

Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
Universidade de São Paulo

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
Programa de Pós-Graduação em Farmácia  
Área de Análises Clínicas

**Concentração de lípidos e apolipoproteína B no soro de  
cordão umbilical de recém-nascidos**

**Sirlei Luiza Zanluchi Donegá**

Dissertação para obtenção do grau de  
**MESTRE**

Orientador:  
Prof. Dr. Raul Cavalcante Maranhão

**São Paulo**  
**2003**

17767

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
Programa de Pós-Graduação em Farmácia  
Área de Análises Clínicas

Concentração de lípidos e apolipoproteína B no soro de  
cordão umbilical de recém-nascidos

Sirlei Luiza Zanluchi Donegá

Dissertação para obtenção do grau de  
MESTRE

Orientador:  
Prof. Dr. Raul Cavalcante Maranhão

São Paulo  
2003

DEDALUS - Acervo - CQ



30100005747

**Ficha Catalográfica**

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e  
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

D681c Donegá, Sirlei Luiza Zanluchi  
Concentração de lípidos e apolipoproteína B no soro de cordão  
umbilical de recém-nascidos / Sirlei Luiza Zanluchi Donegá. --  
São Paulo, 2003.  
50p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
da Universidade de São Paulo. Departamento de Análises Clínicas  
e Toxicológicas. Curso Interestadual com a Universidade de Londrina.  
Orientador: Maranhão, Raul Cavalcante

1. Bioquímica clínica 2. Pediatria : Medicina 3. Nutrição :  
Recém-nascido : Ciência dos alimentos I. T. II. Maranhão,  
Raul Cavalcante, orientador.

616.0756 CDD

Sirlei Luiza Zanluchi Donegá

Concentração de lípidos e apolipoproteína B no soro de  
cordão umbilical de recém-nascidos

Comissão Julgadora  
da  
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Prof. Dr. Raul Cavalcante Maranhão  
orientador/presidente

\_\_\_\_\_  
1º. examinador

\_\_\_\_\_  
2º. examinador

São Paulo, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

*Pois Deus amou tanto o mundo, que deu Seu Filho Único, para que todo o que crer nele não morra, mas tenha a vida eterna. Porque Deus não mandou o seu Filho ao mundo para condenar o mundo, mas para que o mundo seja salvo por Ele.*

(João 3, 16-17)

**Aos meus pais Elza e Belardo**  
Pelo constante apoio e incentivo,  
inesgotáveis fonte de  
amor e dedicação.  
**Ao meu esposo Marcelo,**  
pelo amor e incentivo em todos  
os momentos.

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Raul Cavalcante Maranhão, orientador desta dissertação, pelas orientações pertinentes e apoio constante.

A minha irmã Aparecida, cunhado Sérgio e sobrinho "Serginho" pelo incentivo em todos os momentos.

Às Prof<sup>as</sup> Primavera Borelli, Edna Maria Vissoci Reiche e Leda Mezzaroba que não pouparam esforços e viabilizaram o Mestrado Interinstitucional perante o convênio entre a Universidade de São Paulo e a Universidade Estadual de Londrina.

Aos colegas do Departamento de Patologia Aplicada, Legislação e Deontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina que auxiliaram durante o meu período de ausência da universidade.

Aos colega da Divisão de Farmácia do Hospital Universitário Regional Norte do Paraná da Universidade Estadual de Londrina, que me auxiliaram no período de ausência da universidade

Meu carinho especial à amiga Dora que, sempre me substituiu nas atividades diárias, quando precisei me ausentar.

Aos docentes do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da FCF/USP e os professores convidados Adhemar Longatto Filho e Roxane Maria Fontes Piazza, que se dispuseram a deslocar de suas residências para ministrarem as aulas em Londrina.

---

Aos amigos do Laboratório de Metabolismo de Lípidos do Instituto do Coração FM/USP em especial Emerson e Ricardo que auxiliaram no desenvolvimento das atividades, meu carinho muito especial.

Aos colegas Alessandra, Egídio, Emerson, Helena, Ingridt, Jair, Maria Emilia, Regina e Sandra , pelas lições de amizade demonstradas durante o curso.

Ao Prof. Décio S. Barbosa pela amizade e auxílio prestado.

Às secretárias Ana, do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da FCF/USP e Marina Campos, do Departamento de Patologia Aplicada, Legislação e Deontologia do CCS/UEL que muito nos ajudaram na parte administrativa do Mestrado Interinstitucional

As pacientes que concordaram participar deste trabalho, compreendendo a importância da realização de pesquisas no nosso país.

Aos amigos Luciano, Sueli, Beth e Dias, funcionários do Laboratório de Análise Clínicas do Hospital Universitário Regional Norte do Paraná, pelo auxílio técnico e amizade.

Aos amigos da Comissão de Suporte Nutricional do Hospital Universitário Regional Norte do Paraná, pelo incentivo, sugestões e amizade.

Aos Profs. Jefferson R. Cardoso e Edson L. Lavado, do Departamento de Fisioterapia, CCS/UEL, pelo auxílio no tratamento estatístico dos dados apresentados neste trabalho.

Aos Cunhados Simone, Francélio e sobrinha Thábata , Marcos e Gorethe que me receberam de braços abertos durante as minhas estadas em São Paulo.

---



À todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

## ÍNDICE

Lista de Tabelas.....	
Lista de Abreviaturas.....	
Resumo.....	
Abstract.....	
1- INTRODUÇÃO.....	01
1.1- Lipoproteínas .....	02
1.2 - Apolipoproteínas.....	02
1.3 - Transporte de colesterol.....	04
1.4 - Colesterol no Recém Nascido.....	08
1.5 - Lipoproteínas nos recém-nascidos.....	09
1.6 - Metabolismo fetal de lípides.....	09
1.7 - O perfil lipídico e o desenvolvimento cerebral.....	10
1.8 - Os lípidos e desenvolvimento da retina.....	11
1.9 - Metabolismo dos ácidos graxos essenciais no feto.....	11
2.0 - OBJETIVO.....	14
3.0 - CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	15
3.1 - Casuística .....	15
3.2 - Material coletado.....	16
3.2.1 - Amostra de sangue da mãe.....	16
3.2.2 - Amostra de sangue do recém nascido.....	17
3.3 - Determinações Bioquímicas.....	17
3.4 - Análise Estatística.....	18
4.0 - RESULTADOS.....	20
4.1 - Concentrações séricas do perfil lipídico dos RN e das mães Dados antropométricos.....	20
4.2 - Concentrações séricas de proteínas totais, albumina e apo B nos R.N.....	21

4.3 - Perfil lipídico, idade gestacional e peso dos RN prematuros e dos RN a termo.....	22
4.4 - Concentração sérica de apo B nos RN prematuros e nos RN a termo.....	24
4.5 - Perfil lipídico, apo B, proteínas totais e albumina nos RN do sexo feminino e masculino.....	24
4.6 - Perfil lipídico, apo B, peso e idade gestacional de RN de mães diabéticas .....	25
4.7 - Perfil lipídico, apo B peso e idade gestacional de RN de mães com hipertensão arterial.....	26
4.8 - Perfil lipídico, apo B, peso e idade gestacional de RN de mães da raça negra.....	27
4.9 - Análises de correlação.....	28
4.9.1 - Parâmetros bioquímicos plasmáticos, idade gestacional e peso nos RN.....	28
4.9.2 - Parâmetros bioquímicos plasmáticos nos RN do sexo feminino e RN do sexo masculino.....	30
4.9.3 - Peso, idade gestacional e perfil lipídico dos RN.....	32
4.9.4 - Parâmetros bioquímicos plasmáticos Concentração de colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicérides e os valores de idade gestacional e peso nos RN prematuros e RN a termo.....	33
4.9.5 - Correlações entre o perfil lipídico dos RN e das mães.....	35
4.10 - Conteúdo de colesterol em relação á apo B.....	36
5.0 - DISCUSSÃO.....	37
6.0 – CONCLUSÕES.....	40
6.0 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41

## Lista de Tabelas

Tabela 1 – Classificação das apolipoproteínas e funções.....	04
Tabela-2 Classificação de nascimento.....	16
Tabela 3 - Concentração de colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicérides dos RN (n=130).....	20
Tabela 4 – Concentração de colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicérides das mães (n=80).....	20
Tabela 5 – Concentração sérica de apo B, proteínas totais e Albumina (n=130).....	21
Tabela 6 – Concentração de colesterol total HDL-c, LDL-c, triglicérides, idade gestacional e peso dos RN prematuros (n=75).....	23
Tabela 7 - Concentração de colesterol total HDL-c, LDL-c, triglicérides, idade gestacional e peso dos RN a termo (136). .....	23
Tabela 8 –Concentração sérica de apo B nos RN prematuros (n=37) e RN a termo (n=93) .....	24
Tabela 9 - Colesterol total HDL-c, LDL-c, triglicérides, apo B, proteínas totais e albumina dos RN do sexo femininos (n=66) e no sexo masculino (n=64).....	25
Tabela 10 - Perfil lipídico, apo B, peso e idade gestacional em RN de mães diabéticas .....	26
Tabela 11 - Perfil lipídico, apo B, peso e idade gestacional dos RN de mães com hipertensão arterial .....	27
Tabela 12 - Perfil lipídico, apo B, peso e idade gestacional dos RN de mães da raça negra .....	28
Tabela 13 – Coeficiente de correlação dos valores de peso e idade gestacional, as concentrações de colesterol total HDL-c, LDL-c, triglicérides, apo B, proteínas totais e albumina nos RN.....	29
Tabela 14 – Coeficiente de correiação da concentração de colesterol total HDL-c, LDL-c, triglicérides, apo B, proteínas totais e albumina dos RN (n=130).....	29

Tabela 15 – Coeficiente de correlação dos dados de idade gestacional e peso, concentração sérica de colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicérides, apo B, proteínas totais e albumina no sexo feminino.....	31
Tabela 16– Coeficiente de correlação dos dados de idade gestacional e peso, Concentração sérica de colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicérides, apo B, proteínas totais e albumina no sexo masculino.....	32
Tabela 17 – Coeficiente de correlação dados de idade gestacional e peso, Concentração sérica de colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicérides em RN (n=211).....	33
Tabela 18 - Os valores de idade gestacional, peso, concentração plasmática de colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicérides nos RN prematuro (n=75).....	34
Tabela 19 – Os valores de idade gestacional, peso, concentração de colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicérides nos RN a termo (n=136).....	35
Tabela 20 – Colestero total, HDL-c, LDL-c e triglicérides dos RN (n=130) e das mães (n=80).....	36
Tabela 21–Relação entre (colesterol total - HDL-c)/apo B .....	37

## **Lista de abreviaturas**

<b>AA</b>	Ácidos araquidônico
<b>Apo B-100</b>	Apolipoproteína B-100
<b>Apo B</b>	Apolipoproteína B
<b>DHA</b>	Docosaexaeníico
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>GIG</b>	Grande para idade gestacional
<b>HDL</b>	Lipoproteína de alta densidade
<b>HDL- c</b>	HDL – colesterol
<b>LCPUFA</b>	Ácido graxo poliinsaturado de cadeia longa
<b>LDL</b>	Lipoproteína de baixa densidade
<b>LDL- c</b>	LDL - colesterol
<b>LP</b>	Lipoproteína
<b>LPL</b>	Lipoproteína Lipase
<b>PAIG</b>	Peso adequado para idade gestacional
<b>PIG</b>	Pequeno para idade gestacional
<b>PUFA</b>	Ácido graxo polinsaturado
<b>QM</b>	Quilomícrom
<b>RN</b>	Recém Nascido

## RESUMO

As lipoproteínas séricas tem grande importância na gênese da aterosclerose, e sua concentração depende de fatores tanto hereditários quanto ambientais. Para entender o impacto epidemiológico dos lípidos plasmáticos em uma determinada população é necessário o conhecimento da evolução do perfil lipídico desde o nascimento. Informações neste sentido na população brasileira são virtualmente ausentes. Com a finalidade de suprir esta lacuna, analisamos o perfil lipídico e a concentração da apo B plasmática no sangue do cordão umbilical de 211 RN de ambos os sexos (136 a termo, 75 prematuros) e no soro das parturientes. Nos RN a termo obtivemos o seguinte perfil (em mg/dL): colesterol total  $60 \pm 12$ , HDL-c  $20 \pm 10$ , LDL-c  $31 \pm 12$  triglicérides  $46 \pm 30$  e apo B  $29 \pm 8$ . Nos RN prematuros, os valores foram:  $86 \pm 31$ ,  $27 \pm 14$ ,  $47 \pm 23$ ,  $40 \pm 25$  e  $36 \pm 15$  mg/dl, respectivamente. As concentrações de colesterol total, HDL-c, LDL-c e apo B foram maiores nos RN prematuros do que nos RN a termo ( $p < 0,05$ ). Não observamos diferenças significativas nas variáveis pesquisadas, entre os gêneros, raças e ocorrência ou não nas mães de diabetes e hipertensão arterial.

