

MARIA DAS GRAÇAS DA CUNHA LEITE

**VALIDAÇÃO DO “BILICHECK[®]” PARA DOSAGEM DE
BILIRRUBINA EM NEONATOS**

CAMPINAS

2007

MARIA DAS GRAÇAS DA CUNHA LEITE

**VALIDAÇÃO DO “BILICHECK®” PARA DOSAGEM DE
BILIRRUBINA EM NEONATOS**

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do título de Doutor em Saúde da
Criança e do Adolescente, área de concentração em Pediatria.*

ORIENTADOR: PROF. DR. FERNANDO PERAZZINI FACCHINI

CO-ORIENTADOR: PROF. DR. SÉRGIO TADEU MARTINS MARBA

CAMPINAS

2007

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

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

L536v Leite, Maria das Graças da Cunha
Validação do “Bilichék®” para dosagem de bilirrubina em neonatos
/ Maria das Graças da Cunha Leite. Campinas, SP : [s.n.], 2007.

Orientadores : Fernando Perazzini Facchini, Sérgio Tadeu Martins
Marba

Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Hiperbilirrubinemia - Diagnóstico . 2. Icterícia. I.
Facchini, Fernando Perazzini. II. Marba, Sérgio Tadeu Martins.
III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências
Médicas. IV. Título.

Título em inglês : Validation of “Bilichék” for bilirubin measurement in newborns

Keywords: • Hyperbilirubinemia, diagnosis
• Jaundice

Titulação: Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente
Área de concentração: Pediatria

Banca examinadora:

Prof. Dr. Fernando Perazzini Facchini
Profa. Dra. Virgínia Resende Silva Weffort
Profa. Dra. Vânia Olivetti Steffen Abdallah
Profa. Dra. Maria Aparecida Marques dos Santos Mezzacappa
Profa. Dra. Izilda Rodrigues Machado Rosa

Data da defesa: 19 - 07 - 2007

Banca Examinadora da Tese de Doutorado

Orientador:

Prof. Dr. Fernando Perazzini Facchini

Co-orientador:

Prof. Dr. Sérgio Tadeu Martins Marba

Membros:

1. Prof(a). Dr(a). Fernando Perazzini Facchini

2. Prof.(a). Dr(a). Vânia Olivetti Steffen Abdallah

3. Prof.(a). Dr(a). Virginia Resende Silva Weffort

4. Prof.(a). Dr(a). Izilda Rodrigues Machado Rosa

5. Prof.(a). Dr(a). Maria Aparecida Marques dos Santos Mezzaccappa

Curso de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 2007

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, José e Nilda,
ao meu marido Eduardo e às minhas filhas Cecília e Marília.*

AGRADECIMENTOS

Ao *Prof. Dr. Fernando Perazzini Facchini* pela oportunidade do valioso convívio e grande admiração.

Ao *Prof. Dr. Sérgio Tadeu Martins Marba* pela colaboração em momentos difíceis.

À estatística *Andréa* pela análise dos dados estatísticos.

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

Aos colegas plantonistas do HES e CAISM pela colaboração na inclusão dos pacientes na pesquisa, especialmente à Valéria de Araújo Granato.

*“O caminho da verdade é tortuoso.
Não há erro sem participação da verdade;
de sorte que o erro poderia ser definido com
uma verdade incompleta.”*

Carlo Dossi

	PÁG.
RESUMO	<i>xii</i>
ABSTRACT	<i>xiv</i>
1- INTRODUÇÃO	16
2- OBJETIVOS	25
2.1- Geral	26
2.2- Específicos	26
3- METODOLOGIA	27
3.1- Desenho do estudo	28
3.2- Tamanho amostral	28
3.3- Seleção dos sujeitos	29
3.3.1- Inclusão.....	29
3.3.2- Exclusão.....	29
3.4- Variáveis	29
3.5- Técnicas	30
3.5.1- Dosagem plasmática da bilirrubinemia.....	30
3.5.2- Dosagem transcutânea da bilirrubina.....	31
3.6- Instrumento para a coleta de dados	34
3.7- Coleta de dados	34
3.8- Processamento de dados	35
3.9- Análise estatística	35
3.10- Aspectos éticos	35

4- RESULTADOS.....	36
4.1- Descrição da população estudada.....	37
4.2- Avaliação da influência das variáveis estudadas.....	39
4.3- Avaliação da correlação e da concordância entre as dosagens.....	40
4.4- Avaliação da acurácia do “BILICHECK®”	41
5- DISCUSSÃO.....	46
6- CONCLUSÃO.....	52
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54
8- ANEXOS.....	63

