

MARIA DAS GRAÇAS DA CUNHA LEITE

***AVALIAÇÃO DE DOIS ESQUEMAS DE MANEJO DA
HIPERBILIRRUBINEMIA EM RECÉM-NASCIDOS
COM PESO MENOR QUE 2.000 GRAMAS***

CAMPINAS

2003

MARIA DAS GRAÇAS DA CUNHA LEITE

***AVALIAÇÃO DE DOIS ESQUEMAS DE MANEJO DA
HIPERBILIRRUBINEMIA EM RECÉM-NASCIDOS
COM PESO MENOR QUE 2.000 GRAMAS***

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do título de Mestre em Saúde da
Criança e do Adolescente, área de Pediatria.*

Orientador: Prof. Dr. Fernando Perazzini Facchini

CAMPINAS

2003

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

L536a Leite, Maria das Graças da Cunha
Avaliação de dois esquemas de manejo da hiperbilirrubinemia em recém-nascidos com peso menor que 2.000 gramas. / Maria das Graças da Cunha Leite. Campinas, SP : [s.n.], 2003.

Orientador : Fernando Perazzini Facchini
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Fototerapia. 2. Prematuros. 3. Icterícia. 4.
Hiperbilirrubinemia. I. Fernando Perazzini Facchini. II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
III. Título.

Banca Examinadora da Tese de MESTRADO

Orientador:

Prof. Dr. Fernando Perazzini Facchini

Membros:

1. Prof^a. Dr^a. Ligia Maria Suppo de Souza Rugolo

2. Prof. Dr. Abimael Aranha Neto

3. Prof. Dr. Fernando Perazzini Facchini

Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 2003

Dedicatória

*Aos meus pais, José e Nilda,
por terem me concedido o
grandioso presente da vida; ao
meu companheiro Eduardo,
pelo amor e compreensão; à
minha filha Cecília, estímulo
constante do meu viver.*

AGRADECIMENTOS

Ao *Prof. Dr. Fernando Perazzini Facchini* pela imensurável paciência e dedicação a esta pesquisa.

À *Profa. Dra. Eliana Cotta de Faria* e à Bioquímica *Mirian Regina Gardin Danelon* pela colaboração no preparo do padrão calibrador de bilirrubina.

À estatística *Gislaine Aparecida Fonsechi Carvasan* pela análise dos dados estatísticos.

Às secretárias da Neonatologia, *Andréia* e *Valquíria* e ao assistente *William* pela colaboração em vários momentos preciosos.

À secretária do Departamento de Pós-Graduação em Pediatria, *Simone*, pela simpatia e dedicação constantes.

À amiga *Ana Cláudia Lazzari* pelo eficiente trabalho de tradução do artigo desta pesquisa para a língua inglesa.

Aos colegas plantonistas do HES e CAISM pela colaboração na inclusão dos pacientes na pesquisa.

“Em todo ser vivo, aquilo que designamos como partes constituintes forma um todo inseparável, que só pode ser estudado em conjunto, pois a parte não permite reconhecer o todo, nem o conjunto deve ser reconhecido nas partes ...”

Goethe

	<i>PÁG.</i>
RESUMO.....	<i>xiii</i>
ABSTRACT.....	<i>xv</i>
1. INTRODUÇÃO.....	17
2. OBJETIVOS.....	28
2.1. GERAL.....	29
2.2. ESPECÍFICOS.....	29
3. METODOLOGIA.....	30
3.1. DESENHO.....	31
3.2. TAMANHO AMOSTRAL.....	31
3.3. AVALIAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA.....	31
3.4. SELEÇÃO DOS SUJEITOS.....	32
3.4.1. Inclusão.....	32
3.4.2. Exclusão.....	32
3.4.3. Descontinuação.....	33
3.5. VARIÁVEIS E CONCEITOS.....	33
3.6. TÉCNICAS.....	35
3.6.1. Dosagem transcutânea da bilirrubina.....	35
3.6.2. Dosagem capilar da bilirrubina.....	36
3.6.3. Fototerapia.....	36
3.7. INSTRUMENTO PARA A COLETA DE DADOS.....	37
3.8. COLETA DE DADOS.....	37

3.9. ACOMPANHAMENTO DE SUJEITOS.....	38
3.10. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	38
4. RESULTADOS.....	39
4.1. DESCRIÇÃO DA AMOSTRA ESTUDADA.....	40
4.2. VALORES DA BILIRRUBINEMIA.....	43
4.2.1. Valores superiores a 10mg/dl.....	43
4.2.2. Valores médios de bilirrubinemia.....	44
4.2.3. Valores máximos de bilirrubinemia.....	46
4.3. TEMPO DE DURAÇÃO DA FOTOTERAPIA.....	46
4.4. CUSTOS DE TRATAMENTO FOTOTERÁPICO E SUA MONITORIZAÇÃO.....	47
5. DISCUSSÃO.....	48
6. CONCLUSÃO.....	55
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57
8. ANEXOS.....	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIG	adequado para a idade gestacional
BT	bilirrubina transcutânea
HPIV	hemorragia perintraventricular
IG	idade gestacional
PCA	persistência do canal arterial
PIG	pequeno para a idade gestacional
PN	peso de nascimento
RN	recém-nascido
SDR	síndrome do desconforto respiratório
SNC	sistema nervoso central
TB	transcutaneous bilirubin

LISTA DE TABELAS

	<i>PÁG.</i>
Tabela 1. Distribuição dos recém-nascidos menores que 2.000 gramas nos grupos precoce e tardio segundo as variáveis de controle.....	40
Tabela 2. Distribuição dos recém-nascidos menores que 2.000 gramas nos grupos precoce e tardio de acordo com a introdução da dieta.....	43
Tabela 3. Distribuição dos recém-nascidos menores que 2.000 gramas nos grupos precoce e tardio de acordo com a incidência de BT superior a 10 mg/dl.....	43
Tabela 4. Distribuição dos recém-nascidos de acordo com o peso de nascimento nos grupos precoce e tardio e avaliação da incidência de BT superior a 10 mg/dl.....	44
Tabela 5. Avaliação diária da média de BT nos grupos precoce e tardio.....	44
Tabela 6. Avaliação diária da média de BT nos grupos precoce e tardio de acordo com o peso de nascimento.....	46

LISTA DE GRÁFICOS

	PÁG.
Gráfico 1. Curvas da BT média nos grupos precoce e tardio.....	45
Gráfico 2. Avaliação das horas de fototerapia nos grupos precoce e tardio.....	47

LISTA DE QUADROS

	<i>PÁG.</i>
Quadro 1. Visualização dos valores absolutos de BT superiores a 10 mg/dl no grupo precoce.....	74
Quadro 2. Visualização dos valores absolutos de BT superiores a 10 mg/dl no grupo tardio.....	74
Quadro 3. Valores absolutos de BT no grupo precoce de acordo com o peso de nascimento.....	75
Quadro 4. Valores absolutos de BT no grupo tardio de acordo com o peso de nascimento.....	75
Quadro 5. Visualização dos valores absolutos do pico de BT no grupo precoce.....	76
Quadro 6. Visualização dos valores absolutos do pico de BT no grupo tardio.	76
Quadro 7. Valores absolutos das horas de fototerapia nos grupos precoce e tardio.....	77



RESUMO

Objetivo: Avaliar o uso de dois esquemas de fototerapia na hiperbilirrubinemia de recém-nascidos com peso menor que 2.000 g.

Métodos: Foram estudados 81 recém-nascidos com peso de nascimento menor que 2.000 gramas, divididos em dois grupos: “precoce”, que iniciou fototerapia com 12 horas de vida e foi tratado por pelo menos 96 horas, e “tardio”, que recebeu fototerapia quando a bilirrubina transcutânea (BT) atingia 8 mg/dl, sendo retirado quando caísse para 5 mg/dl. Foi analisada a manutenção dos níveis de BT abaixo de 10 mg/dl, assim como o valor médio de BT diária, o valor do pico de BT e época do seu aparecimento, a duração e o custo do tratamento.

Resultados: No grupo precoce, 20% dos pacientes ultrapassaram 10 mg/dl de BT, contra 60% no tardio. A maior média diária de BT, no grupo precoce, foi de 6,6 mg/dl, no sétimo dia; e, no grupo tardio, foi de 8,6 mg/dl, no segundo dia de vida. A mediana das horas de fototerapia usadas no grupo precoce foi de 96 (custo de R\$14,40) e, no tardio, 51 horas (R\$7,65).

Conclusão: O uso da fototerapia precoce para neonatos com peso abaixo de 2.000 g é mais seguro que o tratamento tardio, se considerada a manutenção de níveis abaixo de 10 mg/dl como satisfatórios. Apesar de usar mais horas de tratamento, o custo adicional resultante será compensado pela diminuição de dosagens laboratoriais efetuadas para selecionar os pacientes do grupo tardio.



ABSTRACT

Aim: Evaluate the use of two guidelines for treatment of hyperbilirubinemia of newborn babies weighting less than 2,000g, using phototherapy.

Methods: The present work studied 81 newborn babies with a birth weight less than 2,000g, after being divided in two groups: the “early” group, which started phototherapy at 12 hours after birth, undergoing treatment for at least 96 hours; and the “late” group which received phototherapy when the transcutaneous bilirubin (TB) reached 8 mg/dl, and ended treatment when it fell to 5 mg/dl. The following factors were all analysed: the maintenance of TB dosages below 10 mg/dl, the average value of daily TB, the highest TB value and the period within it appeared and the length and cost of treatment.

Results: In the early group, 20% of all patients showed a TB level higher than 10 mg/dl, whereas in the late group 60% did. The highest average TB rate in the early group was 6.6 mg/dl, which happened on the seventh day, and in the late group, it was 8.6 mg/dl on the second day after birth. The average number of hours of phototherapy treatment used in the early group was 96 hours (at a cost of US\$6.88) and in the late group, 51 hours (US\$3.66).

Conclusions: The use of early phototherapy treatment for babies weighting less than 2,000g is safer when compared to the late group, if considering the maintenance of TB below 10mg/dl satisfactory. The early group undertake more hours of treatment with phototherapy, but this additional cost will be compensated by the reduction of dosages carried out to select the newborns for late group.



INTRODUÇÃO

A hiperbilirrubinemia é definida como a elevação da bilirrubina plasmática acima de 1,5 a 2,0 mg/dl (25 a 34 μ moles/litro), estando presente em todo recém-nascido durante a adaptação à vida extra-uterina. Dois terços dos neonatos desenvolvem icterícia clínica, caracterizada pela coloração amarela da pele conseqüente a uma elevação da bilirrubinemia acima de 5 a 7 mg/dl (MAISELS, 1999).

A icterícia ocorre quando o fígado não consegue, de forma adequada, eliminar a bilirrubina produzida pelo organismo. A bilirrubina é o produto final do catabolismo do heme, sendo produzida principalmente pela degradação da hemoglobina das hemácias. Outras fontes de heme incluem a mioglobina e certas enzimas hepáticas (McDONAGH e LIGHTNER, 1985). Existem quatro frações de bilirrubina que circulam na corrente sanguínea que podem ser identificadas pela cromatografia líquida de alto desempenho: indireta - aquela que não sofreu ainda conjugação hepática; monoglicuronídeo - que sofreu conjugação apenas com uma molécula de ácido glicurônico; diglicuronídeo - que já foi conjugado com duas moléculas deste ácido e δ -bilirrubina - fração de reação direta, mas não produzida por reação enzimática, ligada permanentemente à albumina. Como a bilirrubina indireta é uma molécula lipofílica e não hidrossolúvel, ela cruza facilmente as membranas biológicas, sendo que, no feto, é prontamente transferida, através da placenta, para a circulação materna, de onde é excretada (MAISELS, 1982). Após o nascimento, a bilirrubina produzida tem que ser conjugada e excretada pelo fígado do neonato para ser eliminada do organismo; porém, a atividade das enzimas uridina-difosfoglucuronosil transferases, que são responsáveis pela conjugação da bilirrubina no hepatócito, é de apenas 0,1% nos fetos com idade gestacional de 30 semanas e de 1% nos de 40 semanas (KAWADE e ONISHI, 1981). Essa marcante deficiência enzimática é a principal causa da chamada icterícia fisiológica do recém-nascido, conseqüente da elevação da bilirrubinemia indireta. Nos prematuros, como a imaturidade hepática se caracteriza por uma deficiência enzimática maior, pode ela levar a uma icterícia mais intensa e prolongada (ONISHI et al., 1979; KAWADE e ONISHI, 1981).

Além disso, no período neonatal, há uma maior produção de bilirrubina, devido a um volume eritrocitário aumentado fetal e com meia-vida diminuída (BISSELL, 1986).

Uma vez conjugada, a bilirrubina é chamada de direta por reagir rapidamente com o reagente diazo na reação de VAN den BERGH e MULLER, descrita em 1916¹. Ela torna-se hidrossolúvel e é excretada para os canalículos biliares, chegando até a luz intestinal, onde sofre a ação de bactérias, é transformada em urobilinogênio e eliminada nas fezes e, em pequena fração, na urina. Contudo, parte dessa bilirrubina é desconjugada, na luz intestinal, pela ação da enzima beta-glucuronidase, aumentada nas primeiras duas semanas de vida pós-natal. Volta, então, à forma de bilirrubina indireta, que atravessa a membrana intestinal, liga-se à albumina, é transportada no plasma e reciclada pelo fígado, caracterizando a chamada circulação entero-hepática. A ação marcante dessa circulação no recém-nascido aumenta ainda mais os níveis de bilirrubina plasmática (GOURLEY et al., 1999).

O acúmulo de bilirrubina plasmática resulta em impregnação tissular em qualquer órgão ou tecido do organismo. Mas, a grande preocupação é sua migração para o sistema nervoso central (SNC), por tingir, com esse pigmento amarelado, os gânglios basais, como demonstrado, em 1847, por HERVIEUX^{2*} e as meninges e áreas periventriculares, como descrito por ORTH^{**} em 1875. Em 1904, SCHMORL^{***} instituiu o termo “kernicterus”, que significa núcleos amarelos, descrevendo também esses achados anatomo-patológicos em neonatos que faleciam de doença hemolítica. As alterações clínicas típicas do kernicterus, como lesões do sistema extrapiramidal, alterações na audição e nos movimentos oculares, foram descritas nesses pacientes por BYERS et al.(1955).

A presença de kernicterus foi relacionada com altos níveis de bilirrubinemia na eritroblastose fetal, sendo seu tratamento tentado inicialmente com exsangüineotransusão para a retirada mecânica da bilirrubina e manutenção de níveis julgados protetores, menores

¹ VAN den BERGH e MULLER apud MILLER, O. Bioquímica de sangue – Substâncias não eletrolíticas. In: MILLER, O. **Laboratório para o clínico**, 5^a. ed. Rio de Janeiro:Atheneu, 1984.p.46.

² *HERVIEUX, J.; ** ORTH, J.; *** SCHMORL, G. apud HANSEN, T.W.R. Pioneers in the scientific study of neonatal jaundice and kernicterus. Pediatrics[serial on line]2000 August;106(2). Available from: URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/106/2/e15>.

que 20 mg/dl (HSIA et al., 1952; KILLANDER et al., 1960). À ação da exsangüineotransfusão deve-se a remoção de hemácias sensibilizadas, portanto, prestes a serem lisadas; a reposição com hemácias não sensibilizadas corrigindo a anemia; a remoção da bilirrubina ligada à albumina e reposição de albumina livre, apta a se ligar com esta última. As características do sangue empregado (concentrado de hemácias, sangue total), precedido ou não da administração de albumina, dependeria da gravidade do caso (WHEELER e AMBUEL, 1957; ODELL et al., 1962).

Posteriormente, o kernicterus foi descrito em prematuros doentes, mas sem hemólise, com níveis de bilirrubinemia de 18 a 22 mg/dl, que usaram sulfisoxazol profilático, que compete com a bilirrubina pela ligação plasmática com a albumina (SILVERMAN et al., 1956; HARRIS et al., 1958; HUGH-JONES et al., 1960). Vários estudos demonstraram a presença de kernicterus em prematuros doentes e menores que 1000 g, com bilirrubinemia entre 9 e 18 mg/dl (GARTNER et al., 1970; KEENAN et al., 1972), fazendo supor que outros fatores, além dos níveis de bilirrubinemia, fossem importantes no desenvolvimento do kernicterus.