---

Zanluchi, Sirlei Luiza, Concentração de lípidos e apolipoproteína B no soro de cordão umbilical de recém-nascidos. 2003. Dissertação (mestrado em Farmácia) – Universidade de São Paulo - SP

### **Abstract**

The plasmatic lipoproteins have great importance in the genesis of the atherosclerosis, and its concentration is dependent to both hereditary and enviromental factors. To undestand the epidemiological impact of the plasmatic lipids in a determined population is necessary to know the evolution of the lipid profile since birth. This information in a brasilian population is virtually absent. To aiming in supling this gap, we analyze the lipid profile and plasmatic apo B concentration of both cord serum from 211 newborn (136 at term, 75 preterm) and its post partum's mother. We had the follow lipid profile (in mg/dL) in at term newborn: total cholesterol  $60 \pm 12$ , HDL-c  $20 \pm 10$ , LDL-c  $31 \pm 12$ , tryglicerides,  $46 \pm 30$  and apo B  $29 \pm 8$ . In the pre term newborn, the values were:  $86 \pm 31$ ,  $27 \pm 14$ ,  $47 \pm 23$ ,  $40 \pm 25$  e  $36 \pm 15$  mg/dl, respectively. The total cholesterol, HDL-c, LDL-c and apo B concentration were higher in the préterm newborn than from at term newborn ( $p < 0,05$ ). We did not realize significant differences among variables, such as, gender, race and in the presence or not of diabetes and sistemic arterial hyperthension's mother.



## 1.0 - INTRODUÇÃO

Os lípides são de importância fundamental para se obter um crescimento satisfatório tanto na vida intra-uterina quanto na pós-natal. Podem ser hormônios ou precursores de hormônios, reservas de energia, como combustível metabólico, são componentes funcionais e estruturais das membranas celulares, transporte de íons e solutos, atividade enzimática e resposta elétrica. São moléculas insolúveis em água e para serem transportados no sangue, apresentam-se na forma esterificada como triglicérides, fosfolípides e ésteres de colesterol ou associado com outros lípides e proteínas na forma de lipoproteína. Os lípides podem ser subdivididos em 5 grupos, baseados na sua estrutura química: (1) Derivados esteróides (colesterol e ésteres de colesterol, hormônios esteróides, ácidos biliares, e vitamina D). O colesterol é encontrado somente em animais, é um álcool de alto peso molecular com esqueleto tetracicloperhidrociclopentanofenantreno, ele é o ponto de partida de várias vias metabólicas que incluem: síntese de vitamina D, de hormônios esteróides e metabolismo de ácidos biliares. (2) Ácidos graxos (cadeia curta - 2 a 4 átomos de carbono, cadeia média - 6 a 10 átomos de carbono, cadeia longa - 12 a 26 átomos de carbono), os ácidos graxos podem ser classificados pelo seu grau de saturação, são chamados de saturados quando não apresentam dupla ligação entre os átomos de carbono, monoinsaturados quando apresentam uma dupla ligação entre os átomos de carbono e polinsaturados quando contem mais de uma dupla ligação. Prostaglandinas são derivadas do ácido araquidônico (AA), o grupo consiste prostaglandinas, tromboxanes, leucotrienos e alguns hidroperóxidos. (3) Ésteres de glicerol (tri, di e monoglicérides e fosfoglicérides), Na nutrição humana os triglicérides são os ésteres de glicerol mais encontrados. (4) Derivados esfingosina, entre eles esfingomielina, glicoesfingolípides e os gangliosídeos que estão presentes na matéria cinza do cérebro. (5) Terpenos (vitamina A, vitamina E, vitamina K).

Nota da BCQ: No impresso, está faltando a página 2

Apo A-IV está presente nos quilomicrons e HDL-c, mas não como principal componente. Sua função também é desconhecida, mas tem mostrado *in vitro* ativar LCAT (CHEN *et al*, 1985)

Apolipoproteína B (apo B) existe em duas formas: apo B-100 e apo B-48 (MAHLEY, 1984). Em humanos, apo B-100 é produzida no fígado e secretada no plasma como constituinte da VLDL. Após catabolismo da VLDL em LDL está presente como principal componente. Apo B-48 é produzida no intestino, é o principal componente do quilomícrom (QM). Ambas, apo B-100 e apo B-48, apresentam importante papel na secreção de VLDL e QM, respectivamente. A apo B-100 é reconhecida pelos receptores de LDL do fígado e dos tecidos periféricos (BROWN *et al*, 1986).

Apolipoproteína C (apo C): as apo C-I, apo C-II e apo C-III, estão associadas a todas as lipoproteínas exceto a LDL. Apo C-I, a menor das apo C, tem ação relacionada com ativação da LCAT *in vitro*. Apo C-II apresenta um importante papel no metabolismo de lipoproteínas ricas em triglicérides (VLDL e QM) por ativação da lipoproteína lípase (LPL), enzima que hidrolisa triglicérides. Apo C-III ainda tem atividade desconhecida, mas pode inibir LPL, ativar LCAT, também pode regular a atividade destas enzimas (BRUNZEL, 1995).

Apolipoproteína E (apo E), glicoproteína encontrada nos QM, VLDL e HDL, tem função importante no metabolismo de QM e VLDL remanescentes. Apo E regula e facilita a recaptação de lipoproteínas pelo fígado, interação dos QM remanescente com os receptores e ligação da VLDL com os receptores B, E da LDL (MAHLEY, 1984).

Nota da BCQ: No impresso, está faltando a página 4.

densidade menor de 1,006 g/mL ; IDL - com densidade entre 1,006 e 1,019 g/mL; LDL - com densidade entre 1,019 a 1,063 g/mL; e HDL - com densidade entre 1,063 e 1,210 g/mL. Os QM e as VLDL são os principais transportadores de triglicérides, sendo os QM de origem intestinal e as VLDL de origem hepática. As IDL representam uma etapa intermediária na transformação de VLDL em LDL que ocorre no compartimento vascular por ação principalmente da LPL; elas praticamente não são detectadas no plasma de indivíduos normais (ECKEL, 1989). As LDL são responsáveis por 60 a 70 % do transporte de colesterol no ser humano (GOLDSTEIN *et al*, 1977). As HDL contem 50% de proteínas e 50 % de fosfolípidos e colesterol e apenas traços de triglicérides (TALL *et al*, 1978). São as principais responsáveis pela remoção do colesterol dos tecidos extra-hepáticos (GORDON *et al*, 1989).

Cada lipoproteína pode ser identificada pela presença de determinadas apolipoproteínas. A LDL é caracterizada pelo predomínio de apo B-100 (YOUNG, 1990). Esta é a maior das apolipoproteínas, sendo sintetizada pelo fígado. Ela permite o reconhecimento das LP por receptores celulares específicos também denominados receptores de LDL-c ou receptores B/E. A apo E, assim como a apo B, possui sítios de reconhecimento para o receptor de LDL-c (BROWN *et al*, 1986). A apolipoproteína (a) (apo (a)) proteína ligada a apo B-100 em uma sub população de LDL-c denominada Lp (a). Concentrações elevadas de Lp(a) estão correlacionadas com maior incidência de doenças coronariana (LOSCALZO, 1990). A VLDL-c, LDL-c e a (Lp(a)), formam o grupo de lipoproteínas plasmáticas que possuem apo B-100. Valores plasmáticos elevados dessas lipoproteínas e seus remanescentes (ex. IDL-c), podem promover a aterosclerose (BROWN, 1997). Quando essas lipoproteínas atravessam a barreira de células endoteliais e penetram na parede vascular podem ser oxidadas e então removidas por macrófagos, que são subseqüentemente transformados em células espumosas. Células endoteliais e espumosas ativadas secretam fatores de crescimento que estimulam a proliferação e migração das células musculares lisas. Esse processo culmina na formação da lesão aterosclerótica. A apo (a), componente da LP (a), pode promover trombose. Geneticamente determinada, ela interfere na conversão do plasminogênio a plasmina, competindo pelos sítios de ligação de superfície existentes nas células

endoteliais. Dessa forma desfaz-se o estado normal anticoagulante da superfície endotelial para a formação de um ambiente pro-coagulante (estímulo à síntese do inibidor do ativador do plasminogênio 1) e pro-aterogênico.

Quase a totalidade da LDL-c presente no plasma provém do metabolismo da VLDL-c (HAVEL, 1984). A síntese da VLDL-c ocorre no fígado a partir da esterificação de glicerol por ácidos graxos, oriundos principalmente do tecido adiposo, formando os triglicérides. Estes se associam ao colesterol que por sua vez é proveniente da captação de lipoproteínas pelo fígado e / ou sintetizado no local e a apo B-100, produzida pelos hepatócitos (YOUNG, 1990). As partículas de VLDL-c carregam os triglicérides aos tecidos periféricos onde são liberados ácidos graxos por meio da ação da LPL e transformam-se em partículas mais densas denominadas IDL-c. As IDL-c podem ser removidas rapidamente pelos receptores específicos (receptores de LDL-c) no fígado (HAVEL *et al*, 1984, 1988), ou permanecerem em circulação, perdendo triglicérides e fosfolípidos até a completa transformação em LDL-c. Cerca de 60 a 80 % da remoção de LDL-c do plasma ocorre por meio dos receptores celulares específicos de alta afinidade (receptores de LDL-c ou receptor B/E) (KESANIEMI *et al*, 1983). Estes receptores são expressos em quantidades variáveis em todas as células humanas, principalmente no fígado, nas adrenais, nas gônadas e nas células durante o processo de divisão celular (BROWN *et al*, 1981). O receptor B/E, ou como originalmente descrito por Brown e Goldstein "receptor de LDL-c" (BROWN *et al*, 1986), é uma glicoproteína de superfície celular que contém 839 aminoácidos e vários domínios. O primeiro domínio está localizado na parte externa da membrana celular e interage com resíduos de arginina da apo E. O segundo domínio é homólogo ao fator de crescimento epidérmico e sua função não é conhecida. Os resíduos de carboidratos ligam-se ao terceiro domínio. O quarto domínio encontra-se no interior da membrana plasmática. O quinto domínio, com 50 aminoácidos, localiza-se no citoplasma e exerce um papel importante na ligação do receptor à região específica da membrana denominada cavidade revestida ("coated pit") (BROWN *et al*, 1986). A LDL-c ligada ao receptor é envolvida pela membrana celular formando uma vesícula endocítica. No processo de endocitose, a LDL-c dissocia-se do receptor e boa parte deste, retorna à superfície da membrana celular. Os componentes da LDL-c são hidrolisados, liberando aminoácidos, colesterol não

esterificado e ácidos graxos. O aumento de conteúdo celular de colesterol livre desencadeia três ações regulatórias envolvidas na homeostase do colesterol (BROWN *et al*; 1986) : 1- aumento da atividade da enzima colesteryl acil transferase (ACAT) que esterifica o colesterol livre utilizando ácidos graxos, principalmente ácido oleico. O colesterol esterificado é armazenado na célula como gotículas ou, no caso do fígado, é incorporado a VLDL-c; 2- bloqueio da atividade da enzima hidroximetil glutaril coenzima A redutase (HMG-CoA redutase ) que é O principal determinante da velocidade de biossíntese de colesterol; 3- bloqueio da captação de colesterol por meio da inibição da síntese de receptores de LDL, inibindo a transcrição do gene do receptor LDL. Desta forma, a quantidade de receptores sintetizados é regulada pelo conteúdo de colesterol celular. Quando o colesterol celular aumenta, o número de receptores produzidos diminui. Já a redução do colesterol intracelular provoca aumento na síntese de receptores. Cerca de 25 % da LDL-c do plasma é removida por outras vias que não envolvem o receptor específico de LDL-c e também levam a endocitose da partícula (KESANIEMI *et al*, 1983). A captação de LDL-c quimicamente modificada pode ser realizada também por receptores presentes em células do sistema retículo-endotelial, denominados receptores "scavenger" (PARTHASARATHY *et al*, 1986). Foram identificadas duas formas de receptores "scavenger". Ambos reconhecem LDL-c modificada por processos de oxidação e acetilação (Kodama *et al*, 1990). Esses receptores, diferentemente dos receptores B/E, não têm sua síntese regulada pelo conteúdo de colesterol intracelular e a captação destas LP modificadas é função apenas de sua concentração no meio, levando assim ao acúmulo de colesterol intracelular e a formação de células espumosas ("foam cells"). O acúmulo de células espumosas leva a formação das placas de ateroma (STEINBERG *et al*, 1989).