LISTA DE ABREVIATURAS

BI	bilirrubina indireta
IG	idade gestacional
PN	peso de nascimento
RN	recém-nascido
RNT	recém-nascido a termo
RNMBP	recém-nascido de muito baixo peso
HPLC	cromatografia líquida de alta resolução
CV	coeficiente de variação
BUL	Bilirrubinômetro Unistat-Leica
BC	Bilicheck®

	PÁG.
Tabela 1- Tamanhos de amostra em função da diferença absoluta desejada entre as sensibilidades amostral e populacional, e do erro tipo I, considerando uma sensibilidade populacional do Bilicheck® de 85%.....	28
Tabela 2- Características da população de recém-nascidos incluídos no estudo.....	37
Tabela 3- Níveis de bilirrubina plasmática e transcutânea de acordo com as variáveis estudadas.....	38
Tabela 4- Comparação dos métodos de dosagem de bilirrubina de acordo com as variáveis estudadas.....	40

	PÁG.
Figura 1- Bilirrubinômetro Unistat-Leica.....	31
Figura 2- Aparelho Bilicheck.....	32
Figura 3- Aparelho Bilicheck em funcionamento.....	32
Figura 4- Dosagem transcutânea em região frontal.....	33
Figura 5- Cápsula de calibração Bilical.....	33
Figura 6- Dosagem transcutânea em área protegida.....	34
Figura 7- Gráfico de Bland-Altman realizado com as diferenças entre as dosagens pelo Bilicheck® e Bilirrubinômetro.....	41
Figura 8- Curva ROC realizada com as dosagens em 10 mg/dl pelo Bilirrubinômetro.....	42
Figura 9- Curva ROC realizada com as dosagens em 11 mg/dl pelo Bilirrubinômetro.....	42
Figura 10- Curva ROC realizada com as dosagens em 12 mg/dl pelo Bilirrubinômetro.....	43
Figura 11- Curva ROC realizada com as dosagens em 13 mg/dl pelo Bilirrubinômetro.....	43
Figura 12- Curva ROC realizada com as dosagens em 14 mg/dl pelo Bilirrubinômetro.....	44
Figura 13- Curva ROC realizada com as dosagens em 15 mg/dl pelo Bilirrubinômetro.....	44

RESUMO

Objetivo: Comparar dosagens transcutâneas de bilirrubina realizadas com o “*Bilicheck*®” com as dosagens de bilirrubina total plasmática realizada pelo “*Bilirrubinômetro Unistat-Leica*®” em neonatos.

Métodos: Um total de 200 recém-nascidos foram incluídos no estudo, sendo que cada um teve apenas uma dosagem pelo “*Bilicheck*®”, seguida de coleta capilar e dosagem através de espectrofotometria direta pelo “*Bilirrubinômetro Unistat-Leica*®”. Foram analisadas as correlações e concordâncias entre os métodos e a influência das variáveis: peso de nascimento, raça, idade gestacional, idade pós-natal e uso de fototerapia. Estabelecemos pontos de corte nas dosagens pelo “*Bilirrubinômetro Unistat-Leica*®” para avaliarmos a sensibilidade e especificidade do “*Bilicheck*®”, em níveis de bilirrubina considerados como limites para modificação das terapêuticas preconizadas.

Resultados: A correlação linear foi de 0,92 entre o total de pacientes ($p=0,0001$). A média da diferença entre as dosagens foi de 0,72 ($\pm 1,57$) mg/dl, com intervalo de confiança em 95 % de - 2,42 a + 3,86 mg/dl. Dentre as variáveis estudadas, somente a idade pós-natal inferior a 3 dias de vida sofreu interferência na dosagem transcutânea de bilirrubina ($p= 0,0030$). Considerando a dosagem pelo “*Bilirrubinômetro Unistat-Leica*®” como padrão de referência, foram confeccionadas repetidas curvas ROC, sendo o melhor ponto de corte o valor correspondente a 14 mg/dl pelo “*Bilicheck*®” com sensibilidade de 88,2%, especificidade de 97,8%, valor preditivo positivo 78,9%, valor preditivo negativo 98,9% e área abaixo da curva de 0,98.

Conclusão: A dosagem transcutânea de bilirrubina realizada pelo “*Bilicheck*®” pode substituir a dosagem feita pelo “*Bilirrubinômetro Unistat-Leica*®” até o valor de 14 mg/dl. Acima deste nível, deve ser considerada apenas como rastreador na seleção de pacientes que devem ser submetidos à dosagem sanguínea.

