



OBJN  
Online Brazilian Journal of Nursing

ENGLISH

Federal Fluminense University

AURORA DE AFONSO COSTA  
NURSING SCHOOL



uff  
Original Articles



## Biomarcadores de estrés en recién nacidos pre términos expuestos al baño: estudio piloto

Patrícia de Freitas<sup>1</sup>, Amélia Fumiko Kimura<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Universidade de São Paulo*

### Resumen

**Introducción:** la higienización corporal del recién nacido pretérmino, a pesar de ser una práctica recomendada y habitual, requiere cautela y seguridad porque causa desorganización en el sistema autónomo y desequilibrio de homeostasis. **Objetivo:** evaluar la variación de la frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno y los niveles de cortisol salivar, de los recién nacidos pretérminos sometidos al baño de inmersión convencional y envuelto en una sábana. **Método:** ensayo clínico aleatorizado, cruzado, piloto, con 15 recién nacidos pretérminos, clínicamente estables. **Resultados:** las medias de frecuencia cardíaca y la saturación de oxígeno después del baño de inmersión convencional y envuelto en una sábana no presentaron diferencias clínicas y estadísticas significantes. Se verificó el aumento de la concentración de cortisol salivar al compararse los valores antes y después del baño en dos técnicas de baño. **Conclusión:** no hubo diferencias significativas en los biomarcadores de estrés al compararse las dos técnicas de baño.

**Descriptor:** Biomarcadores; Recien Nacido Prematuro; Frecuencia Cardíaca; Oxigenación; Cuidados de la Piel; Enfermería Neonatal.

## INTRODUCCIÓN

Con el advenimiento de las Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), la sobrevivencia de los recién nacidos pretérminos (RNPT) mejoró drásticamente, las tasas de mortalidad neonatal cayeron y la morbilidad por disturbios del desarrollo representa un nuevo desafío de la salud pública<sup>(1)</sup>.

Sin embargo, la internación en la UTIN representa inúmeros estímulos estresantes que pueden impactar negativamente el crecimiento y el desarrollo de los pretérminos. Como parte inherente de los cuidados médicos, el recién nacido (RN) es expuesto no solo a los procedimientos terapéuticos invasivos, sino que también pasa por frecuentes manipulaciones de procedimientos diarios, como el cambio de pañales, la higienización, cambio de decúbito y pesaje<sup>(2)</sup>. Minimizar el exceso de estímulos para reducir su impacto es uno de los principios básicos de la asistencia dirigido al desarrollo, y que implica planificar racionalmente el cuidado del RNPT y asegurar prácticas más seguras basadas en evidencias científicas.

Con intervenciones que envuelven manipulaciones, los RNPT responden con reacciones de estrés, como aumento de la frecuencia cardíaca (FC), desaturación y alteraciones en la piel y en el score de dolor<sup>(3,5)</sup>. El organismo del RN expuesto a la manipulación responde con aumento del dispendio de energía y este se asocia con la caída de la saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>)<sup>(6)</sup>.

La respuesta del organismo al estrés controlada por el sistema nervioso autónomo y la respuesta a los estímulos ambientales son inmaduras en los RNPT y cualquier intervención y hasta el propio ambiente de la UTIN constituyen agentes estresantes. Por lo que es necesario analizar la adecuación de las intervenciones con el fin de no sobrecargar y perjudicar la homeostasis orgánica, con riesgo de agravar la condición

clínica del niño y así prolongar el período de internación<sup>(7)</sup>.

Variaciones en la frecuencia cardíaca (FC), caída de la saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>) y el aumento de la concentración del cortisol salivar (CS)<sup>(8)</sup> indican estrés por sobrecarga de estímulos. Si el estímulo estresante no se interrumpe, pueden ocurrir bradicardia y la caída de la SpO<sub>2</sub>, agravando aún más las condiciones clínicas.

Uno de los procedimientos rutineros de enfermería en el ambiente de las UTIN que proporciona múltiples estímulos sensoriales es la higienización corporal del RNPT. El Ministerio de Salud publicó el Manual Atención Humanizada al Recién nacido de Bajo Peso: Método Canguro, en 2011<sup>(9)</sup>, que preconiza que la higienización se realice por la técnica del baño de inmersión, basado en las evidencias de que este procedimiento causa menos impacto en la termorregulación del RNPT y de bajo peso. Otra recomendación es que el baño de inmersión se realice con el RNPT envuelto en un culero o una sábana.