Pesquisas têm demonstrado que o HDL-c impede a oxidação da LDL-c e ainda pode transferir o colesterol contido nos macrófagos para o plasma em um processo conhecido como transporte reverso do colesterol.

O colesterol no plasma é basicamente transportado por três classes de lipoproteínas: VLDL-c, LDL-c e HDL-c. O colesterol total é o somatório do colesterol carregado por estas 3 lipoproteínas (após 10-12 horas de jejum). Tanto a VLDL-c quanto a LDL-c estão associadas ao processo aterogênico. Por outro lado o HDL-c

alto demonstra a funcionalidade do transporte reverso do colesterol pela partícula de HDL-c, prevenindo a aterogênese.

#### 1.4. Colesterol no Recém Nascido

A concentração de colesterol total sérico na vida adulta, pode ter relação com peso ao nascer. BARKER *et al*, 1993, relatam em seus estudos, que em humanos ocorre evidências que, a nutrição antes e logo após o nascimento influencia o metabolismo de lípidos por toda a vida. Estudos demonstram que a concentração de colesterol total sérico aumenta levemente com a idade em crianças que foram aconselhadas a consumir pouca gordura saturada e colesterol desde a infância, porém estes valores aumentam em escala maior em crianças onde não houve este aconselhamento durante os primeiros 5 anos de vida (RASK-NISSILÄ *et al*, 2001). Processos ateroscleróticos podem começar na infância, um grande número de estudos tem indicado que a prevenção deve acontecer desde criança (VUORIO *et al*, 1997), portanto é importante conhecer as concentrações séricas de lípidos desde cedo (CASANUEVA *et al*, 1998). Em casos de gravidez complicada ocorre aumento dos valores maternos de colesterol, triglicérides e LDL e decréscimo de HDL e apolipoproteína A, causando retardo do crescimento e má nutrição fetal, (UBEROS-FERNANDEZ *et al*, 1996). Durante a vida fetal o colesterol tem várias funções importantes como, ser substrato para formação dos hormônios esteróides e ácidos biliares, sendo que o colesterol e os ácidos graxos são os únicos lípidos presente na circulação materna que passam para placenta por difusão simples. Os níveis séricos de colesterol total dependem de influências ambientais e genéticas (JUAREZ *et al*, 1999).



## 1.5. Lipoproteínas nos recém-nascidos

As lipoproteínas e apolipoproteínas estão presentes no sangue do feto e RN, LANE *et al*, 1983 relatam que mudanças no peso e na idade gestacional alteram suas concentrações. PARKER *et al*; 1983 e 1996 observaram que RN que nasceram na 32ª semana de gestação, os níveis de lipoproteínas e colesterol total eram maiores do que em RN a termo. Este estudo relata também que a glândula adrenal do feto utiliza principalmente LDL-c como substrato na produção de hormônios esteróides, a taxa de produção destes hormônios aumenta muito nas última 10 semanas de gestação, devido a esta utilização de LDL-c pela adrenal do feto, ao nascimento a termo baixas concentrações séricas de LDL-c e colesterol total são encontrados.

Raça e gênero diferentes apresentam variações nas concentrações de lipoproteínas e apolipoproteínas, isto tem sido demonstrado nos adultos. Homens e mulheres da raça negra, tem níveis menores de LDL-c e apo B e níveis maiores de HDL-c, do que homens e mulheres caucasianos. Mulheres têm HDL-c e apo A maiores do que os homens. Estas diferenças também aparecem em crianças e RN, confirmando que influências genéticas são maiores do que fatores ambientais (LOUGHREY *et al*, 2000).

O metabolismo de lipoproteínas pode estar alterado em RN de mães diabéticas. Estes RN podem nascer com macrosomia, ou seja com peso maior de 4 quilos, em nascimento a termo. Obesidade e diabetes estão associadas com alterações nas lipoproteínas e aumento na concentração de triglicérides.

## 1.6 Metabolismo fetal de lípidos

O metabolismo lipídico é fundamental para o crescimento do embrião e do feto, pois a quantidade de gordura aumenta 300 vezes até o final da gestação, sendo o último trimestre o período de maior deposição (FEHLING, 1977). Vários estudos demonstram que a concentração de ácido graxo polinsaturado de cadeia longa (LCPUFA) é maior na circulação fetal do que materna (DUTRA-ROY, 2000). Sob condições normais, os lípidos são as menores fontes de energia, porém, em

estados patológicos esta situação pode mudar. Em casos de angústia respiratória, altos níveis de ácidos graxos livres e glicerol podem ser detectados na artéria umbilical, o que indica aumento de lipólise para liberar substrato energético para o metabolismo fetal.

### **1.7. O perfil lipídico e o desenvolvimento cerebral**

Qualquer defeito no processo de desenvolvimento cerebral pode facilmente resultar em graves anomalias causando sérios e irreparáveis danos na regulação do organismo e expressão do comportamento. O desenvolvimento dos neurônios e várias estruturas cerebrais ocorrem em fases específicas da vida fetal e neonatal. O acúmulo de ácido desoxirribonucleico (DNA) no cérebro começa na fase embrionária e continua durante a gestação até o segundo ano de vida. Este crescimento tem dois períodos distintos de intenso desenvolvimento celular. O primeiro começa por volta da décima semana de gestação e termina por volta da vigésima semana. O segundo período começa em torno da trigésima semana e termina por volta do terceiro mês após o nascimento, (DOBBING *et al*, 1971).

Os lípidos são extremamente importantes na constituição do cérebro. O cérebro de um RN a termo com peso adequado para idade gestacional (PAIG), pesa cerca de 450g, e o seu peso seco é constituído de aproximadamente 20% de lípidos. Os fosfolípidos representam 22% do córtex e 24% da substância branca, com uma oferta deficiente de ácidos graxos essenciais, pode ocorrer uma diminuição dessas porcentagens, com conseqüências futuras (CLANDININ *et al*, 1989). São os principais componentes da bainha de mielina correspondendo entre 70% a 75% do seu peso seco, o que assegura uma rápida capacidade de condução. Os lípidos encontrados no cérebro são colesterol, fosfolípidos, cerebrosídeos, sulfatídeos e gangliosídeos. Durante o crescimento fetal, 70% da energia é dispensada para o desenvolvimento cerebral e os lípidos correspondem entre 50% a 60% da matéria prima, e são especialmente importante para crescimento endotelial (CRAWFORD, 2000).

## 1.8 Os lípides e desenvolvimento da retina

O olho é derivado do ectoderma e mesoderma, as porções do ectoderma têm três origens distintas: a retina, que provem da vesícula óptica, o cristalino e o epitélio da córnea. as estruturas restantes resultam do mesenquima. A retina, como o cérebro, contém grandes quantidades de ácidos graxos, principalmente de AA e docosahexanoico (DHA) (UAUY, 1992). Em gestações normais, esses compostos são incorporados predominantemente no último trimestre de gravidez, por transporte direto da mãe para o feto. Caso não ocorram condições ideais para esse transporte, o feto poderá desenvolver alterações em suas membranas fosfolipídicas, onde ambos os ácidos são necessários para formação e manutenção (CLANDININ *et al*, 1980).

Na espécie humana, o acúmulo de AA e DHA dá-se por passagem transplacentária na vida intra-uterina e no período pós-natal, através da ingestão dos ácidos graxos essenciais (FEHLING, 1977). O aumento da concentração desses ácidos na vida fetal parece ser consequência do aumento da transferência placentária e não de um aumento de atividade enzimática de saturação e alongamento. A quantidade e a qualidade dos lípides na dieta materna influencia o acúmulo dos ácidos graxos no sistema nervoso central e retina do feto (FELDMAN *et al*, 1992).

## 1.9 Metabolismo dos ácidos graxos essenciais no feto

O feto necessita de ácidos graxos essenciais para seu crescimento e desenvolvimento cerebral, por serem parte integrante de suas membranas celulares, que modulam a fluidez e permeabilidade e é determinante de várias funções (UAUY *et al*; 1992) como: permeabilidade, atividade receptora de hormônios, transporte de íons e solutos, atividade enzimática e resposta elétrica. A fluidez depende da quantidade de ácidos graxos presentes na membrana, quanto mais LCPUFA presente, mais fluida será a membrana. Se ocorrer uma deficiência destes ácidos graxos na fase perinatal, em curto prazo, podem resultar em alterações na síntese de surfactante, da função plaquetária e menor resistência a infecções, em médio e

longo prazo pode resultar em déficit do desenvolvimento neuropsicomotor, visual e menor velocidade de crescimento (CARLSON, 1992; CARLSON *et al*, 1986 e SOSENCO, 1995). Tanto o déficit neurológico como o visual são decorrentes da deficiência de fosfolípidos, AA e DHA em cérebro e retina. Vale a pena ressaltar que em recém nascido prematuro essas deficiências e alterações poderão ser mais evidentes em menor espaço de tempo (UAUY *et al*, 1995).

Tanto o cérebro como a retina tem como componente principal os LCPUFA, AA e o DHA. Vários autores demonstram que a função da retina pode estar permanentemente afetada se houver redução nos níveis de DHA durante a vida intra-uterina. (DUTRA-ROY, 2000; HONSTRA *et al*, 2000 e AUESTAD *et al*, 2000), se houver concentração baixa de AA e DHA o tecido nervoso pode ser permanentemente afetado. CALSON, 2000 demonstrou que primatas com dieta deficiente destes ácidos graxos apresentaram desvio de comportamento. Os ácidos graxos polinsaturados (PUFA) essenciais, ácido linoleico (LA) e ácido alfa linoleico (ALA) podem ser convertidos em AA e DHA respectivamente. Este declínio pode afetar diretamente a criança prematura que necessita de níveis mais elevados de PUFA por período prolongado. Os PUFA devem ser consumidos na dieta e são de grande importância estrutural e funcional para a membrana celular, (AL DM *et al*, 2000; HORNSTRA *et al*, 2000 e ELIAS *et al*, 2001).

Muitos autores argumentam que poderia haver uma suplementação da dieta de crianças com LCPUFA, uma vez que existe alta demanda para crescimento de tecidos. Pouco tem se falado a respeito de requerimento da mãe, que pode ser a primeira fonte de LCPUFA para seus fetos. Durante gravidez é dada uma atenção especial ao AA, LCPUFA, DHA e ácido eicosapentanóico (EPA), porque são ácidos graxos que tem uma função importante na gestação e lactação (MAKRIDES *et al* 2000). Ao contrário de outros nutrientes, DHA e EPA podem ser sintetizados a partir do ácido alfa linoléico, que está presente no sangue materno, uma vez que o estado de amenorréia é uma forma de preservar nutrientes e o feto pode contribuir para sua própria manutenção de LPUFA através de síntese. HOLMAN *et al*, 1991 encontraram valores de LCPUFA em mulheres grávidas, inclusive DHA, menores do que quando comparado, com mulheres não grávidas, sugerindo que durante a gravidez ocorre depleção de LCPUFA, porém outros estudos relatam que gestantes

que ingeriram quantidades moderadas de peixe, os valores de fosfolípidos, DHA e EPA apresentaram-se bem próximos daquelas não gestantes (MAKRIDES *et al*, 2000). Alguns autores têm sugerido que aumento do consumo de DHA e EPA oriundo de peixe ou óleo de peixe, aumenta o peso de nascimento e diminui o risco de parto prematuro e pré-eclâmpsia, que tem sido uma das maiores causas de morbidade e mortalidade para mãe e feto respectivamente. Vários autores relatam que a suplementação com LCPUFA, na forma de cápsulas de óleo de peixe, em pacientes com gravidez de alto risco, por hipertensão induzida pela gestação e com crescimento intra-uterino retardado não tiveram efeito desejado, sugerindo que esta complementação não tem efeito em gravidez de alto risco (MAKRIDES *et al*, 2000).

Durante a lactação ocorre um dos maiores estresses psicológicos do ciclo da vida por causa da grande quantidade de proteína e energia necessária para produção de leite materno. Várias pesquisas nutricionais relatam que um terço desta energia provém da gordura estocada durante a gravidez e pode durar até três meses após o nascimento. No período de lactação, o corpo da mãe perde cerca de 70 a 80 mg de DHA para o leite materno, por estar disponível do estoque da mãe, que também poupa DHA do estado de amenorréia. Em caso de suplementação com DHA, sua concentração aparece aumentada tanto no plasma como no leite materno. Há poucos estudos que comprovam o benefício desta suplementação, mas também não ocorre evidência de prejuízo (MAKRIDES *et al*, 2000 e JENSEN *et al*, 2000).