ABSTRACT

Aim: To compare transcutaneous bilirubin measurement determined by “Bilicheck®” with capillary serum measurement determined by “Unistat-Leica Bilirubinometer” in newborns.

Methods: A total of 200 newborns were included. For each one, paired measurements (serum, with “Unistat-Leica Bilirubinometer” and transcutaneous, with “Bilicheck®”) were performed. Their correlation and agreement were analyzed and it was verified the influence of birth weight, race, gestational age, postnatal age and use of phototherapy. We also tried to establish cutoff points in “Unistat-Leica Bilirubinometer” measurements to access the sensibility and specificity of the “Bilicheck®” in the critic levels of bilirubin that are considered for indication of treatments.

Results: The linear correlation was 0.92 ($p=0.0001$), the average difference between the measurements was 0.72 (± 1.57) mg/dl, with a confidence interval of 95% from -2.42 to +3.86 mg/dl. The only variable that exhibited a small statistical difference ($p=0.003$) was postnatal age of less than 3 days. Considering the “Bilirubinometer Unistat-Leica” as gold standard, a series of ROC curves were constructed revealing that the best cutoff point was at 14 mg/dl with sensitivity of 88.2%, specificity of 97.8%, positive predictive value of 78.9% and negative predictive value of 98.9% and the area under the curve was 0.98.

Conclusion: The “Bilicheck®” may substitute the capillary serum measurement until the value of 14 mg/dl. Above this level, it should be considered as a screening test selecting patients that must be submitted to serum measurement.

1- INTRODUÇÃO

A bilirrubina é o produto final do catabolismo da protoporfirina de ferro (heme), cuja maior fonte é a hemoglobina circulante (75%), e também a mioglobina, proteínas e enzimas hepáticas. Este catabolismo ocorre nas células do sistema reticuloendotelial, principalmente do fígado, baço e medula óssea. Inicialmente, o heme sofre ação da enzima hemeoxigenase, gerando biliverdina, liberando ferro para estocagem e monóxido de carbono para ser exalado pelos pulmões. Pela ação da biliverdina redutase, a biliverdina se transforma em bilirrubina IX α , sua forma nativa, mais estável, cuja molécula pode assumir outras formas de estabilidade diferentes (McDonagh e Lightner, 1985).

A bilirrubina indireta (BI), ou seja, aquela que ainda não sofreu conjugação hepática, é uma molécula lipofílica e não hidrossolúvel em pH normal do sangue, portanto, de difícil excreção, mas cruza com facilidade as membranas biológicas, tais como a placenta e a membrana plasmática do hepatócito. É transportada no plasma ligada à albumina e sofre conjugação com o ácido glicurônico no fígado. Uma vez conjugada, a bilirrubina é chamada de direta, por reagir rapidamente com o reagente diazo na reação de Van den Bergh (Miller, 1984), tornando-se hidrossolúvel e sendo excretada pelas vias biliares para a luz intestinal e, em pequena fração, na urina. Sofre, então, ação da flora intestinal transformando-se em urobilinogênio e sendo eliminada nas fezes, ou pode ser novamente desconjugada na luz intestinal através da ação da enzima beta-glicuronidase, sendo reabsorvida pela mucosa intestinal, ligando-se novamente à albumina plasmática. Esta é a chamada circulação enterohepática, que contribui ainda mais para a elevação dos níveis sanguíneos de bilirrubina no recém-nascido.

As hemácias fetais têm uma meia-vida bem menor que as do adulto e como o ambiente intra-uterino é de baixa pressão parcial de oxigênio (15 a 20 mmHg), a massa eritrocitária aumenta para propiciar adequado suprimento de oxigênio aos tecidos. Isto gera mais biliverdina e conseqüentemente mais bilirrubina a ser excretada, o que acontece pela via placentária. Atingindo a circulação materna, a bilirrubina se liga à albumina e pode ser transportada até o fígado para conjugação e eliminação do organismo.

Após o nascimento, o neonato precisa conjugar sua bilirrubina, mas a atividade da glucoroniltransferase está ainda extremamente reduzida (Onishi et al., 1979; Kawade e Onishi, 1981). Além desta deficiência na conjugação, ocorre aumento da produção neonatal

de bilirrubina pela degradação das hemácias e ainda diminuição da excreção de bilirrubina conjugada pela lentidão do sistema excretor logo após o nascimento. Com isso, o nível plasmático de bilirrubina têm um aumento progressivo dito “fisiológico” até 3 a 5 dias de vida. (Maisels, 1982)

O aumento dos níveis de bilirrubina plasmática acima de 5 a 7 mg/dl, causa impregnação tissular de bilirrubina inicialmente na pele e tecido subcutâneo, produzindo uma coloração amarela chamada “icterícia”, um dos sinais clínicos mais comumente encontrados no período neonatal (Maisels, 1982), e pode ser melhor observada após prévia compressão dos dedos do examinador para revelar a coloração subjacente da pele e dos tecidos subcutâneos.