A bilirrubina é transportada no plasma na forma de um diânion, ligado reversivelmente à albumina sérica, a qual tem um ponto de ligação primário de alta afinidade com uma molécula de bilirrubina, e, provavelmente, outros dois pontos secundários com afinidade muito mais baixa. Quando a razão molar bilirrubina-albumina é maior que um, a bilirrubina livre, não ligada, tende a aumentar. Nessa forma, sendo sua solubilidade muito baixa (4 a 7 nmol/L em pH de 7,4), reequilibra-se e redistribui-se rapidamente entre o plasma e os tecidos. Pela teoria da “bilirrubina livre” (BRODERSEN e STERN, 1990), somente a bilirrubina indireta, não ligada à albumina, é capaz de atravessar a barreira hemato-liquórica, as membranas celulares e produzir injúria neuronal. Assim, quando a capacidade de ligação com a albumina estiver diminuída, entrará mais bilirrubina livre no cérebro. Contudo, já foi demonstrado que os níveis isolados de bilirrubina livre são limitados em prever a ocorrência de kernicterus em pequenos prematuros (RITTER et al., 1982). Os métodos de dosagem dessa fração de bilirrubina são de difícil avaliação devido aos valores muito baixos. Além disso, a vulnerabilidade individual é muito grande. O único método de dosagem confiável, pela oxidação por peroxidase, não é de grande utilidade na prática clínica (WENNBERG et al., 1976).

A barreira hemato-liquórica dos vasos sanguíneos cerebrais consiste em uma camada contínua de células endoteliais, conectadas por junções cerradas, que restringe a difusão intercelular. Ela normalmente exclui as moléculas de grande porte, como as proteínas. Em recém-nascidos, a permeabilidade dessa barreira parece ser maior do que em adultos. Quando a barreira está alterada, bilirrubina livre e também ligada à albumina entram no SNC. Estudos de WENNBORG e HANCE (1986) sugerem que a bilirrubina ligada à albumina não é tóxica. Experimentalmente, irradiação, asfixia, hiperosmolaridade e hipercarbia podem abrir a barreira e permitir a entrada de bilirrubina no cérebro, sendo que a quantidade de bilirrubina livre pode variar de acordo com o insulto (LEVINE et al., 1982). A própria hiperbilirrubinemia afeta a função da barreira, alterando sua permeabilidade (NWAESEI et al., 1984). Não apenas o nível mas também a duração da hiperbilirrubinemia aumentam o risco de seqüela neurológica (NILSEN et al., 1984).

O comportamento da bilirrubina no cérebro é variável, fixando-se mais fortemente nas regiões nucleares do que no restante do cérebro. Embora as primeiras descrições de kernicterus fossem feitas em pacientes com doença hemolítica, as lesões não são devidas a nenhuma substância estranha, produzida durante a hemólise, que não a bilirrubina (HO et al., 1985). As lesões ocorrem, com maior freqüência, na icterícia hemolítica, devido à produção de grandes quantidades de bilirrubina em curto espaço de tempo. O kernicterus ocorre mesmo em recém-nascidos sem hemólise (HUGH-JONES et al., 1960; GARTNER et al., 1970). A diferença de distribuição da bilirrubina no cérebro se deve provavelmente às diferenças de captação, de fluxo sanguíneo regional, às propriedades de ligação da molécula de bilirrubina e à depuração em cada área desse órgão. As alterações da barreira hemato-liquórica a altas concentrações de bilirrubina podem aumentar a entrada de bilirrubina nas porções mais sujeitas ao kernicterus (ROGER et al., 1996). Com relação ao metabolismo celular propriamente dito, a mitocôndria parece ser o alvo da bilirrubina, que age nos mecanismos de inibição da respiração, inibindo a fosforilação oxidativa. Os mecanismos íntimos são desconhecidos e causam disfunção neuronal provavelmente se ligando a resíduos de lisina (HANSEN, 2001).

O clareamento de bilirrubina no cérebro, ou seja, a capacidade deste de se livrar da bilirrubina, pode acontecer de três formas: excretando ou difundindo-a via circulação, via líquor ou metabolizando-a localmente. A excreção através do plasma parece ser a mais

importante, mas também existe um gradiente muito grande entre a bilirrubina líquórica e a sanguínea, embora se desconheça a direção do fluxo. Existe, na mitocôndria cerebral, uma enzima capaz de oxidar a bilirrubina, desempenhando importante papel no seu desaparecimento. É ela chamada de bilirrubina oxidase e apresenta características diferentes da comercialmente disponível. Sua atividade aumenta na vida pós-natal e parece estar subordinada também a diferentes contingentes genéticos (HANSEN, 2000). É extremamente intrigante a concomitância de um mecanismo oxidativo na metabolização da bilirrubina e sua ação protetora anti-oxidante (STOCKER et al., 1987).

A simples presença da bilirrubina no SNC não caracteriza as lesões do kernicterus. Sua presença em algumas regiões não está associada a lesões, enquanto, em outras regiões, mesmo com baixos níveis de bilirrubinemia, mas associados a fatores de risco, pode ocasionar lesão neuronal. Schmörl, ao descrever a presença de bilirrubina no SNC, distinguiu dois tipos de ocorrência: a presença de cor amarelo difuso nas meninges, líquido e regiões periventriculares e uma coloração intensa nos gânglios da base, hipocampus, núcleo dentado, núcleo olivar, núcleos dos nervos cranianos e substância cinzenta da medula. A necessidade de lesão cerebral prévia (IVES et al., 1988) foi levantada baseada em estudos experimentais, mostrando que a bilirrubina injetada só se fixava se precedida por anóxia. As estruturas tingidas são formalina-resistentes por se ligarem aos fosfolípidos e gangliosídeos dos neurônios; sendo tal fato importante no diagnóstico anatomo-patológico do kernicterus. Os núcleos dentado e olivares inferiores são os menos freqüente e intensamente afetados. As células de Purkinje, na córtex cerebelar, parecem especialmente afetadas, enquanto os neurônios granulares são poupados (AHDAB-BARMADA, 2000).

Em 1948, BECKER e VOGEL opinaram que a característica do kernicterus seria a presença de lesões histológicas, lançando igualmente dúvidas sobre a necessidade de lesões prévias para determinar a impregnação. Também VOLPE (1997) relatou que seria necessário existirem duas características fundamentais para a definição de kernicterus: a impregnação de bilirrubina em grupos nucleares específicos e a necrose neuronal.

Com a melhora da eficiência da terapia intensiva neonatal, a década de 80 foi marcada por um virtual desaparecimento do kernicterus; fato esse que foi registrado em um estudo publicado em 1994 por WATCHKO e CLAASEN. Eles revisaram as necrópsias de um grupo de neonatos nascidos entre 1984 e 1993, com idade gestacional menor que 34 semanas e idade cronológica maior que 48 horas de vida, dentre os quais apenas três apresentaram kernicterus, embora com níveis semelhantes aos demais. Parece que, associados à hiperbilirrubinemia, existem fatores que predis põem ao kernicterus. ZULZER e MUDGETT (1950) enfatizaram a presença de prematuridade e infecções como riscos freqüentes para impregnação cerebral de bilirrubina. Outros fatores, como a hemólise, asfixia, acidose, hipoglicemia, hipoproteinemia, uso de drogas como as sulfonamidas, salicilatos e heparina, que se ligariam à albumina plasmática competindo com a bilirrubina, foram considerados como facilitadores do kernicterus (McKAY Jr., 1964). Entretanto, um outro estudo publicado por TURKEL et al. em 1980, utilizando necrópsias em prematuros de muito baixo peso, com e sem kernicterus, não conseguiu identificar qualquer fator de risco, tendo sido analisados o peso de nascimento inferior a 1500g, a hipotermia, a asfixia, a acidose, a hipoalbuminemia, a sepse, a meningite, as terapias medicamentosas e o nível sérico de bilirrubina.

Atualmente, relata-se risco de desenvolver kernicterus em três situações: doença hemolítica grave do recém-nascido, neonatos de termo com grandes hiperbilirrubinemias e prematuros infectados ou asfixiados.

A condição da prematuridade coloca os neonatos em risco maior devido a vários fatores: os níveis de albumina plasmática, assim como o das ligandinas no citoplasma dos hepatócitos, costumam ser mais baixos, dificultando o transporte da bilirrubina produzida (STERN e DENTON, 1965); a ligação bilirrubina-albumina parece ser menos estável (CASHORE et al., 1983); a glicuronização hepática está intensamente reduzida nos prematuros (KAWADE e ONISHI, 1981); a bilirrubina ligada à albumina só entra no SNC em organismos imaturos, com barreira hematoliquórica pouco amadurecida (CASHORE e OH, 1982); essa barreira é aberta experimentalmente por asfixia, infecções, hipercarbia e hiperosmolaridade e quanto mais prematuro for o recém-nascido, mais sujeito estará a apresentar tais ocorrências (LEVINE et al., 1982); os prematuros costumam apresentar níveis de bilirrubina mais elevados e mais duradouros que os de termo (ROGER

et al., 1996); a metabolização da bilirrubina no SNC via oxidação aumenta com a idade; sendo, portanto, menos desenvolvida nos prematuros (HANSEN, 2001).

Níveis excessivamente baixos de bilirrubina foram descritos como não adequados a pequenos prematuros. Estudos conduzidos por GARBAGNATI em 1990, e posteriormente THIBEAULT em 2000, demonstraram que os prematuros defendem-se mal de substâncias oxidantes e que a bilirrubina, por seu efeito antioxidante, poderia desempenhar papel de relevo na proteção desses neonatos nos primeiros dias de vida.

Em neonatos normais, com icterícia fisiológica, a bilirrubinemia geralmente não ultrapassa 13 mg/dl (HARDY et al., 1979). O limite de 10 mg/dl tem sido adotado como seguro para prematuros, contudo não se sabe exatamente o nível crítico para produzir lesão. A estratégia provavelmente ideal para os pequenos prematuros seria manter níveis próximos aos fisiológicos, não sendo recomendável tolerar maiores níveis que 10 a 15 mg/dl (IVES, 1992; CASHORE, 2000).

Não obstante a discussão existente a respeito dos níveis ideais de manutenção da bilirrubinemia, é preciso que haja métodos fidedignos de avaliação laboratorial. São vários os métodos de dosagens séricas, assim como dosagens não-invasivas transcutâneas, que se encontram disponíveis na prática clínica. Entretanto, existe grande variabilidade de resultados, dependendo do método escolhido e da padronização de sua execução (AMENTA e SILVERMAN, 1982; WATKINSON et al., 1982; DOUMAS e ECKFELDT, 1996; ROSENTHAL, 1996; VREMAN et al., 1996). O “padrão ouro” da dosagem de bilirrubinas é a cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), que separa as quatro frações de bilirrubinas plasmáticas, mas não é ela usada rotineiramente na prática clínica devido à sua alta complexidade e custo. Um dos métodos laboratoriais de dosagem mais usados atualmente é a espectrofotometria direta através de bilirrubinômetros (WILLIAMS et al., 1971). Com a aquisição de novas técnicas nas dosagens transcutâneas da bilirrubina, tornou-se bem mais fácil o acompanhamento diário dos níveis de bilirrubinemia. Tais métodos permitem abandonar as dolorosas coletas de sangue e fornecer resultados imediatos ao lado do paciente. Recentemente, foi apresentado um novo aparelho (SpectRx Bilicheck[®]) para tais dosagens, melhorando o desempenho de equipamentos anteriores

(BHUTANI et al., 1998; BRISCOE et al., 2002; EBBESEN et al., 2002; ROBERTSON et al., 2002, WONG et al., 2002).

Não existem dúvidas quanto à eficácia e segurança do tratamento fototerápico. Descrito em 1958 por CREMER et al., permaneceu ignorado nos países de medicina mais desenvolvida até 1968, quando LUCEY et al. propuseram sua utilização no tratamento precoce da icterícia de recém nascidos de baixo peso. Seus resultados foram extremamente importantes, tendo reduzido consideravelmente a taxa de realização de exsangüineotransfusões, até então o único método utilizado no tratamento de níveis severos de icterícia nessas crianças. Em 1975, TAN demonstrou que a fototerapia era um método muito mais eficiente para manter níveis adequados de bilirrubinemia que a exsangüineotransfusão em recém-nascidos com icterícia não hemolítica severa.

Em 1974, BEHRMAN sugeriu a indicação da fototerapia para neonatos de baixo peso quando a bilirrubinemia atingisse 10 mg/dl. Nesse mesmo ano, foi iniciado um estudo colaborativo multicêntrico do National Institute of Child Health and Human Development que terminou em 1976, mas os resultados foram publicados apenas em 1985 por BROWN et al. Um grupo recebeu fototerapia desde o primeiro dia de vida, com duração de 96 horas e um grupo controle foi tratado com outras modalidades terapêuticas. O nível de exsanguineotransfusão foi indicado nos dois grupos de acordo com o peso de nascimento e a presença de determinados fatores de risco para o desenvolvimento de kernicterus. O grupo tratado com fototerapia teve 17,7% de casos de bilirrubinemia maior que 10 mg/dl, contra 62,8% do grupo controle. Apenas 4% do grupo tratado necessitou de exsanguineotransfusão contra 25% do grupo controle. Ainda em 1985, LIPSITZ et al. publicaram resultados desse estudo em relação à mortalidade neonatal: 72% dos neonatos falecidos foram submetidos à necropsia e apenas um paciente tratado com fototerapia apresentou kernicterus, contra três do grupo controle, todos com peso de nascimento menor que 1500g. Em 1990, SCHEIDT et al. publicaram resultados com as crianças sobreviventes ainda desse estudo, nos primeiros 6 anos de vida, sendo que não houve diferença em relação à incidência de paralisia cerebral, hipotonia, quociente intelectual (QI) menor que 70, alterações de fonação ou audição e hiperatividade nos dois grupos (tratados e não-tratados com fototerapia).

Até a década de 80 não se conheciam detalhes da ação da fototerapia. Desde os trabalhos de ENNEVER et al. (1985b), foram descritos dois mecanismos pelos quais a ação da luz modifica a metabolização da bilirrubina nos mamíferos. O primeiro deles, provavelmente de importância muito restrita, é a fotooxidação, transformando a bilirrubina em compostos pirrólicos, estáveis, incolores, não tóxicos, hidrossolúveis e que são facilmente eliminados pelos rins e intestinos (LIGHTNER et al., 1984). O segundo, considerado hoje a ação primordial, produz a fotoisomerização do pigmento, transformando-o em uma série de fotoisômeros que adquirem a característica de serem eliminados pelo fígado sem prévia glicuronização. Tais isômeros são agrupados em duas classes principais (McDONAGH e LIGHTNER, 1985). A primeira, denominada isômeros configuracionais, possui vida média prolongada (15 horas) e, em sua maior parte, uma vez na luz intestinal, retornam à forma primitiva de bilirrubina nativa. Essa forma, perdendo a configuração que lhe conferia hidrossolubilidade, atravessa a parede da mucosa intestinal, reentrando novamente em circulação ligada à albumina plasmática. Apenas uma pequena porção dessa fração é excretada pelo organismo através das fezes. Embora pouco importante na redução dos níveis plasmáticos, após algum tempo de fototerapia, estabelece-se um equilíbrio entre os isômeros configuracionais e a bilirrubina em sua forma nativa. Após algumas horas de tratamento fototerápico adequado (ENNEVER et al., 1985a e 1990), cerca de 15 a 20% da bilirrubina circulante estará sob a forma de tal isômero e, graças à sua relativa hidrossolubilidade, perde a própria capacidade de atravessar membranas celulares, tendo sua penetração tecidual reduzida e, portanto, diminuindo sua toxicidade. A segunda classe de isômeros, denominados estruturais, apresenta alteração mais estável em sua configuração, tendo vida média curta (2 horas) e sendo totalmente excretada pelos rins e intestinos. Esses isômeros, ainda que produzidos em pequena quantidade, visto serem totalmente excretáveis, respondem pela maior parte da redução dos níveis de bilirrubina plasmática.

A eficácia da fototerapia depende da quantidade de energia e da qualidade do espectro da fonte irradiante, bem como da área de pele irradiada. É ainda influenciada pelo peso de nascimento, idade gestacional e idade pós-natal (POLIN, 1990; TAN, 1996).