## 2.0 OBJETIVO

Quantificar os lípides e apo B no soro de cordão umbilical e correlacionar estes dados com parâmetros antropométricos, idade gestacional e sexo do recém-nascido, etnia das mães, ocorrência de diabetes e hipertensão arterial

### 3.0 CASUÍSTICA E MÉTODOS

#### 3.1 Casuística :

Foram estudados 211 RN de mulheres internadas no setor de maternidade do Hospital Universitário Regional Norte do Paraná (HURNPr), da Universidade Estadual de Londrina (UEL). Este hospital é referência na região para gestação de alto risco e parto prematuro. Foram incluídos RN de ambos os sexos, sem doenças e malformações congênitas aparentes.

A idade materna foi de 27 com desvio padrão de 7,5 anos. O tipo de parto, normal ou cesareana e indicadores de maturidade fetal, como peso e idade gestacional foram registrados. A classificação nutricional do RN foi realizada através do peso de nascimento e da idade gestacional, correlacionando-os na curva de crescimento fetal, utilizando-se o critério de percentis, que pode ser descrito como: (i) adequado para a idade gestacional (AIG) quando se apresenta entre os percentis 10 e 90, (ii) pequeno para a idade gestacional (PIG): abaixo do percentil 10, (iii) grande para a idade gestacional (GIG): acima do percentil 90 (RAMOS, 1983).

Utilizando-se a classificação nutricional descrita por Ramos (1983), observamos que dos 211 RN, 136 (64%) nasceram a termo, enquanto que 75 RN (36%) foram prematuros. Quando fazemos a mesma análise para o grupo dos 130 RN com análises bioquímicas adicionais, verificamos que 93 (72%) RN nasceram a termo, contra 37 (28%) RN prematuros (Tabela 2). Ao analisarmos os RN quanto ao peso de nascimento, observamos que, da amostragem de 130, 112 apresentaram o peso adequado para a idade gestacional enquanto que 18 foram pequenos.

No grupo em que foram realizadas dosagens bioquímicas adicionais, 66 foram do sexo feminino e 64 do sexo masculino, 12 mães eram da raça negra, em 12 mães foi relatada a ocorrência de diabetes e em 28 mães foi observado hipertensão arterial.

O sangue pesquisado foi o do cordão umbilical colhido logo após o nascimento, uma vez que as mães não permitiram coleta do sangue periférico dos RN. Além do que quando ocorre um nascimento, com o RN saudável a mãe já o

amamenta na sala de parto, portanto seria difícil estabelecer o período de jejum antes da coleta.

O presente estudo foi realizado mediante a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Regional Norte do Paraná, UEL e da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP. As amostras somente foram utilizadas após a autorização e assinatura das mães do consentimento livre e esclarecido.

Tabela-2 Classificação de nascimento.

Classe	n (130)	N (211)
Rn a termo	93	136
RN prematuro	37	75

### 3.2. Material coletado:

No período de agosto de 2002 a fevereiro de 2003, foram coletadas 211 amostras de sangue do cordão umbilical de RN para dosagem da concentração de colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicérides, desta amostragem separamos um grupo de 130 amostras do qual realizamos dosagens bioquímicas adicionais (apo B, proteínas totais e albumina). Também foram coletadas 80 amostras de sangue das mães no pós-parto. Das amostras, tanto das mães como dos RN, foram realizadas as dosagens de colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicérides.

#### 3.2.1 Amostra de sangue da mãe:

As amostras de soro das mães foram obtidas através de punção venosa após o parto normal ou a cesareana. Foram utilizados para a coleta tubo seco ou com gel separador e obedecendo ao jejum de no mínimo 12 horas. O volume coletado foi de 4ml para análise da concentração de colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicérides. Após a coleta, foram imediatamente encaminhadas para o laboratório de análises clínicas, setor de bioquímica do HURPr, para que as análises fossem realizadas.



Todo o material utilizado foi estéril e de uso único, sem que houvesse perigo de contaminação.

### **3.2.2 Amostra de sangue do recém nascido:**

A coleta da amostra dos RN foi realizada através de punção da veia do cordão umbilical logo após o nascimento, esta coleta foi realizada pela enfermagem que auxilia na sala de parto (parto normal), ou centro cirúrgico (cesareana). O cordão umbilical possui 2 artérias e 1 veia (GORDON et al, 1984), logo após o nascimento ele é pinçado nas 2 extremidades (uma extremidade ligada ao RN e outra ligada a mãe) e cortado, a coleta foi efetuada depois de cortado. O volume coletado foi de 6ml, quando possível, ou a quantidade conseguida durante o procedimento. As amostras foram utilizadas para dosagem de colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicérides, apo B, proteínas totais e albumina. Foram imediatamente encaminhadas ao laboratório de análises clínicas, setor de bioquímica do HURPr, para análise do perfil lipídico. Em seguida alíquotas de soro foram fracionadas e armazenadas em freezer à  $-80^{\circ}\text{C}$  para análise posterior da apo B, proteínas totais e albumina.

### **3.3. Determinações Bioquímicas**

As determinações bioquímicas realizadas nas mães foram, colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicérides, dos RN foram, colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicérides e doseamento de apo B, proteínas totais e albumina. Com exceção da apo B, todas as demais análises foram feitas em um sistema autoanalisador Dimension AR<sup>®</sup> (Dade Behring, Newark, USA) utilizando-se *kits* de reagentes e protocolos do fabricante. Determinações de colesterol e triglicérides plasmáticos foram realizadas através de ensaios colorimétricos de ponto final, sendo que para o HDL-c utilizou-se um método de precipitação com fosfotungstato de sódio+magnésio. Para indivíduos com TG  $\leq 400\text{mg/dl}$ , as concentrações do VLDL-c

e do LDL-c foram calculadas pela equação de Friedewald  $VLDL-c = TG/5$  e  $LDL-c = CT - (HDL + VLDL-c)$  Por sua vez o ensaio para apo B foi realizado por nefelometria em um equipamento Behring Nephelometer 100 Analyser® (Dade Behring). Proteínas totais e albumina foram analisadas automaticamente pelo analisador DIMENSION AR® clinical chemistry system (Dade Behring, Newark, USA).

### 3.4 Análise Estatística:

O teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov (ROSNER, 2000) foi utilizado para verificar a distribuição dos dados. Após teste de normalidade, foram realizados testes paramétricos e não-paramétrico segundo cada distribuição observada para verificar a diferença ou não dos parâmetros comparados. Para os estudos de comparação foi utilizado o teste de Mann-Witney Rank Sum e para os estudos de correlação, foi realizado o teste de Spearman.

O coeficiente de correlação de Spearman (ROSNER, 2000) foi utilizado para calcular a correlação entre as concentrações de colesterol total, triglicérides, LDL-c e HDL-c nas mães e dos valores de perfil lipídico entre apo B, perfil lipídico e proteínas totais, perfil lipídico e albumina, perfil lipídico e peso, perfil lipídico e idade gestacional dos RN.

Os critérios utilizados para classificação dos resultados da correlação de Spearman estão relacionados abaixo (ROSNER, 2000):

$0 \leq r < 0,30 \rightarrow$  não há relação

$0,30 \leq r < 0,50 \rightarrow$  fraco poder explicativo

$0,50 \leq r < 0,70 \rightarrow$  moderado poder explicativo

$r \geq 0,70 \rightarrow$  forte poder explicativo

Para verificar a interação entre as variáveis antropométricas e o perfil lipídico, apo B e albumina, foi realizada a análise multivariada. As interações foram consideradas significativas quando o nível de confiança obtido foi  $\leq 0,05$ . (ROSNER, 2000).

## 4.0. RESULTADOS

### 4.1. Concentrações séricas do perfil lipídico dos RN e das mães

As concentrações de colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicérides dos RN e das mães estão apresentados nas Tabela 3 e 4, respectivamente. Na Figura 1 estão comparados os dados de perfil lipídico dos RN com o das mães, verificando-se que nestas todos os lípides têm concentrações maiores do que as medidas nos RN ( $p < 0,001$ ). De fato, a média do colesterol total é 3,5 vezes maior nas mães, a de HDL-c é 2,5 vezes maior, a de LDL-c é 3,5 vezes maior e a de triglicéride é 4,5 vezes maior.

Tabela 3 - Concentração de colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicérides dos RN (n=130)\*.

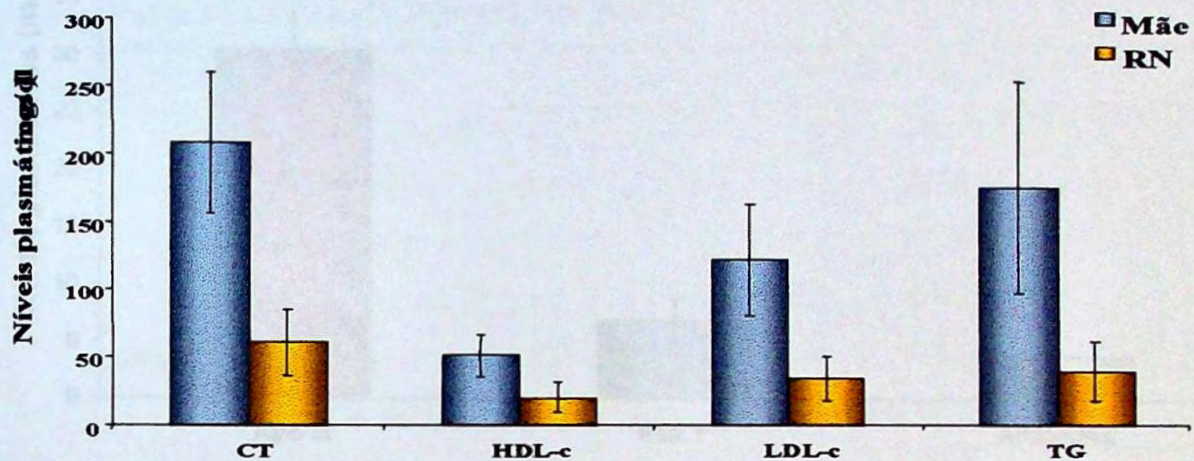
Perfil Lipídico	Concentração
Colesterol total (mg/dL)	61 ± 24
HDL-c (mg/dL)	20 ± 11
LDL-c (mg/dL)	34 ± 16
Triglicérides (mg/dL)	40 ± 22

\*Média ± DP

Tabela 4 – Concentração de colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicérides das mães (n=80).\*

Perfil Lipídico	Concentração
Colesterol total (mg/dL)	208 ± 52
HDL-c (mg/dL)	51 ± 15
LDL-c (mg/dL)	122 ± 41
Triglicerídeos (mg/dL)	176 ± 78

\*Média ± DP



**Figura 1-** Concentração de colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicérides (média  $\pm$  DP) das mães e dos recém-nascidos ( $p < 0,001$ )

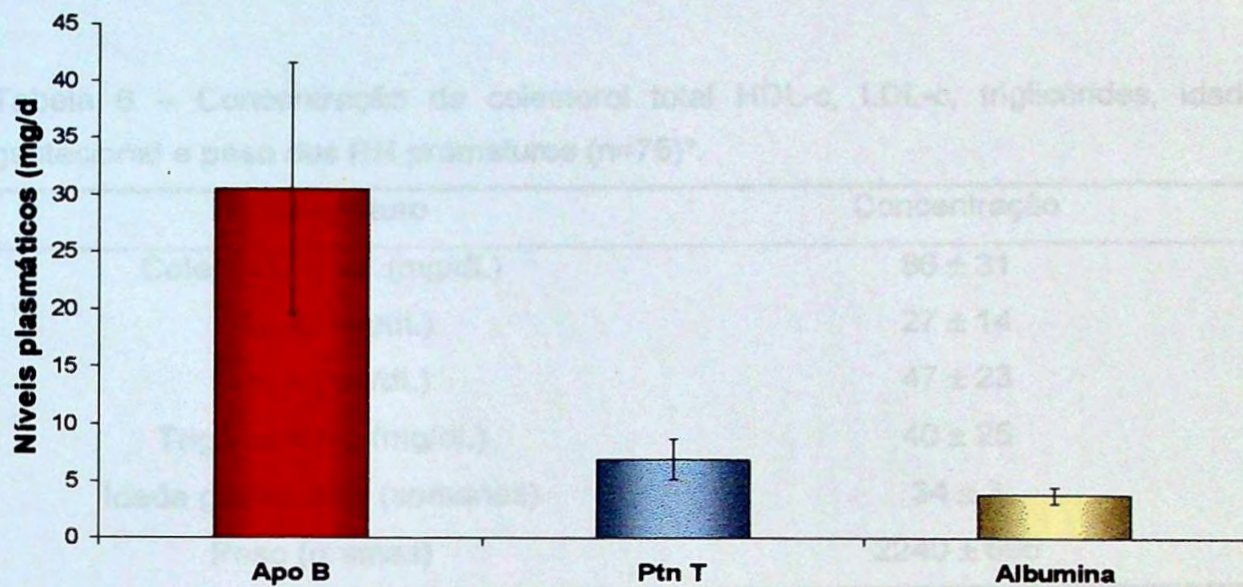
#### 4.2. Concentrações séricas de proteínas totais, albumina e apo B nos RN

Os valores plasmáticos de proteínas totais, albumina e apo B dos RN, estão mostrados na Tabela 5. Na Figura 2 os níveis séricos de apo B são maiores do que proteínas totais e albumina ( $p < 0,005$ ).

