu bem mais precioso nesta pesquisa: seu bebê;

A todos os quais contribuíram de alguma maneira para este trabalho.

Sumário

Lista de Abreviaturas	8
Lista de Figuras e Tabelas	9
Resumo	10
Abstract	11
Introdução	12
Prematuridade	12
Importância da Saturação de Oxigênio para o Bebê	13
Saturação de Oxigênio e Sistema Nervoso Simpático e Parassimpático	15
Objetivo	18
Justificativa	18
Artigo Científico	19
Abstract	21
Introduction	22
Methods	23
Results	25
Discussion	26
Table 1	29
Table 2	30
References	31
Discussão	35
Conclusões	38
Perspectivas	39
Referências Bibliográficas da Dissertação	40
ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	46
ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	49
ANEXO C – CAPURRO	52
ANEXO D - CURRÍCULO LATTES	53

Lista de Abreviaturas, Símbolos e Unidades

ECG: Eletrocardiograma

FC: Frequência cardíaca

HF: Componente de alta frequência

HFnu: Componente de alta frequência normalizado

HFa: Componente de alta frequência absoluto

LF: Componente de baixa frequência

LFnu: Componente de baixa frequência normalizado

LFa: Componente de baixa frequência absoluto

O₂: Oxigênio

OMS: Organização mundial da saúde

SNP: Sistema nervoso parassimpático

SNS: Sistema nervoso simpático

SNSP: Sistema nervoso simpático e parassimpático

UCI: Unidade de cuidado intensivo

VFC: Variabilidade da frequência cardíaca

Lista de Figuras e Tabelas

Tabela 1: Characteristics of preterm infants regarding to spectral and symbolic analysis

Tabela 2: Spearman correlation among spectral analysis and O₂ saturation and gestational age

Resumo

O objetivo deste estudo foi verificar qual a associação entre a saturação de O₂ e o balanço simpátovagal em bebês prematuros. Participaram deste estudo 7 bebês prematuros com idade gestacional entre 31 e 36 semanas, internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Fêmina. Para avaliar a saturação de O₂ dos prematuros, foi utilizado o monitor de pacientes da marca GE modelo B20. O sistema nervoso simpático e parassimpático (SNSP) foi avaliado através da gravação de um eletrocardiograma durante dez minutos, realizado durante um período no qual os bebês estavam tranquilos e na posição de decúbito dorsal. O sinal foi gravado através do equipamento da marca Micromed, com frequência de amostragem de 600 Hz. O sinal foi armazenado como intervalos RR e analisados pelo programa MATLAB. Um método auto regressivo foi utilizado para avaliar a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), baseado na análise espectral de componentes de alta (0,15 – 0,4 Hz) e baixa (0,03 – 0,15 Hz) frequências. Os resultados foram expressos por valores absolutos (LF e HF) e normalizados; e, como último procedimento, a razão LF/HF foi calculada. Os dados foram analisados pelo programa SPSS versão 17.0. As médias e desvios padrões foram calculados através do teste de Shapiro-Wilk. As correlações foram realizadas através do método de Spearman, sendo p-valor<0,05 considerado significativo. Houve uma forte correlação da modulação simpática e parassimpática com a VFC. Além disso, observamos uma forte correlação entre HF e LF, indicando que o SNSP estão sendo maturados concomitantemente. Apesar de não haver correlação significativa entre a saturação média de O₂ com a VFC, nossos resultados mostraram que quanto maior a saturação média de O₂, menor é a modulação simpática nos bebês prematuros. Portanto o estudo concluiu que a maturação do bebê é acompanhada pela maturação simpática e parassimpática e, conseqüentemente, por uma situação fisiológica favorável que permite um melhor controle reflexo do sistema cardiovascular.

Palavras-chave: Prematuros, sistema nervoso simpático e parassimpático, saturação de oxigênio.

Abstract

The objective of this study was to investigate the correlation between the oxygen (O₂) saturation and the sympatovagal balance. 7 preterm infants with gestational age between 31 and 36 weeks admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of the Fêmima Hospital participate in this study. To evaluate the O₂ saturation of preterm infants, the GE model B20 patient monitor was used. The autonomic nervous system was assessed by recording an electrocardiogram for ten minutes, performed during a period that the babies were calm, in the position of dorsal decubitus. The signal was recorded through the Micromed Equipment with a sampling frequency of 600 Hz. This signal was stored as RR intervals and analyzed by the MATLAB program. An autoregressive method was used to evaluate heart rate variability, based on spectral analysis of components of high (HF; 0.15 - 0.4 Hz) and low (LF; 0.03 - 0.15 Hz) frequency. The results were expressed as absolute values (a), normalized and the LF/HF ratio, calculated from absolute values. The data were analyzed by the SPSS program version 17.0. The means and standard deviation were calculated using the Shapiro-Wilk test. Correlations were performed using Spearman's method, p-value <0.05 being considered significant. There was a strong correlation between sympathetic and parasympathetic modulation with heart rate variability (HRV). In addition, we observed a strong correlation between HFa and LFa, indicating that the sympathetic and parasympathetic nervous systems are being matched concomitantly. Although there was no significant correlation between mean O₂ saturation and HRV, our results showed that the greater the mean O₂ saturation, the smaller the sympathetic modulation needs to be present in preterm infants. Therefore, the study concluded that the maturation of the baby is accompanied by sympathetic and parasympathetic maturation and, consequently, by a favorable physiological situation that allows a better reflex control of the cardiovascular system.

Key-words: preterm infants, autonomic nervous system, oxygen saturation.

INTRODUÇÃO

Prematuridade

Prematuridade é definida mundialmente como o nascimento de um bebê com menos de 37 semanas de gestação e é considerada a principal causa de morte em crianças com menos de cinco anos. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é classificada em subcategorias de acordo com a idade gestacional, sendo elas: prematuro extremo, < 28 semanas; muito prematuro, de 28 a 32 semanas; prematuro moderado a tardio, 32 a < 37 semanas (1).

Anualmente, estima-se que quinze milhões de bebês nasçam prematuramente, variando de 5% a 18% por cento ao redor do mundo. Ainda segundo a OMS, esse percentual corresponde a mais de um caso a cada dez bebês e esta taxa está aumentando (2). Isso vem acontecendo devido ao aumento do número de mulheres que engravidam precocemente ou em idade mais avançada, ao período curto entre uma gravidez e outra, ao baixo índice de massa corporal, gestações múltiplas e presença de infecções e hipertensão durante no período perinatal (3, 4). Plunkett e cols 2008 (5) relataram que o histórico individual ou familiar de nascimento prematuro também é considerado um importante fator de risco.

A mortalidade decorrente de complicações do nascimento prematuro é de cerca de um milhão de crianças anualmente e os sobreviventes geralmente enfrentam uma série de problemas, como dificuldades respiratórias, hipoglicemia, apneias, convulsões, icterícia (6-8), leucomalácia periventricular (9), entre outras. Além disso, a prematuridade pode causar incapacidades por toda a vida, incluindo as de aprendizado, visuais e auditivas (1), déficit de atenção e hiperatividade (10, 11). Esta prematuridade também está associada a alterações na gênese vascular, podendo resultar em doenças como a displasia broncopulmonar e a retinopatia da prematuridade no período neonatal, com possíveis sequelas na infância e ao longo da vida. Além disso, ainda podem ocorrer enfisema e hipertensão arterial sistêmica na vida adulta (12).

Em países de baixa renda, metade dos bebês nascidos com menos de 32 semanas, ou seja, dois meses antes de completar a idade gestacional

adequada, morrem por falta de cuidados, tais como o calor, o apoio à amamentação e cuidados básicos para tratar infecções e dificuldades respiratórias. Por outro lado, em países de alta renda, quase todos os bebês prematuros sobrevivem (2). Em 2010, o Brasil foi classificado como o décimo país no mundo com números mais elevados de nascimentos prematuros, correspondendo a 279.300 casos do total de recém-nascidos (1). No período entre fevereiro de 2011 e outubro de 2012, a taxa geral de nascimentos prematuros no país foi de 11,5% do total de nascimentos (13), caracterizando o Brasil como um país que apresenta taxas compatíveis com as encontradas em países de baixa renda (2).

Importância da Saturação de Oxigênio para o Bebê

Em condições fisiológicas, na vida fetal, o ambiente é relativamente hipóxico comparado ao ambiente extrauterino (14). De fato, a pressão parcial arterial de oxigênio (O_2) no útero é cerca de 25 a 30 mmHg, enquanto que, na mãe, oscila entre 80 e 90 mmHg (15), sendo a saturação média de O_2 no sangue do feto entre 45 e 55% (16).

Durante a transição fetal para a neonatal, num bebê a termo, o teor de O_2 no sangue e a disponibilidade de O_2 aumentam abruptamente nos primeiros minutos após o nascimento, variando de 70%, 80%, 90% e 95% no 1°, 3°, 5° e 10° minutos, respectivamente (17-19). Importante observar que esta disponibilidade varia em 25% num período de apenas dez minutos. Isso demonstra que, do ponto de vista fisiológico, o bebê é “desafiado” a promover uma rápida adaptação frente a mudança brusca na concentração de O_2 ofertada. Ainda segundo Dawson e colaboradores (2010) (17), no bebê prematuro, essas concentrações variam de 60%, 75%, 85% e 95% no 1°, 3°, 5° e 10° minutos, indicando a necessidade deste recém-nascido pré-termo, dentro de um mesmo período de tempo, adaptar a sua saturação sanguínea não mais em 25% como ocorre no bebê a termo, mas em 35%. Essa adaptação certamente demanda um esforço adicional, pois o prematuro provavelmente está menos apto a esta mudança de ambiente. Fisiologicamente, ele deveria permanecer num ambiente hipóxico, como o ambiente intrauterino, até completar a idade gestacional.