A fototerapia tem sido a modalidade de tratamento mais usada nos últimos 30 anos no tratamento da hiperbilirrubinemia dos prematuros, não só por sua eficiência como também pela ausência de efeitos colaterais graves.

Não existe consenso internacionalmente quanto aos níveis para indicação de fototerapia em recém-nascidos pré-termo. A própria Academia Americana de Pediatria, em suas recomendações para cuidados perinatais, não faz recomendações voltadas ao uso de fototerapia em tais neonatos. Os níveis de iniciação da fototerapia (5 a 12 mg/dl) são recomendados em função do peso de nascimento e da presença de fatores de risco (HALAMEK e STEVENSON, 1997; MAISELS, 1999; CASHORE, 2000).

Dois tipos de tratamento com fototerapia têm sido preconizados em prematuros: o “profilático”, que melhor seria ser chamado de “precoce”, pois não previne o aparecimento da icterícia, e o “terapêutico” ou “tardio”, que é iniciado apenas quando um determinado nível está presente.

Este trabalho visa a comparar esses dois esquemas de manejo da hiperbilirrubinemia em prematuros, utilizando técnica não invasiva de monitorização da bilirrubinemia, tentando avaliar qual conduta traria resultado satisfatório, com menor risco de exposição à níveis propensos de neurotoxicidade, menor custo e desconforto no decorrer de sua permanência hospitalar.



OBJETIVOS

2.1. GERAL

Avaliar dois esquemas de fototerapia, precoce e tardia, para o tratamento da hiperbilirrubinemia em recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 2.000 gramas.

2.2. ESPECÍFICOS

1. Comparar a duração do tempo de tratamento fototerápico nos dois esquemas;
2. comparar a média dos valores diários de BT em cada um dos dois esquemas;
3. comparar o valor e a época em que ocorreu a maior média de BT em cada esquema;
4. comparar o custo estimado de tratamento de ambos os esquemas;
5. avaliar a segurança de utilização de cada esquema, através da comparação do número de crianças que ultrapassaram 10 mg/dl de BT.



METODOLOGIA

3.1. DESENHO

O estudo foi um ensaio clínico controlado, randomizado, onde foi avaliada a BT de recém-nascidos com peso inferior a 2.000 gramas, nascidos no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher (CAISM) e no Hospital Estadual de Sumaré (HES), unidades públicas terciárias ligadas à Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Os recém-nascidos estavam internados na UTI-neonatal ou na Unidade de Cuidados Semi-intensivos dos referidos serviços de neonatologia.

3.2. TAMANHO AMOSTRAL

O número de crianças necessário à realização deste estudo foi de 35 em cada grupo (70 no total) e foi determinado tomando por referência ocorrência prévia relatada por BROWN et al. em 1985. Nesse trabalho, 17,7% dos pacientes que receberam fototerapia “profilática” com 24 (± 12) horas de vida ultrapassaram 10mg/dl de bilirrubinemia. No grupo controle, composto pelos pacientes que não receberam fototerapia, 62,8% ultrapassaram esse nível.

Os valores de α e β admitidos foram de 0,05 e de 0.20 respectivamente.

3.3. AVALIAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA

Cada recém-nascido foi incluído no estudo somente após autorização prévia obtida com os pais e assinatura do “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” (ANEXO 1).

3.4. SELEÇÃO DOS SUJEITOS

3.4.1. Inclusão

Foram incluídos no estudo 81 recém-nascidos com peso de nascimento menor ou igual a 2000 gramas, nascidos consecutivamente no CAISM e no HES, entre o dia 31 de julho e 02 de novembro de 2001, divididos aleatoriamente em dois grupos. A alocação nos grupos foi feita mediante sorteio, realizado nas primeiras 12 horas de vida.

Foram feitos e alojados em uma caixa de sorteio 70 envelopes, onde foram colocadas 35 fichas “grupo precoce” e 35 “grupo tardio”. Na inclusão de cada recém-nascido, foi sorteado um envelope que determinou em qual grupo ele foi locado.

No primeiro grupo, dito “precoce”, os recém-nascidos foram submetidos à fototerapia, com 12 horas de vida, permanecendo, no mínimo, por 96 horas. No segundo, dito “tardio”, o tratamento fototerápico foi indicado somente quando a bilirrubinemia atingia 8mg/dl ou mais, sendo retirado quando a bilirrubinemia caía para 5mg/dl ou menos.

3.4.2. Exclusão

Foram considerados os seguintes critérios de exclusão:

- Qualquer evidência de hemólise, caracterizada por:

- incompatibilidade Rh ou por antígeno raro, com Teste de Coombs indireto positivo no plasma materno ou Teste de Coombs direto positivo no recém-nascido (COOMBS et al., 1946);
- incompatibilidade ABO caracterizada por icterícia precoce, com bilirrubinemia indireta $\geq 8\text{mg/dl}$ nas primeiras 24 horas de vida (SARICI et al., 2002) e reticulocitose segundo os critérios adotados pelo Serviço de Neonatologia (BLANCHETTE e ZIPURSKY, 1984).
- Deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD)

- Mal formações que, direta ou indiretamente, comprometessem a exposição à fototerapia (meningocele, gastrosquise, etc) ou outras patologias que sabidamente alterassem a bilirrubinemia, como obstruções intestinais, erros inatos do metabolismo e colestase (ROQUETE, 2000)
- Uso materno ou neonatal de fenobarbital devido à alteração na atividade da glicuronil transferase hepática (STERN et al., 1970).
- Infecções congênitas, caracterizadas por sorologia materna positiva durante o pré-natal

3.4.3. Descontinuação

O estudo seria descontinuado quando os pais ou responsáveis pelo paciente assim o desejassem, se não fosse autorizada a utilização do Bilicheck ou a colocação do recém-nascido no grupo tardio, já que a rotina usada atualmente no Serviço de Neonatologia do CAISM e do HES é a utilização precoce da fototerapia.

- $BT \geq 15$ mg/dl em qualquer idade, devido à mudança de conduta terapêutica (fototerapia dupla).
- Óbito durante a primeira semana de vida.

Foram descontinuados do estudo, onze recém-nascidos: 10 foram a óbito e um apresentou Teste de Coombs Direto positivo no segundo dia de vida.

3.5. VARIÁVEIS E CONCEITOS

As variáveis independentes foram os grupos precoce e tardio.

Por grupo precoce entendeu-se aquelas crianças que foram submetidas à fototerapia desde 12h de vida e nela permaneceram por pelo menos 96 horas, independentemente dos níveis de BT. O grupo tardio foi colocado sob tratamento fototerápico quando os níveis ultrapassaram 8 mg/dl e permaneceram até que os níveis regrediram para ≤ 5 mg/dl. Dependendo dos níveis de retirada no grupo precoce e de

eventuais recorrências de icterícia, a critério dos médicos assistentes, as crianças permaneceram ou voltaram a receber fototerapia

As variáveis dependentes foram:

- duração da fototerapia, medida em horas de duração;
- a média diária dos níveis de BT atingidos, sempre medidos em mg/dL;
- a época de aparecimento do pico de BT, avaliada em horas de vida;
- o custo do tratamento, calculado em função do preço de amortização de um aparelho de fototerapia, custos das lâmpadas e dosagens de bilirrubina

As variáveis de controle para avaliação de aleatorização e confundimento foram:

- prematuridade, definida como idade gestacional inferior a 37 semanas completas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1977), sendo que a idade gestacional foi avaliada, segundo método de CAPURRO et al. (1978), para aqueles maiores que 34 semanas e, segundo método de BALLARD et al.(1991), para os menores que 34 semanas;
- sexo: masculino, feminino ou indeterminado;
- raça: negra, parda, branca ou amarela;
- retardo de crescimento intra-uterino: caracterizado pela classificação “pequeno para a idade gestacional” de acordo com BATTAGLIA e LUBCHENCO (1967);
- tipo de parto: cesáreo ou vaginal ;
- relato de ter tido um ou mais filhos prévios com icterícia ;
- diabetes materno insulino-dependente, caracterizado pelo uso regular de insulina ;
- mãe fumante, caracterizado pelo uso de mais de 3 cigarros por dia;
- tocotraumatismo ;

- policitemia caracterizada por hematócrito $\geq 65\%$ (MACKINTOSH e WALKER, 1973);
- anóxia perinatal caracterizada pelo valor de APGAR (1953) inferior a 5 no quinto minuto de vida ;
- presença de persistência do canal arterial segundo FLANAGAN e FYLER (1994)
- presença de sepse segundo SAEZ-LLORENS e McCracken (1993);
- presença de hipoglicemia definida como glicemia capilar menor que 40 mg/dl ;
- presença de hemorragia peri-intraventricular (PAPILE et al., 1978);
- presença de hipoxemia definida como pO₂ menor que 50 mmHg ;
- presença de acidose metabólica, definida com pH menor que 7,20 ;
- presença da síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido, caracterizada por desconforto respiratório progressivo durante as primeiras 48-96 horas de vida e com aspecto radiológico caracterizado por padrão reticulogranular uniforme e broncograma aéreo (GROSS, 1996).
- presença de jejum como fator predisponente ao aumento da circulação enterohepática de bilirrubina ;

3.6. TÉCNICAS

3.6.1. Dosagem transcutânea da bilirrubina

Foi dosada a bilirrubina transcutânea pelo “Bilichex” (SpectRx Inc-Norcross, Georgia, USA), uma vez ao dia, durante sete dias consecutivos. O local de dosagem foi a região frontal, sendo que, após o início da fototerapia, era colocada uma fita de papel aluminizado, medindo 2x1cm, para manter essa região protegida da luz e não interferir com a dosagem. Os olhos dos recém-nascidos eram devidamente protegidos após o início da

fototerapia, para haver mínima transmissão de luz como preconizado por ROBINSON e FELDER (1990). Por orientação do fabricante, o Bilichack foi calibrado utilizando uma cápsula, Bilical, que foi substituída a cada nova dosagem.

3.6.2. Dosagem capilar da bilirrubina

Foi preparado um padrão calibrador de bilirrubina no Serviço de Bioquímica Clínica da Divisão de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas/UNICAMP, segundo recomendação do JOINT COMMITTEE REPORT (1962), sendo armazenado a -70°C (LEITE et al., 2003). Como matriz protéica do padrão calibrador, foi usado plasma de cordão umbilical, coletado no Centro Obstétrico do CAISM, em fevereiro de 2001, e a bilirrubina usada foi a “Bilirrubina Mixed Isomers” da Sigma – Código B-4126 – Lote 117H12831. Diariamente, o bilirrubinômetro “Unistat” Modelo 10310C/10311C - Leica era calibrado com o padrão óptico que acompanha o aparelho e, logo a seguir, o padrão calibrador era dosado em triplicata para a checagem de seu funcionamento. Como o padrão preparado foi de $25,9 (\pm 0,98)$ mg/dl, as dosagens consideradas aceitáveis eram entre 23,9 e 27,9 mg/dl. A bilirrubinemia era analisada pelo mesmo bilirrubinômetro, concomitantemente à dosagem transcutânea. Todas as cuvetas usadas nas dosagens eram descartadas após o uso, conforme recomendação do fabricante (LEICA, 1992).

As dosagens feitas com o Bilirrubinômetro Unistat/Leica foram realizadas apenas para checar os valores obtidos com o Bilichack. As dosagens feitas com o Bilichack foram as únicas utilizadas para a análise dos resultados do presente estudo.

3.6.3. Fototerapia

Para a fototerapia foram usados quatro aparelhos FANEM Mod 007, equipados com sete lâmpadas e quatro aparelhos FANEM Mod 006-OFL (Octofoto), dotados também de apenas sete lâmpadas fluorescentes azuis especiais marca “Philips” TL20W/52, com faixa espectral de 400 a 540nm e pico de emissão em 450nm (PHILIPS LIGHTING, 1989). O aparelho foi colocado a 1 cm da parte superior da incubadora, colocado transversalmente a esta. A irradiância espectral foi medida por radiômetro especialmente destinado a

pesquisa científica, fabricado nos Estados Unidos pela International Light e denominado IL 1700, que foi calibrado de acordo com recomendação do National Institute of Standards and Technology. O sensor usado para captação da energia luminosa foi o SED033 #6827 com filtro TBLU#23406, cuja faixa de leitura varia entre 345 a 530 nm, com pico em 460 nm (RYER, 1997). Para aferição da irradiância espectral, a radiância foi medida em nove pontos distintos dentro da incubadora (LEVENE, 1980; EGGERT et al., 1984; FACCHINI, 2001a).

Previamente ao estudo, foram instaladas lâmpadas novas em todos os aparelhos, medindo-se a irradiância espectral após duas horas de uso, para aquecimento prévio (FACCHINI et al, 1990) e após 200 horas de uso das lâmpadas (SAUSVILLE et al., 1972). Foi evidenciada uma queda média de $2\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ após 200 horas de uso (12,19%). Posteriormente, foi medida a irradiância espectral de cada grupo de sete lâmpadas, em cada um dos oito aparelhos, a fim de excluir a variabilidade da irradiância devido aos reatores de cada aparelho. A irradiância espectral média após 200 horas de uso foi de $14,4\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$, sendo que a faixa permitida para o uso do aparelho foi de 11,5 a $17,2\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$, o que representa 20% de variação permitida segundo o fabricante das mesmas. Autores como TAN (1978) têm usado o mesmo critério de utilização. A irradiância foi aferida em todos os aparelhos, a cada 150 horas de uso.

3.7. INSTRUMENTOS PARA A COLETA DE DADOS

Para a coleta de dados, foi utilizada uma planilha pré-codificada desenvolvida para o estudo (ANEXO 2). Para cada um dos recém-nascidos foi preenchida uma das planilhas, com as informações de identificação dos sujeitos e os dados referentes às variáveis dependentes e independentes.

3.8. COLETA DE DADOS

As amostras de sangue capilar foram colhidas do calcanhar dos recém-nascidos, segundo técnica recomendada (LESLIE et al., 1963), em microcapilares de vidro heparinizados, imediatamente processadas ou guardadas em geladeira a 4°C protegidas da

luz, por no máximo 12 horas. A bilirrubinemia foi aferida pelo bilirrubiômetro em 19,8% das dosagens, para estudo comparativo com a avaliação não invasiva (BHUTANI et al., 2000).

A avaliação transcutânea da bilirrubina pelo Bilicheck foi feita pelo próprio pesquisador, uma vez ao dia, durante sete dias, concomitantemente à coleta sanguínea. A mediana das horas de vida em que foi realizada a primeira dosagem da BT foi de 12 horas.

A análise do tempo de fototerapia foi feita através da leitura de um dispositivo acoplado ao próprio aparelho fototerápico (horímetro ou contador de horas).

3.9. ACOMPANHAMENTO DE SUJEITOS

A dosagem da bilirrubina foi feita diariamente durante a primeira semana de vida, estando o recém-nascido ainda internado, não sendo necessário acompanhamento posterior após a alta hospitalar.

3.10. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram revisados manualmente pela pesquisadora em relação à legibilidade e qualidade da informação. A seguir, foram inseridos duas vezes, em um banco de dados, em microcomputador, utilizando-se o programa Epi-Info 6. Logo após, foi realizado teste de consistência para verificar possíveis erros de digitação e, em caso de inconsistência, foram corrigidos.

Para o desenvolvimento dos procedimentos estatísticos, foi utilizado o programa SAS software 8.2. Foi considerado de 5% ($p < 0,05$) o limite de significação estatística.

As variáveis de controle foram avaliadas através do Teste Exato de Fisher. As diferenças da bilirrubinemia, nos dois grupos, foram testadas através da Análise de variância para medidas repetidas – ANOVA e as diferenças nas horas de fototerapia usadas foram analisadas pelo Teste de Wilcoxon (MONTGOMERY, 1991).



RESULTADOS

4.1. DESCRIÇÃO DA AMOSTRA ESTUDADA

As variáveis de controle estão representadas na tabela 1 e 2, mostrando homogeneidade entre os dois grupos.