Tabela 5 – Concentração sérica de apo B, proteínas totais e Albumina (n=130)\*.

Dados RN	Concentração
Proteínas totais (mg/dL)	6,95 $\pm$ 1,8
Albumina (mg/dL)	3,84 $\pm$ 0,7
ApoB (mg/dL)	30,6 $\pm$ 10,9

\*Média  $\pm$  DP



**Figura 2-** Concentração plasmática (média±DP) das proteínas totais, albumina e apo B dos RN ( $p < 0,005$ ).

#### 4.3. Perfil lipídico, idade gestacional e peso dos RN prematuros e dos RN a termo

As concentrações séricas de colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicérides, além dos valores de idade gestacional e peso dos RN prematuros ( $n=75$ ) e dos RN a termo ( $n=136$ ), são apresentados na Tabela 6 e Tabela 7. As concentrações de colesterol total, HDL-c e LDL-c são maiores nos RN prematuros do que nos RN a termo. Por outro lado, a concentração de triglicérides é maior nos RN a termo do que nos RN prematuros ( $p < 0,05$ ).

Tabela 6 – Concentração de colesterol total HDL-c, LDL-c, triglicérides, idade gestacional e peso dos RN prematuros (n=75)\*.

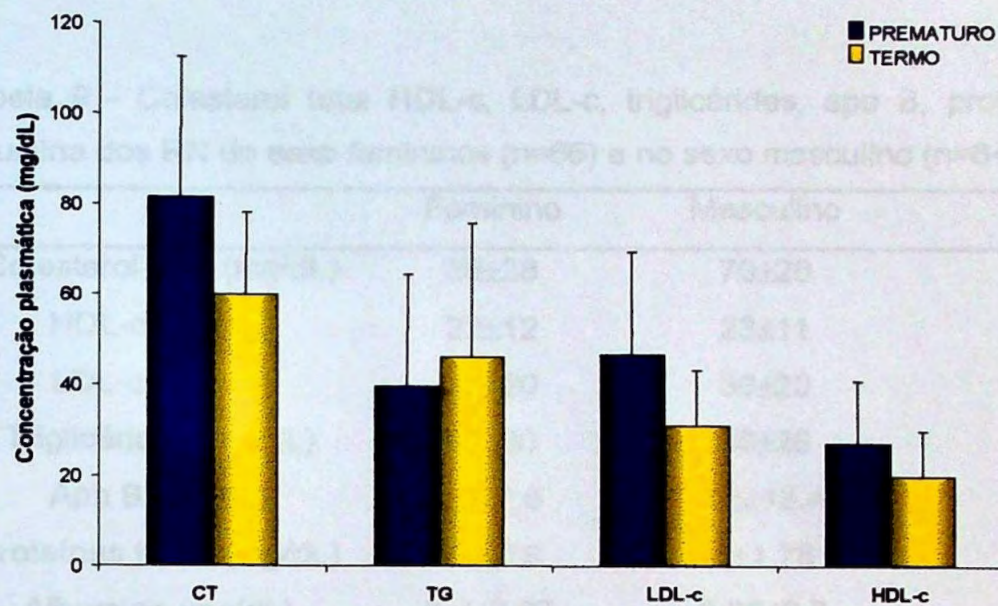
RN prematuro	Concentração
Colesterol total (mg/dL)	86 ± 31
HDL-c (mg/dL)	27 ± 14
LDL-c (mg/dL)	47 ± 23
Triglicérides (mg/dL)	40 ± 25
Idade gestacional (semanas)	34 ± 3
Peso (gramas)	2240 ± 695

\*Média± DP

Tabela 7 - Concentração de colesterol total HDL-c, LDL-c, triglicérides, idade gestacional e peso dos RN a termo (136)\*.

RN a termo	Concentração
Colesterol total (mg/dL)	60 ± 18
HDL-c (mg/dL)	20 ± 10
LDL-c (mg/dL)	31 ± 12
Triglicérides (mg/dL)	46 ± 30
Idade gestacional (semanas)	39 ± 1
Peso (gramas)	3185 ± 530

\*Média± DP



**Figura 3** - Concentração plasmática (média±DP) de colesterol total, triglicérides, LDL-c e HDL-c, dos RN prematuros e dos RN a termo.

#### 4.4. Concentração sérica de apo B nos RN prematuros e nos RN a termo

Na Tabela 8 podemos observar que a concentração de apo B nos RN prematuros, foi maior do que nos RN a termo ( $p < 0,05$ ).

Tabela 8 –Concentração sérica de apo B nos RN prematuros ( $n=37$ ) e RN a termo ( $n=93$ )\*

n = 130	Prematuros (n = 37)	Termo (n = 93)
<b>Apo B(mg/dL)</b>	36 ± 15	29,1 ± 8

\*Média± DP

#### 4.5. Perfil lipídico, apo B, proteínas totais e albumina nos RN do sexo feminino e masculino.

Na Tabela 9 observamos as concentrações séricas de colesterol total HDL-c, LDL-c, triglicérides, apo B, proteínas totais e albumina nos RN do sexo feminino e masculino. Foi verificado que não houve diferença entre as variáveis pesquisadas.

Tabela 9 - Colesterol total HDL-c, LDL-c, triglicérides, apo B, proteínas totais e albumina dos RN do sexo femininos (n=66) e no sexo masculino (n=64)\*.

	Feminino	Masculino	P
Colesterol total (mg/dL)	66±28	70±28	p>0,05
HDL-c (mg/dL)	22±12	23±11	p>0,05
LDL-c (mg/dL)	37±20	38±20	p>0,05
Triglicérides (mg/dL) ;	39±30	43±26	p>0,05
Apo B (mg/dL)	29±7,6	32±13,4	p>0,05
Proteínas totais (mg/dL)	7±1,78	7±1,78	p>0,05
Albumina (mg/dL)	3,8±0,67	3,85±0,7	p>0,05

\*Média± DP

#### 4.6. Perfil lipídico, apo B, peso e idade gestacional de RN de mães diabéticas

Dos 130 RN pesquisados, 12 tinham mães (9%) diabéticas. A tabela 10 mostra os dados de idade gestacional, peso, perfil lipídico e apo B desses RN de mães diabéticas comparados com os RN de mães não-diabéticas. Houve diferença entre os dois grupos apenas no que concerne ao peso de nascimento, que como esperado foi maior nos RN de mães diabéticas (p<0,05). Não houve diferença entre os dois grupos nos valores de colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicérides e apo B, nem tampouco na idade gestacional.



Tabela 10 - Perfil lipídico, apo B, peso e idade gestacional em RN de mães diabéticas\*

RN (n=12)	Concentração
Colesterol total (mg/dL)	64 ± 26
HDL-c (mg/dL)	21 ± 15
LDL-c (mg/dL)	34 ± 14
Triglicéridos (mg/dL)	47 ± 17
Apo B (mg/dL)	29 ± 7
Idade gestacional (semanas)	37 ± 2
Peso (gramas)	3322 ± 664

\*Média ± DP

#### 4.7. Perfil lipídico, apo B peso e idade gestacional de RN de mães com hipertensão arterial

Dos 130 RN pesquisados, 28 (22%) tinham mães com hipertensão arterial. A tabela 11 mostra os dados de idade gestacional, peso, perfil lipídico e apo B sérica, desses RN de mães com hipertensão arterial comparados, com RN de mães normotensas. Não houve diferença entre os dois grupos nos valores de colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicérides e apo B, nem tampouco na idade gestacional e no peso ( $p > 0,05$ ).

Tabela 11 - Perfil lipídico, apo B, peso e idade gestacional dos RN de mães com hipertensão arterial\*.

RN (n=28)	Concentração
Colesterol (mg/dL)	76 ± 41
HDL-c (mg/dL)	25 ± 12
LDL-c (mg/dL)	44 ± 31
Triglicerídeos (mg/dL)	38 ± 17
Apo B (mg/dL)	31 ± 13,5
Idade gestacional (semanas)	36 ± 3
Peso (gramas)	2352 ± 668

\*Média ± DP

#### 4.8. Perfil lipídico, apo B, peso e idade gestacional de RN de mães da raça negra

Dos 130 RN estudados, 12 (9%) tinham mães da raça negra. A tabela 12 mostra os dados de idade gestacional, peso, perfil lipídico e apo B sérica desses RN de mães de raça negra, comparados com RN de mães da raça branca. Não houve diferença entre os dois grupos nos valores de colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicérides e apo B, nem tampouco na idade gestacional e peso ( $p > 0,05$ ).

Tabela 12 - Perfil lipídico, apo B, peso e idade gestacional dos RN de mães da raça negra\*

RN (n=12)	Concentração
Colesterol (mg/dL)	85 ± 38
HDL-c (mg/dL)	28 ± 17
LDL-c (mg/dL)	49 ± 24
Triglicerídeos (mg/dL)	36 ± 17
Apo B(mg/dL)	36 ± 17
Idade gestacional (semanas)	36 ± 2
Peso (gramas)	2494 ± 646

\*Média± DP

#### 4.9. Análises de correlação

##### 4.9.1 Parâmetros bioquímicos plasmáticos, idade gestacional e peso nos RN

Os dados de bioquímica plasmática obtidos do sangue de cordão umbilical foram correlacionados com o peso e a idade gestacional dos RN. Conforme o exposto na Tabela 13, foi encontrada correlação negativa entre o peso de nascimento, de um lado, e, de outro os valores de colesterol total ( $r=-0,407$ ,  $p=0,001$ ), LDL-c ( $r=-0,439$ ,  $p<0,001$ ), HDL-c ( $r=-0,174$ ,  $p=0,048$ ) e apo B ( $r=-0,143$ ,  $p=0,104$ ). As duas últimas correlações (peso e HDL-c e apo B) são consideradas de fraco poder explicativo. Foram observadas correlação positiva entre idade gestacional e albumina, e correlação positiva com baixo poder explicativo entre idade gestacional e proteínas totais (Tabela 13). Na análise multivariada, foi verificada a interação entre idade gestacional e colesterol total ( $p<0,001$ ), idade gestacional e HDL-c ( $p<0,001$ ), idade gestacional e LDL-c ( $p<0,002$ ) idade gestacional e albumina ( $p<0,032$ ), sendo que a variável apo B ( $p<0,055$ ) demonstrou tendência para o mesmo comportamento, para o nível de confiança estabelecido. Na análise de correlação entre colesterol total e LDL-c, colesterol total e HDL-c, observamos correlação positiva com bom poder explicativo, estes resultados são concordantes

com a literatura. Um achado importante, porém, com baixo poder explicativo, foi a correlação negativa entre triglicérides e HDL-c (Tabela 14).

Tabela 13 – Coeficiente de correlação dos valores de peso e idade gestacional, as concentrações de colesterol total HDL-c, LDL-c, triglicérides, apo B, proteínas totais e albumina nos RN (em valores de r;  $p$  entre parêntesis).

<b>N=130</b>	<b>Colesterol total</b>	<b>HDL-c</b>	<b>LDL-c</b>	<b>Triglicérides</b>	<b>ApoB</b>	<b>Proteínas totais</b>	<b>Albumina</b>
<b>Peso</b>	-0,407 (0,001)	-0,174 (0,048)	-0,439 (0,001)	-0,05 (0,576)	-0,240 (0,006)	0,143 (0,104)	0,188 (0,033)
<b>Idade gestacional</b>	-0,310 (0,001)	-0,193 (0,027)	-0,340 (0,001)	-0,008 (0,924)	-0,244 (0,005)	0,253 (0,003)	0,310 (0,001)

Tabela 14 – Coeficiente de correlação das concentrações de colesterol total HDL-c, LDL-c, triglicérides, apo B, proteínas totais e albumina dos RN (n=130). (em valores de r;  $p$  entre parêntesis).