Apesar do pulmão de um prematuro de 20 semanas já apresentar uma via aérea completa (20), ainda não há presença de alvéolos, o leito capilar é pouco desenvolvido e as células epiteliais não começaram ainda a produzir surfactante (21). A alveolarização normal, identificada por septação originada pelas fibras de elastina, começa após a 28ª semana de gestação (22). No entanto, o período de alveolarização é em grande parte um fenômeno pós-natal, com mais de 90% de todos os alvéolos sendo formados após o nascimento em humanos (23).

Além disso, os prematuros apresentam um sistema de defesa antioxidante ainda em desenvolvimento. De fato, está bem estabelecido na literatura que, no prematuro, há uma redução na atividade e/ou na expressão das enzimas antioxidantes, como por exemplo a catalase, superóxido dismutase e glutathione peroxidase, e, conseqüentemente, um aumento significativo no estresse oxidativo (24, 25). Dessa forma, fica evidente que submeter o prematuro a elevadas concentrações de O_2 é possivelmente prejudicial ao seu organismo. Não há dúvidas de que o nascimento prematuro antecipa o insulto provocado pelo O_2 ao bebê, que em condições fisiológicas, ainda estaria no útero materno.

Acerca do O_2 , também é importante ressaltar que alterações no seu conteúdo *in útero*, causadas por condições maternas como pré-eclâmpsia ou diabetes tipo I, ou ainda, por suplementação de O_2 recebida pela mãe, levam a um aumento da produção de radicais livres. Tais condições estão associadas com desfechos adversos perinatais como restrição no crescimento e morte (14).

É notório que o nascimento prematuro é o maior fator de risco para a mortalidade e morbidade infantil, o qual se reflete não somente no período neonatal imediato, mas também durante a infância, a adolescência e a vida adulta (26).

A revisão de Bertagnolli e colaboradores, 2017 (12) sugere que células progenitoras endoteliais têm um potencial papel na fisiopatologia de complicações envolvendo os vasos sanguíneos correlacionadas à prematuridade. Essas células, nos prematuros, são mais vulneráveis a fatores exógenos como o estresse oxidativo. Portanto, é de fundamental importância estudar qual saturação de O_2 se reflete em melhor balanço simpato-vagal na

medida que demonstra o ajuste entre a oferta de O₂ e as necessidades do organismo. Isso garante menor exposição possível do bebê ao O₂, minimizando o estresse oxidativo. Conhecer melhor os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na prematuridade e aplicar esses conhecimentos já no período neonatal imediato vai contribuir para melhorar a terapêutica dessa população, reduzindo as comorbidades.

Além dessas particularidades fisiopatológicas da prematuridade, o bebê pré-termo, quando é internado na unidade de cuidados intensivos (UCI) neonatal, está sendo exposto a uma série de condições pró-oxidantes em consequência do uso de nutrição parenteral, de medicamentos, do contato com materiais derivados do plástico, utilizados em acessos centrais e periféricos; bem como a obtenção de imagens de raios-x (27, 28). De fato, investigações sobre as saturações ideais de O₂ em prematuros têm mostrado resultados não conclusivos em relação à mortalidade e a morbidades, justificando maiores estudos para esclarecer como o bebê prematuro deve receber cuidados intensivos após o nascimento.

Dessa maneira, um dos maiores desafios nos cuidados dos prematuros após o seu nascimento é estabelecer um critério seguro de escolha quanto a melhor saturação de O₂ a ser utilizada visando a estabilização da respiração e da oxigenação, baseado na necessidade real do bebê. Esta ideia é compartilhada também por Di Fiore e colaboradores, 2016 (29) que sugerem a identificação da modalidade ideal de suporte respiratório e de saturação de O₂ no ambiente extrauterino. Neste contexto, acreditamos que a melhor maneira de estabelecer essa modalidade ideal possa ser atingida através da observação do funcionamento do sistema nervoso simpático (SNS) e do sistema nervoso parassimpático (SNP), que promovem a perfeita adaptação da respiração frente a necessidade de O₂. Atualmente, os critérios para esta escolha não estão claramente definidos na literatura.

Saturação de Oxigênio e Sistema Nervoso Simpático e Parassimpático

O sistema nervoso simpático e parassimpático (SNSP) é, predominantemente, um sistema eferente que transmite impulsos do sistema nervoso central para órgãos periféricos (30). Do ponto de vista do sistema

cardiovascular, esse sistema tem a função de manter a homeostase (31), através do controle da frequência cardíaca (FC), do débito cardíaco e do calibre dos vasos (30). O tônus simpátovagal para o coração e vasos sanguíneos é continuamente modulado por sensores centrais e periféricos, incluindo barorreceptores e quimiorreceptores, assim como os mecanorreceptores localizados no coração e pulmões que desencadeiam respostas reflexas e que adaptam o funcionamento cardiorrespiratório (32-34). Quando as concentrações arteriais de O_2 diminuem, a estimulação simpática para o coração e pulmões, via quimiorreflexo, aumenta a frequência e a força de contração cardíaca (35), e a ventilação (36-38), causando inclusive dilatação brônquica (37).

Na gestação, o desenvolvimento do SNS acontece mais rapidamente do que o SNP, cujo desenvolvimento emerge tardiamente no período pós-natal. A relativa influência da ativação parassimpática aumenta ao longo do desenvolvimento (39, 40) e é claramente evidente quando comparamos as FC de neonatos e adultos (41, 42) que normalmente apresentam FC mais baixas.

A modulação simpátovagal para o coração pode ser avaliada a partir de um simples eletrocardiograma (ECG), que constitui um método não invasivo e de baixo custo. O sinal eletrocardiográfico, pode ser decomposto em HF, que corresponde predominantemente à modulação vagal para o coração; e pelo LF, o qual corresponde à ação conjunta dos componentes vagais e simpáticos para o coração, com predomínio da modulação simpática. Desses componentes, se obtém a relação LF/HF que é representativa do balanço simpátovagal. Através do ECG podemos também avaliar a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), que é um reflexo das alterações batimento a batimento na FC, ou da duração do intervalo RR. Estes parâmetros apresentam importância clínica e representam uma forma de investigação não invasiva. A VFC é amplamente usada como uma forma de monitorar o sistema cardiovascular e, mais precisamente, para avaliar o SNSP (43, 44). Ela indica a habilidade do SNSP de responder aos estímulos ambientais e fisiológicos, como respiração, exercício físico, sono, mudanças de postura, mudanças hemodinâmicas e metabólicas (45). A elevada VFC adapta a pressão arterial, caracterizando se os mecanismos autonômicos estão eficientes de maneira a garantir uma adequada perfusão tecidual (46).

Dessa forma, o estudo da VFC e do balanço simpátovagal podem contribuir para identificar qual é a saturação ideal de O_2 na qual o prematuro obtenha uma melhor VFC, garantindo o correto fornecimento de O_2 para os tecidos e reduzindo o aparecimento de comorbidades. O controle neural para o sistema cardiorrespiratório, observado através da VFC e do balanço simpátovagal, pode monitorar a saturação de O_2 do prematuro e servir como método não invasivo e preciso para medir este ajuste.

OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi verificar qual a associação entre a saturação de O₂ e o balanço simpátovagal em bebês prematuros.

JUSTIFICATIVA

Considerando as peculiaridades no desenvolvimento do SNSP para controlar a demanda e a oferta ideal de O₂, ressaltamos a importância de estabelecer uma faixa adequada de saturação sanguínea que represente as necessidades de neonatos prematuros.

ARTIGO CIENTÍFICO**The Sympathetic and Parasympathetic Nervous System Modulation is
Correlated to the Oxygen Saturation in Preterm Infants**

Revista: EARLY HUMAN DEVELOPMENT: An international journal concerned with the continuity of fetal and postnatal life.

Endereço eletrônico:

<https://www.journals.elsevier.com/early-human-development>

Fator de impacto: 2.169

**The Sympathetic and Parasympathetic Nervous System Modulation is
Correlated to the Oxygen Saturation in Preterm Infants**

Carmen Brandalise^{1,3}; Gabriela Roncato¹; Paulo Pereira Barbosa Júnior²;
Mauricio Obal Colvero³; Tiago Becker¹; Katya Rigatto¹.

¹Laboratório de Fisiologia Translacional, Programa de Pós-Graduação em
Biotecnologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto
Alegre/RS

²Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto
Alegre, Porto Alegre/RS

³Hospital Fêmina – Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, Brazil

Corresponding author: Katya Rigatto

E-mail: krigatto@gmail.com

Abstract

The objective of this study was to identify whether the oxygen saturation was associated to sympathovagal balance in preterm infants. 7 participants, with gestational age between 31 and 36 weeks, from the Neonatal Intensive Care Unit of Hospital Fêmina were included in this study. A GE model B20 monitor was used to measure the oxygen (O₂) saturation. The autonomic nervous system was assessed by an electrocardiogram performed during ten minutes when the babies were calm, in the position of dorsal decubitus. The signal was recorded through the Micromed equipment, stored as RR intervals and analyzed by the MATLAB program. The heart rate variability (HRV) was evaluated with an autoregressive method, based on spectral analysis of high (HF) and low frequency (LF) components. The results were expressed as absolute and normalized units. Correlations were performed using Spearman's method. There was a strong positive correlation between HRV and sympathetic (SNS: $r=1.00$; $P=0.0004$) and parasympathetic (PNS: $r=0.93$; $P=0.003$) nervous system modulation, in absolute values. Moreover, we observed a strong positive correlation ($r=0.93$; $P=0.003$) between HF and LF, indicating the concomitant maturation of SNS and PNS. In addition, there was correlation between mean O₂ blood saturation and LF and HF in normalized units ($r=0.76$; $P=0.04$), indicating that the greater the mean O₂ saturation, the smaller the SNS modulation in preterm infants. Collectively, our results showed that there is a concomitant maturation of the SNS and PNS modulation, which are positively correlated to HRV and negatively with O₂ saturation in preterm newborn.