TABELA 1. Distribuição dos recém-nascidos menores que 2.000 gramas nos grupos precoce e tardio segundo as variáveis de controle

	Precoce		Tardio		p-valor
	n (35)	%	n (35)	%	
sexo					0,34
masculino	21	60,0	16	45,7	
feminino	14	40,0	19	54,3	
raça					0,88
branca	24	68,6	23	65,7	
parda	6	17,1	8	22,9	
negra	5	14,3	4	11,4	
mãe fumante					0,75
sim	5	14,3	7	20,0	
não	30	85,7	28	80,0	
mãe diabética					1,00
sim	0	0,0	1	2,9	
não	35	100,0	34	97,1	
filho icterico					1,00
sim	3	8,6	3	8,6	
não	32	91,4	32	91,4	
parto					0,79
cesareana	26	74,3	24	68,6	
vaginal	9	25,7	11	31,4	

TABELA 1. Distribuição dos recém-nascidos menores que 2.000 gramas nos grupos precoce e tardio segundo as variáveis de controle (continuação)

	Precoce		Tardio		p-valor
	n (35)	%	n (35)	%	
apgar 5º minuto					1,00
≤ 5	0	0,0	1	2,9	
> 5	33	100,0	34	97,1	
<i>ignorado</i>	2		0		
					0,47
adequação da IG					
AIG	18	51,4	22	62,9	
PIG	17	48,6	13	37,1	
prematuridade					0,49
termo	0	0,0	2	5,7	
pré termo	35	100,0	33	94,3	
tocotraumatismo	5	14,3	5	14,3	1,00
hipoglicemia	3	8,6	0	0,0	0,24
policitemia	8	22,9	5	14,3	0,54
SDR	15	42,9	10	28,6	0,32
PCA	4	11,4	1	2,9	0,36
Sepse	5	14,3	2	5,7	0,43
HPIV	0	0,0	2	5,7	0,49
acidose	2	5,7	4	11,4	0,67
hipoxemia	5	14,3	8	22,9	0,54

Com relação aos fatores maternos pesquisados, a presença de diabetes ocorreu em apenas uma mãe do grupo tardio. Tabagismo foi relatado por apenas 12 mães (17,1%) e a história de filho anterior icterico por seis mães (8,6%). O parto cesáreo foi o mais freqüente, representando 71,4% dos casos contra 28,6% com parto vaginal.

Com relação aos fatores neonatais, apenas dois RNs eram de termo, pertencendo ambos ao grupo tardio. A idade gestacional menor que 34 semanas foi calculada em 53 RNs (27 no grupo precoce e 26 no tardio); entre 34 a 36 semanas de gestação, em 15 RNs (8 no precoce e 7 no tardio). Nenhum RN estudado foi classificado como grande para a idade gestacional, sendo que 40 deles (57,1%) eram adequados e 30 (42,9%) eram pequenos para a idade gestacional.

Com relação ao peso de nascimento, apenas 12 RNs (4 no precoce e 8 no tardio) eram prematuros extremos com menos de 1000 g. Entre 1000g e 1499g, foram estudados 27 RNS (15 no precoce e 12 no tardio) e, acima de 1500g, 31 RNs (16 no precoce e 15 no tardio). Em relação ao sexo, das 70 crianças estudadas, 37 (52,9%) eram meninos. Nenhum RN pertencia à raça amarela, sendo que a maioria era da branca (67,1%).

Em relação à presença de anóxia perinatal, apenas um RN do grupo tardio apresentou Apgar inferior a 5 no quinto minuto de vida. Tocotraumatismo esteve presente em 14,3% dos casos, metade em cada grupo. Policitemia foi diagnosticada em 13 RNs (17,1%), sepse em sete (10%) e hipoglicemia em apenas três RNs (4,3%) do grupo precoce. Persistência de canal arterial ocorreu em cinco RNs (7,1%). Hemorragia intracraniana ocorreu em apenas dois RNs (2,8%) do grupo tardio. Síndrome do desconforto respiratório ocorreu em 25 casos (35,7%), mas hipoxemia em apenas 13 (18,5%). Acidose metabólica foi diagnosticada em apenas seis RNs (8,5%).

Com relação ao jejum, a tabela 2 compara o número de pacientes com e sem ingestão, nos dois grupos, não havendo diferença estatisticamente significativa .

TABELA 2. Distribuição dos recém-nascidos menores que 2.000 gramas nos grupos precoce e tardio de acordo com a introdução da dieta

Dias sem Dieta	Precoce		Tardio	
	n (35)	%	n (35)	%
Nenhum	8	22,9	13	37,1
1	3	8,6	5	14,3
2	6	17,1	6	17,1
3	3	8,6	0	0,0
4	6	17,1	2	5,7
5	4	11,4	5	14,3
6	2	5,7	1	2,9
7	3	8,6	3	8,6

p = 0,46

4.2. VALORES DE BILIRRUBINEMIA

4.2.1. Valores superiores a 10 mg/dl

A incidência de valores superiores a 10 mg/dl foi sensivelmente maior no grupo tardio do que no precoce (Tabela 3 e Anexo 3).

TABELA 3. Distribuição dos recém-nascidos menores que 2.000 gramas nos grupos precoce e tardio de acordo com a incidência de BT superior a 10 mg/dl

	Grupo precoce	Grupo Tardio
BT menor que 10 mg/dl	28 (80%)	14 (40%)
BT maior que 10 mg/dl	7 (20%)	21 (60%)
TOTAL	35	35

p = 0,0015

Em relação ao peso de nascimento, classificado em três categorias, embora o número de crianças em cada grupo seja muito pequeno, a diferença entre os precomente tratados e os demais permanece sugestiva (Tabela 4 e Anexo 4).

TABELA 4. Distribuição dos recém-nascidos de acordo com o peso de nascimento nos grupos precoce e tardio e avaliação da incidência de BT superior a 10 mg/dl

Peso de nascimento	Precoce (n=35)	Tardio (n=35)
<1.000g	0% (0/4)	50% (4/8)
1.000g a <1.500g	33% (5/15)	75% (9/12)
≥1.500g	12.5% (2/16)	53.3% (8/15)
Total	20% (7/35)	60% (21/35)

4.2.2. Valores médios de bilirrubinemia

Os valores de grupo tardio tenderam a se elevar já a partir do segundo dia, diferentemente do grupo precoce. A partir do sexto dia de vida, houve aproximação das curvas, sendo que o grupo precoce chegou a ultrapassar discretamente o grupo tardio (Tabela 5, Gráfico 1). A maior média, no grupo precoce, foi de 6,6 mg/dl e ocorreu no último dia da pesquisa. No grupo tardio, a maior média ocorreu no segundo dia de vida, 8,6mg/dl, obtendo-se $p<0,01$. No Anexo 5, são apresentados os valores absolutos da BT diária nos dois grupos, ilustrando o valor do pico da BT e o dia de aparecimento, em cada paciente.

TABELA 5. Avaliação diária da média de BT nos grupos precoce e tardio (em mg/dl)

	1ºdia	2ºdia	3ºdia	4ºdia	5ºdia	6ºdia	7ºdia
Grupo							
Precoce	4.1 (1.38)	4.6 (1.93)	4.7 (2.54)	4.9 (2.26)	4.6 (1.82)	6.1 (2.31)	6.6 (2.84)
Tardio	5.3 (1.56)	8.6 (2.08)	7.8 (2.61)	5.9 (2.43)	5.7 (2.75)	5.7 (2.37)	6.3 (2.93)

$p<0,01$

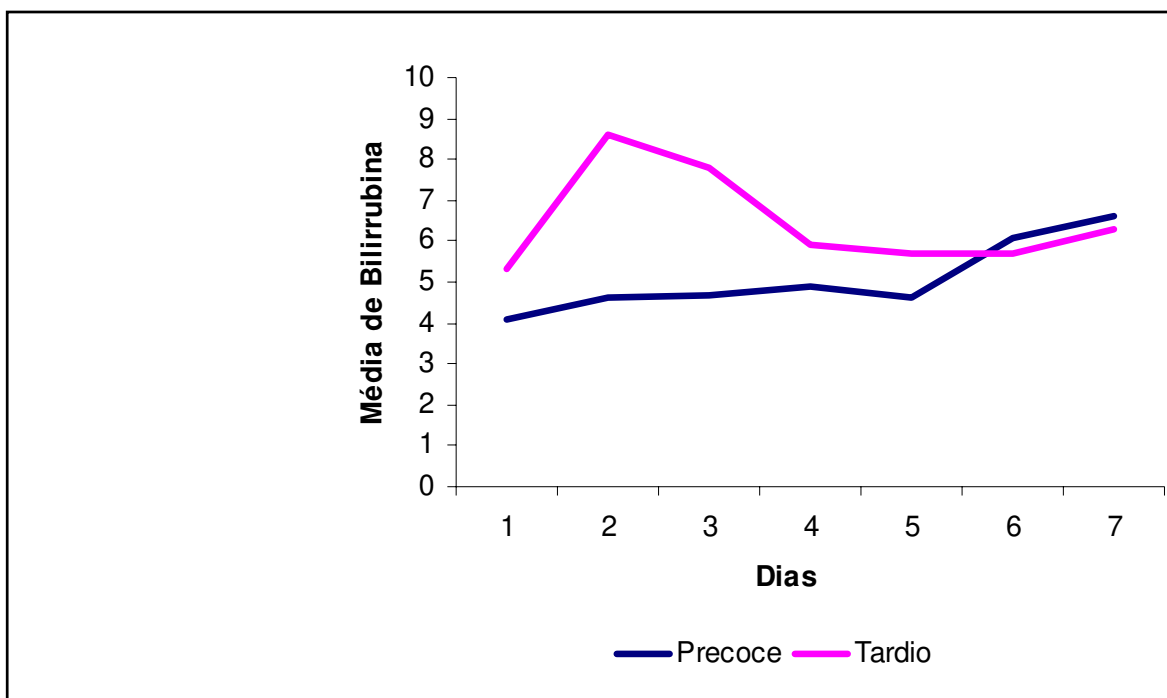


GRÁFICO 1. Curvas da BT média nos grupos precoce e tardio

A média da bilirrubinemia nos grupos, levando-se em conta a divisão através do peso de nascimento, é demonstrada na tabela 6.

TABELA 6. Avaliação diária da média de BT nos grupos precoce e tardio de acordo com o peso de nascimento (em mg/dl)

Peso	Bilirrubinemia (média e desvio padrão)						
	1o dia	2o dia	3o dia	4o dia	5o dia	6o dia	7o dia
< 1.000 g							
Precoce	3,9 (1,8)	3,8 (1,3)	4,2 (2,2)	4,1 (2,3)	3,8 (2,2)	6,1 (3,3)	3,6 (2,0)
Tardia	5,1 (1,5)	9,0 (2,2)	6,2 (2,9)	4,9 (2,4)	5,0 (3,5)	5,6 (3,5)	5,3 (3,3)
1.000 a 1.499 g							
Precoce	4,0 (1,6)	4,9 (1,8)	4,3 (2,1)	4,4 (1,9)	4,7 (1,7)	6,7 (2,3)	7,7 (2,9)
Tardia	5,5 (2,0)	9,2 (2,5)	7,1 (1,9)	5,8 (2,3)	6,1 (3,1)	6,5 (2,4)	7,4 (3,5)
≥ 1.500 g							
Precoce	4,2 (1,1)	4,5 (2,2)	5,2 (3,0)	5,5 (2,5)	4,6 (1,9)	5,6 (2,1)	6,4 (2,5)
Tardia	5,2 (1,2)	8,0 (1,5)	9,2 (2,4)	6,4 (2,5)	5,7 (2,1)	5,2 (1,5)	5,9 (2,0)

4.2.3. Valores máximos de bilirrubinemia

Dezessete recém-nascidos do grupo tardio apresentaram valor máximo de bilirrubinemia no segundo dia de vida e oito no terceiro dia de vida e, por isso, já necessitaram de fototerapia nos 3 primeiros dias de vida; o grupo precoce tendeu a desenvolver valores mais elevados mais tardiamente, sete no sexto e 15 no sétimo dia respectivamente. Nenhum neonato, em qualquer dos grupos, apresentou valores superiores a 15 mg/dl.

4.3. TEMPO DE DURAÇÃO DA FOTOTERAPIA

O número de horas em fototerapia do grupo precoce foi sensivelmente superior (mínimo e mediana de 96 horas e máximo de 156 horas) ao do tardio (mediana de 51, mínimo de 0 e máximo de 120 horas), sendo $p < 0,01$. No grupo tardio, apenas uma criança

não necessitou de fototerapia. No grupo precoce, 11 RNs permaneceram mais de 96 horas em tratamento fototerápico enquanto, no grupo tardio, apenas três crianças o fizeram. (Gráfico 2 e Anexo 6).

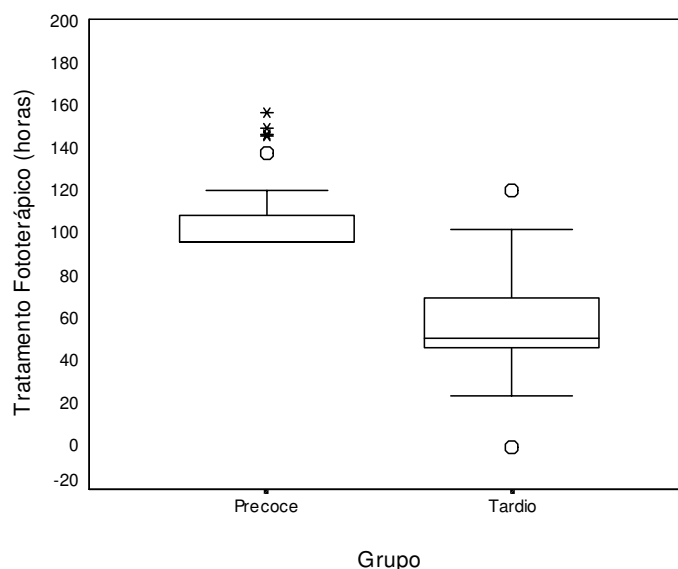


GRÁFICO 2. Avaliação das horas de fototerapia nos grupos precoce e tardio

4.4. CUSTOS DO TRATAMENTO FOTOTERÁPICO E SUA MONITORIZAÇÃO

O valor estimado da hora de fototerapia foi de R\$0,15 (quinze centavos de real). Foram contabilizados no custo amortização dos aparelhos e custo de aquisição e tempo médio de utilização das lâmpadas (Anexo 7). O custo médio do tratamento fototerápico no grupo precoce foi de R\$14,40 e no grupo tardio de R\$7,65.

O custo das dosagens de bilirrubinemia foi estimado em R\$4,38 para o Bilirrubinômetro Unistat/Leica e R\$7,60 para as dosagens com o Bilichex. Foram estimados os custos, levando-se em conta todo o material usado na coleta, mão de obra especializada e a amortização dos aparelhos (Anexo 8).



DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo evidenciam o tratamento fototerápico precoce como mais seguro para o recém-nascido com peso de nascimento menor que 2000 gramas, por resultar em um menor número de níveis de BT acima de 10 mg/dl, quando comparados ao tratamento tardio. A diferença entre os dois grupos é significativa ($p < 0,01$), com a BT ultrapassando 10 mg/dl em apenas 20% dos neonatos do grupo precoce, em comparação a 60% dos tratados no esquema tardio.

Os valores médios de bilirrubina se mantiveram mais baixos no grupo precoce, tendendo a se igualar e levemente sobrepujar os do grupo tardio apenas entre o 6º e o 7º dia de vida, ainda permanecendo em níveis considerados seguros. Por outro lado, neste último grupo, já no 2º dia, a média alcançou valores superiores aos indicativos de tratamento (Tabela 5), ao passo que, no precoce, os níveis de 8 mg/dl não foram, em média, atingidos.

Quando divididos em subgrupos, de acordo com o peso, em todos persistiu sugestiva diferença de incidência de níveis maiores que 10 mg/dl no grupo tardio, apesar de o número de casos em cada subgrupo não permitir validação estatística.

A fototerapia precoce tem sido referida desde o final da década de 60, na prevenção da encefalopatia bilirrubínica (LUCEY et al., 1968). Em 1970, HODGMAN e SCHWARTZ, estudando prematuros com peso de nascimento entre 1250 e 2000g, já referiam resultados favoráveis com esse tratamento. BROWN e McDONAGH (1980) e GARTNER e LEE (1992) também se referiram aos benefícios da fototerapia precoce em prematuros com peso de nascimento menor que 1500g.