	<b>Colesterol total</b>	<b>HDL-c</b>	<b>LDL-c</b>	<b>Triglicérides</b>	<b>ApoB</b>	<b>Proteínas totais</b>
<b>HDL-c</b>	0,670 (0,001)					
<b>LDL-c</b>	0,923 (0,001)	0,449 (0,001)				
<b>Triglicérides</b>	0,161 (0,068)	-0,234 (0,007)	-0,019 (0,624)			
<b>ApoB</b>	0,58 (0,001)	0,173 (0,048)	0,651 (0,001)	0,234 (0,007)		
<b>Proteínas totais</b>	-0,046 (0,601)	-0,044 (0,6)	0,002 (0,98)	0,022 (0,8)	-0,020 (0,8)	
<b>Albumina</b>	0,038 (0,6)	-0,009 (0,92)	0,065 (0,46)	0,137 (0,119)	-0,016 (0,7)	0,820 (0,001)

#### 4.9.2 Parâmetros bioquímicos plasmáticos nos RN do sexo feminino e RN do sexo masculino.

Os dados de peso, idade gestacional, as concentrações séricas de colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicérides, apo B, proteínas totais, albumina foram correlacionadas nos RN do sexo feminino e nos RN do sexo masculino separadamente. Conforme o exposto nas Tabelas 15 e 16, foi encontrada, em ambos os sexos, correlação negativa entre o peso de nascimento e idade gestacional de um lado, e, de outro os valores de colesterol total ( $r=-0,234$ ,  $p=0,059$  feminino,  $r=-0,358$ ,  $p=0,04$  masculino), HDL-c ( $r=-0,043$ ,  $p=0,734$  feminino,  $r=-0,298$ ,  $p=0,017$  masculino), LDL-c ( $r=-0,259$ ,  $p<0,036$  feminino,  $r=-0,399$ ,  $p<0,001$  masculino) e apo B ( $r=-0,118$ ,  $p=0,345$  feminino,  $r=-0,313$   $p=0,004$  masculino). As correlações entre peso e idade gestacional com colesterol total, HDL-c, LDL-c e apo B tiveram fraco poder explicativo. Foi encontrada correlação positiva entre idade gestacional e albumina ( $r=0,307$ ,  $p=0,007$  feminino,  $r=0,270$ ,  $p=0,007$  masculino) sendo esta correlação com baixo poder explicativo. Foi observada correlação positiva entre colesterol total e apo B ( $r=0,445$ ,  $p<0,001$  feminino,  $r=0,727$ ,  $p<0,001$ ) correlação é de moderado poder explicativo, também foi observada correlação positiva entre HDL-c e LDL-c ( $r=0,351$ ,  $p=0,004$  feminino,  $r=0,505$ ,  $p<0,001$  masculino) com moderado poder explicativo, LDL-c e apo B ( $r=0,525$   $p<0,001$  feminino,  $r=0,771$ ,  $p=0,001$  masculino) com moderado poder explicativo, albumina e proteínas totais, com forte poder explicativo, peso e proteínas totais, peso e albumina, com fraco poder explicativo, idade gestacional e albumina, idade gestacional e peso, com forte poder explicativo, peso e idade gestacional, idade gestacional e albumina com forte poder explicativo. Correlação negativa foi observada entre HDL-c e triglicérides um achado importante, porém, com baixo poder explicativo. As mesmas correlações foram observadas tanto no sexo feminino (Tabela 15), como no sexo masculino (Tabela 16).

Tabela 15 – Coeficiente de correlação dos dados de idade gestacional e peso, concentração sérica de colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicérides, apo B, proteínas totais e albumina no sexo feminino (em valores de  $r$ ;  $p$  entre parêntesis).

Sexo feminino (n = 66)								
	Colesterol total	HDL-c	LDL-c	Triglicérides	ApoB	Proteínas totais	Albumina	Peso
HDL-c	0,654 (0,001)							
LDL-c	0,872 (0,001)	0,351 (0,004)						
Triglicérides	0,069 (0,580)	-0,272 (0,027)	0,086 (0,493)					
ApoB	0,445 (0,001)	-0,093 (0,458)	0,525 (0,001)	0,014 (0,914)				
Proteínas totais	-0,111 (0,376)	-0,086 (0,490)	-0,001 (0,996)	-0,041 (0,746)	0,030 (0,809)			
Albumina	-0,105 (0,403)	-0,181 (0,145)	0,013 (0,919)	0,040 (0,741)	-0,038 (0,763)	0,854 (0,001)		
Peso	-0,234 (0,059)	-0,043 (0,734)	-0,259 (0,036)	-0,136 (0,276)	-0,118 (0,345)	0,348 (0,009)	0,318 (0,007)	
Idade gestacional	-0,319 (0,009)	-0,204 (0,019)	-0,283 (0,021)	-0,034 (0,789)	-0,169 (0,175)	-0,357 (0,009)	0,325 (0,007)	0,781 (0,001)

Tabela 16– Coeficiente de correlação dos dados de idade gestacional e peso, Concentração sérica de colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicérides, apo B, proteínas totais e albumina no sexo masculino (em valores de r; *p* entre parênteresis).

Sexo masculino (n = 64)								
	Cholesterol total	HDL-c	LDL-c	Triglicérides	Apo B	Proteínas totais	Albumina	Peso
HDL-c	0,680 (0,001)							
LDL-c	0,941 (0,001)	0,505 (0,001)						
Triglicéride	0,232 (0,065)	-0,233 (0,064)	0,204 (0,106)					
ApoB	0,727 (0,001)	0,248 (0,048)	0,771 (0,001)	0,426 (0,001)				
Proteínas totais	0,026 (0,836)	-0,017 (0,836)	0,014 (0,895)	0,114 (0,370)	-0,077 (0,748)			
Albumina	0,194 (0,124)	0,180 (0,154)	0,121 (0,314)	0,229 (0,069)	0,024 (0,899)	0,756 (0,001)		
Peso	-0,358 (0,004)	-0,298 (0,017)	-0,399 (0,001)	-0,033 (0,794)	-0,313 (0,004)	-0,063 (0,778)	0,103 (0,210)	
Idade gestacional	-0,305 (0,014)	-0,191 (0,130)	-0,401 (0,001)	0,013 (0,919)	-0,320 (0,004)	0,149 (0,120)	0,270 (0,062)	0,655 (0,001)

#### 4.9.3 Peso, idade gestacional e perfil lipídico dos RN

Os valores de peso, idade gestacional, concentração sérica do perfil lipídico, dos RN foram correlacionadas. Conforme exposto na Tabela 17, foi encontrada correlação positiva entre colesterol total de um lado e do outro lado HDL-c, LDL-c, entre LDL-c e HDL-c, correlação positiva entre idade gestacional e peso. Correlação negativa entre triglicérides e HDL-c, colesterol total e idade gestacional, colesterol total e peso, HDL-c e idade gestacional, HDL-c e peso, LDL-c e idade gestacional, LDL-c e peso.

Tabela 17 – Coeficiente de correlação dados de idade gestacional e peso, Concentração sérica de colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicérides em RN (n=211), (em valores de r;  $p$  entre parênteresis).

n=211	Colestero I total	HDL-c	LDL-c	Triglicérides	Idade gestacional
<b>HDL-c</b>	0,693 (0,001)				
<b>LDL-c</b>	0,902 (0,001)	0,46 (0,001)			
<b>Triglicérides</b>	0,161 (0,116)	-0,378 (0,042)	-0,016 (0,830)		
<b>Idade gestacional</b>	-0,273 (0,069)	-0,177 (0,1)	-0,283 (0,07)	0,084 (0,878)	
<b>Peso</b>	-0,266 (0,007)	-0,162 (0,12)	-0,282 (0,007)	-0,028 (0,901)	0,669 (0,001)

#### 4.9.4 Parâmetros bioquímicos plasmáticos Concentração de colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicérides e os valores de idade gestacional e peso nos RN prematuros e RN a termo

As concentrações do colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicérides, os valores de idade gestacional e peso dos RN prematuros e nos RN a termo foram correlacionados. Conforme exposto nas Tabelas 18 e 19 foi encontrada correlação positiva nos RN prematuros e nos RN a termo, entre colesterol total e HDL-c, colesterol total e LDL-c, entre LDL-c e HDL-c, LDL-c e idade gestacional, LDL-c e peso. Correlação negativa foi observado entre triglicérides e HDL-c, colesterol total e idade gestacional, colesterol total e peso, HDL-c e idade gestacional, HDL-c e peso, LDL-c e idade gestacional, LDL-c e peso (Tabela 18 e Tabela 19)



Tabela 18 - Os valores de idade gestacional, peso, concentração plasmática de colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicérides nos RN prematuro (n=75), (em valores de r;  $p$  entre parênteresis).

<b>N=75</b>	<b>colesterol total</b>	<b>HDL-c</b>	<b>LDL-c</b>	<b>Triglicérides</b>	<b>Peso</b>
<b>HDL-c</b>	0,734 (0,001)				
<b>LDL-c</b>	0,904 (0,001)	0,413 (0,001)			
<b>Triglicérides</b>	-0,085 (0,432)	-0,164 (0,13)	-0,111 (0,234)		
<b>Peso</b>	-0,133 (0,19)	-0,014 (0,834)	-0,312 (0,003)	-0,364 (0,003)	
<b>Idade gestacional</b>	-0,203 (0,007)	0,036 (0,789)	-0,283 (0,007)	-0,067 (,889)	0,680 (0,001)

Tabela 19 – Os valores de idade gestacional, peso, concentração de colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicérides nos RN a termo (n=136), (em valores de r;  $p$  entre parêntesis).

n=136	Colesterol total	HDL-c	LDL-c	Triglicérides	Peso
HDL-c	0,719 (0,001)				
LDL-c	0,851 (0,001)	0,434 (0,001)			
Triglicérides	0,129 (0,13)	-0,331 (0,001)	-0,051 (0,753)		
Peso	-0,051 (0,789)	-0,041 (0,758)	-0,038 (0,843)	-0,111 (0,13)	
Idade gestacional	0,108 (0,12)	0,081 (0,25)	0,136 (0,14)	-0,136 (0,19)	0,326 (0,001)

#### 4.9.5 Correlações entre o perfil lipídico dos RN e das mães.

A Tabela 20 mostra que não há correlação entre as concentrações plasmáticas de colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicérides dos RN e das mães.

Tabela 20 – Colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicérides dos RN (n=130) e das mães (n=80), (em valores de r; p entre parênteresis).

	<b>Colesterol total – mãe</b>	<b>HDL-c mãe</b>	<b>LDL-c mãe</b>	<b>Triglicérides Mãe</b>
<b>Colesterol total</b>	-0,068			
RN	(0,544)			
<b>HDL-c</b>		-0,103		
RN		(0,358)		
<b>LDL-c</b>			0,141	
RN			(0,21)	
<b>Triglicérides</b>				0,044
RN				((0,692)

#### 4.10. Conteúdo de colesterol em relação á apo B

Foi estimado o conteúdo de colesterol por partícula de LDL e VLDL. Isto foi feito subtraindo-se o HDL-c do colesterol total e dividindo-se o resultado pela massa de apo B. Na Tabela 21 verifica-se que esta relação é diferente nos RN prematuros e nos RN a termo.

Tabela 21 – Relação entre (colesterol total - HDL-c)/apo B\*

	<b>RN prematuro n=75</b>	<b>RN a Termo N=136</b>	<b>Total de RN n=211</b>
<b>Relação</b>	1,64±0,53**	1,40±,047	1,50±0,60

\*Média±DP

\*\*p<0,05 comparação entre RN prematuros e RN a termo.

## 5.0 DISCUSSÃO

Neste estudo as variáveis lipídicas de sangue de cordão umbilical foram analisadas visando compará-las com peso e idade gestacional, gênero, raça do RN e ocorrência de diabetes e hipertensão arterial nas mães. Comparou-se se a concentração de colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicérides dos RN e das mães, procurando-se verificar se alterações desfavoráveis no perfil lipídico materno têm impacto sobre o perfil lipídico dos RN. A média do colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicérides e apo B dos RN que participaram deste estudo se encontra dentro dos valores de normalidade descritos por outros autores (STROBLE *et al*, 1985; Ginsburg *et al*, 1980; RIFAI, 1995, RIFAI, 1988 e CASANUEVA *et al*, 1998).

O achado que julgamos mais fundamental neste trabalho foi o das concentrações séricas de colesterol, tanto o LDL-c quanto o HDL-c, nos RN prematuros serem maiores do que as encontradas nos RN a termo. Estes achados coincidem com os de PARKER *et al*, (1983), que encontraram diminuição progressiva do colesterol plasmáticos entre a 33ª e a 42ª semana. Os autores atribuem este declínio à maior demanda, neste período, de colesterol para síntese de hormônios esteróides, o que resulta em diminuição do colesterol plasmático.

Cada partícula de LDL ou VLDL possui apenas uma molécula de apo B. Portanto, a concentração de apo B é um índice que reflete o número de partículas dessas duas lipoproteínas presentes no plasma, principalmente a da fração LDL, onde há um número de partículas muito maior do que o de VLDL. Portanto, uma vez que o LDL-c foi maior em RN prematuros do que em RN a termo, o nosso achado de concentração de apo B mais elevada nos RN prematuros é perfeitamente coerente. Resultados semelhantes foram reportados por RADUNOVIC *et al*, (2000); LOUGHREY *et al*, (2000) e LANE *et al*,(1983). Esses autores observaram que as concentrações de lipoproteínas e apolipoproteínas são maiores em RN prematuros do que nos RN a termo, mas não são influenciadas pelo tipo de parto, normal ou cesareana.