Uma série de fatores no período perinatal podem agravar esta situação fisiológica e causar grandes elevações de bilirrubinemia, como doenças hemolíticas por incompatibilidade sanguínea materno-fetal, deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase, policitemias, absorção de sangue extravascular, ingestão insuficiente de leite materno, deficiência da glucuronização hepática por doenças congênitas como Crigler- Najjar e síndrome de Gilbert e prematuridade. Por outro lado, aproximadamente metade dos casos de hiperbilirrubinemias agravadas ficam sem diagnóstico etiológico (Maisels, 1982). Em recém-nascidos a termo (RNT) sadios, 4 a 10 % apresentam BI acima de 18 mg/dl (Bhutani et al., 1999), dependendo da presença de vários fatores de risco, como aparecimento precoce da icterícia, irmão prévio ictérico e amamentação exclusiva ao seio materno (Newman et al., 2000).

Alguns estudos descrevem que a bilirrubina pode ajudar na prevenção de lesões oxidativas (Stocker et al., 1987; Garbagnati, 1990), uma vez que o RN é carente em antioxidantes no início da vida. Entretanto em níveis elevados, sua toxicidade já foi amplamente comprovada (Hansen, 2001). Pela “teoria da bilirrubina livre” estudada por Brodersen e Stern (1990), a forma tóxica da bilirrubina seria a fração nativa, não ligada à albumina, e sua concentração dependeria do equilíbrio entre a formação e excreção da bilirrubina. Sabemos que a molécula de bilirrubina possui um forte ponto de ligação para uma molécula de albumina, mas na presença de acidose ou drogas que competem com a bilirrubina pela albumina, a fração de bilirrubina livre plasmática irá aumentar. À medida

que aumenta a produção de bilirrubina, aumenta o nível de bilirrubina livre, que se difunde instantaneamente para os tecidos, causando lesão mitocondrial. Apenas uma insignificante parcela desta forma de bilirrubina pode se dissolver no plasma em pH fisiológico, sendo que sua medição plasmática é tecnicamente muito difícil, pois é medida em nanomoles/L, e não é usada na prática clínica.

À medida que a hiperbilirrubinemia se agrava, aumenta a passagem de bilirrubina para a pele e demais tecidos. A bilirrubina livre pode, então, cruzar a barreira hematoencefálica e entrar no cérebro por difusão, e ainda, nos casos de lesão desta barreira por asfixia ou hiperosmolaridade, sua entrada é facilitada mesmo em níveis plasmáticos menores de bilirrubina (Levine et al., 1982). Esta impregnação cerebral de bilirrubina caracteriza o chamado “kernicterus” (Ahdab-Barmada, 2000), e, desde que Hsia et al. (1952) estabeleceram esta relação inicial entre kernicterus e hiperbilirrubinemias agravadas, a prevenção da elevação destes níveis tornou-se o método mais indicado na prevenção desta temível doença.

Os primeiros relatos sobre as alterações clínicas típicas da encefalopatia bilirrubínica foram descritas por Byers et al. em 1955. Inicialmente seu diagnóstico foi exclusivamente anatomo-patológico, em neonatos que morriam por eritroblastose fetal (Hsia et al., 1952) e posteriormente, foi descrita em prematuros doentes, com níveis sanguíneos de 8 a 12 mg/dl (Harris et al., 1958; Gartner et al., 1970). Entretanto sua ocorrência em RNT sem hemólise com níveis inferiores a 25 mg/dl é rara (Newman e Maisels, 1992; Hansen, 2000). É possível também detectar a encefalopatia bilirrubínica na ressonância magnética (Volpe, 1997) e no sistema auditivo pela resposta audiométrica induzida do tronco cerebral (Vohr et al., 1990).

O quadro clínico da encefalopatia bilirrubínica está bem estabelecido, e é classificado em síndrome neurológica aguda e crônica. Os sinais clínicos iniciais são inespecíficos e caracterizam-se por letargia, recusa alimentar, perda do reflexo de Moro e hipotonia. Após poucos dias, o neonato torna-se hipertônico, com arqueamento do pescoço e tronco para trás, choro estridente e agudo e, frequentemente, febre. Uma vez atingida esta fase, grande parte dos pacientes evoluem para a síndrome crônica (Van Praagh, 1961), caracterizada por espasticidade assimétrica, coreoatetose, hipoacusia, paralisia ocular,

disartria e, raramente, retardo mental. Infelizmente, esta temível patologia ainda acomete a população neonatal (Joint Commission, 2001), apesar de ser adequadamente prevenível.