No importante estudo multicêntrico realizado pelo National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) entre 1974 e 1976, BROWN et al. usaram a fototerapia precoce com 24(± 12 hrs) de vida em recém-nascidos com peso de nascimento menor que 2000 gramas, obtendo-se o resultado de 17,7% de casos que ultrapassaram BT de 10 mg/dl, valor semelhante ao encontrado em nossa casuística. Em nosso serviço, no ano de 1990, MEZZACAPPA et al. estudaram o uso de fototerapia precoce, nas primeiras 24 horas de vida, com duração de 96 horas, em neonatos com peso menor que 2000g, sendo que a icterícia foi evitada em 56% dos pacientes, contra 44% que ficaram icterícios, mesmo com esse tratamento.

Algumas das resistências sobre a recomendação de fototerapia precoce se baseiam no fato de que o efeito da luz seria mais evidente com níveis mais altos de bilirrubinemia (RUBALTELLI et al., 1978; TAN, 1982) e na descrição de alguns efeitos adversos desse tratamento como: hipertermia, aumento da perda insensível de água, aumento da motilidade do trato gastrointestinal e desbalanço eletrolítico (WU et al., 1985). Entretanto, se aceitarmos que os resultados em níveis mais elevados são mais evidentes, em contrapartida, estaremos submetendo o RN a um risco maior de impregnação cerebral de bilirrubina. Quanto aos efeitos adversos, medidas extremamente simples, como o aumento de oferta hídrica, reverterem sua ação.

Nossos resultados discordaram de uma pesquisa realizada por CURTIS-COHEN et al., em 1985, onde não houve diferença significativa entre o pico de bilirrubinemia quando comparados dois grupos; um que recebeu fototerapia precoce logo após o nascimento, até cinco dias de vida, e outro que recebeu esse tratamento quando a bilirrubinemia atingiu 5 mg/dl. Essa diferença de resultados talvez possa ser explicada pelo fato de que o nível de bilirrubinemia esperado para indicar fototerapia (5 mg/dl), mais baixo que nosso critério, determinou o início da terapêutica em 98% dos casos, com idade muito próxima ao do nosso grupo precoce, mascarando a ascensão por nós encontrada no 2º e 3º dias.

A utilização de aparelhos de fototerapia com irradiância espectral média eficiente (RAETHEL, 1975; LEVENE, 1980; DICKEN et al., 2000) permitiu que nenhuma criança atingisse nível indicativo de mudança da terapia utilizada. Esse nível baseou-se em artigo de revisão sobre o tratamento da hiperbilirrubinemia em RNs de muito baixo peso, publicado por CASHORE, em 2000, em que recomendou que a fototerapia fosse iniciada seguindo recomendações propostas pela AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS (1992), ou seja, apenas quando a bilirrubinemia atingisse níveis preocupantes (5 mg/dl abaixo dos níveis indicativos de exsangüineotransfusão), mas que fosse realizada uma monitorização freqüente dos níveis de bilirrubinemia, a cada 12 a 24 horas. Essa abordagem mais “tolerante” baseou-se nos achados de necrópsias realizadas em prematuros, por WATCHKO e CLAASEN (1994), que relataram apenas três casos de kernicterus com níveis de bilirrubinemia relativamente elevados (entre 15 a 20 mg/dl).

O tratamento da hiperbilirrubinemia dos neonatos é repleto de controvérsias em relação aos níveis indicativos para iniciá-lo. Existe consenso quanto ao fato de que prematuros e crianças de peso muito baixo estejam sob maior risco de lesão por ação de níveis elevados de bilirrubina. Tais níveis não estão bem estabelecidos, devido à impossibilidade ética de comparação com grupos controle. É também bem provável que a relação entre valores de bilirrubinemia e dano neurológico em prematuros seja diferente dos recém-nascidos de termo, tendo sido o kernicterus demonstrado repetidas vezes em prematuros sem marcada hiperbilirrubinemia (GARTNER et al., 1970; KEENAN 1972). Isso pode ser explicado pelo fato de essas crianças exibirem patologias graves, freqüentemente associadas à hiperbilirrubinemia. Com o progresso alcançado nas unidades de tratamento intensivo neonatais, a incidência de kernicterus caiu sensivelmente.

Exaustivas investigações foram realizadas com o fim de quantificar a fração não conjugada da bilirrubina, e não ligada à albumina, que presumivelmente causa a injúria neuronal. Foi verificado, em necropsias, que prematuros com altos níveis de bilirrubina livre exibem kernicterus mais freqüentemente do que aqueles com níveis baixos (CASHORE, 1980). Contrariando essa afirmativa, o estudo de RITTER et al., em 1982, não encontrou diferença nas dosagens dessa fração em prematuros com e sem kernicterus. O que tudo indica é que a dosagem de bilirrubina livre, isoladamente, não distingue os neonatos que vão desenvolver kernicterus, devendo-se atentar para outros fatores, como a capacidade de ligação albumina-bilirrubina, a integridade da barreira hematoencefálica e a susceptibilidade neuronal, possivelmente responsáveis pela lesão neurológica. Como citado anteriormente (MAISELS, 1999), a fração de bilirrubina livre, presente no plasma, é muito pequena e apresenta grandes dificuldades em sua quantificação.

Os estudos à respeito da neurotoxicidade da bilirrubina nos prematuros são controversos. Ainda que SHILLER e SILVERMAN, em 1961, não tenham verificado associação entre níveis de bilirrubinemia inferiores a 20 mg/dl e deficiências neurológicas ou mentais em prematuros, estudos posteriores, como de SHEIDT et al.(1977) e NAEYE (1978), encontraram associação entre deficiência psicomotora e bilirrubinemia entre 10 e 14 mg/dl em recém-nascidos de baixo peso. Também BERGMAN et al., em 1985, verificaram a perda de audição em prematuros sem marcada hiperbilirrubinemia (níveis até 12 mg/dl) e sugeriram essa alteração como a principal manifestação neurológica da

toxicidade da bilirrubina nesses pacientes. VAN de BOOR et al., em 1989, avaliaram prematuros com moderada hiperbilirrubinemia, encontrando também aumento significativo de alterações neurológicas.

Sendo assim, a preocupação com níveis de bilirrubinemia em RNs prematuros levou vários autores a preconizar a manutenção de níveis abaixo de 10 mg/dl, sempre que possível, inclusive com indicação de exsangüineotransfusão em neonatos com peso inferior a 1.000-1.250 g. com níveis superiores aos mesmos (BRYLA, 1985; IVES et al., 1992; AHLFORS, 1994; ALKALAY e SOLA, 2000). Essa prática, ainda seguida por muitos neonatologistas, além de economicamente onerosa, agrega alto risco ao tratamento dessas crianças (TAN et al., 1976; JACKSON, 1997), sendo sempre desejável prescindir da mesma, com o uso de fototerapia eficiente, como ocorreu no presente trabalho.

Nem todos os trabalhos de fototerapia fornecem, em detalhe, as características do equipamento usado. A eficácia do tratamento varia em função do espectro das lâmpadas empregadas, da quantidade de energia fornecida dentro do espectro transformador da bilirrubina e da área corpórea sobre a qual essa energia incide (MAISELS, 1996). A melhor maneira de qualificar um equipamento seria descrevendo sua força espectral (irradiância espectral média X área irradiada). Os critérios pelos quais a mesma foi calculada são também importantes (KLEIN, 1972; MAISELS, 1996). A medida da irradiância espectral média, embora fundamental para permitir comparações de eficácia, não está devidamente padronizada (LEVENE, 1980; FACCHINI, 2001a). Os radiômetros utilizados na medida da irradiância apresentam faixas de leitura variáveis, dificultando a comparação de medidas obtidas com diferentes aparelhos (E.C.R.I., 1981).

Talvez a melhor estratégia a empregar no tratamento de RNs menores que 2000 gramas seja manter os níveis de bilirrubinemia o mais próximo possível dos valores fisiológicos de neonatos de termo (GARTNER, 1994). Recentemente, foi elaborada uma curva de bilirrubinemia em recém-nascidos saudáveis, na cidade de São Paulo (DRAQUE et al., 2001), onde os níveis médios de bilirrubinemia atingidos no percentil 50 foram baixos (4,84 a 5,59mg/dl até o sexto dia de vida). No grupo precocemente tratado, conseguimos manter a bilirrubinemia bem próxima desses valores, sem causar uma redução acentuada da mesma. Assim, possivelmente preservamos sua provável ação antioxidante nesses

prematturos, como defendido por GARBAGNATI (1990). Além da vantagem de ser esse processo mais seguro no que se refere à manutenção de níveis baixos de bilirrubinemia, lembramos que, durante o uso da fototerapia, como 15 a 20% da bilirubina total corresponde a fotoisômeros hidrossolúveis e, portanto, de difícil penetração celular, mesmo que os níveis de bilirrubina permaneçam relativamente altos durante o tratamento fototerápico, são menos tóxicos (ENNEVER, 1990a).

O “padrão ouro” de dosagem de bilirrubina é, no presente, o valor determinado pela cromatografia líquida de alto desempenho (H.P.L.C.), não utilizada na prática clínica pelo seu alto custo e complexidade. O método de dosagem mais comum é a espectrofotometria direta através de bilirrubinômetros, que têm a vantagem de necessitar apenas de pequenas amostras de sangue capilar. O Bilirrubinômetro Unistat/Leica foi testado por BHUTANI et al., em 1998, e seus resultados comparados com a H.P.L.C., mostraram alto índice de correlação. Esse equipamento, em uso em nosso serviço por mais de 15 anos, é fartamente utilizado em vários países, como Estados Unidos, Canadá e Alemanha, tendo atingido a cifra de mais de 1.000 aparelhos vendidos (informação prestada pelo representante em São Paulo-SP). Não há, na literatura, estudos comparando seus resultados com os do Bilicheck.

Na realização do presente trabalho, optamos pela utilização do Bilicheck pela extrema facilidade de uso, pela possibilidade de ser usado em crianças instáveis - como as de peso abaixo de 2.000 g - sem causar desconforto, e por sua confiabilidade. O Bilicheck foi testado quanto à sua concordância com a H.P.L.C., mostrando-se altamente confiável (BHUTANI et al., 2000; RUBALTELLI, 2001), pelo menos em valores inferiores a 15 mg/dl (ENGLE et al, 2002). Utilizamos, nesta pesquisa, o Unistat/Leica como “teste de segurança” para o uso do Bilicheck, pensando nos garantir contra eventuais falhas do equipamento. Os valores encontrados pelo bilirrubinômetro foram ligeiramente mais baixos que o Bilicheck (FACCHINI e LEITE, 2001b; LEITE e FACCHINI, 2001)

A duração do tratamento fototerápico implica obviamente maior exposição aos seus efeitos colaterais (WU et al., 1985), ligeiro aumento nos cuidados de enfermagem e custos. A duração do tratamento dos recém-nascidos do grupo precoce foi consideravelmente mais longa que do grupo tardio (96 X 51 horas), como também referido

por CURTIS-COHEN et al.(1985). A hipótese de que a indicação tardia da fototerapia pudesse reduzir muito a quantidade de crianças tratadas não se confirmou neste estudo, pois apenas um recém-nascido desse grupo pôde prescindir do tratamento. O mesmo fato foi observado também nesta pesquisa.

Tendo em vista nossos resultados (Tabela 5), talvez a duração da fototerapia pudesse ser reduzida para 72 horas, ao invés de 96 horas, e pudesse ser iniciada com 24 a 48 horas de vida, oferecendo redução de possíveis complicações, tensão familiar e custos.

Além da vantagem de ser mais seguro no que se refere à manutenção de níveis baixos de bilirrubinemia, o uso precoce da fototerapia resulta em menor necessidade de coletas sanguíneas para monitorização. Nos serviços que não dispõem da dosagem transcutânea, isso causa menor espoliação da volemia sanguínea, tão importante para esses pequenos pacientes, menor desconforto frente ao estresse provocado pela punção cutânea e menor risco de infecção.

Baseado em nossos resultados, podemos recomendar apenas uma dosagem de bilirrubina por ocasião da retirada da fototerapia, no grupo precoce. Por outro lado, é imperioso continuar rigorosa observação do paciente e, se necessário, nova monitorização da BT após a suspensão do tratamento, pois não temos garantia de que esses níveis não voltarão a subir, uma vez que não dispomos de meios práticos para avaliar a capacidade de excreção da bilirrubina.

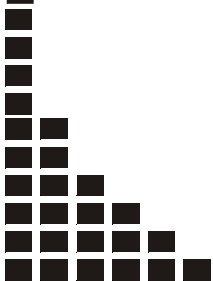
O tratamento fototerápico mais prolongado no grupo precoce, ao contrário do que se pode pensar, não acarreta aumento do tempo de internação, pois neonatos com peso inferior a 2.000 gramas não costumam estar em condições de alta antes de decorridos sete dias. Em relação ao custo do tratamento fototerápico propriamente dito, teríamos um acréscimo estimado de R\$6,75, uma vez que o custo/hora estimado foi de R\$0,15 (ANEXO 7). Consideramos ser esse valor extremamente baixo em relação ao custo global de uma internação de recém-nascido e amplamente ultrapassado quando se leva em conta o custo das dosagens de bilirrubina total necessárias na seleção de candidatos à fototerapia no grupo tardio (ANEXO 8).



CONCLUSÃO

Concluindo, dada à precariedade em estabelecer o diagnóstico de kernicterus baseado em testes específicos e níveis seguros de bilirrubinemia e, mais ainda, sabendo da sua estreita relação com níveis elevados e prolongados dos mesmos, julgamos que o esquema precoce de tratamento com fototerapia seja o mais indicado. O uso da fototerapia precoce para prematuros mostrou ser mais seguro em relação ao uso terapêutico mais tardio.

Provavelmente, observados os níveis encontrados nas primeiras 24 horas de vida em ambos os grupos, não há justificativa para iniciar o tratamento, mesmo precoce, antes de decorridas 24 horas. Os custos, financeiro e em desconforto, resultantes da fototerapia prolongada parecem facilmente suportáveis.



***REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS***

AHDAB-BARMADA, M. The neuropathology of kernicterus: Definitions and debate. In: MAISELS, M.J.; WATCHKO, J.F. **Neonatal Jaundice**. The Netherlands: Harwood Academic Publishers, 2000.p.75-88.

AHLFORS, C. E. Criteria for exchange transfusion in jaundiced newborns. **Pediatrics**, 93:488-494, 1994.

ALKALAY, A. L.; SOLA, A. Neonatal Jaundice Guidelines. **Neonatal Intensive Care**,13(3):15-25, 2000.

AMENTA, J. S.; SILVERMAN, J. A. Commercially prepared bilirubin standards may not be valid for use with direct spectrophotometric assay. **Clin Chem**, 28(8):1812, 1982.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS: Committee on fetus and newborn. **Guidelines for Perinatal Care – Hiperbilirubinemia**. 3rd .ed.,1992.p. 204-210.

APGAR, V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. **Curr Res Anes Anal**, 32:260-7, 1953.

BALLARD, J. L; KHOURY, J. C.; WEDIG. K.; WANG, L.; EILERS-WALSMAN, B. L.; LIPP, R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infant. **J Pediatr** 119:417-423, 1991.

BATTAGLIA, F. C.; LUBCHENCO, L. O. A practical classification of newborn infants by weight and gestacional age. **J Pediatr**, 71:159-163, 1967.

BECKER, P. F. L.; VOGEL, P. Kernicterus: A review with a report of the findings in a study of seven cases. **J Neuropathol Exp Neurol**, 7:190-215, 1948.

BEHRMAN, R.E. (Ed.). Preliminary report of the committee on phototherapy in the newborn infant. **J Pediatr**, 84(1):135-147, 1974.

BERGMAN, I.; HIRSCH, R. P.; FRIA, T. J.; SHAPIRO, S. M.; HOLZMAN, I.; PAINTER, M. J. Cause of hearing loss in the high-risk premature infant. **J Pediatr**, 106 (1):95-101, 1985.

BHUTANI, V. K.; JOHNSON, L. H.; GOURLEY, G. R.; DWORANCZYK, R.; GROUS, M. Non-invasive measurement of total serum bilirubin by multi-wavelength spectral reflectance by Bili Check (TM) in newborn patients. **Pediatr Res**, 43:167A, 1998.