La técnica de envolver al RNPT en una sábana, culero o cobertor, conocida como *swaddling* o *wrap technique*, es un procedimiento de intervención que se está siendo utilizado como medida analgésica no farmacológica efectiva para procedimientos dolorosos agudos<sup>(10,11)</sup>, para promover la calidad del sueño del RN, en este caso, con evidencia controvertida por su beneficio y riesgo<sup>(12,13)</sup> y como medida para restringir el movimiento del RN durante la resonancia magnética<sup>(14)</sup>. Hay escasez de evidencias sobre el beneficio y la seguridad del baño de inmersión del RNPT envuelto en sábana o culero. El único ensayo clínico publicado evaluó el efecto del baño de inmersión envuelto en sábana en RNPT sobre la temperatura corporal y el tiempo de llanto y los resultados señalaron que estos presentaban menor variación térmica y menos tiempo de llanto comparado a los que recibieron baño de inmersión convencional<sup>(15)</sup>.

Considerando la ausencia de evidencias documentadas sobre otros biomarcadores de estrés inducido por el procedimiento citado, el objetivo de este estudio fue evaluar la variación de la FC, SpO<sub>2</sub> y los niveles de CS en RNPT sometidos a los baños de inmersión convencional y envuelto en sábana.

## MÉTODO

Estudio piloto del tipo ensayo clínico cruzado, con una muestra de 15 RNPT internados en la unidad neonatal de un hospital escuela de la ciudad de São Paulo. La secuencia de los baños de los RNPT fue aleatorizada en dos grupos: Grupo A sometido primero al baño convencional BC y enseguida, al baño envuelto BE; y Grupo B sometido al BE seguido del BC. Por tratarse de un ensayo clínico cruzado, cada sujeto fue control de sí mismo y recibió tanto la intervención control como la experimental. Los ensayos cruzados requieren una muestra menor, y también evitan los problemas de comparación entre los grupos control y experimental<sup>(16)</sup>. Los sujetos fueron siendo incluidos en el estudio de acuerdo con la lista de aleatoriedad del orden de los tipos de baño. El intervalo entre los dos tipos de baño varió de 24 a 72 horas. Los baños se realizaron en el período matutino (7h30 a 8h45).

Los datos se recogieron de marzo a abril de 2014. Los criterios de elegibilidad fueron: edad gestacional corregida  $\geq 33$  y  $< 36$  semanas y 5 días, edad posnatal  $> 24$  horas, clínicamente estable, respiración espontánea, ausencias de anomalía congénita, enfermedad cardíaca, sedación y cirugías previas, intervalo mínimo de una hora después de la alimentación.

Los RNPT fueron desnudados e inmersos en la bañera con toda la superficie corporal cubierta por agua, exceptuando el cuello y la cabeza. En el baño enrollado (BE) los RNPT fueron desnu-

dados, envueltos en una sábana de la cuna y enseguida inmersos en el agua de la bañera. Se adoptó la técnica de baño de inmersión envuelto en sábana preconizada en el Método Canguro del Ministerio de Salud<sup>(9)</sup>. La temperatura del agua fue mantenida entre 38°C y 40°C, la temperatura ambiental mínima durante los baños fue de 27°C y la media de duración de los baños fue de 10 minutos.

La lista de aleatoriedad con la secuencia de las técnicas de baño a la que cada RNPT sería sometido fue mantenida en un sobre sellado y solamente dos técnicas de enfermería, funcionarias de la unidad neonatal, previamente entrenadas en los dos tipos de baño, tenían acceso.

Las variables analizadas fueron: FC (bati-mientos cardíacos por minuto - bpm), SpO<sub>2</sub> (%) y nivel de CS (nmol/L). La FC y la SpO<sub>2</sub> se obtuvieron a través del sensor de oximetría de pulso y el *display* del monitor multiparamétrico fue filmado. Ambos fueron medidos inmediatamente antes de retirar la ropa del RNPT para el baño, después de haber sido mantenido en reposo por 10 minutos y entre el 9° y el 10° minuto y el 19° y el 20° minuto después del baño, con el RN vestido y en reposo en la cuna. Las filmaciones se analizaron y los datos considerados fueron obtenidos calculándose la media de la variación en los tres intervalos de un minuto de medición. Se colectaron dos muestras de saliva con *swab* oftalmológico. La primera antes del baño y la segunda se colectó, en el 20° minuto después del baño. El análisis de laboratorio del CS se hizo por el test Elisa.