PARKER *et al* (1983) observaram valores de colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicérides e apo B maiores nos RN tanto de mães diabéticas quanto de mães com hipertensão arterial e das de raça negra. Essas conclusões não foram sustentadas

por nossos resultados, onde essas diferenças entre os RN dos três grupos maternos - diabetes, hipertensão arterial e raça negra - não foram encontradas.

LANE *et al*; 1983, relatam em estudo, que ocorre deposição de lípidos até a quadragésima semana de gestação, devido ao rápido aumento de peso do RN. Peso e idade gestacional influenciam a concentração de colesterol no cordão umbilical, ocorre aumento em prematuros, ao contrário do triglicéride que diminui em prematuros. Observou-se também que a concentração de apo B está aumentada em RN prematuros.

Observou-se em nossa amostragem que não houve diferenças entre o sexo masculino e o feminino no que se refere às concentrações de colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicérides e apo B dos RN. Isto contraria os achados de McCONATHY *et al*; 1980 que observaram que a concentração de colesterol total do sexo masculino era maior que a do sexo feminino. RIFAI *et al*; 2000 observaram que as concentrações de triglicérides são menores em RN de sexo feminino mas não encontraram diferenças estatisticamente significantes entre os sexos no tocante ao colesterol e suas frações e à apo B.

Podemos referir também que a dieta materna pode influenciar nos níveis de lipoproteínas e apolipoproteínas dos RN (POCOVI *et al*; 1983). No entanto, no presente trabalho não foi possível investigar o recordatório alimentar das mães. ISCAN *et al*; 1997, relatam que mães tabagistas podem ter filhos com a concentração de HDL-c e apo A-I menor, mas este fator não foi controlado no nosso estudo.

Colesterol total, LDL-c e triglicérides sofrem mudanças drásticas logo nos primeiros dias de vida (STROBLE *et al*; 1985). Suas concentrações vão aumentando progressivamente até por volta do segundo ano de vida (BERENSON *et al*; 1979). A partir daí permanecem estáveis até à puberdade (STROBLE *et al*; 1985). SRINIVASAN *et al*, 1986 relatam que durante a fase de puberdade começam a aparecer as diferenças entre os gêneros, em decorrência dos efeitos dos hormônios sexuais.

No que se refere ao perfil lipídico das mães, as médias de concentração do colesterol total (208mg/dL), LDL-c (122mg/dL) e triglicérides (176mg/dL) estavam ligeiramente acima do recomendável pelas III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de prevenção da Aterosclerose (SOCIEDADE BRASILEIRA

DE CARDIOLOGIA,2001). A concentração de HDL-c, de 51 mg/dl está dentro do recomendável pelos consensos citados acima.

O fato de não ter havido correlação entre os lípides plasmáticos do RN e os das mães corrobora os achados de JUAREZ *et al*,(1999) que também não encontraram essa correlação.

De acordo com RIFAI *et al*, 1988 e 1992 os valores médios para RN de colesterol total, triglicérides e Apo B são 66mg/dl, 36mg/dl e 33mg/dl respectivamente. Esses valores estão bastante próximos aos valores médios encontrados na população avaliado pelo presente estudo. Segundo STROBLE *et al*, 1985 e GINSBURG *et al*, 1980, a média de LDL-C e HDL-C é de 30mg/dl e 35mg/dl respectivamente. Os RN descritos aqui apresentaram média de LDL-c 34mg/dL e HDL-c de 20mg/dL. Portanto, os valores de HDL-c da amostragem que estudamos parece um tanto discrepante com os reportados por aqueles autores.

## 6.0. CONCLUSÕES

- As concentrações de colesterol total, HDL-c, LDL-c e apo B nos RN prematuros são maiores do que nos RN a termo.

- Não foram observadas diferenças na concentração de colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicérides e apo B, entre os sexos dos RN

- Não houve diferença entre os RN de mães de raça negra ou caucasiana, de mães com ou sem diabetes e hipertensas ou normotensas no que concerne aos lípidos plasmáticos.

- Não houve correlação entre os valores medidos nas mães com os medidos nos RN de colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicérides.

## 7.0 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

AL D.M. M, HOUWELINGEN A. C. VAN, HORNSTRA G. Long-Chain polyunsaturated fatty acids, pregnancy, and pregnancy outcome. **American Journal Clinical Nutrition**. v. 71, p. 285S-291S, 2000.

AUESTAD N.; INNIS S. M.: Dietary N-3 fatty acid restriction during gestation in rats: neuronal cell body and growth-cone fatty acids. **American Journal Clinical Nutrition**. v. 71 p.312S-314S, 2000.

BARKER D. J. P.; MARTYN, C. N.; OSMOND C.; HALES C. N.; FALL C. H. D.: Growth in Utero and Serum cholesterol Concentrations in Adult Life. **BMJ British Medical Journal** Volume 307(6918) 11 december 1993.

BERENSON G. S., SRINIVASAN S. R., FRERICHS R. R., WEBBER L. S.: Serum high density lipoprotein and its relationship to cardiovascular disease risk factor variables in children – the Bogaiusa heart study. **Lipids**, v. 14(1), p. 91-98, 1979.

BRESLOW J. L.: Familial disorders of high-density lipoprotein metabolism. **The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases**. 7<sup>th</sup> ed. Vol II. New York, McGraw-Hill, p. 2032-2052, 1995.

BROWN M. S.; KOVANEM P.T.; GOLDSTEIN J.L.: Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors. **Science**, v.212, p.628-35, 1981.

BROWN M. S.; GOLDSTEIN J.L.: A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. **Science**, v. 232, p. 34-47, 1986

BROWN, W.V. Atherosclerosis: risk factors and treatment, In: Braunwald E, ed. **Essential Atlas of Heart Diseases**. Philadelphia: Current Medicine. v.1, p.1-38, 1997.



BRUNZELL J. D.: Familial lipoprotein lipase deficiency and other causes of the chylomicronemia syndrome. *In* SCRIVER C. R., BEAUNDET A. L., SLY W. S., VALLE D.: Eds. **The metabolic and molecular bases of inherited diseases**. 7<sup>th</sup> ed., v II. New York, McGraw-Hill, p 1913-1032, 1995.

CARLSON S. E. RHODES PG, FERGUSON M. G. Docosahexanoic acid status of preterm infants at birth and following feeding with human milk or formula. **American Journal Clinical Nutrition** v. 44, p. 798-804, 1986.

CARLSON S. E. Very long chain fatty acids in the developing of retina and brain. *In* Polin RA, Fox ww. Eds. **Fetal and neonatal physiology**. Philadelphia: WB Saunders, p.341-6, 1992

CARLSON S. E.: Behavioral methods used in the study of long-chain polyunsaturated fatty acid nutrition in primate infants. **American Journal Clinical Nutrition**. v.71 (suppl), p. 268S-74S, 2000.

CASANUEVA V., CID X., CHIANG M. T. MOLINA M., FERRADA M. C., PEREZ R., CASANUEVA P. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins in normal newborn. **Revista Medica Chilena**, v. 126: p. 1073-8.

CHEN C. H., ALBERS J. J., Activation of lecitin:cholesterol acyltransferase by apolipoproteins E-2, E-3, and A-IV isolated from human plasma. **Biochemistry, Biophysic Acta**, v 836, p 279-285, 1985.

CLANDINIM M. T., CHAPPEL J. E., VAN AERDE J. E. E. Requirements of newborn infants for long chain PUFA. **Acta Paediatric Scand** 351:S63-S71, 1989.

CLANDININ M. T. *et al.* Extrauterine fatty acid accretion in infant brain. **Early Human Development** v. 5: p. 1-6, 1980.

CRAWFORD M. A.: Placental delivery of arachidonic and docosahexaenoic acids: implications for the lipid nutrition of preterm infants. **American Journal Clinical Nutrition**, v. 71 (suppl) p. 275S-84S, 2000

DOBBING J.: Undernutrition and the developing brain: the use of animal models to elucidate the human problem. In Paoletti R, Davidson NA (ed): **Chemistry and Brain Development**, New York, Plenum press, 1971

DURRINGTON P. N.: Lipoprotein(a). **Baillieres Clinical Endocrinology Metabolism**, v. 9, p. 773-795, 1995.

DUTTA-ROY, ASIN K.: Transport Mechanisms for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta. **American Journal Clinical Nutrition**, v. 71(suppl), p. 315S-322S, 2000.

ECKEL R. H.: Lipoprotein lipase: A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. **New England Journal Medicine**, v.320, p. 1060- 68, 1989.

ELIAS S. L.; INNIS S. M.: Infant plasma trans, n-6, and n-3 fatty acids and conjugated linoleic acids are related to maternal plasma fatty acids, length of gestation, and birth weight and length. **American Journal Clinical Nutrition**, v; 73, p 807-814, 2001.

ERKELENS, D. W.: Apolipoproteins in lipid transport, an impressionist view. **Postgrad. Medicine Journal**, v. 65, p 275- 81, 1989.

FEHLING I. H. Lipid content of human fetus. **Archives Gynaecology**, v. 11: p. 523-527, 1977

---

FELDMAN M., VAN AERDE J. E. E. CLANDININ M. T. Lipid accretion in the fetus and newborn. In: Polim RA, Fox WW (eds.). **Fetal and neonatal physiology**. Philadelphia: WB Saunders, p. 299-314, 1992

FRIEDEWALD W. T.; LEVY R. I.; FREDRICKSON D. S.: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use the preparative ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, v. 18, p. 499-502, 1972

GINSBURG B. E., ZETTERSTROM R. Serum cholesterol concentration in early infancy. **Acta Paediatrics Scandinavia**, v. 69: p. 581-585, 1980.

GORDON B.; AVERY: **Neonatologia 2ª Edição** Editora Médica e científica LTDA, Rio de Janeiro 1984.

GORDON D. J.; RIFKIND B. M.: High-density lipoprotein – the clinical implications of recent studies. **New England Journal Medicine**, v. 321, p. 1311-16, 1989.

GOTTO A. M. ; POWNALL H. J. HAVEL R. J. Introduction to the plasma lipoproteins. **Method. Enzymology**, v. 128, p. 3-41, 1986

HAVEL R. J.: The formation of LDL: mechanisms and regulation. **Journal Lipids Research**, v. 25 p. 1570-76, 1984

HAVEL R. J.; HAMILTON R. L.: Hepatocytic lipoprotein receptors and intracellular lipoprotein catabolism. **Hepatology**, v. 8 p.1689-1704, 1988.

HOLMAN R. T.; JOHNSON S. B.; OGBURN P. L.: Deficiency of essential fatty acids and membrane fluid it during pregnancy and lactation. **Proc Natl Academy Science USA**, 1991.

HORNSTRA G. Essential fatty acids in mothers and their neonates. **American Journal of Clinical Nutrition**, Vol.71, v. 5; p. 1262S-1269S, May 2000.

ISCAN A., YIGITOGU M. R., ECE A., ARI Z., AKYILDIS M.: The effect of cigarette smoking during pregnancy on cord blood lipid, lipoprotein and apolipoprotein levels. **Jpn Heart Journal**. V. 38(4), p 497-502, 1997

JENSEN C. L., MAUDE M, ANDERSON R. E., HEIRD W C. Effect of docosahexaenoic acid supplementation of lactating women on the fatty acid composition of breast milk lipids and maternal and infant plasma phospholipids. **American Journal Clinical Nutrition**, v.71, p. 292S-299S, 2000.

JUAREZ I. E., RIVERA-SILVA G., MEJIA-ARANGURE J. M., MERCADO-ARELLANO J. A., DIAS-BENSUSSEN S. Lipid profile in healthy newborn infants and its correlation with maternal lipid levels. **Salud Publica Mexico**, V. 41(5), p. 405-409, 1999.

KESANIEMI Y. A.; WITZTUM J. L.; STEINBRECHER U. P.: Receptor-mediated catabolism of low density lipoprotein in man. **Journal Clinical Investigaton**, v. 71, p. 950-959, 1983.

KODAMA T.; FREEMAN M.; ROHRER L.; ZABRECKY J.; MATSUDAIRA P.; KRIEGER M.: Type I macrophage scavenger receptor contains  $\alpha$ -helical and collagen-like coiled coils. **Nature**, v. 343, p. 531-535, 1990.

LANE D.M., McCONATHY W. J.: Factor affecting the lipid and apolipoprotein levels of cord sera. **Peditrics Research**, v 17, p 83-91, 1983.