BHUTANI, V. K.; GOURLEY, G. R.; ADLER, S.; KREAMER, B.; DALIN, C.; JOHNSON, L. H. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischage newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. **Pediatrics**, [serial on line] 2000 August; 106(2). Available from: URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/106/2/e17>.

BISSELL, D. M. Heme catabolism and bilirubin formation. In: Ostrow, J. D. **Bile pigments in jaundice**. New York:Marcel Dekker, 1986.p.133.

BLANCHETTE, V. S.; ZIPURSKY, A. Assessment of anemia in newborn infants. **Clin Perinatol**, 11(2):489-510, 1984.

BRISCOE, L.; CLARK, S.; YOXALL, C. W. Can transcutaneous bilirubinometry reduce the need for blood tests in jaundiced full term babies? **Arch Dis Child Fetal Neonatal**, 86(3):F190-2, 2002.

BRODERSEN, R.; STERN, L. Deposition of bilirubin acid in the central nervous system: a hypothesis for the development of kernicterus. **Acta Paediatr Scand**, 79:12-19, 1990.

BROWN, A. K.; KIM, M. H.; WU, P. Y. K.; BRYLA, D. A. Efficacy of phototherapy in prevention and management of neonatal hyperbilirubinemia. **Pediatrics**, 75(suppl):393-400, 1985.

BROWN, A. K.; McDONAGH, A. F. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia: efficacy, mechanism and toxicity. **Adv Pediatr**, 27:341-89, 1980.

BRYLA, D. A. Development, design and sample composition. **Pediatrics**, 75(suppl):387-392, 1985.

BYERS, R. K.; PAINE, R. S.; CROTHERS, B. Extrapyrarnidal cerebral palsy with hearing loss following erythroblastosis. **Pediatrics**, 15:248-54, 1955.

CAPURRO, H.; KONICHEZKY, S.; FONSECA, D.; CALDEYRO-BARCIA, R. A simplified method for diagnosis of gestacional age in the newborn infant. **J Pediatr**, 93(1):120-2, 1978.

CASHORE, W. J. Bilirubin and jaundice in the micropremie. **Clin Perinatol**, 27(1):171-9, 2000.

- CASHORE, W. J. Free bilirubin concentrations and bilirubin-binding affinity in term and preterm infants. **J Pediatr**, 96(3):521-7, 1980.
- CASHORE, W. J.; OH, W. Unbound bilirubin and kernicterus in low-birth-weight infants. **Pediatrics**, 69(4):481-5, 1982.
- CASHORE, W. J.; OH, W.; BRODERSEN, R. Reserve albumin and bilirubin toxicity index in infant serum. **Acta Paediatr Scand**, 72:415-9, 1983.
- COOMBS, R. R. A.; MOURANT, A. E.; RACE, R. R. In-vivo isosensitisation of red cells in babies with haemolytic disease. **Lancet**, 1:264-6, 1946.
- CREMER, R. J.; PERRYMAN, P. W.; RICHARDS, D. H. Influence of light on the hyperbilirubinaemia of infants. **Lancet**, 1:1094-7, 1958.
- CURTIS-COHEN, M.; STAHL, G. E.; COSTARINO, A. T.; POLIN, R. A. Randomized trial of prophylactic phototherapy in the infant with very low birth weight. **J Pediatr**, 107:121-4, 1985.
- DICKEN, P.; GRANT, L. J.; JONES, S. An evaluation of the characteristics and performance of neonatal phototherapy equipment. **Physiol Meas**, 21:493-503, 2000.
- DOUMAS, B. T.; ECKFELDT, J. H. Erros in measurement of total bilirubin: A perennial problem. **Clin Chem**, 42(6):845-8, 1996.
- DRAQUE, C. M.; ALMEIDA, M. F. B.; SÃNUDO, A.; PERES, C. A. ; SANTOS, A. M. N.; KOPELMAN, B.I. Curva-padrão de bilirrubina total sérica até 12 dias de vida em recém-nascidos a termo saudáveis em aleitamento materno. In: XVII CONGRESSO BRASILEIRO DE PERINATOLOGIA E XIV REUNIÃO DE ENFERMAGEM PERINATAL, 2001, Florianópolis. **Anais...** Florianópolis, 2001,p.126.AO-016.
- E. C. R. I. Fixed bandwidth radiometers. **Helth Devices**, 10:138-142, 1981.
- EBBESEN, F.; RASMUSSEN, L. M.; WIMBERLEY, P. D. A new transcutaneous bilirubinometer, BiliCheck, used in the neonatal intensive care unit and the maternity ward. **Acta Paediatr**, 91(2):203-11, 2002.

EGGERT, P.; STICK, C.; SCHRÖDER, H. On the distribution of irradiation intensity in phototherapy. Measurements of effective irradiance in an incubator. **Eur J Pediatr**, 142:58-61, 1984.

ENGLE, W. D.; JACKSON, G. L.; SENDELBACH, D.; MANNING, D.; FRAWLEY, W. H. Assessment of a transcutaneous device in the evaluation of neonatal hyperbilirubinemia in a primarily Hispanic population. **Pediatrics**, 110(1):61-7, 2002.

ENNEVER, J. F.; KNOX, I.; DENNE, S. C.; SPECK, W. T. Phototherapy for neonatal jaundice, in vivo clearance of bilirubin photoproducts. **Pediatr Res**, 19(2):205-8, 1985a.

ENNEVER, J. F.; COSTARINO, A. T.; KNOX, I.; POLIN, R. A.; SPECK, W. T. Where does the bilirubin go when you turn on the light? **Pediatr Res**, 19:218A, 1985b.

ENNEVER, J. F. Blue light, green light, white light, more light: treatment of neonatal jaundice. **Clin Perinatol**, 17:467-81, 1990.

FACCHINI, F. P.; CALIL, S. J.; HERMINI, A. H.; WALL, E.; CARRARA, E. C. Influencia da temperatura na eficácia e durabilidade de lâmpadas fluorescentes usadas em fototerapia. In: XII CONGRESSO BRASILEIRO E IV CONGRESSO LATINO-AMERICANO DE PERINATOLOGIA E IX REUNIÃO BRASILEIRA DE ENFERMAGEM PERINATAL, 1990, Rio de Janeiro. **Anais...** Rio de Janeiro, 1990, p.98.

FACCHINI, F. P. Proposta de padronização para aferição de equipamentos de fototerapia. **J Pediatr (Rio)**, 77(2):67-74, 2001a.

FACCHINI, F. P.; LEITE, M. G. C. Uso do Bilicheck em pacientes submetidos à fototerapia. In: XVII CONGRESSO BRASILEIRO DE PERINATOLOGIA E XIV REUNIÃO DE ENFERMAGEM PERINATAL, 2001, Florianópolis. **Anais...** Florianópolis, 2001, p.192. P-079.

FLANAGAN, M. F.; FYLER, D. C. Cardiac Disease. In: AVERY, G. B.; FLETCHER, M. A.; McDONALD, M. G. **Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn**. 4th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1994. p.516-59.

GARBAGNATI, E. Could hypobilirubinemia be bad? **Pediatrics**, 85(3):379-80, 1990.

GARTNER, L. M.; SNYDER, R. N.; CHABON, R. S.; BERNSTEIN, J. Kernicterus: High incidence in premature infants with low serum bilirubin concentrations. **Pediatrics**, 45(6):906-17, 1970.

GARTNER, L. M.; LEE, K. Jaundice and liver disease. In: FANAROFF, A. A. ; MARTIN, R. J. **Neonatal-Perinatal Medicine- Diseases of the Fetus and Infant**. 6th. ed. St. Louis: Mosby Year Book, 1992. p.1075-117.

GARTNER, L. M. On the question of the relationship between breastfeeding and jaundice in the first 5 days of life. **Sem Perinatol**, 18(6):502-9, 1994.

GOURLEY, G. R.; KREAMER, B.; COHNEN, M.; KOSOROK, M. R. Neonatal jaundice and diet. **Arch Pediatr Adolesc Med**, 153:184-8, 1999.

GROSS, G. W. Radiology in the intensive care nursery. In: SPITZER, A. R. **Intensive care of the fetus and neonate**. St Louis: Mosby Year Book, 1996. p.345-400.

HALAMEK, L. P.; STEVENSON, D. K. Jaundice and liver disease. In: FANAROFF, A. A.; MARTIN, R. J. **Neonatal Perinatal Medicine-Diseases of the fetus and infant**. 6th.ed. St. Louis: Mosby Year Book, 1997. p. 1345-89.

HANSEN, T. W. R. Bilirubin brain toxicity. **J Perinatol**, 21(suppl 1):S48-51, 2001.

HANSEN, T. W. R. Pioneers in the scientific study of neonatal jaundice and kernicterus. **Pediatrics**, [serial on line] 2000 August; 106(2). Available from: URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/106/2/e15>

HANSEN, T. W. R. The pathophysiology of bilirubin toxicity. In: MAISELS, M. J.; WATCHKO, J. F. **Neonatal Jaundice**. The Netherlands: Harwood Academic Publishers, 2000. p.89-104.

HARDY, J. B.; DRAGE, J. S.; JACKSON, E. C. The first year of life. In: **The Collaborative Perinatal Project of the National Institutes of Neurological and Communicate Disorders and Stroke**. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1979.p.104.

HARRIS R. C.; LUCEY, J. F.; MacLEAN, J. R. Kernicterus in premature infants associated with low concentrations of bilirubin in the plasma. **Pediatrics**, 21:875-83, 1958.

HO, C. K.; ROBERTSON, A. F.; KARP, W. B. Hematin and bilirubin binding to human serum albumin and newborn serum. **Acta Paediatr Scand**, 74(3):372-7, 1985.

HODGMAN, J. E.; SCHWARTZ, A. Phototherapy and hyperbilirubinemia of the premature. **Amer J Dis Child**, 119:473-7, 1970.

HSIA, D. Y.; ALLEN Jr., F. H.; GELLIS, S. S.; DIAMOND, L. K. Erythroblastosis fetalis. VIII Studies of serum bilirubin in relation to kernicterus. **N Engl J Med.**, 247:668-71, 1952.

HUGH-JONES, K.; SLACK, J.; SIMPSON, K.; GROSSMAN, A.; HSIA, D. Y. Clinical course of hyperbilirubinemia in premature infants. A preliminary report. **N Engl J Med**, 263(24):1223-9, 1960.

IVES, N. K.; COX, D. W.; GARDINER, R. M.; BACHELARD, H. S. The effects of bilirubin on brain energy metabolism during normoxia and hypoxia: An in vitro study using ³¹P nuclear magnetic resonance spectroscopy. **Pediatr Res**, 23(6):569-73, 1988.

IVES, N. K. Kernicterus in preterm infants; Lest we forget (To turn on the lights). **Pediatrics**, 90:757-9, 1992.

JACKSON, J. C. Adverse events associated with exchange transfusion in the healthy and ill newborns. **Pediatrics**[serial on line]1997 May[cited 2001 Feb 21];99(5):[11 screens]. Available from:URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/99/5/e7>.

JOINT COMMITTEE REPORT. Recommendation on a uniform bilirubin standard. **Clin Chem**, 8:405-7, 1962.

KAWADE, N.; ONISHI, S. The prenatal and postnatal development of UDP-glucuronyltransferase activity towards bilirubin and the effect of premature birth on this activity in the human liver. **Biochem J**, 196:257-60, 1981.

KEENAN, W. J.; PERLSTEIN, P. H.; LIGHT, I. J.; SUTHERLAND, J. M. Kernicterus in small sick premature infants receiving phototherapy. **Pediatrics**, 49(5):652-5, 1972.

KILLANDER, A.; MÜLLER-EBERHARD, U.; SJÖLIN, S. Indications for exchange transfusion in newborn with hyperbilirubinaemia not due to Rh immunization. **Acta Paediatr**, 49:377-90, 1960.

- KLEIN, R. M. Shedding light on the use of light. **Pediatrics**, 50(1):118-26, 1972.
- LEICA OPTICAL SYSTEMS DIVISION. **Instruction Manual – 10310C/10311C Unistat Bilirubinometer**. Buffalo: Leica Inc., 1992.p.3.
- LEITE, M. G. C.; FACCHINI, F. P. Comparação entre a dosagem da bilirrubina pelo Bilicheck e Bilirrubinometro. In: XVII CONGRESSO BRASILEIRO DE PERINATOLOGIA E XIV REUNIÃO DE ENFERMAGEM PERINATAL, 2001, Florianópolis. **Anais...** Florianópolis, 2001.p.196. P-087.
- LEITE, M. G. C.; FACCHINI, F. P.; FARIA, C. C.; DANELON, M. R. G. Avaliação laboratorial da estabilidade do padrão calibrador de bilirrubina. **J Patol Clin**, 39(1), 2003 (in prelo).
- LESLIE, G. I.; PHILIPS, J. B.; CASSADY, G. Capillary and venous bilirubin values: are they really different? **Pediatrics**, 32:416, 1963.
- LEVENE, M. I. Uneven distribution of light in standard phototherapy. **Arch Dis Chil**, 55:398-408, 1980.
- LEVINE, R. L.; FREDERICKS, W. R.; RAPOPORT, S. Entry of bilirubin into the brain due to opening of the blood-brain barrier. **Pediatrics**, 69(3):255-9, 1982.
- LIGHTNER, D. A.; LINNANE III, W. P.; AHLFORS, C. E. Bilirubin photooxidation products in the urine of jaundiced neonates receiving phototherapy. **Pediatr Res**, 18:696-700, 1984.
- LIPSITZ, P. J.; GARTNER, L. M.; BRYLA, D. A. Neonatal and infant mortality in relation to phototherapy. **Pediatrics**, 75:422-6, 1985.
- LUCEY, J.; FERREIRO, M.; HEWITT, J. Prevention of hyperbilirubinemia of prematurity by phototherapy. **Pediatrics**, 41(6):1047-54, 1968.
- MACKINTOSH, T. F.; WALKER, H. M. Blood viscosity in the newborn. **Arch Dis Chil**, 48:547-53, 1973.
- MAISELS, M. J. Jaundice in the newborn. **Pediatr Rev**, 10(3):305-19, 1982.

MAISELS, M. J. Phototherapy-25 years later. In: FANAROFF, A. A.; KLAUS, M. H. **The Year Book of Neonatal and Perinatal Medicine**. St. Louis: Mosby Year Book, 1996. p. 29-34.

MAISELS, M. J. Jaudice. In: AVERY, G.B.; FLETCHER, M. A.; McDONALD, M. G. **Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn**, 5th. ed. Philadelphia: Lippincott Co., 1999. p. 765-819.

McDONAGH, A. F.; LIGHTNER, D. A. – “Like a shrivelled blood orange” – bilirubin, jaundice, and phototherapy. **Pediatrics**, 75(3):443-55, 1985.

McKAY Jr., R. J. Current status of use of exchange transfusion in newborn infants. **Pediatrics**, 33:763-7, 1964.

MEZZACAPPA, M. A. M. S.; FACCHINI, F. P.; VITALI, M. A. B.; MEZZACAPPA FILHO, F.; NETTO, A. A.; ROSA, I. R. M.; MARBA, S. T. Fototerapia: eficácia na profilaxia de hiperbilirrubinemia em recém-nascidos com peso inferior a 2000g. **Rev Paul Pediatr**, 8:13-15, 1990.

MILLER, O. Bioquímica de sangue-Substâncias não eletrolíticas. In: MILLER, O. **Laboratório para o clínico**, 5^a ed.. Rio de Janeiro: Atheneu, 1984. p.46.

MONTGOMERY, D. C. **Design and analysis of experiments**, 3th ed. Ed. Wiley. Courier Companies, 1991. p.128-9.

NAEYE, R. L. Amniotic fluid infections, neonatal hyperbilirubinemia, and psychomotor impairment. **Pediatrics**, 62:497-503, 1978.

NILSEN, S. T.; FINNE, P. H.; BERGSJO, P.; STAMNES, O. Males with neonatal hyperbilirubinemia examined at 18 years of age. **Acta Paediatr Scand**, 73:176-80, 1984.

NWAESEI, C. G.; VAN AERDE, J.; BOYDEN, M.; PERLMAN, M. Changes in auditory brainstem responses in hyperbilirubinemia infants before and after exchange transfusion. **Pediatrics**, 74:800-3, 1984.