Key-words: preterm infants, autonomic nervous system, oxygen saturation

Introduction

Prematurity is globally defined as the birth of a baby with less than 37 weeks of gestation. In addition, it is considered the leading cause of death in children under five years old. Annually, it is estimated that fifteen million babies are born prematurely (1), ranging from 5% to 18% around the world (2), which corresponds to one baby every thirty seconds (3).

Under physiological conditions, comparing to adults, fetal life evolves in a hypoxic environment (4). The mean blood oxygen (O_2) saturation varies from 45% to 55%. In a fullterm baby, during the fetal to neonatal transition, blood O_2 content, and its availability, increases abruptly in the first minutes after birth, ranging from 70% to 95% within the first ten minutes (5). Thus, the preterm birth anticipates the O_2 insult to the baby, who under physiological conditions, would still be in the mother's womb, with less exposition to O_2 .

Under this condition, the preterm baby is exposed to higher oxidative stress in a moment that their body is not prepared to face such challenge. Their antioxidant defenses are still under development and their lungs are also immature. Moreover, it is known that, compared with a term infant, premature infants present lower blood pressure (6) and incomplete baroreflex maturation (7) probably due to a poor maturation of the sympathetic and parasympathetic nervous system (SPNS) (8).

In fact, regarding to the sympathovagal modulation, it is very well established in the literature that the carotid body is crucial in the cardiorespiratory regulation of O_2 homeostasis. The chemoreflexes modulate not only the cardiovascular but also the respiratory system (9-12). Activation of either the hypoxic or hypercapnic chemoreflex brings out both hyperventilation and sympathetic activation (13).

Similarly, an important component of the cardiovascular effects include an increase in blood pressure mediated by hypoxic chemoreflex (14), which is counterbalanced by the arterial baroreceptors activation (11, 14, 15). Thus, the oscillations in O_2 blood saturation should elicit important cardiovascular responses that are probably difficult to handle, specially for a premature newborn with an immature SPNS.

Indeed, extreme hypoxic conditions reduce the supply of O₂ to neurons and may cause premature death (16). On the other hand, the high levels of O₂ supplementation increase oxidative stress and the incidence of bronchopulmonary dysplasia (17) among several comorbidities. Collectively, these findings emphasize the importance to adjust the O₂ saturation based in a physiological response. Probably, this ideal saturation could be reached by observing the sympathetic and parasympathetic participation. Fortunately, sympathovagal modulation can be easily assessed from a simple electrocardiogram (ECG), which is a noninvasive and low-cost method used to measure heart rate variability (HRV) (18, 19).

Therefore, it is imperious to understand the possible mechanisms involved in the maturation of the cardiovascular control of preterm infants, and their performance, to face the O₂ insult after birth. This information may contribute to better monitoring the preterm infants not only to increase their survival, but also to provide a better quality of life for their adulthood. Thus, it is our objective to draw the attention of the scientific and medical community to the possibility of studying the correlation between the O₂ saturation and the sympathovagal balance not only to adjust the O₂ saturation to babies who need O₂ supplementation but also to accompany all preterm babies evolution based on physiological parameters.

Methods

Study Design

This Cross-sectional observational study was conducted in the Neonatal Intensive Care Unit of Hospital Fêmeina in partnership with the Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. The data from seven preterm infants were collected between February/2017 to August/2017. The Ethical Committee of Grupo Hospitalar Conceição approved the study protocol and, before any procedure, the responsible for each child signed the written informed consent.

Participants

The study was conducted with 4 females and 3 males preterm infants born from mothers above 18 years old. The gestational age was between 31 and 36 weeks measured by the Capurro test because there was no early ultrasound. A GE monitor (model B20) was used to measure continuously the blood oxygen saturation. To avoid a dominance of a specific branch of the SPNS, our data was collected when the babies were recently awake and calm. Premature infants who were taking medicines that stimulate the nervous system, such as caffeine or aminophylline and those with apnea of prematurity and/or under mechanical ventilation were not included in the study.

Sympathetic and Parasympathetic Nervous System Analysis

Spectral Analysis

To ensure similar circadian influence and the same routinely procedures at NICU, the ECG was always performed between 4:45 and 5:45 pm. The D1 derivation signals were recorded for 10 minutes by the Micromed portable Wincardio Compact S/5 cardiac monitor with a sample rate at 600 Hz. The preterm babies were in dorsal decubitus with continuous cardiac monitoring electrodes coupled to the chest to obtain the R-R intervals of the heart rate (HR) (20). The R-R intervals detection and the HRV analysis were performed in MATLAB®.

The HRV analysis for all records was made with a routine based on the Yule-Walker autoregressive power spectral density method (21). The R-R signals were resampled to a 10 Hz homogeneous rate. The frequency bands used in the analysis were LF (0.04 – 0.15 Hz) and HF (0.15 – 0.4 Hz). To perform the analysis, sequences of 300 beats overlapped by 50% of the preceding data set were considered and all sequences with ectopic beats were excluded. The results were expressed in absolute values (HFa and LFa; ms²) and as their respective percentages (HFnu and LFnu; %). The LF/HF ratio was based on LFa and HFa.

Symbolic Analysis

Stationary stretches of 300 beats were divided into six-level sequences (0,1,2,3,4,5). Then, the time series of HRV was transformed into short three-beat patterns and all possible patterns were divided into three patterns. The 0V

pattern corresponds to the 3-beat sequence with no variation of levels, the 1V pattern corresponds to one level variation, and the 2V is associated with the case of two level variations in 3-beat sequence. The 0V pattern is related to sympathetic heart modulation while the 2V pattern seems to represent vagal cardiac modulation (22).

Statistical Analysis

The normality of the data was verified through the Shapiro-Wilk test. To establish the possible associations between parameters we used the Spearman correlation. The results were expressed as means and the standard deviations and analyzed through the software Statistical Package for Social Sciences, version 17.0. Results were considered significant when $P < 0.05$.

Results

The preterm neonates were included in this study from February to August 2017. The infants' median birth term were 242 ± 11 days of post menstrual period and the median birth weight was 1973 ± 560 g. At the moment of the ECG evaluation, the newborns were between 3 and 12 days old and weighed 1881 ± 537 g. The maximal (96.4 ± 1.7), mean (94.3 ± 1.9) and minimum (92.2 ± 2.2) O_2 saturation (%) were obtained in ambient air.

Table 1 shows the spectral and symbolic analysis results that characterize our sample. Our data demonstrated a predominance of the sympathetic over the parasympathetic modulation, seen by the LF/HF ratio.

There were strong positive correlations between sympathetic and parasympathetic modulation in absolute values with the HRV; and a strong correlation between HFa and LFa, indicating that the SPNS is maturing concomitantly. The correlations between the O_2 mean saturation with spectral analysis results, although not significant, showed that the higher the O_2 mean saturation, the lower the sympathetic modulation (Table 2).

Discussion

This study is the first to draw the attention for the concomitant maturation of the sympathetic and parasympathetic modulation and for their correlation with O₂ saturation and HRV in preterm newborn. In addition, our data also demonstrated that the higher the O₂ mean saturation, the lower the sympathetic modulation.

In our study, the gestational age, weight and HR were consistent to those found in the literature. Patural et al., 2004 (23) and Longin et al., 2006 (24) showed that infants born with 32 to 37 weeks weight around 2107g and 1935g, respectively. In addition, the HR found in our study was also closed to those showed by Patural et al., 2008 (25) who have found 155±11 bpm in preterm with 28 weeks of gestational age and 117±17 bpm in full-term infants. In our sample, the average HR was at 137 bpm, which probably reflects the stage of baby's intrauterine maturation.

Similarly to our results, it is clear in the literature the predominance of sympathetic modulation in preterm infants (24, 25, 28, 29). This finding was confirmed by our data that also indicate a predominance (76%) of the sympathetic modulation. In agreement to us, Patural et al. 2008 (25) and Landrot et al. 2007 (28) have shown LFnu and HFnu of 72.8% and 27.2%, and 74% and 25%, respectively. These results confirm the well-recognized increase in sympathetic modulation of preterm infants.

In fact, it is very well established in the literature that the SPNS progressively increases its maturation after 37 weeks in intrauterine environment (26, 27). Therefore, compared to adults, it is widely known that preterm infants have elevated LF/HF ratio. This is due to the precocious development of sympathetic (SNS) compared to parasympathetic nervous system, which usually take place in the perinatal period (29, 30). These results are also in agreement to our data, corroborating with the rational presented in the literature.