LOUGHREY C.M.; RIMM E.; HEISS G.; RIFAI N.: Race and gender differences in cord blood lipoproteins. **Atherosclerosis**, v. 148, p. 57-65, 2000

LOSCALZO J.: Lipoprotein (a) – A unique risk factor for atherothrombotic disease. **Arteriosclerosis**, v. 10 p. 672-679, 1990.

MAHLEY R. W., INNERARITY T. L., RALL S.C.: Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. **Journal Lipids Research**, 25: 1277-1294, 1984.

MAKRIDES M, GIBSON R. A. Long-chain polyunsaturated fatty acid requirements during pregnancy and lactation. **American Journal Clinical Nutrition**. v.71, p. 307S-311S, 2000.

McCONATHY J. W.; LANE J. D.: Studies on the apolipoproteins and lipoproteins of cord serum. **Pediatrics Research**, v. 14, p. 757-761, 1980.

McNAMARA J. R., CAMPOS H. ORDOVAS J. M., PETERSON J., WILSON P. W., SCHAEFER E. J.: Effect of gender, age, and lipid status on low density lipoprotein subfraction distribution. Results from the Framingham Offspring Study. **Arteriosclerosis**, v. 7(5), p. 483-490, 1987.

MERZOUK H., BOUCHENAK M., LOUKIDI B., MADANI S., PROST J., BELLEVILLE J.: Fetal macrosomia related to maternal poorly controlled type 1 diabetes strongly impairs serum lipoprotein concentration and composition. **Journal of Clinical Pathology**, v. 53(12) p. 917-923, 2000.

NOBLE R. P.: Electrophoretic separation of plasma lipoprotein in agarose gel. **Journal Lipids Research**, 9:693-700, 1968

PARKER C. R.; CARR Jr. B. R.; SIMPSON E. R.; MACDONALD P. C.: Decline in the concentration of low-density lipoprotein-cholesterol in human fetal plasma near term. **Metabolism**, v. 32, n. 9, p. 919-923, 1983.

PARKER C. R., ATKINSON M.W., OWEN J., ANDREWS W. W.: Dynamics of the fetal adrenal, cholesterol, and apolipoprotein B responses to antenatal betamethasone therapy. **American Journal of obstetrics and gynecology**, v. 174(2), p. 562-565, 1996

PARTHARATHY S., PRINTZ D. J., BOYD D., JOY L., STEINBERG D.: Macrophage oxidation of low density lipoprotein generates a modified form recognized by the scavenger receptor. **Arteriosclerosis**, v. 6, p. 505-510, 1986.

POCOVI m., ORDOVAS J. M., GRANDE F.: Lecithin: cholesterol acyl-transferase, lipids and lipoproteins in maternal and umbilical cord plasma. **Artery**, v 11(4), p 264-272, 1983.

RADUNOVIC N.; KUCZYNSKI E.; ROSEN T.; DUKANAC J.; PETROVIC S.; LOCKWOOD C. J.: Plasma apolipoprotein A-I and B concentrations in Growth-retarded fetuses: A link between low birth weight and adult atherosclerosis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v. 85, n. 1, p 85 – 89, 2000

RAMOS J. L. A. Avaliação de crescimento intra-uterino por medidas antropométricas do recém-nascido. São Paulo, 1983 180 p. Tese (doutorado) Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo

RASK-NISSILA L.; JOKIMEN E.; VIIKARI J.; TAMMI A.; RONNEMAA T.; MARNIEMI J.; SALO P.; ROUTI T.; HELENIUS H.; VALIMAKI I.; SIMELL O.: Impact of Dietary Intervention, Sex, and apolipoprotein E Phenotype on Tracking of Serum lipids and Apolipoproteins in 1-to 5-Year-Old Children The Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project (STRIP). **Arteriosclerosis Thrombosis Vascula Biology**. v. 28 p. 28-35, 2001.

RIFAI N.: Lipoproteins and apolipoproteins: Composition, metabolism, and association with coronary heart disease. **Archives Pathology Labor. Medicine**, v. 110, p, 694-701, 1986.

RIFAI N., HEISS G. Gender and race differences in cord blood lipoprotein . **Circulation**, v. 78 (suppl II) p. 481, 1988.

RIFAI N., HEISS G. DOESTCH K. Cord blood Lp(a) at birth, in blacks and whites. **Atherosclerosis**, v. 92; p. 123-129, 1992

ROSNER B. **Fundamentals of biostatistics** 5<sup>th</sup> edition, Pacific grove: Duxbury Thonsom Learning USA, 2000.

SRINIVASAN S. R., SUNDARAM G. S., WILLIAMSON G.D., WEBBER L. S., BERENSON G. S.: Serum lipoproteins and endogenous sex hormones in early life: observation in children with different lipoprotein profiles profiles. **Metabolism**, v.34(9) p 861-867, 1985.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001.

SOSENKO I. L. Do polyunsaturated acids protect against oxidant-induced lung damage? **Journal Nutrition**, v. 124 p. 1652-1656, 1995.

STEINBERG D., PARTHASARATHY S., CAREW T. E., KHOO J. C., WITZTUM J. L. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. **New England Journal Medicine**, v. 320 p. 915-924, 1989.

STROBLE W. A., WIDHALM K. The natural history of serum and lipoproteins during childhood, in IDHALM K., NAITO H.K. (eds): **Detection and treatment of lipid and lipoprotein disorders of childhood**. New York, Alan Liss 1985, p101-121.

TALL A. R. ; SMALL D. M.: Plasma high - density lipoproteins. **New England Journal Medicine**, v. 299, p. 1123-36, 1978.

UAUY R., BIRCH E., BIRCH D., PEIRANO P. Visual and brain function measurements in studies of n-3 fatty acid requirements of infants. **Journal Pediatric** v. 120: p. 768S-807S, 1992.

UAUY R., MENA P. Papel nutricional dos ácidos graxos ômega-3 durante o período perinatal. **Clinical perinatology**, v. 22, p.159-178, 1995.

UBEROS-FERNADEZ, J.; MUNHOZ-HOYOS, A.; MOLINA-CARBALLO, A.; PUERTAS-PRIETO, A.; VALENZUELA-RUIZ, A.; RUIZ-COSANO, C.; MOLINA-FONT, J. A.: Lipoproteins in pregnant women before and during delivery: influence on neonatal haematology. **Journal of Clinical Pathology** v. 49(2) February 1996.

VUORIO A. F.; TURTOLA H.; KONTULA K.: Neonatal Diagnosis of familial Hypercholesterolemia in Newborns Born to a Parent With a Molecularly Defined Heterozygous Familial Hypercholesterolemia.. **American Heart Association, Inc.**v. 17(11) November 1997.

YOUNG S. G.: Recent progress in understanding apolipoprotein B. **Circulation**, v. 82 p. 1574-94, 1990.



## **Anexo I**

### **TERMO DE CONSETIMENTO ESCLARECIDO**

**PROJETO DE PESQUISA: CONCENTRAÇÃO DE LÍPIDES E APOLIPOPROTEÍNA B NO SORO DE CORDÃO UMBILICAL DE RECÉM NASCIDOS.**

#### **I. Justificativa e Objetivo**

Estudos recentes têm descrito várias atividades relacionadas com concentração de lípides no sangue de recém-nascidos, como por exemplo, o desenvolvimento do tecido nervoso, desenvolvimento da retina (olho) e fabricação de vários hormônios. Durante a gravidez a mãe deve ter uma alimentação saudável para poder passar os nutrientes de maneira adequada para o feto.

A proposta deste trabalho é realizar exames laboratoriais para determinar as concentrações de colesterol total e frações, triglicérides nos recém-nascidos e nas mães e apolipoproteína B (apo B), proteínas totais e albumina no recém-nascido. Através dos resultados obtidos, poder-se-á avaliar se os valores estão dentro dos de referência para estes lípides em recém nascidos e se há correlação destas concentrações com as das mãe.

#### **II. Procedimentos a serem utilizados**

As pacientes participarão deste projeto durante o tempo de permanência no hospital, desde que a obtenção do material biológico não ocasione alteração na rotina de exames e/ou procedimentos envolvidos. Serão coletadas amostras de sangue das mães e dos recém-nascidos . No momento do atendimento inicial ou do internamento, será coletada uma amostra inicial de 4 ml de sangue da mãe e uma amostra de 6 ml de sangue do recém nascido a partir do cordão umbilical. Este procedimento será sempre

realizado por pessoal capacitado para tal, incluindo funcionários do serviço de coleta, de enfermagem, médicos ou bioquímicos ligados a este projeto. A coleta da amostra da mãe deverá ocorrer em jejum após o parto, sempre que isso for possível e desde que não interfira com os procedimentos médicos ou traga qualquer tipo de prejuízo para a mãe. A coleta do cordão umbilical do recém-nascido deverá ser logo após o parto. Estas amostras deverão ser obtidas, sempre que possível, juntamente com os demais exames laboratoriais solicitados rotineiramente.

Depois de concluída a fase de coleta, os testes laboratoriais serão realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário Regional Norte do Paraná (HURNP), no setor de Bioquímica, as dosagens de apo B, proteínas totais e albumina serão realizadas posteriormente, ficando o material armazenado em freezer a  $-80^{\circ}$ . O restante do material biológico colhido ficará armazenada no Laboratório de Análises Clínicas do HURNP para alguma análise confirmatória que se fizer necessária. Demais informações produzidas por exames laboratoriais solicitados rotineiramente para os pacientes estudados poderão ser utilizados para as conclusões finais deste trabalho.

### **III. Desconforto e riscos**

Os procedimentos, assim como os materiais de coleta, não oferecem nenhum risco de contaminação aos pacientes, uma vez que todo material utilizado é estéril e de uso único. Após a coleta alguns pacientes podem vir a apresentar hematomas, flebite ( inflamação ) ou dor no local da punção. De maneira menos comum, podem ocorrer tonturas ou desmaios durante o procedimento. Tais imprevistos serão prontamente atendidos pelo pessoal responsável pela coleta e não representam risco para o paciente.

### **IV - Riscos e Benefícios**

A pesquisa a ser realizada envolverá a coleta de sangue de um grupo de mães e de seus filhos recém nascidos. Todos os procedimentos adotados serão acompanhados por profissionais devidamente habilitados para a realização de coleta sanguínea sob a orientação da pesquisadora Sirlei Luiza Zanluchi Donegá,

farmacêutica-bioquímica, professora auxiliar do Departamento de Patologia Aplicada, Legislação e Deontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina . A coleta de sangue das pacientes e de seus filhos, bem como a sua análise, estarão de acordo com a portaria N° 721/GM, de 09.08.89, que define as Normas Técnicas destinadas a disciplinar a coleta, o processamento e a transfusão de sangue total, componentes e derivados em todo o território nacional. portanto, a coleta desse material biológico acarretará risco mínimo para pacientes e para a equipe envolvida neste projeto.

Como benefício proporcionado por este estudo espera-se poder determinar a concentração de lípides, apo B, proteínas totais e albumina plasmáticos em recém-nascidos.

#### **V. Confiabilidade**

A participação neste estudo é voluntária, tendo a paciente liberdade para recusar ou retirar seu consentimento para fazer parte do mesmo no momento que desejar, sem que haja prejuízo ao seu atendimento.

Não ocorrerá qualquer tipo de custo adicional com os exames ou procedimentos de coleta relacionados com o projeto.

Os pacientes que participarem do projeto, em hipótese alguma terão sua identidade divulgada para outras pessoas que não façam parte da pesquisa. Também serão mantidas em sigilo todas as informações obtidas e que estejam relacionadas com a privacidade dos pacientes.

#### **VI. Acesso às informações**

Os pesquisadores e a Comissão de Ética que aprovou este estudo, comprometem-se a fornecer todas as informações que venham a obter durante a pesquisa.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO: CONCENTRAÇÃO DE LÍPIDES E APOLIPOPROTEÍNA B NO SORO DE CORDÃO UMBILICAL DE RECÉM NASCIDOS.

Responsável pelo projeto: Sirlei Luiza Zanluchi Donegá

Eu, \_\_\_\_\_ RG \_\_\_\_\_, internada, no setor de maternidade do Hospital Universitário Regional Norte do Paraná, declaro que em \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ concordei em participar como grupo de estudo do projeto acima nomeado.

O responsável pelo projeto explicou-me o seguinte:

1. O estudo implica em colher amostras de sangue da mãe e do cordão umbilical do recém nascido para análises bioquímicas. Este sangue do cordão rotineiramente é colhido para tipagem sangüínea e o restante é inutilizado.
2. Resultados de exames laboratoriais e outros exames complementares realizados rotineiramente poderão ser utilizados no estudo.
3. A minha participação neste estudo é voluntária, tendo a liberdade para recusar ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que haja nenhum prejuízo ao meu atendimento.
4. O sigilo da minha participação, assim como todas as informações obtidas serão preservadas.

Londrina, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Paciente

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Responsável