ODELL, G. B.; BRYAN, W. B.; RICHMOND, M. D. Exchange transfusion. **Pediatr Clin North Am**, 9(3):605-18, 1962.

ONISHI, S.; KAWADE, N.; ITOH, S.; ISOBE, K.; SUGIYAMA, S. Postnatal development of uridine-diphosphate glucuronyltransferase activity towards bilirubin and 2-aminophenol in human liver. **Biochim J**, 184:705-7, 1979.

PAPILE, L; BURSTEIN, J.; BURSTEIN, R.; KOFFLER, H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1.500 gm. **J Pediatr**, 92(4):529-34, 1978.

PHILIPS LIGHTING. **Tubular low-pressure mercury vapour fluorescent lamps “TL 20W/52”**. **Product information**, São Paulo: Philips do Brasil Ltda., 1989.

POLIN, R. A. Management of neonatal hyperbilirubinemia: Rational use of phototherapy. **Biol Neonate**, 58(suppl 1):32-43, 1990.

RAETHEL, H.A. Wavelengths of light producing photodecomposition of bilirubin in serum from a neonate with hyperbilirubinemia. **J Pediatr**, 87:110-4, 1975.

RITTER, D. A.; KENNY, J. D.; NORTON, J.; RUDOLPH, A. J. A prospective study of free bilirubin and other risk factors in the development of kernicterus in premature infants. **Pediatrics**, 69(3):260-6, 1982.

ROBERTSON, A.; KAZMIERCZAD, S.; VOS, P. Improved transcutaneous bilirubinometry: comparison of SpectR(X) BiliCheck and Minolta Jaundice Meter JM-102 for estimating total serum bilirubin in a normal newborn population. **J Perinatol**, 22(1):12-14, 2002.

ROBINSON, J.; FELDER, A. R. Measurements of light transmission through phototherapy eyeshields. **Clin Pediatr**, 29:735, 1990.

ROGER, C.; KOZIEL, V.; VERT, P.; NEHLIG, A. Autoradiographic mapping of local cerebral permeability to bilirubin in immature rats: effect of hyperbilirubinemia. **Pediatr Res**, 39:64-71, 1996.

ROQUETE, M. L. V. Colestase neonatal. **J Pediatr (Rio)**, 76(supl.2):S187-S197, 2000.

ROSENTHAL, P. Errors in neonatal bilirubin measurement. **Clin Chem**, 42(11):1880-1, 1996.

RUBALTELLI, F. F.; GOURLEY, G. R.; LOSKAMP, N.; MODI, N.; ROTH-KLEINER, M.; SENDER, A. et al. Transcutaneous bilirubin measurement: A multicenter evaluation of a new device. **Pediatrics**, 107(6):1264-71, 2001.

RUBALTELLI, F. F.; ZANARDO, V.; GRANATI, B. Effect of various phototherapy regimens on bilirubin decrement. **Pediatrics**, 61:838-41, 1978.

RYER, A. **Light measurement handbook**, 2nd.ed. Newburyport: International Light Inc., 1997.

SÁEZ-LLORENS, X.; McCracken Jr., G.H. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: current concepts of terminology, pathophysiology and management. **J Pediatr**, 123(4):497-508, 1993.

SARICI, S. U.; YURDAKÖK, M.; SERDAR, M. A.; ORAN, O.; ERDEM, G.; TEKINALP, G. et al. An early (sixth-hour) serum bilirubin measurements is useful in predicting the development of significant hyperbilirubinemia and severe ABO hemolytic disease in a selective high-risk population of newborns with ABO incompatibility. **Pediatrics**, [serial on line] 2002 April; 109(4). Available from: URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/4/e53>.

SAUSVILLE, J. W.; SISSON, T. R. C.; BERGER, D. Blue lamps in phototherapy of hyperbilirubinemia. **J Illum Eng Soc**, 1:112-6, 1972.

SCHEIDT, P. C.; BRYLA, D. A.; NELSON, K. B.; HIRTZ, D. G.; HOFFMAN, H. J. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia: six-year follow-up of the National Institute of Child Health and Human Development clinical trial. **Pediatrics**, 85(4):455-63, 1990.

SCHEIDT, P. C.; MELLITS, D.; HARDY, J. B.; DRAGE, J. S.; BOGGS, T. R. Toxicity to bilirubin in neonates: infant development during first year in relation to maximum neonatal serum bilirubin concentration. **J Pediatr**, 91:292-7, 1977.

SHILLER, J. G.; SILVERMAN, W. A. "Uncomplicated" hyperbilirubinemia of prematurity. **Am J Dis Child**, 101:587, 1961.

SILVERMAN, W. A.; ANERSEN, D. H.; BLANC, W. A.; CROZIER, D. N. A difference in mortality rate in incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens. **Pediatrics**, 18:614-25, 1956.

STERN, L.; KHANNA, N. N.; LEVY, G.; YAFFE, S. J. Effect of phenobarbital on hyperbilirubinemia and glucuronide formation newborn. **Amer J Dis Child**, 120:26-31, 1970.

STERN, L.; DENTON, R. L. Kernicterus in small premature infants. **Pediatrics**, 35:483-5, 1965.

STOCKER, R.; YAMAMOTO, Y.; McDONAGH, A. F. ; GLAZER, A. N.; AMES, B. N. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. **Science**, 235:1043-6, 1987.

TAN, K.L. Comparasion of the effectiveness of phototherapy and exchange transfusion in the management of nonhemolytic neonatal hyperbilirubinemia. **J Pediatr**, 87(4):609-12, 1975.

TAN, K. L.; PHUA, K. B.; ANG, P. L. The mortality of exchange transfusions. **Med J Aust**, 1:473-6, 1976.

TAN, K.L. Some aspects on management of neonatal jaundice in Singapore. **J Sing Paediatr Soc**, 20:122-41, 1978.

TAN, K.L. The pattern of bilirubin response to phototherapy for neonatal hyperbilirubinaemia. **Pediatr Res**, 16:670-4, 1982.

TAN, K.L. Phototherapy for neonatal jaundice. **Acta Paediatr** , 85:277-9, 1996.

THIBEAULT, D. W. The precarious antioxidant defenses of the preterm infant. **Am J Perinatol**, 17(4):167-81, 2000.

TURKEL, S. B.; GUTTENBERG, M. E.; MOYNES, D. R.; HODGMAN, J. E. Lack of identifiable risk factors for kernicterus. **Pediatrics**, 66(4):502-6, 1980.

VAN DE BOR, M. ; VAN ZEBEN-VAN DER AA, T. M.; VERLOOVE-VANHORICK, S. P.; BRAND, R.; RUYS J. H. Hyperbilirubinemia in preterm infants and neurodevelopmental outcome at 2 years of age: Results of a national collaborative survey. **Pediatrics**, 83:915-20, 1989.

VOLPE, J. J. Bilirubin and brain injury. In: **Neurology of the Newborn**, 3rd.ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997.p.490-514.

- VREMAN, H. J.; VERTER, J.; OH, W.; FANAROFF, A. A.; WRIGHT, L. L.; LEMONS, J. A. et al. Interlaboratory variability of bilirubin measurements. **Clin Chem**, 42(6):869-73, 1996.
- WATCHKO, J. F.; CLAASSEN, D. Kernicterus in premature infants: Current prevalence and relationship to NICHD phototherapy study exchange criteria. **Pediatrics**, 93(6):996-9, 1994.
- WATKINSON, L. R.; St JOHN, A.; PENBERTHY, L. A. Investigation into paediatric bilirubin analyses in Australia and New Zealand. **J Clin Pathol**, 35:52-8, 1982.
- WENNBERG, R. P.; HANCE, A. J. Experimental bilirubin encephalopathy: Importance of total bilirubin, protein binding, and blood-brain barrier. **Pediatr Res**, 20(8):789-92, 1986.
- WENNBERG, R.P.; LAU, M.; RASMUSSEN, L. F. Clinical significance of unbound bilirubin. **Pediatr Res**, 10:434, 1976 (abstr).
- WHEELER, W. E.; AMBUEL, J. P. The efficient use of exchange transfusions in the treatment of erythroblastosis. **Pediatr Clin North Amer**, 4:383-403, 1957.
- WILLIAMS, R. A.; PITTS II, L. L.; WEINERTH, J. L.; DIMMETTE, R. M. Clinical laboratory evaluation of the American Optical Bilirubinometer. **J Pediatr**, 79(4):671-4, 1971.
- WONG, C. M.; VAN DIJK, P. J.; LAING, I. A. A comparison of transcutaneous bilirubinometers: SpectRx BiliCheck versus Minolta Air Shields. **Arch Dis Child Fetal Neonatal**, 87:F137-F140, 2002.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. **Acta Obstet Gynecol Scand**, 56:247-53, 1977.
- WU, P. Y. K.; HODGMAN, J. E.; KIRKPATRICK, B. V.; WHITE, N. B.; Jr. PHIL, M.; BRYLA, D. A. Metabolic aspects of phototherapy. **Pediatrics**, 75(suppl):427-33, 1985.
- ZULZER W. W.; MUDGETT, R. T. Kernicterus: Etiologic study based on an analysis of 55 cases. **Pediatrics**, 6:452-74, 1950.
- Associação Brasileira de Normas Técnicas, NBR 6023: Informação e documentação Referências-Elaboração: Rio de Janeiro, agosto/2000.



ANEXOS

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: Avaliação de dois esquemas de manejo da hiperbilirrubinemia neonatal em recém-nascidos com peso menor que 2.000g

Responsável: *Dra. Maria das Graças da Cunha Leite*

Nome do paciente: _____

Idade: _____ HC: _____

Responsável: _____ Idade: _____

Parentesco: _____ RG: _____

Endereço: _____

Solicito a inclusão de seu filho(a) na nossa pesquisa sobre icterícia. Este estudo nos ajudará a estabelecer qual o melhor momento para começar a tratar a icterícia com o banho-de-luz e impedir que ela se agrave, atingindo o cérebro. Precisamos colher algumas gotas de sangue do calcanhar do bebê, uma vez ao dia, durante sete dias, e usar um aparelho que apenas emite uma luz sobre a pele, para sabermos se a icterícia está melhorando. Se a icterícia atacar o cérebro, pode causar vários danos, como retardo mental, surdez e dificuldade do bebê se movimentar bem. Por isso estamos estudando a melhor maneira de tratá-la, diminuindo esses riscos.

Estamos dispostos a responder a quaisquer perguntas sobre o procedimento, sendo que seu filho poderá deixar de participar da pesquisa a qualquer momento, caso essa seja a sua vontade e isso não mudará em nada o tratamento que está recebendo. Haverá total sigilo sobre a identidade do bebê e, se houver algum imprevisto durante o tratamento, terá indenização devida e cobertura de gastos adicionais que possam surgir se diretamente relacionados à pesquisa. Qualquer dúvida ou reclamação poderá ser comunicada a mim pelo telefone (0**19) 3788-9324 ou (0**19) 9127-0958, ou na secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa pelo telefone (0**19) 3788-8936.

Estando de acordo, assinam:

Dra. Maria das Graças da Cunha Leite

Responsável

ANEXO 2

FICHA DE COLETA DE DADOS

FICHA n. _____ GRUPO 'PRECOCE' ☐ GRUPO 'TARDIO' ☐
RN de _____
HC : _____

SEXO : masculino ☐ feminino ☐

RAÇA : branca ☐ negra ☐ morena ☐

DATA DE NASCIMENTO : ____/____/____ HORA : ____:____

ANTECEDENTES MATERNS :

Diabetes ☐

Icterícia em RN prévio ☐

Uso de drogas :

Fumo ☐ Álcool ☐ Heroína ☐ Fenitoína ☐ Aspirina ☐

Meperidina ☐ Reserpina ☐ Antipirina ☐ Ocitocina ☐

Diazepam ☐ Prometazina ☐

Anestesia epidural ☐ Hidrato de cloral ☐

Bolsa rota: ____ h / d Aspecto : _____

PARTO :

Vaginal ☐ fórceps ☐ cesáreo ☐

Apgar : 1º min ____ 5º min ____ Reanimação ☐

IG : Capurro : _____ New Ballard : _____

Peso : _____ g. Classificação : Termo ☐ Pré-termo ☐

AIG ☐ PIG ☐ GIG ☐

Sangue deglutido ☐ Tocotraumatismo ☐ _____

TS mãe: ____ Rh ____ CI ____ TS do RN: ____ Rh ____ CD ____

EVOLUÇÃO :

SDR ☐ PCA ☐ Seps ☐ Hipoglicemia ☐ Policitemia ☐

Hipoalbuminemia ☐ HPIV ☐ Grau ____

	1° dia	2° dia	3° dia	4° dia	5° dia	6° dia	7° dia
DATA							
Horas de vida							
Peso							
Horas de foto							
Dieta							
Bilicheck							
Capilar							
Ht							
PH							
PO2							
glicose							

ANEXO 3

QUADRO 1							QUADRO 2						
BT ≥ 10mg/dl no grupo precoce							BT ≥ 10mg/dl no grupo tardio						
BT1	BT2	BT3	BT4	BT5	BT6	BT7	BT1	BT2	BT3	BT4	BT5	BT6	BT7
3,2	5,6	7,0	6,7	3,7	9,7	12,4	4,3	7,3	7,7	10,7	7,9	3,6	6,9
4,2	5,3	5,4	5,1	4,1	8,0	8,6	6,4	8,1	6,5	3,1	6,7	7,3	7,7
4,8	3,8	2,9	5,2	6,4	6,8	6,2	5,7	6,2	4,9	3,1	3,1	1,8	2,7
4,3	6,6	10,3	10,1	5,3	6,5	5,0	7,6	13,8	10,4	8,4	4,9	7,5	9,8
5,8	2,4	2,0	2,0	2,1	4,0	2,6	4,6	10,5	7,6	6,1	3,9	11,3	13,7
4,9	7,3	4,7	6,7	4,3	2,8	3,6	5,1	7,7	9,6	10,4	4,3	5,0	4,1
4,2	5,7	7,9	8,8	4,2	9,2	7,5	5,3	6,8	10,8	7,6	5,2	5,2	3,1
2,2	3,3	2,0	3,7	4,2	6,0	10,0	6,3	9,6	4,3	9,7	9,5	8,4	5,4
6,5	10,3	13,0	10,7	9,7	4,8	10,4	7,1	11,3	9,7	8,4	6,0	6,2	6,9
6,6	4,1	3,8	5,0	4,6	11,3	6,7	4,7	9,3	5,7	2,9	4,1	6,8	8,0
3,9	4,6	3,8	3,2	2,9	5,7	7,0	0,5	4,4	8,8	7,6	13,5	6,3	5,9
1,8	4,3	2,6	1,6	3,4	5,2	8,1	4,9	7,7	14,6	11,0	9,5	4,5	8,3
7,5	6,7	6,8	6,6	6,3	6,6	7,2	6,0	5,4	8,3	8,4	7,8	5,9	6,1
5,0	3,6	6,3	4,6	5,7	4,1	5,2	4,8	8,4	9,1	4,5	9,2	8,1	10,3
5,1	4,9	7,2	5,2	3,4	1,8	2,2	4,2	7,3	10,3	7,0	5,2	4,9	7,6
3,0	3,8	4,7	3,4	4,4	6,0	7,3	2,5	9,3	6,9	4,5	9,7	7,5	7,0
4,0	4,3	5,9	5,2	6,9	2,8	9,5	7,3	6,3	8,4	5,3	2,6	3,7	3,6
3,6	3,8	2,6	6,6	6,5	5,8	4,1	5,6	7,7	8,9	6,4	6,2	4,9	8,3
3,3	5,1	5,3	4,2	4,4	7,7	9,4	4,6	7,6	8,8	5,8	3,7	4,0	5,4
3,7	4,1	3,8	4,7	3,3	5,8	8,1	7,3	10,1	5,2	4,8	6,7	8,0	11,1
6,4	1,8	2,2	1,9	1,1	1,4	1,6	7,1	11,0	6,2	6,0	4,3	7,6	6,6
1,9	2,0	2,1	1,1	1,8	7,6	2,2	7,1	10,7	4,2	7,0	3,1	4,8	2,5
3,7	7,6	4,4	4,5	6,0	7,2	9,4	6,6	9,5	8,9	4,4	7,3	8,2	8,7
2,9	7,2	5,2	4,7	5,5	9,3	10,3	6,6	10,0	7,3	2,8	3,5	4,3	7,0
4,6	6,4	3,1	1,7	2,6	4,4	2,7	6,1	10,4	6,9	5,3	4,6	9,6	11,9
4,8	7,2	8,8	7,8	7,6	8,1	7,1	5,5	9,2	5,3	5,6	11,0	10,3	7,4
3,2	2,3	4,9	4,7	4,4	4,5	3,7	3,3	8,2	3,5	2,8	1,3	0,5	3,9
2,5	2,6	3,8	4,3	4,3	8,6	7,3	3,6	6,9	11,1	7,3	4,0	5,3	5,6
2,8	2,0	1,5	4,0	4,5	8,2	10,5	4,6	10,4	5,1	3,7	5,8	3,0	2,2
5,6	4,4	4,1	3,5	6,9	9,4	3,5	5,3	9,5	6,4	2,7	4,3	4,4	2,2
3,9	3,5	2,4	5,9	3,1	5,4	6,0	6,4	8,0	3,8	2,6	2,4	2,9	1,4
2,8	3,9	3,3	6,4	3,1	5,5	6,4	2,3	4,7	12,7	6,1	2,1	5,8	5,7
3,2	2,2	2,0	1,9	2,4	5,7	6,3	5,6	8,9	6,1	3,2	6,7	5,3	3,2
3,0	3,5	4,5	5,6	6,5	4,4	9,8	4,7	7,6	11,1	6,1	4,0	4,8	4,5
4,1	4,2	4,3	4,2	4,6	4,5	4,1	5,2	12,5	6,9	4,3	4,8	3,1	4,5