Moreover, we have demonstrated a significant negative correlation between O₂ mean saturation and LFnu, or the proportion of sympathetic modulation. Although not significant, there was also a strong negative correlation with LFa and LF/HF ratio. Collectively, these results indicate that the

increase in O₂ saturation inhibits the SNS, a mandatory participation that allow the increase the HRV in preterm infants. This conclusion is based on the significant, very strong and positive correlation found between HRV with HFa, HFnu and LF/HF ratio. The SPNS participation is fundamental for stimulates an efficient HRV. As reported by Yiallourou et al. 2011 (8), preterm infants naturally present a reduction in HRV compared with term infants. Therefore, any approach to increase HRV in preterm infants is desirable. The HRV found in our study is also similar to that found in preterm infant birth with more than 32 weeks by Longin et at. 2006 (24).

According to our results, the lower oxygen saturation goes along with higher HRV. This conclusion agrees with data from the literature saying that hypoxia stimulates SNS (31). Thus, it is reasonable to conclude that the O₂ tissue demand, through chemoreflex activation, perfectly adjusts the SNS activity. In fact, it is very well known in the literature that, in humans, the carotid body chemoreflex activation evokes sympatho-excitatory responses (32-34). The reflexes from aortic bodies regulate cardiorespiratory function during hypoxia (31) to improve O₂ blood saturation by increasing the SNS participation to the cardiorespiratory system.

On the other hand, it is also well known that the neonates have immature carotid bodies (32, 33) and SPNS, emphasizing the importance to keep the oxygen saturation in very narrow physiological limits. It is crucial to avoid the need for significant reflex modulation and also to maintain the HRV, which do need the SNS activation. It was our goal, to study and understand the correlation between the SPNS and the O₂ saturation and improve this crucial information for monitoring the O₂ saturation in preterm infants, especially to the ones in oxygen therapy.

Another important information to be considered when choosing the O₂ saturation in preterm infants is the oxidative stress evoked by O₂ (35), notably whether oxygen is being supplemented. According to Zydorczyk et al. 2015 (36), preterm infants have decreased antioxidant capacity, because the increase in physiological antioxidant defense occurs at the end of gestation to prepare the baby for the extra uterine life. Thus, there is a natural imbalance between their antioxidant defenses and the oxidant species production. As a result, preterm infants are more susceptible to severe complications related to

oxidative stress diseases, such as retinopathy, bronchopulmonary dysplasia, enterocolitis, etc (36).

Important also to point out that term infants are more active during the sleep. This active sleep is responsible for the increase in sympathetic activity (27, 37). On the other hand, when the baby is born prematurely, they are less active during sleep. The quiet sleep, in a physiological situation, shows increased vagal tone (23) increasing the concern about respiratory depression due to the decrease in the chemoreflex response. To avoid a dominance of a specific branch of the SPNS, our data was collected when the babies were awake and calm. On the other hand, one of the limitations of our study is the small sample size and the impossibility to perform blood collection for ethic reasons. Thus, it was not possible to measure plasmatic catecholamine concentration and oxidative stress.

On the other hand, our results do demonstrate that the SPNS maturation occurs concomitantly and that there is a strong correlation between this maturation with O₂ saturation and HRV in the preterm newborn. In addition, our data also demonstrated that the higher the mean O₂ saturation, smaller the sympathetic modulation, probably due to the enough oxygen supply to the tissues. The SPNS reflects the body adaptation and should be explored to decrease comorbidities and improve the future quality of life.

Perspectives

Currently, the O₂ supplementation protocols are not based on SPNS modulation to the heart. An ECG is safe, low cost and very useful to accompany the infant pathophysiological condition, not only in terms of the O₂ saturation, which is involved in oxidative stress and its consequences, but also to go along with baby health evolution. Future studies should be performed to better understand the association between the SPNS modulation and the O₂ blood saturation in preterm infants.

Table 1. Characteristics of preterm infants regarding to spectral and symbolic analysis

Spectral analysis	Mean±SD
Heart Rate (bpm)	137±8
Heart Rate Variability (ms ²)	393±403
LFa(ms ²)	170±182
HFa(ms ²)	40±37
LFnu(%)	76±0.07
HFnu(%)	24±0.07
LF/HF ratio	3.9±1.6
Symbolic Analysis	
0V (%)	0.35±0.13
1V (%)	0.35±0.04
2LV (%)	0.04±0.03
2UV (%)	0.25±0.15

SD, standard deviation; LF, low-frequency component; HF, high-frequency component; LF/HF, ratio between low- and high-frequency power components; bpm, beats per minute; nu, normalized units; a, absolute values. (n=7)

Table 2. Spearman correlation among spectral analysis and O₂ saturation and gestational age

	HRV	LFa	HFa	LFnu	HFnu	LF/HF	O ₂ min
LFa (ms ²)			0.929 [†]				
LFnu (%)		0.821*					
HFnu (%)			-0.643				
HRV (ms ²)		1.000 [#]	0.929 [†]	0.821*	-0.821*		
LF/HF ratio	0.857*						
Gestational age (days)							-0.778*
O ₂ mean	-0.673	-0.673	-0.382	-0.764*	0.764*	-0.618	

HRV: heart rate variability; LF: low-frequency component; HF: high-frequency component; a: absolute values; nu: normalized values; LF/HF: ratio between low and high frequency power components; nu: normalized units; O₂mean: oxygen mean saturation; O₂min: oxygen minimum saturation; *P<0.04; †P<0.003; #P<0.0004. (n=7)

References

1. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016 Dec 17;388(10063):3027-35.
2. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012 Jun 09;379(9832):2162-72.
3. Berghella V. Every 30 seconds a baby dies of preterm birth. What are you doing about it? *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Nov;203(5):416-7.
4. Vento M, Teramo K. Evaluating the fetus at risk for cardiopulmonary compromise. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013 Dec;18(6):324-9.
5. Dawson JA, Kamlin CO, Vento M, Wong C, Cole TJ, Donath SM, et al. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics*. 2010 Jun;125(6):e1340-7.
6. Witcombe NB, Yiallourou SR, Walker AM, Horne RS. Blood pressure and heart rate patterns during sleep are altered in preterm-born infants: implications for sudden infant death syndrome. *Pediatrics*. 2008 Dec;122(6):e1242-8.
7. Witcombe NB, Yiallourou SR, Walker AM, Horne RS. Delayed blood pressure recovery after head-up tilting during sleep in preterm infants. *J Sleep Res*. 2010 Mar;19(1 Pt 1):93-102.
8. Yiallourou SR, Witcombe NB, Sands SA, Walker AM, Horne RS. The development of autonomic cardiovascular control is altered by preterm birth. *Early Hum Dev*. 2013 Mar;89(3):145-52.
9. Calvelo MG, Abboud FM, Ballard DR, Abdel-Sayed W. Reflex vascular responses to stimulation of chemoreceptors with nicotine and cyanide. Activation of adrenergic constriction in muscle and noncholinergic dilatation in dog's paw. *Circ Res*. 1970 Aug;27(2):259-76.
10. Abboud FM, Mark AL, Heistad DD, Eckberg DL, Schmid PG. Selectivity of autonomic control of the peripheral circulation in man. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1975;86:184-97.

11. Heistad D, Abboud FM, Mark AL, Schmid PG. Effect of baroreceptor activity on ventilatory response to chemoreceptor stimulation. *J Appl Physiol*. 1975 Sep;39(3):411-6.
12. Honig A. Peripheral arterial chemoreceptors and reflex control of sodium and water homeostasis. *Am J Physiol*. 1989 Dec;257(6 Pt 2):R1282-302.
13. Kara T, Narkiewicz K, Somers VK. Chemoreflexes--physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand*. 2003 Mar;177(3):377-84.
14. Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans. *J Clin Invest*. 1991 Jun;87(6):1953-7.
15. Heistad DD, Abboud FM, Mark AL, Schmid PG. Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflexes. Modulation of the chemoreceptor reflex by changes in baroreceptor activity. *J Clin Invest*. 1974 May;53(5):1226-36.
16. Lehtonen L, Gimeno A, Parra-Llorca A, Vento M. Early neonatal death: A challenge worldwide. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017 Jun;22(3):153-60.
17. Vento M, Moro M, Escrig R, Arruza L, Villar G, Izquierdo I, et al. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease. *Pediatrics*. 2009 Sep;124(3):e439-49.
18. Montano N, Porta A, Cogliati C, Costantino G, Tobaldini E, Casali KR, et al. Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009 Feb;33(2):71-80.
19. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991 Aug;84(2):482-92.
20. Guimaraes JI, Gomes MA, Mion D, Jr., Nobre F, Mendonca MA, Cruz LL, et al. [Standardization of equipments and techniques for exams of ambulatory blood pressure mapping and home blood pressure monitoring]. *Arq Bras Cardiol*. 2003 Feb;80(2):225-33.
21. Porta A, Faes L, Mase M, D'Addio G, Pinna GD, Maestri R, et al. An integrated approach based on uniform quantization for the evaluation of complexity of short-term heart period variability: Application to 24 h Holter recordings in healthy and heart failure humans. *Chaos*. 2007 Mar;17(1):015117.