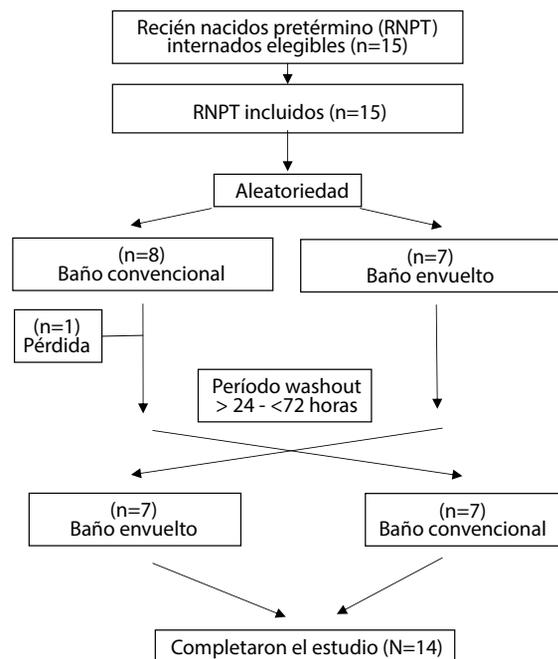
Los datos fueron analizados con I testes de Fisher, TStudent pareado, ANOVA para medidas repetidas y modelo de efecto mixto. Para la pérdida de los datos de un sujeto que participó solamente en la primera etapa del estudio (baño convencional) debido a transferencia hospitalaria se utilizó el *Intentiontotreat analysis*, considerando el peor desenlace de las variables del grupo BE.

El proyecto de investigación fue aprobado por los Comités de Ética en Pesquisas institucional, proponente (n° 351.497) y cooperante (n° 601.9510) y registrado en el Registro Brasileño de Ensayos Clínicos (UTN: U111111515469). El consentimiento escrito fue obtenido de los responsables sin ningún rechazo.

El proyecto recibió la financiación de la Fundación de Amparo a la Pesquisa del Estado de São Paulo (proceso 2013/238841).

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio a 15 RNPT que atendieron a los criterios de elegibilidad, autorizados por sus responsables para participar. Completaron las dos etapas del ensayo 14 RNPT, pues hubo una pérdida debido a transferencia hospitalaria que completó solamente la primera etapa, es decir solo el BC.



**Figura 1.** Diagrama de flujo de los recién nacidos que participaron del estudio. São Paulo, 2014

La mayoría de los RNPT nació de parto vaginal (n=11; 73,3%) y era del sexo femenino (n=8; 53,3%). El peso medio calculado fue de 2,169 ( $\pm 484,00$ ) gramos. Los principales diagnósticos de internación fueron: bajo peso al nacer, incomodidad respiratoria e infección. Los scores de APGAR, mínimo y máximo, en el 1° y 5° minutos de vida fueron, respectivamente, 4 y 10; 8 y 10. La media de edad gestacional fue de 34,21 ( $\pm 1,730$ ) semanas.

La media de la FC del grupo BE fue significativamente mayor antes del baño ( $p=0,013$ ). No hubo aumento significativo de la FC en el transcurso del tiempo ( $p=0,406$ ) para ambos tipos de baño y no hubo diferencia estadística en la variación de la FC entre los tipos de baño ( $p=0,070$ ).

En relación a los valores de la  $SpO_2$ , no hubo diferencia estadística significativa en las medias de este valor antes del baño entre los tipos de baño ( $p=0,428$ ), sin diferencias significantes en los tres tiempos de medición ( $p=0,237$ ) y los valores medios de la  $SpO_2$  fueron iguales para ambos tipos de baño ( $p=0,848$ ).

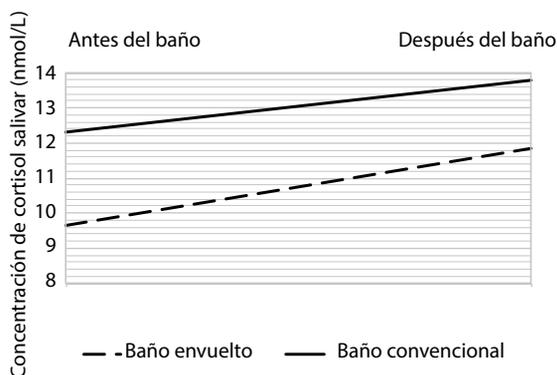
En relación a los resultados del CS, los RNPT del BC presentaron medias antes y después del baño significativamente mayores que los del BE ( $p=0,016$ ). El CS del grupo BE tuvo un aumento de 2,21 nmol/L (22,92%), mientras que en los del BC fue de 1,48 nmol/L (12,01%). Este aumento fue igual para los dos grupos ( $p=0,729$ ).