ANEXO 4

QUADRO 3 – BT no grupo precoce pelo peso (em mg/dl)

Peso	Precoce						
	BT1	BT2	BT3	BT4	BT5	BT6	BT7
< 1000 g	5,1	4,9	7,2	5,2	3,4	1,8	2,2
	1,9	2,0	2,1	1,1	1,8	7,6	2,2
	5,6	4,4	4,1	3,5	6,9	9,4	3,5
	2,8	3,9	3,3	6,4	3,1	5,5	6,4
1000 a 1499 g	3,2	5,6	7,0	6,7	3,7	9,7	12,4
	5,8	2,4	2,0	2,0	2,1	4,0	2,6
	2,2	3,3	2,0	3,7	4,2	6,0	10,0
	6,6	4,1	3,8	5,0	4,6	11,3	6,7
	3,9	4,6	3,8	3,2	2,9	5,7	7,0
	1,8	4,3	2,6	1,6	3,4	5,2	8,1
	7,5	6,7	6,8	6,6	6,3	6,6	7,2
	3,0	3,8	4,7	3,4	4,4	6,0	7,3
	4,0	4,3	5,9	5,2	6,9	2,8	9,5
	3,6	3,8	2,6	6,6	6,5	5,8	4,1
	3,7	7,6	4,4	4,5	6,0	7,2	9,4
	2,9	7,2	5,2	4,7	5,5	9,3	10,3
	4,6	6,4	3,1	1,7	2,6	4,4	2,7
	4,8	7,2	8,8	7,8	7,6	8,1	7,1
	2,8	2,0	1,5	4,0	4,5	8,2	10,5
≥ 1500 g	4,2	5,3	5,4	5,1	4,1	8,0	8,6
	4,8	3,8	2,9	5,2	6,4	6,8	6,2
	4,3	6,6	10,3	10,1	5,3	6,5	5,0
	4,9	7,3	4,7	6,7	4,3	2,8	3,6
	4,2	5,7	7,9	8,8	4,2	9,2	7,5
	6,5	10,3	13,0	10,7	9,7	4,8	10,4
	5,0	3,6	6,3	4,6	5,7	4,1	5,2
	3,3	5,1	5,3	4,2	4,4	7,7	9,4
	3,7	4,1	3,8	4,7	3,3	5,8	8,1
	6,4	1,8	2,2	1,9	1,1	1,4	1,6
	3,2	2,3	4,9	4,7	4,4	4,5	3,7
	2,5	2,6	3,8	4,3	4,3	8,6	7,3
	3,9	3,5	2,4	5,9	3,1	5,4	6,0
	3,2	2,2	2,0	1,9	2,4	5,7	6,3
	3,0	3,5	4,5	5,6	6,5	4,4	9,8
	4,1	4,2	4,3	4,2	4,6	4,5	4,1

QUADRO 4 – BT no grupo tardio pelo peso (em mg/dl)

Peso	Tardio						
	BT1	BT2	BT3	BT4	BT5	BT6	BT7
< 1000 g	6,3	9,6	4,3	9,7	9,5	8,4	5,4
	6,1	10,4	6,9	5,3	4,6	9,6	11,9
	5,5	9,2	5,3	5,6	11,0	10,3	7,4
	3,3	8,2	3,5	2,8	1,3	0,5	3,9
	5,3	9,5	6,4	2,7	4,3	4,4	2,2
	6,4	8,0	3,8	2,6	2,4	2,9	1,4
	2,3	4,7	12,7	6,1	2,1	5,8	5,7
	5,2	12,5	6,9	4,3	4,8	3,1	4,5
1000 a 1499 g	4,3	7,3	7,7	10,7	7,9	3,6	6,9
	6,4	8,1	6,5	3,1	6,7	7,3	7,7
	7,6	13,8	10,4	8,4	4,9	7,5	9,8
	4,6	10,5	7,6	6,1	3,9	11,3	13,7
	4,7	9,3	5,7	2,9	4,1	6,8	8,0
	0,5	4,4	8,8	7,6	13,5	6,3	5,9
	4,8	8,4	9,1	4,5	9,2	8,1	10,3
	7,3	6,3	8,4	5,3	2,6	3,7	3,6
	7,3	10,1	5,2	4,8	6,7	8,0	11,1
	7,1	11,0	6,2	6,0	4,3	7,6	6,6
	7,1	10,7	4,2	7,0	3,1	4,8	2,5
	4,6	10,4	5,1	3,7	5,8	3,0	2,2
≥ 1500 g	5,7	6,2	4,9	3,1	3,1	1,8	2,7
	5,1	7,7	9,6	10,4	4,3	5,0	4,1
	5,3	6,8	10,8	7,6	5,2	5,2	3,1
	7,1	11,3	9,7	8,4	6,0	6,2	6,9
	4,9	7,7	14,6	11,0	9,5	4,5	8,3
	6,0	5,4	8,3	8,4	7,8	5,9	6,1
	4,2	7,3	10,3	7,0	5,2	4,9	7,6
	2,5	9,3	6,9	4,5	9,7	7,5	7,0
	5,6	7,7	8,9	6,4	6,2	4,9	8,3
	4,6	7,6	8,8	5,8	3,7	4,0	5,4
	6,6	9,5	8,9	4,4	7,3	8,2	8,7
	6,6	10,0	7,3	2,8	3,5	4,3	7,0
	3,6	6,9	11,1	7,3	4,0	5,3	5,6
	5,6	8,9	6,1	3,2	6,7	5,3	3,2
	4,7	7,6	11,1	6,1	4,0	4,8	4,5

ANEXO 5

QUADRO 5							QUADRO 6						
Valor do pico de BT no grupo precoce (em mg/dl)							Valor do pico de BT no grupo tardio (em mg/dl)						
BT1	BT2	BT3	BT4	BT5	BT6	BT7	BT1	BT2	BT3	BT4	BT5	BT6	BT7
3,2	5,6	7,0	6,7	3,7	9,7	12,4	4,3	7,3	7,7	10,7	7,9	3,6	6,9
4,2	5,3	5,4	5,1	4,1	8,0	8,6	6,4	7,9	6,5	3,1	6,7	7,3	7,7
4,8	3,8	2,9	5,2	6,4	6,8	6,2	5,7	6,2	4,9	3,1	3,1	1,8	2,7
4,3	6,6	10,3	10,1	5,3	6,5	5,0	7,6	13,8	10,4	8,4	4,9	7,5	9,8
5,8	2,4	2,0	2,0	2,1	4,0	2,6	4,6	10,5	7,6	6,1	3,9	11,3	13,7
4,9	7,3	4,7	6,7	4,3	2,8	3,6	5,1	7,7	9,6	10,4	4,3	5,0	4,1
4,2	5,7	7,9	8,8	4,2	9,2	7,5	5,3	6,8	10,8	7,6	5,2	5,2	3,1
2,2	3,3	2,0	3,7	4,2	6,0	10,0	6,3	9,6	4,3	9,7	9,5	8,4	5,4
6,5	10,3	13,0	10,7	9,7	4,8	10,4	7,1	11,3	9,7	8,4	6,0	6,2	6,9
6,6	4,1	3,8	5,0	4,6	11,3	6,7	4,7	9,3	5,7	2,9	4,1	6,8	8,0
3,9	4,6	3,8	3,2	2,9	5,7	7,0	0,5	4,4	8,8	7,6	13,5	6,3	5,9
1,8	4,3	2,6	1,6	3,4	5,2	8,1	4,9	7,7	14,6	11,0	9,5	4,5	8,3
7,5	6,7	6,8	6,6	6,3	6,6	7,2	6,0	5,4	8,3	8,4	7,8	5,9	6,1
5,0	3,6	6,3	4,6	5,7	4,1	5,2	4,8	8,4	9,1	4,5	9,2	8,1	10,3
5,1	4,9	7,2	5,2	3,4	1,8	2,2	4,2	7,3	10,3	7,0	5,2	4,9	7,6
3,0	3,8	4,7	3,4	4,4	6,0	7,3	2,5	9,3	6,9	4,5	9,7	7,5	7,0
4,0	4,3	5,9	5,2	6,9	2,8	9,5	7,3	6,3	8,4	5,3	2,6	3,7	3,6
3,6	3,8	2,6	6,6	6,5	5,8	4,1	5,6	7,7	8,9	6,4	6,2	4,9	8,3
3,3	5,1	5,3	4,2	4,4	7,7	9,4	4,6	7,6	8,8	5,8	3,7	4,0	5,4
3,7	4,1	3,8	4,7	3,3	5,8	8,1	7,3	10,1	5,2	4,8	6,7	8,0	11,1
6,4	1,8	2,2	1,9	1,1	1,4	1,6	7,1	11,0	6,2	6,0	4,3	7,6	6,6
1,9	2,0	2,1	1,1	1,8	7,6	2,2	7,1	10,7	4,2	7,0	3,1	4,8	2,5
3,7	7,6	4,4	4,5	6,0	7,2	9,4	6,6	9,5	8,9	4,4	7,3	8,2	8,7
2,9	7,2	5,2	4,7	5,5	9,3	10,3	6,6	10,0	7,3	2,8	3,5	4,3	7,0
4,6	6,4	3,1	1,7	2,6	4,4	2,7	6,1	10,4	6,9	5,3	4,6	9,6	11,9
4,8	7,2	8,8	7,8	7,6	8,1	7,1	5,5	9,2	5,3	5,6	11,0	10,3	7,4
3,2	2,3	4,9	4,7	4,4	4,5	3,7	3,3	8,2	3,5	2,8	1,3	0,5	3,9
2,5	2,6	3,8	4,3	4,3	8,6	7,3	3,6	6,9	11,1	7,3	4,0	5,3	5,6
2,8	2,0	1,5	4,0	4,5	8,2	10,5	4,6	10,4	5,1	3,7	5,8	3,0	2,2
5,6	4,4	4,1	3,5	6,9	9,4	3,5	5,3	9,5	6,4	2,7	4,3	4,4	2,2
3,9	3,5	2,4	5,9	3,1	5,4	6,0	6,4	8,0	3,8	2,6	2,4	2,9	1,4
2,8	3,9	3,3	6,4	3,1	5,5	6,4	2,3	4,7	12,7	6,1	2,1	5,8	5,7
3,2	2,2	2,0	1,9	2,4	5,7	6,3	5,6	8,9	6,1	3,2	6,7	5,3	3,2
3,0	3,5	4,5	5,6	6,5	4,4	9,8	4,7	7,6	11,1	6,1	4,0	4,8	4,5
4,1	4,2	4,3	4,2	4,6	4,5	4,1	5,2	12,5	6,9	4,3	4,8	3,1	4,5

ANEXO 6

QUADRO 7 – Valores absolutos das horas de fototerapia nos grupos precoce e tardio

Grupo	
Precoce	Tardio
96	47
96	46
137	0
149	70
96	71
98	38
96	89
96	26
120	120
120	54
96	52
96	72
102	101
96	47
96	71
96	51
120	49
156	68
96	54
96	52
96	71
96	24
96	58
96	47
96	69
146	102
96	24
96	56
96	46
145	46
96	24
96	48
96	50
114	50
96	45

ANEXO 7

CUSTOS DA FOTOTERAPIA

Custo/equipamento

- a) Custo aquisição
R\$1.995,00 – Aparelho de fototerapia 006-OFL
- b) Utilização estimada
70% da vida útil (5 anos) = 30.660 horas
- c) Custo/hora/equipamento
R\$0,07-(sete centavos de Real)

Custo/lâmpadas

- a) Custo de um conjunto de Lâmpadas(7)
7 X R\$16,50=R\$115,50
- b) Duração mínima das lâmpadas
1.500 horas
- c) Custo/hora/lâmpadas
R\$0,08-oito centavos de Real

Custo/hora/fototerapia

$0,07+0,08=0,15$ -(quinze centavos de Real)

CUSTO DO TRATAMENTO PRECOCE

Mediana 96 horas – $96 \times 0,15 = R\$14,40$

CUSTO DO TRATAMENTO TARDIO

Mediana 51 horas – $51 \times 0,15 = R\$7,65$

Preços vigentes no 1º semestre de 2001

ANEXO 8

CUSTO DAS DOSAGENS DE BILIRRUBINEMIA

CUSTO OPERACIONAL

Média de exames realizados anualmente no Alojamento Conjunto

1.750 exames

Amortização de equipamentos (5 anos) – Realização em média 8.750 exames

Bilicheck – custo exame = R\$1,00

Bilirrubinômetro – custo exame = R\$ 1,04

Microcentrífuga – custo exame = R\$0,24

BILICHECK

a) Custo do aparelho – US\$4.200,00 = R\$8.778,00=R\$1,00/por exame

b) Bilical – US\$3,00 = R\$6,27

c) Tempo de realização – 30 segundos

Custo/min/técnico laboratório= R\$0,67/min = R\$ 0,33/por exame

Custo do exame – R\$7,60

BILIRRUBINÔMETRO

a) Custo dos aparelhos

i) Bilirrubinômetro – US\$4.350,00 = R\$9091,50 = R\$1,04/por exame

ii) Microcentrífuga – R\$ 2.100,00 = R\$ 0,24/por exame

b) Custo da cubeta descartável – US\$0,90 = R\$1,88

c) Tempo de realização - 7 minutos

Custo/min/técnico de laboratório-R\$ 0,067 x 7 = R\$0,47/por exame

Custo = R\$3,63/exame

COLETA DE SANGUE CAPILAR

a) Lâmina descartável nº 11 – R\$0,22

b) Pacote de gase estéril – R\$0,19

c) Três capilares de vidro heparinizados – R\$0,027

d) ½ Band-aid – R\$0,04

e) Tempo de coleta - 4 minutos

Custo/min/técnico de laboratório-R\$ 0,067 x 4 = R\$0,27

Custo =0,75/por coleta

A conversão do dólar em real também foi considerada no 1º semestre de 2.001 quando U.S.\$ 1.00 = R\$ 2,09

CUSTO DE MÃO DE OBRA/TÉCNICO DE LABORATÓRIO

Referência 12R\$565,36 mensais

Referência 15.....R\$589,00 mensais

Salário médio.....R\$577,18 mensais

RECEBIMENTO ANUAL

12 salários.....R\$6.926,16

13º salário.....R\$577,18

Férias (1/3).....R\$192,39

Total anual recebido.....R\$7695,73

Horas efetivamente trabalhadas

11 meses = 335 dias = 47,8 semanas

Regime.....40 horas semanais

Horas trabalhadas anualmente.....1.914,3 horas

Custo hora: $7695,73/1914,3 = 4,02$ reais/hora

Custo minuto: $4,02/60 = 0,067$ reais/min.

R \$ 0 , 0 6 7 / m i n u t o