22. Guzzetti S, Borroni E, Garbelli PE, Ceriani E, Della Bella P, Montano N, et al. Symbolic dynamics of heart rate variability: a probe to investigate cardiac autonomic modulation. *Circulation*. 2005 Jul 26;112(4):465-70.
23. Patural H, Barthelemy JC, Pichot V, Mazzocchi C, Teyssier G, Damon G, et al. Birth prematurity determines prolonged autonomic nervous system immaturity. *Clin Auton Res*. 2004 Dec;14(6):391-5.
24. Longin E, Gerstner T, Schaible T, Lenz T, Konig S. Maturation of the autonomic nervous system: differences in heart rate variability in premature vs. term infants. *J Perinat Med*. 2006;34(4):303-8.
25. Patural H, Pichot V, Jaziri F, Teyssier G, Gaspoz JM, Roche F, et al. Autonomic cardiac control of very preterm newborns: a prolonged dysfunction. *Early Hum Dev*. 2008 Oct;84(10):681-7.
26. Karin J, Hirsch M, Akselrod S. An estimate of fetal autonomic state by spectral analysis of fetal heart rate fluctuations. *Pediatr Res*. 1993 Aug;34(2):134-8.
27. Spassov L, Curzi-Dascalova L, Clairambault J, Kauffmann F, Eiselt M, Medigue C, et al. Heart rate and heart rate variability during sleep in small-for-gestational age newborns. *Pediatr Res*. 1994 Apr;35(4 Pt 1):500-5.
28. De Rogalski Landrot I, Roche F, Pichot V, Teyssier G, Gaspoz JM, Barthelemy JC, et al. Autonomic nervous system activity in premature and full-term infants from theoretical term to 7 years. *Auton Neurosci*. 2007 Oct 30;136(1-2):105-9.
29. Longin E, Schaible T, Lenz T, Konig S. Short term heart rate variability in healthy neonates: normative data and physiological observations. *Early Hum Dev*. 2005 Aug;81(8):663-71.
30. Sahni R, Schulze KF, Kashyap S, Ohira-Kist K, Fifer WP, Myers MM. Maturation changes in heart rate and heart rate variability in low birth weight infants. *Dev Psychobiol*. 2000 Sep;37(2):73-81.
31. Prabhakar NR, Peng YJ, Kumar GK, Nanduri J. Peripheral chemoreception and arterial pressure responses to intermittent hypoxia. *Compr Physiol*. 2015 Apr;5(2):561-77.
32. Cutler MJ, Swift NM, Keller DM, Wasmund WL, Smith ML. Hypoxia-mediated prolonged elevation of sympathetic nerve activity after periods of intermittent hypoxic apnea. *J Appl Physiol (1985)*. 2004 Feb;96(2):754-61.

33. Leuenberger UA, Brubaker D, Quraishi SA, Hogeman CS, Imadojemu VA, Gray KS. Effects of intermittent hypoxia on sympathetic activity and blood pressure in humans. *Auton Neurosci*. 2005 Aug 31;121(1-2):87-93.
34. Shoemaker JK, Vovk A, Cunningham DA. Peripheral chemoreceptor contributions to sympathetic and cardiovascular responses during hypercapnia. *Can J Physiol Pharmacol*. 2002 Dec;80(12):1136-44.
35. Robles R, Palomino N, Robles A. Oxidative stress in the neonate. *Early Hum Dev*. 2001 Nov;65 Suppl:S75-81.
36. Yzydorczyk C, Mitanchez D, Buffat C, Ligi I, Grandvilllemin I, Boubred F, et al. [Oxidative stress after preterm birth: origins, biomarkers, and possible therapeutic approaches]. *Arch Pediatr*. 2015 Oct;22(10):1047-55.
37. Curzi-Dascalova L, Peirano P, Christova E. Respiratory characteristics during sleep in healthy small-for- gestational age newborns. *Pediatrics*. 1996 Apr;97(4):554-9.

DISCUSSÃO

Este estudo é o primeiro a chamar a atenção para a maturação concomitante da modulação simpática e parassimpática e sua correlação com a saturação de O₂ e com a VFC no recém-nascido prematuro. Além disso, nossos dados também demonstraram que quanto maior a saturação de O₂, menor a modulação simpática.

Em nosso estudo, a idade gestacional, o peso e a FC foram semelhantes aos encontrados na literatura, demonstrando que essas características são adequadas à caracterização da amostra. Patural e cols., 2004 (47) estudou bebês nascidos com 32 a 37 semanas e estes tinham peso médio de 2.107g. Além disso, Longin e cols., 2006 (48) mostraram resultados de bebês com peso médio de nascimento de 1.935,12g em idade gestacional similar. Além disso, a FC encontrada no presente estudo também foi semelhante com aqueles mostrados por Patural e cols., 2008 (49), que encontraram 155±11bpm em prematuros com 28 semanas de idade gestacional e 117±17 bpm em lactentes a termo. Em nossa amostra, a FC média foi de 137bpm e reflete o estágio da maturação extrauterina do bebê.

Além disso, nossos dados demonstram uma predominância da modulação simpática. Já está bem estabelecido na literatura que o SNSP aumenta progressivamente a sua maturação após 37 semanas no desenvolvimento intrauterino (50, 51). Da mesma forma que nossos resultados, também está claro na literatura a predominância da modulação simpática em recém-nascidos prematuros (40, 48, 52). Patural e cols. 2008, (49) mostraram LFnu e HFnu (valores normalizados) de 72,8% e 27,2%, respectivamente, enquanto Landrot e cols. 2007 (52) encontrou-os perto de 74% e 25%, respectivamente. Estes resultados semelhantes provavelmente se devem ao aumento bem reconhecido da modulação simpática de recém-nascidos prematuros.

Portanto, em comparação com os adultos, é amplamente conhecido que os recém-nascidos prematuros têm uma relação LF/HF elevada devido ao desenvolvimento precoce do SNS em relação ao SNP, cujo desenvolvimento ocorre no período perinatal (39, 40). Nossos dados também mostraram valores

elevados de equilíbrio simpatovagal, corroborando com o racional apresentado na literatura.

Como esperado, nossos dados demonstraram uma correlação negativa significativa entre a saturação média de O_2 e LFnu, ou a proporção de modulação simpática; e, embora não significativo, também houve uma forte correlação negativa com a relação LFa (valores absolutos) e LF/HF. Coletivamente, esses resultados indicam que o aumento da saturação de oxigênio inibe o SNS, uma atividade obrigatória para permitir o aumento da VFC em prematuros. Esta conclusão baseia-se na correlação significativa, muito forte e positiva encontrada entre VFC com HFa (valores absolutos), HFnu e LF/HF. Conforme relatado por Yiallourou e cols. 2011 (53) os prematuros apresentam naturalmente uma redução da VFC em comparação com os lactentes a termo. Portanto, qualquer abordagem para aumentar a VFC em recém-nascidos prematuros é desejável. A VFC encontrada em nosso estudo é semelhante ao encontrado por Longin e cols. 2006 (48)(HRV=442) em nascidos prematuramente com mais de 32 semanas.

De acordo com nossos resultados, para ter maior VFC, é desejável que a saturação de oxigênio não seja alta devido à sua inibição sobre a atividade simpática. Nesse sentido, a hipóxia intermitente estimula SNS (54). Provavelmente, o SNS ajusta perfeitamente a demanda de O_2 ao tecido e seu fornecimento através da ativação do quimiorreflexo. Já está estabelecido na literatura que, nos humanos, a ativação do quimiorreflexo do corpo carotídeo estimula respostas simpato-excitatórias (55-57). Os reflexos dos corpos aórticos regulam a função cardiorrespiratória durante a hipóxia (54) para melhorar a saturação sanguínea.

Por outro lado, também é sabido que os neonatos possuem corpos carotídeos e SNSP imaturos (55, 56), enfatizando a importância de manter a saturação de O_2 em limites muito estreitos. É crucial evitar a necessidade de modulação reflexa significativa e também manter a VFC, que precisa da ativação SNS. É nosso objetivo estudar e compreender a correlação entre SNSP e a saturação de O_2 e incluir essa informação fisiológica para aumentar as opções para monitorar a saturação de O_2 em recém-nascidos prematuros, particularmente aqueles em oxigenoterapia.

Outra informação importante a ser considerada ao escolher a saturação alvo de O_2 em recém-nascidos prematuros é o estresse oxidativo evocado por O_2 (58), especialmente quando o O_2 está sendo suplementado. De acordo com Zydorczyk e cols. 2015 (59), os recém-nascidos prematuros possuem capacidade antioxidante reduzida, tendo em vista que o aumento fisiológico da defesa antioxidante ocorre no final da gestação, objetivando preparar o bebê para a vida extrauterina. Existe um desequilíbrio entre as defesas antioxidantes e a produção de espécies reativas ao O_2 . Portanto, os bebês prematuros são mais suscetíveis a complicações graves relacionadas a doenças de estresse oxidativo, como retinopatia, displasia broncopulmonar, enterocolite, etc.

Importante também apontar que os bebês a termo são mais ativos durante o sono. Este sono ativo é responsável pelo aumento da atividade simpática (51, 60). Por outro lado, quando os bebês nascem prematuramente, eles são menos ativos durante o sono. O sono silencioso, em uma situação fisiológica, mostra aumento do tom vagal (47). Para evitar o domínio de um ramo específico do SNSP, nossos dados foram coletados quando os bebês estavam acordando, mas ainda bastante calmos. Por outro lado, uma das limitações do nosso estudo é o pequeno tamanho da amostra e a impossibilidade de realizar coleta de sangue. Por razões éticas, não foi possível coletar sangue para realizar concentrações plasmáticas de catecolaminas e medidas de estresse oxidativo.

Finalmente, acreditamos firmemente que os protocolos de suplementação de O_2 devem ser revisados. Atualmente, eles não se baseiam em parâmetros fisiológicos, como a modulação do SNSP para o coração. Um ECG é seguro, de baixo custo e muito útil para acompanhar a fisiopatologia infantil, não apenas em termos de saturação de O_2 , envolvida no estresse oxidativo e suas consequências, mas também para acompanhar a evolução da saúde do bebê. O SNSP mostra uma imagem confiável da adaptação do corpo e deve ser explorado para melhorar a qualidade de vida na infância e na idade adulta.