Los datos analizados mostraron no existir diferencias en los biomarcadores fisiológicos y hormonal indicativos de estrés al baño de inmersión, independiente de la técnica utilizada.

**Tabla 1.** Medias de la frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno y cortisol salivar antes y después de los baños. São Paulo, 2014

Parámetro fisiológico/ Tipo de baño	Antes del baño Media (DE)	10° minuto Después del baño Media (DE)	20° minuto Después del baño Media (DE)
Frecuencia cardíaca (bpm)			
Baño convencional	126,85 (±40,352)	137,08 (±18,287)	133,15 (±15,433)
Baño envuelto	138,97 (±17,012)	136,97 (±20,94)	143,95 (±21,19)
Saturación de oxígeno (%)			
Baño convencional	96,71 (±1,266)	97,02 (±1,422)	96,46 (±1,800)
Baño envuelto	97,12 (±1,032)	97,18 (±0,887)	96,84 (±1,262)
Cortisol salivar (nmol/L)			
Baño convencional	12,32 (±7,31)		13,80 (±7,95)
Baño envuelto	9,64 (±4,23)		11,85 (±7,77)

DE = desviación estándar

**Gráfico 1.** Medias del cortisol salivar antes y después de los baños de inmersión convencional y envuelto en sábana. São Paulo, 2014

## DISCUSIÓN

El presente estudio objetivó evaluar las variaciones en los valores de la FC, SpO<sub>2</sub> y concentración de CS, indicadores de respuesta de estrés al baño de inmersión por el método convencional y con el RNPT envuelto en una sábana, procedimiento recomendado por el Ministerio de Salud a los RNPT y con bajo peso.

Los resultados obtenidos observaron que no hubo diferencias estadísticas y clínicas en las respuestas fisiológicas y hormonales analizadas. El único dato que presentó diferencia entre los tipos de baño fue en relación a la FC antes del

baño que en el grupo BE fue estadísticamente mayor, sin embargo, tal diferencia es irrelevante desde el punto de vista clínico. Esa diferencia puede haber ocurrido porque los RN fueron más movidos al ser envueltos en la sábana antes de ser inmersos en el agua de la bañera.

Las manipulaciones del RNPT desencadenan patrones de respuestas al estrés, que indican su habilidad para enfrentar los estímulos ambientales, y estos pueden evaluarse a través de los parámetros de respuesta autónomas y comportamentales, y las evidencias destacan un aumento significativo durante los cuidados ministrados<sup>(17)</sup>, incluyendo el baño de inmersión, considerado uno de los procedimientos que más demandan manipulación del cuidador.

Un estudio casi experimental del tipo antes y después, evaluó el efecto de la hidrocinesioterapia en los factores FC, SpO<sub>2</sub>, CS, frecuencia respiratoria y escore de dolor en la *Neonatal Infant Pain Scale* (NIPS) en 15 RNPT internados en la UTIN con peso mayor que 1000 gramos. Los parámetros vitales fueron evaluados cinco minutos antes del baño de inmersión en un cubo e inmediatamente después. Hubo una reducción significativa de los valores medios pre-comparados con el post-hidrocinesioterapia de la FC (163,4 bpm versus 150,4; p=0,003), aumento de la SpO<sub>2</sub> (97% versus 99%; p=0,002), reducción

del CS ( $p=0,004$ ), disminución de la frecuencia respiratoria (55,2 versus 49,3;  $p=0,004$ ) y reducción del escore de dolor NIPS de 0,53 para 0 ( $p=0,087$ ). La hidrocinesioterapia consistió en colocar al RN inmerso flexionado en un cubo con agua en la temperatura de  $37^{\circ}\text{C}$  y realizar movimientos pasivos en los miembros superiores e inferiores, estiramiento global, rotación del tronco y estimulación táctil propioceptiva y vestibular, terminando con el bebé en posición fetal. La terapia tuvo duración de 10 minutos<sup>(18)</sup>. Esos resultados se mostraron semejantes con los del presente estudio, con excepción del CS que fue contrario a los encontrados en nuestro estudio.

La reducción de los niveles de CS está asociada al posicionamiento del RN<sup>(19)</sup> conforme descrito en la literatura. El posicionamiento del RN durante la exposición a la hidrocinesioterapia y a la forma de manipular al RN pueden explicar la diferencia encontrada en los valores medios del CS, sugiriendo que los procedimientos adoptados en la higienización corporal deben considerar la calidad y la cantidad de estímulos provocados en el RNPT, así como el posicionamiento en la bañera.