CONCLUSÕES

Nossos resultados demonstram que a maturação do SNSP acontece de forma concomitante e que há uma forte correlação dessa maturação com a saturação de O_2 e com a VFC no recém-nascido prematuro. Além disso, como esperado, nossos dados também demonstraram que quanto maior a saturação média de O_2 , menor a modulação simpática. Esta simples associação de efeitos levanta a questão sobre a importância de não saturar excessivamente os bebês com O_2 , pois esta conduta leva à diminuição da participação simpática. No prematuro, a redução da participação simpática diminui a VFC. Esta conclusão se baseia na forte, negativa e significativa correlação entre o SNS com a saturação de O_2 .

Acreditamos firmemente que os protocolos de suplementação de O_2 para os prematuros devem ser revisados. Atualmente, eles não se baseiam em parâmetros fisiológicos de rápida resposta, como a modulação do SNSP para o coração, por exemplo. A modulação SNSP pode ser verificada rapidamente através de um simples ECG. É seguro, de baixo custo e muito útil para acompanhar a fisiopatologia infantil, não apenas em termos de saturação de O_2 , envolvida no estresse oxidativo e suas consequências, mas também para acompanhar a evolução da saúde do bebê. O funcionamento do SNSP não apenas reflete fielmente a adaptação do organismo, mas é fundamentalmente parte dela, e deve ser explorado para melhorar o tratamento do bebê prematuro e, portanto, melhorar a qualidade de vida na infância e também na fase adulta.

PERSPECTIVAS

Pretendemos identificar, em bebês respirando ar ambiente, qual a faixa de saturação de O₂ promove melhor balanço simpátovagal. Quem sabe no futuro, possamos extrapolar estes achados também para os bebês que respiram com O₂ suplementar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA DISSERTAÇÃO

1. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016 Dec 17;388(10063):3027-35.
2. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012 Jun 09;379(9832):2162-72.
3. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med*. 2010 Feb 11;362(6):529-35.
4. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008 Jan 5;371(9606):75-84.
5. Plunkett J, Muglia LJ. Genetic contributions to preterm birth: implications from epidemiological and genetic association studies. *Ann Med*. 2008;40(3):167-95.
6. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):1207-14.
7. Wang Y, Tanbo T, Ellingsen L, Abyholm T, Henriksen T. Effect of pregestational maternal, obstetric and perinatal factors on neonatal outcome in extreme prematurity. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Dec;284(6):1381-7.
8. Escobar GJ, Clark RH, Greene JD. Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. *Semin Perinatol*. 2006 Feb;30(1):28-33.
9. Kinney HC. The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review. *Semin Perinatol*. 2006 Apr;30(2):81-8.
10. Delobel-Ayoub M, Kaminski M, Marret S, Burguet A, Marchand L, N'Guyen S, et al. Behavioral outcome at 3 years of age in very preterm infants: the EPIPAGE study. *Pediatrics*. 2006 Jun;117(6):1996-2005.
11. Reijneveld SA, de Kleine MJ, van Baar AL, Kollee LA, Verhaak CM, Verhulst FC, et al. Behavioural and emotional problems in very preterm and

very low birthweight infants at age 5 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006 Nov;91(6):F423-8.

12. Bertagnolli M, Nuyt AM, Thebaud B, Luu TM. Endothelial Progenitor Cells as Prognostic Markers of Preterm Birth-Associated Complications. *Stem Cells Transl Med.* 2017 Jan;6(1):7-13.

13. Leal MD, Esteves-Pereira AP, Nakamura-Pereira M, Torres JA, Theme-Filha M, Domingues RM, et al. Prevalence and risk factors related to preterm birth in Brazil. *Reprod Health.* 2016 Oct 17;13(Suppl 3):127.

14. Vento M, Teramo K. Evaluating the fetus at risk for cardiopulmonary compromise. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013 Dec;18(6):324-9.

15. Martin CB, Jr. Normal fetal physiology and behavior, and adaptive responses with hypoxemia. *Semin Perinatol.* 2008 Aug;32(4):239-42.

16. Finer N, Saugstad O, Vento M, Barrington K, Davis P, Duara S, et al. Use of oxygen for resuscitation of the extremely low birth weight infant. *Pediatrics.* 2010 Feb;125(2):389-91.

17. Dawson JA, Kamlin CO, Vento M, Wong C, Cole TJ, Donath SM, et al. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics.* 2010 Jun;125(6):e1340-7.

18. Rabi Y, Yee W, Chen SY, Singhal N. Oxygen saturation trends immediately after birth. *J Pediatr.* 2006 May;148(5):590-4.

19. Harris L, Knight J, Henderson R. Morbidity patterns in a general paediatric unit in rural Western Australia. *Med J Aust.* 1986 Nov 3;145(9):441-3.

20. Burri PH. Morphology and respiratory function of the alveolar unit. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1985;76 Suppl 1:2-12.

21. Jobe AH. Commentary on surfactant treatment of neonates with respiratory failure and group B streptococcal infection. *Pediatrics.* 2000 Nov;106(5):1135.

22. Hislop AA, Wigglesworth JS, Desai R. Alveolar development in the human fetus and infant. *Early Hum Dev.* 1986 Feb;13(1):1-11.

23. Prodhon P, Kinane TB. Developmental paradigms in terminal lung development. *Bioessays.* 2002 Nov;24(11):1052-9.

24. Georgeson GD, Szony BJ, Streitman K, Varga IS, Kovacs A, Kovacs L, et al. Antioxidant enzyme activities are decreased in preterm infants and in

neonates born via caesarean section. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002 Jul 10;103(2):136-9.

25. Saik LA, Hsieh HL, Baricos WH, Shapira E. Enzymatic and immunologic quantitation of erythrocyte superoxide dismutase in adults and in neonates of different gestational ages. *Pediatr Res.* 1982 Nov;16(11):933-7.

26. Loftin RW, Habli M, Snyder CC, Cormier CM, Lewis DF, Defranco EA. Late preterm birth. *Rev Obstet Gynecol.* 2010 Winter;3(1):10-9.

27. Lavoie JC, Belanger S, Spalinger M, Chessex P. Admixture of a multivitamin preparation to parenteral nutrition: the major contributor to in vitro generation of peroxides. *Pediatrics.* 1997 Mar;99(3):E6.

28. Lai TT, Bearer CF. Iatrogenic environmental hazards in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol.* 2008 Mar;35(1):163-81, ix.

29. Di Fiore JM, Poets CF, Gauda E, Martin RJ, MacFarlane P. Cardiorespiratory events in preterm infants: interventions and consequences. *J Perinatol.* 2016 Apr;36(4):251-8.

30. Freeman R. Assessment of cardiovascular autonomic function. *Clin Neurophysiol.* 2006 Apr;117(4):716-30.

31. Martins-Pinge MC. Cardiovascular and autonomic modulation by the central nervous system after aerobic exercise training. *Braz J Med Biol Res.* 2011 Sep;44(9):848-54.

32. Calvelo MG, Abboud FM, Ballard DR, Abdel-Sayed W. Reflex vascular responses to stimulation of chemoreceptors with nicotine and cyanide. Activation of adrenergic constriction in muscle and noncholinergic dilatation in dog's paw. *Circ Res.* 1970 Aug;27(2):259-76.

33. Abboud FM, Mark AL, Heistad DD, Eckberg DL, Schmid PG. Selectivity of autonomic control of the peripheral circulation in man. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1975;86:184-97.

34. Heistad D, Abboud FM, Mark AL, Schmid PG. Effect of baroreceptor activity on ventilatory response to chemoreceptor stimulation. *J Appl Physiol.* 1975 Sep;39(3):411-6.

35. Kara T, Narkiewicz K, Somers VK. Chemoreflexes--physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand.* 2003 Mar;177(3):377-84.

36. Ponikowski P, Banasiak W. Chemosensitivity in chronic heart failure. *Heart Fail Monit.* 2001;1(4):126-31.

37. Accorsi-Mendonca D, Castania JA, Bonagamba LG, Machado BH, Leao RM. Synaptic profile of nucleus tractus solitarius neurons involved with the peripheral chemoreflex pathways. *Neuroscience*. 2011 Dec 01;197:107-20.
38. Marcus NJ, Del Rio R, Schultz HD. Central role of carotid body chemoreceptors in disordered breathing and cardiorenal dysfunction in chronic heart failure. *Front Physiol*. 2014;5:438.
39. Sahni R, Schulze KF, Kashyap S, Ohira-Kist K, Fifer WP, Myers MM. Maturational changes in heart rate and heart rate variability in low birth weight infants. *Dev Psychobiol*. 2000 Sep;37(2):73-81.
40. Longin E, Schaible T, Lenz T, Konig S. Short term heart rate variability in healthy neonates: normative data and physiological observations. *Early Hum Dev*. 2005 Aug;81(8):663-71.
41. Walker AM, Cannata J, Dowling MH, Ritchie B, Maloney JE. Sympathetic and parasympathetic control of heart rate in unanaesthetized fetal and newborn lambs. *Biol Neonate*. 1978;33(3-4):135-43.
42. Gournay V, Drouin E, Roze JC. Development of baroreflex control of heart rate in preterm and full term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002 May;86(3):F151-4.
43. Montano N, Porta A, Cogliati C, Costantino G, Tobaldini E, Casali KR, et al. Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009 Feb;33(2):71-80.
44. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991 Aug;84(2):482-92.
45. da Silva VP, de Oliveira NA, Silveira H, Mello RG, Deslandes AC. Heart rate variability indexes as a marker of chronic adaptation in athletes: a systematic review. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2015 Mar;20(2):108-18.
46. Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009 Apr-Jun;24(2):205-17.
47. Patural H, Barthelemy JC, Pichot V, Mazzocchi C, Teyssier G, Damon G, et al. Birth prematurity determines prolonged autonomic nervous system immaturity. *Clin Auton Res*. 2004 Dec;14(6):391-5.