Referente al CS, los resultados indican que la exposición al BE presentó mayor elevación en la media de los niveles hormonales después del baño cuando comparado al BC, aunque esta diferencia estadística no haya sido significativa, considerando la muestra reducida de este estudio piloto. La diferencia en los valores de la media antes del baño del BC comparado a las medias antes del baño del BE fue un hallazgo que llamó la atención, ya que el procedimiento de colecta del CS fue realizado de igual modo en todos los RNPT aparentemente tranquilos, en reposo, vestidos y tapados en la cuna, siguiéndose el procedimiento patrón descrito en el método. Los RNPT no fueron manipulados o estimulados

durante el intervalo de 10 minutos antes de quitarles la ropa e iniciar los baños.

Vale destacar que, en los ensayos cruzados, todos los sujetos del estudio están expuestos a los dos tipos de intervención, en el caso de este estudio, BC y BE, y el resultado que se debe considerar es la diferencia entre las medias de concentración del CS antes y después del baño que no mostró diferencia entre los grupos. De cualquier modo, los resultados comprueban que el procedimiento del baño de inmersión es un factor estresante para los RNPT, pues los niveles de CS continuaron superiores en relación a los valores antes del baño, incluso después de 20 minutos del término del procedimiento, aunque las diferencias antes y después no hayan sido estadísticamente significantes para los dos tipos de baño.

La literatura destaca la dificultad de coleccionar muestras de saliva para el examen de CS debido al volumen necesario para el análisis<sup>(20)</sup>, eso no fue verificado en el presente estudio por causa de la técnica innovadora utilizada en la colecta (uso de *swab* oftalmológico y tiempo de permanencia del *swab* en la boca del RN 10 minutos) para obtener el volumen mínimo necesario (1 mL) para realizar el análisis de laboratorio. La literatura relata el fracaso en la colecta de muestras de saliva que varía de 1% a 46%<sup>(2,20)</sup> debido a la insuficiencia de volumen de saliva en el RNPT. Estos datos nos alertaron en la etapa de planificación del estudio sobre el coste de la pérdidas y nos indujo a buscar material (*swab*) que posibilite la alta absorción y la seguridad en la colecta del material biológico, así como a buscar en la literatura el tiempo ideal de manutención del *swab* en la boca del RN para obtener el volumen necesario de saliva. Esas estrategias adoptadas llevaron al éxito en la obtención y análisis de laboratorio del cortisol salivar sin ninguna pérdida.

## CONCLUSIÓN

No hubo diferencias estadísticas y clínicas significantes en los valores antes y después del baño entre los grupos de RNPT estudiados relativos a la FC, SpO<sub>2</sub> y CS, aunque este último haya aumentado para ambos grupos independiente de la técnica utilizada. Por tanto, se concluye, que no hay diferencia entre las técnicas de baño utilizadas. Por tratarse de un estudio piloto, es necesario ampliar el tamaño de la muestra para poder establecer conclusiones definitivas.