48. Longin E, Gerstner T, Schaible T, Lenz T, Konig S. Maturation of the autonomic nervous system: differences in heart rate variability in premature vs. term infants. *J Perinat Med.* 2006;34(4):303-8.
49. Patural H, Pichot V, Jaziri F, Teyssier G, Gaspoz JM, Roche F, et al. Autonomic cardiac control of very preterm newborns: a prolonged dysfunction. *Early Hum Dev.* 2008 Oct;84(10):681-7.
50. Karin J, Hirsch M, Akselrod S. An estimate of fetal autonomic state by spectral analysis of fetal heart rate fluctuations. *Pediatr Res.* 1993 Aug;34(2):134-8.
51. Spassov L, Curzi-Dascalova L, Clairambault J, Kauffmann F, Eiselt M, Medigue C, et al. Heart rate and heart rate variability during sleep in small-for-gestational age newborns. *Pediatr Res.* 1994 Apr;35(4 Pt 1):500-5.
52. De Rogalski Landrot I, Roche F, Pichot V, Teyssier G, Gaspoz JM, Barthelemy JC, et al. Autonomic nervous system activity in premature and full-term infants from theoretical term to 7 years. *Auton Neurosci.* 2007 Oct 30;136(1-2):105-9.
53. Yiallourou SR, Witcombe NB, Sands SA, Walker AM, Horne RS. The development of autonomic cardiovascular control is altered by preterm birth. *Early Hum Dev.* 2013 Mar;89(3):145-52.
54. Prabhakar NR, Peng YJ, Kumar GK, Nanduri J. Peripheral chemoreception and arterial pressure responses to intermittent hypoxia. *Compr Physiol.* 2015 Apr;5(2):561-77.
55. Cutler MJ, Swift NM, Keller DM, Wasmund WL, Smith ML. Hypoxia-mediated prolonged elevation of sympathetic nerve activity after periods of intermittent hypoxic apnea. *J Appl Physiol (1985).* 2004 Feb;96(2):754-61.
56. Leuenberger UA, Brubaker D, Quraishi SA, Hogeman CS, Imadojemu VA, Gray KS. Effects of intermittent hypoxia on sympathetic activity and blood pressure in humans. *Auton Neurosci.* 2005 Aug 31;121(1-2):87-93.
57. Shoemaker JK, Vovk A, Cunningham DA. Peripheral chemoreceptor contributions to sympathetic and cardiovascular responses during hypercapnia. *Can J Physiol Pharmacol.* 2002 Dec;80(12):1136-44.
58. Robles R, Palomino N, Robles A. Oxidative stress in the neonate. *Early Hum Dev.* 2001 Nov;65 Suppl:S75-81.

59. Yzydorczyk C, Mitanchez D, Buffat C, Ligi I, Grandvullemin I, Boubred F, et al. [Oxidative stress after preterm birth: origins, biomarkers, and possible therapeutic approaches]. *Arch Pediatr*. 2015 Oct;22(10):1047-55.
60. Curzi-Dascalova L, Peirano P, Christova E. Respiratory characteristics during sleep in healthy small-for- gestational age newborns. *Pediatrics*. 1996 Apr;97(4):554-9.

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

HOSPITAL NOSSA SENHORA
DA CONCEIÇÃO - GRUPO
HOSPITALAR CONCEIÇÃO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Ativação do Sistema Nervoso Autonômico Dependente da Saturação de Oxigênio de Bebês Prematuros.

Pesquisador: Carmen Lucia Brandalise

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 62838416.7.0000.5530

Instituição Proponente: HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEICAO SA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.875.177

Apresentação do Projeto:

O projeto de pesquisa "Ativação do Sistema Nervoso Autonômico Dependente da Saturação de Oxigênio de Bebês Prematuros" será um estudo transversal observacional para obtenção de título de mestrado a ser realizado na UTI neonatal do Hospital Fêmeina com 30 bebês prematuros com idade gestacional entre 33 e 38 semanas, nascidos de mães acima de 18 anos, internados na UTI Neonatal do Hospital Fêmeina, fazendo uso de oxigenoterapia e com monitorização contínua da saturação de oxigênio via oxímetro de pulso. Os bebês serão divididos em dois grupos de 15 pacientes de acordo com a saturação alta e baixa de oxigênio. Serão analisados pelos pesquisadores os resultados do exame de Eletrocardiograma (10 minutos) em relação à variabilidade de frequência cardíaca (VFC) e da saturação de oxigênio por oximetria de pulso. Já está bem estabelecida a necessidade de suplementar os prematuros com O₂. No entanto, ainda não está claro na literatura e na prática clínica qual a concentração ideal e segura de oxigênio na prematuridade. Estudos têm mostrado resultados variáveis relativos à mortalidade e a morbidades em prematuros submetidos a baixas (SpO₂: 85% a 89%) versus altas (SpO₂: 91% a 95%) concentrações de oxigênio (6), de forma que ainda está por ser definida qual a concentração ideal de oxigênio para os prematuros extremos.

Endereço: Francisco Trein, 596 - Bloco H, 3º andar, Escola GHC (HNSC), sala 11
 Bairro: CRISTO REDENTOR CEP: 91.350-200
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE
 Telefone: (51)3357-2407 Fax: (51)3357-2407 E-mail: cep-ghc@ghc.com.br

HOSPITAL NOSSA SENHORA
DA CONCEIÇÃO - GRUPO
HOSPITALAR CONCEIÇÃO



Continuação do Parecer: 1.875.177

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo principal desse trabalho é verificar a modulação simpática e parassimpática para o coração de prematuros submetidos a diferentes saturações de oxigênio, correlacionando à oxigenoterapia com a VFC.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O estudo apresenta poucos riscos devido ao exame de ECG já fazer parte da rotina da UTI e será realizado durante o sono do bebê, podendo gerar algum desconforto se acordar o bebê durante a colocação dos transdutores. O benefício será a identificação uma nova possibilidade não invasiva de mensurar a quantidade ideal de oxigênio a ser ofertada ao prematuro.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem escrito e fundamentado e tem relevância clínica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentam os termos obrigatórios.

Recomendações:

Sugiro substituir no instrumento de coleta o nome e registro do paciente por um código.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Foram apresentados todos os documentos necessários à análise do projeto de pesquisa. Igualmente, o projeto encontra-se em conformidade com a Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, e com as normas internas do Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição. Considerando, portanto, que o projeto preserva os aspectos éticos dos participantes envolvidos recomendando-se a sua aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_831788.pdf	08/12/2016 18:04:45		Aceito
Folha de Rosto	fllharosto.PDF	08/12/2016 18:03:54	Carmen Lucia Brandalise	Aceito
Declaração de	pesquisadores.pdf	07/12/2016	Carmen Lucia	Aceito

Endereço: Francisco Trein, 596 - Bloco H, 3º andar, Escola GHC (HNSC), sala 11
Bairro: CRISTO REDENTOR CEP: 91.350-200
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3357-2407 Fax: (51)3357-2407 E-mail: cep-ghc@ghc.com.br

HOSPITAL NOSSA SENHORA
DA CONCEIÇÃO - GRUPO
HOSPITALAR CONCEIÇÃO



Continuação do Parecer: 1.675.177

Pesquisadores	pesquisadores.pdf	14:47:17	Brandalise	Aceito
Outros	relatorio.PDF	06/12/2016 15:58:44	Carmen Lucia Brandalise	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia.PDF	06/12/2016 15:58:14	Carmen Lucia Brandalise	Aceito
Outros	lattes_mauricio.pdf	06/12/2016 14:50:02	Carmen Lucia Brandalise	Aceito
Outros	lattes_Katya.pdf	06/12/2016 14:49:29	Carmen Lucia Brandalise	Aceito
Outros	lattes_carmen.pdf	06/12/2016 14:49:01	Carmen Lucia Brandalise	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	06/12/2016 11:12:46	Carmen Lucia Brandalise	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.doc	06/12/2016 11:05:50	Carmen Lucia Brandalise	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 13 de Dezembro de 2016

Assinado por:

Daniel Demétrio Faustino da Silva
(Coordenador)

Endereço: Francisco Trein, 596 - Bloco H, 3º andar, Escola GHC (HNSC), sala 11
Bairro: CRISTO REDENTOR CEP: 91.350-200
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3357-2407 Fax: (51)3357-2407 E-mail: cep-ghc@ghc.com.br

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado a participar, como responsável pelo seu bebê, de uma pesquisa intitulada: **ATIVAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO E PARASSIMPÁTICO DEPENDENTE DA SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO DE BEBÊS PREMATUROS**. Embora muitos estudos tenham sido direcionados para compreender melhor as doenças da prematuridade, o uso de oxigênio necessário no tratamento desses bebês ainda permanece desconhecido. Na tentativa de buscar mais recursos para tratar os bebês, é importante que estudos continuem sendo realizados com este objetivo. Dessa forma, esta pesquisa está sendo realizada para tentar identificar a oferta necessária de oxigênio para o bebê durante a permanência dele na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

Se você aceitar participar deste estudo, seu bebê será avaliado através de um exame de eletrocardiograma (ECG) que será realizado gratuitamente aqui na UTI Neonatal do Hospital Fêmina. O ECG será realizado e acompanhado pela pesquisadora responsável e tem duração de 10 minutos. Os eletrodos implantados no tórax do bebê servirão para o exame. Serão anotadas a saturação de oxigênio mostrada no monitor na beira do leito. A concentração de oxigênio e/ou o fluxo prescritos pelo médico também serão registrados pela pesquisadora através dos parâmetros do ventilador, o qual também encontra-se na beira do leito do seu bebê. O prontuário do seu bebê poderá ser consultado para informações adicionais exclusivamente para a pesquisa proposta.