## CITAS

1. Santos J, Pearce SE, Stroustrup A. Impact of hospital-based environmental exposures on neurodevelopmental outcomes of preterm infants. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(2):254-60.
2. Mörelius E, He H-G, Shorey S. Salivary cortisol reactivity in preterm infants in neonatal intensive care: an integrative review. Bielajew C, Mileva G, eds. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(3):337.
3. Lyngstad LT, Tandberg BS, Storm H, Ekeberg BL, Moen A. Does skin-to-skin contact reduce stress during diaper change in preterm infants? *Early Hum Dev*. 2014 Apr;90(4):169-72.
4. American Heart Association. Highlights of the 2015 American Heart Association. Guidelines Update for CPR and ECC. *Am Heart Assoc*, 2015.
5. Thiriez G, Mougey C, Vermeylen D, Wermenbol V, Lanquart J, Lin SJ, et al. Altered autonomic control in preterm newborns with impaired neurological outcomes. *Clin Auton Res*. 2015;25(4):233-42.
6. Peng NH, Bachman J, Chen CH, Huang LC, Lin HC, Li TC. Energy expenditure in preterm infants during periods of environmental stress in the neonatal intensive care unit. *Jpn J Nurs Sci*. 2014;11(4):241-7.
7. Smith SL, Haley S, Slater H, Moyer-Mileur LJ. Heart rate variability during caregiving and sleep after massage therapy in preterm infants. *Early Hum Dev*. 2013;89(8):525-529.
8. Cabral D. M., Antonini S. R. R., Custódio R. J., Martinelli C. E., Jr., Da Silva C. A. B. Measurement of salivary cortisol as a marker of stress in newborns in a neonatal intensive care unit. *Horm Res Paediatr*. 2013;79(6):373-378.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Atenção humanizada ao recém-nascido de baixo peso: Método Canguru. 2ªed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2011.
10. Dezhdar S, Jahanpour F, Firouz Bakht S, Ostovar A. The effects of Kangaroo Mother Care and swaddling on venipuncture pain in premature neonates: a randomized clinical trial. *Iran Red Crescent Med J*. 2016;18(4):e29649.
11. Ho LP, Ho SS, Leung DY, So WK, Chan CW. A feasibility and efficacy randomised controlled trial of swaddling for controlling procedural pain in preterm infants. *J Clin Nurs*. 2016 Feb;25(3-4):472-82.
12. Abdeyazdan Z, Mohammadian-Ghahfarokhi M, Ghazavi Z, Mohammadzadeh M. Effects of nesting and swaddling on the sleep duration of premature infants hospitalized in neonatal intensive care units. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2016;21(5):552-556.
13. Pease AS, Fleming PJ, Hauck FR, Moon RY, Horne RS, L'Hoir MP, et al. Swaddling and the risk of Sudden Infant Death Syndrome: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2016 Jun;137(6): e20153275.
14. Antonov NK, Ruzal-Shapiro CB, Morel KD, Millar WS, Kashyap S, Lauren CT, et al. Feed and wrap MRI technique in infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017;56(12):1095-1103.
15. Edraki M, Paran M, Montaseri S, Razavi Nejad M, Montaseri Z. Comparing the effects of swaddled and conventional bathing methods on body temperature and crying duration in premature infants: a randomized clinical trial. *J Caring Sci*. 2014;3(2):83-91.
16. Wellek S, Blettner M. On the proper use of the crossover design in clinical trials: Part 18 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(15):276-281.
17. Zeiner V, Storm H, Doheny KK. Preterm infants' behaviors and skin conductance responses to nurse handling in the NIC. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29(15):2530-2535.
18. Tobinaga WCO, Marinho CL, Abelenda VLB, Sá PM, Lopes AJ. Short-term effects of hydrokine-

- siotherapy in hospitalized preterm newborns. *Rehabil Res Pract.* 2016;2016:1-8.
19. Cândia MF, Osaku EF, Leite MA, et al. Influence of prone positioning on premature newborn infant stress assessed by means of salivary cortisol measurement: pilot study. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2014;26(2):169-175.
20. Maas C, Ringwald C, Weber K, Engel C, Poets CF, Binder G, et al. Relationship of salivary and plasma cortisol levels in preterm infants: results of a prospective observational study and systematic review of the literature. *Neonatology.* 2014; 105(4):312-318.

---

Contribución de los autores en la investigación:

Patrícia de Freitas – Realizó la colecta de los datos, banco de datos, análisis, discusión y búsqueda bibliográfica;

Amélia Fumiko Kimura – Participó en el análisis y discusión de los datos.

---

Todos los autores participaron de las fases de esa publicación en una o más etapas a continuación de acuerdo con las recomendaciones del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE, 2013): (a) participación substancial en la concepción o confección del manuscrito o de la recolecta, análisis o interpretación de los datos; (b) elaboración del trabajo o realización de la revisión crítica del contenido intelectual; (c) aprobación de la versión sometida. Todos los autores declaran para los debidos fines que es de su responsabilidad el contenido relacionado con todos los aspectos del manuscrito sometido al OBJN. Garantizan que las cuestiones relacionadas con la exactitud o integridad de cualquier parte del artículo fueron debidamente investigadas y resueltas. Eximiendo por lo tanto el OBJN de cualquier participación solidaria en eventuales procesos judiciales sobre la materia en aprecio. Todos los autores declaran que no poseen conflicto de intereses, de orden financiera o de relacionamiento, que inflencie la redacción y/o interpretación de los resultados. Esa declaración fue firmada digitalmente por todos los autores conforme recomendación del ICMJE cuyo modelo está disponible en [http://www.objnursing.uff.br/normas/DUDE\\_final\\_13-06-2013.pdf](http://www.objnursing.uff.br/normas/DUDE_final_13-06-2013.pdf)