Esse exame não vai causar nenhuma dor ou desconforto, além disso não representa nenhum risco para a saúde de seu bebê. O ECG é um exame de rotina em UTI Neonatal.

Caso haja alguma intercorrência clínica com o seu bebê no momento em que o exame estiver sendo realizado, este será imediatamente suspenso e o seu bebê receberá o devido atendimento necessário dentro da unidade. O ECG nos dará mais informações sobre a saúde de seu bebê. Antes de assinar concordando em participar desse estudo, por favor, leia com atenção as

informações abaixo e aproveite este momento para esclarecer todas as dúvidas com o pesquisador que lhe apresentou o estudo e sinta-se à vontade para tirar dúvidas a qualquer momento que desejar.

Ao longo do estudo, caso surja alguma outra dúvida, você poderá esclarecê-la pelos telefones abaixo, diretamente com os pesquisadores: Dr. Maurício Obal Colveiro, pelo telefone 33145273; Prof^ª. Dr. Katya Vianna Rigatto, pelo telefone: (51) 98115 0246 ou (51)3303-8753 ou e-mail: krigatto@gmail.com; Fisioterapeuta e pesquisadora responsável: Carmen Lucia Brandalise - telefone (51) 991134050, e-mail: bcarmen@ghc.com.br, endereço: Rua Mostardeiro, nº17, 6º andar, setor fisioterapia, das 13h às 19h, de segunda a sexta-feira.

Caso queira questionar algum aspecto ético da pesquisa você poderá contatar com Daniel Demétrio Faustino da Silva, através do telefone de contato do Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição: (51)33572407, localizado na Av. Francisco Trein, 596, Bloco H, 3º andar – Bairro Cristo Redentor – Porto Alegre - RS; ou ainda, pelo e-mail: cep-ghc@ghc.com.br

Todos os procedimentos são simples e garantimos que todos os seus dados serão utilizados de forma anônima, confidencial e exclusivamente para fins de estudo desta pesquisa. O prazo de guarda e responsabilidade de armazenamento dos dados obtidos, bem como os demais documentos do projeto/protocolo de pesquisa será de 5 anos, a contar do encerramento do estudo e após serão destruídos.

Você poderá desistir do estudo e/ou retirar seu consentimento a qualquer momento, ligando para qualquer um dos telefones citados. Queremos ainda deixar claro que, caso você decida não participar, não haverá nenhum prejuízo no atendimento do seu bebê ou no tratamento dele.

Pelo presente termo de consentimento livre esclarecido declaro que autorizo a participação do meu bebê nesta pesquisa, pois fui informado (a) de forma clara, detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e manipulação quanto aos aspectos referentes a esta pesquisa.

Nome do participante: _____

Assinatura: _____

Data: _____

Nome do pesquisador: _____

Assinatura e carimbo: _____

Data: _____

Observação: o presente documento, baseado no item IV das Diretrizes e Normas Regulamentadoras para a Pesquisa em Saúde, do Conselho Nacional de Saúde (Resolução 466/12), será assinado em duas vias, de igual teor, ficando uma via em poder do participante e a outra com o(a) pesquisador(a) responsável.

ANEXO C – CAPURRO

Auréola	Impalpável	0	Mal definida < 0,75cm	5	Com pigmento < 0,75cm	10	Com pigmento > 0,75cm		15	
Textura da pele	Muito fina gelatinosa	0	Fina e lisa	5	Mais grossa com descamação superficial	10	Grossa com rugas superficiais. Descamação de mãos e pés	15	Grosso e apergaminhado	20
Forma orelha	Chata, disforme Pavilhão não curvo	0	Pavilhão encurvado parcialmente e na borda	8	Pavilhão encurvado superiormente	16	Pavilhão totalmente encurvado		24	
Nódulo mamário	Impalpável	0	< 5mm	5	5-10mm	10	> 10mm		15	
Marcas plantares	Sem pregas	0	Pregas 1/2 anterior	5	Pregas 1/2 anterior sulco o anterior	10	Sulcos na metade anterior	15	Sulcos > 1/2 anterior	20

* (soma + 204) dividido por 7 = idade gestacional

ANEXO D - CURRÍCULO LATTES



Carmen Lucia Brandalise

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/3187941267678689>
Última atualização do currículo em 21/11/2017

Possui graduação em Fisioterapia pelo Centro Universitário Metodista (1996). Pós-graduação Lato Sensu em Fisiologia do Exercício pela UDESC (1998). Especialista em Terapia Intensiva Neonatal pela ASSOBRAFIR/COFFITO em 2015. Mestranda em Biodinâmicas pela UFCSPA. (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome Carmen Lucia Brandalise 
Nome em citações bibliográficas BRANDALISE, C. L.

Endereço

Endereço Profissional Hospital Fémina,
Rua Mostardiro, 17
Independência
9080001 - Porto Alegre, RS - Brasil
Telefone: (51) 33145253

Formação acadêmica/titulação

2015	Mestrado em andamento em BIOCÊNCIAS (Conceito CAPES 4). Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Brasil. Título: Influência da Saturação de Oxigênio Sobre a Modulação Autonômica de Bebês Prematuros. Orientador:  Dra. Katya Vianna Rigatto.
2015 - 2015	Especialização em FISIOTERAPIA EM TERAPIA INTENSIVA NEONATAL E PEDIÁTRICA. CONSELHO FEDERAL DE FISIOTERAPIA E TERAPIA OCUPACIONAL, COFFITO, Brasil. Título: ESPECIALISTA EM TERAPIA INTENSIVA NEONATAL E PEDIÁTRICA.
1996 - 1998	Especialização em Fisiologia do Exercício. (Carga Horária: 375h). Universidade do Estado de Santa Catarina, UDESC, Brasil. Título: CARACTERIZAÇÃO DE LESÕES ORTOPÉDICAS E TRAUMATOLÓGICAS EM CLÍNICAS DE FISIOTERAPIA DE FLORIANÓPOLIS. Orientador: SEBASTIÃO IBERES LOPES MELO.
2015	Aperfeiçoamento em andamento em ATUALIZAÇÃO EM FISIOTERAPIA PEDIÁTRICA E NEONATAL. (Carga Horária: 190h). SISTEMA DE EDUCAÇÃO CONTINUADA A DISTÂNCIA, SECAO, Brasil.
1992 - 1996	Graduação em Fisioterapia. Centro Universitário Metodista, IPA-RS, Brasil. Título: PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO POSTURAL PARA PROFESSORES DE SÉRIES INICIAIS. Orientador: José Roberto Goldim/ Amalco Luiz Sexas Valentim.

Formação Complementar

2017 - 2017	Extensão universitária em PPG BIOCÊNCIAS. (Carga horária: 16h). Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Brasil.
2017 - 2017	UTI Neonatal Neurológica. (Carga horária: 9h). Sociedade de Pediatria do Rio Grande do Sul, SP/RS, Brasil.
2017 - 2017	MATERNAL AND NEONATAL SEPSIS. (Carga horária: 5h). WSC SPOTLIGHT: MATERNAL AND NEONATAL SEPSIS, WSC, Suíça.
2017 - 2017	V Encontro Int'l de Neonatologia e III Simp Intero de Atenção ao Prematuro. (Carga horária: 30h). Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA, Brasil.
2016 - 2016	Extensão universitária em PPG BIOCÊNCIAS. (Carga horária: 720h). Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Brasil.
2015 - 2015	IV Simpósio Int. de Estresse Oxidativo e DCardovas. (Carga horária: 8h). Universidade Federal de Rio Grande do Sul, UFRGS, Brasil.

2011 - 2011	<p>ATUALIZAÇÃO EM FISIOTERAPIA PEDIÁTRICA E NEONATAL: CARDIO E TERAPIA INTENS. (Carga horária: 190h).</p> <p>Associação Brasil. Fisiot. Cardiopulmonar e Fisiot. Terap. Intensiva, ASSOBRAFER, Brasil. Oficina (Re)descobrimo o SUS. (Carga horária: 24h).</p> <p>Hospital Femina, FEMINA, Brasil.</p>
--------------------	--

Atuação Profissional

Hospital Femina, FEMINA, Brasil.

Vínculo Institucional

2001 - Atual

Vínculo: Empregado, Enquadramento Funcional: Fisioterapeuta

Áreas de atuação

1. Grande área: Ciências da Saúde / Área: Fisioterapia e Terapia Ocupacional.

Idiomas

Inglês

Compreende Razoavelmente, Fala Razoavelmente, Lê Bem, Escreve Razoavelmente.

Italiano

Compreende Razoavelmente, Fala Pouco, Lê Bem, Escreve Pouco.

Produções

Produção bibliográfica