A icterícia pode ser acompanhada clinicamente através da sua progressão cefalocaudal, pois surge inicialmente na face e depois progride para o tronco e as extremidades. A hipótese que explica esta mudança de coloração da pele se baseia no fato que a bilirrubina plasmática seria transferida para a pele através de dois diferentes mecanismos: passagem de bilirrubina para o espaço extravascular que é rico em albumina, sendo que, talvez, a composição da pele em relação à quantidade de albumina seja diferente nas extremidades; e precipitação da bilirrubina ácida nas membranas fosfolipídicas. Este último mecanismo sugere que a medida da cor amarela da pele poderia predizer melhor o risco de dano cerebral do que a medição da bilirrubina plasmática (Knudsen e Brodersen, 1989).

Desde a década de 60, o tratamento mais amplamente utilizado é a fototerapia (Cremer et al., 1958), embora existam também alguns fármacos para tratamento com efeito satisfatório (Stern et al., 1970; Kappas et al., 2001) e, em casos extremos, é realizada a exsanguineotransfusão (Ahlfors, 1994). Quando a luz penetra na pele, é absorvida pela bilirrubina num espectro entre 425 a 475 nm, transformando-a em fotoisômeros (fotobilirrubina e lumirrubina) e pequena parte é oxidada e eliminada na urina (Raethel, 1975). Como a fotobilirrubina é muito instável, quando chega na luz intestinal ela volta à forma inicial de bilirrubina e retorna para o plasma. Já a lumirrubina é um isômero mais estável, de longa reversibilidade, que é eliminado integralmente pelo intestino. Portanto, a fotoisomerização da bilirrubina torna seus níveis plasmáticos menos tóxicos durante o uso da fototerapia, e passíveis de eliminação do organismo sem conjugação, sendo, por isso, o tratamento de escolha nos casos de hiperbilirrubinemia agravada (McDonagh e Ligthner, 1985).

Frente a um recém-nascido icterico, é imprescindível avaliar a necessidade de tratamento imediato ou apenas monitorizar a bilirrubinemia. Em 1969, Kramer correlacionou os níveis de BI com 5 zonas dérmicas de icterícia: zona 1, que acomete apenas a face; zona 2, que acomete até o umbigo; zona 3, com icterícia até as coxas; zona 4, acometendo todo o membro inferior e zona 5, quando acomete até palma das mãos e planta

dos pés. Além da ampla variação dos níveis de BI de acordo com essas zonas, sua avaliação clínica é muito subjetiva (AAP, 2004), pois depende da experiência do observador, da sensibilidade individual à cor, da cor da pele do neonato e do tipo de luz ambiente (Szabo et al., 2004a).

Além da avaliação clínica da icterícia pelas zonas de Kramer, o Icterômetro de Ingram (Gosset, 1960) também é um dispositivo que ajuda na avaliação da intensidade da cor amarela da pele. Pressionando-se este dispositivo na base do nariz, pode-se comparar a tonalidade da pele do neonato com 5 faixas de diferentes tons amarelos, que são correlacionados com níveis médios de BI (Merrit e Coulter, 1994).

Como a avaliação clínica da icterícia é muito falha (AAP, 2004), é essencial o acompanhamento da bilirrubinemia. A cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) é o padrão-ouro da dosagem laboratorial e identifica 4 frações: indireta – aquela que não sofreu conjugação hepática; monoglicuronídeo – que sofreu conjugação apenas com uma molécula de ácido glicurônico; diglicuronídeo – que já foi conjugada com duas moléculas deste ácido, e a δ -bilirrubina – fração de reação direta, mas não produzida por reação enzimática, ligada permanentemente à albumina. Este método laboratorial não é usado rotineiramente na prática clínica devido à sua alta complexidade e custo elevado (Muraca e Blanckaert, 1983).

Os primeiros métodos de dosagem de bilirrubina exigiam grandes volumes sanguíneos, necessitando de coletas de até 10 ml para se obter 4 ml de plasma (Watson e Rogers, 1961). Grandes progressos foram feitos na modernização dos métodos de dosagem e no aumento da sua confiabilidade. A clássica reação do método diazo usa um reagente para dosar primeiro a bilirrubina direta, depois a bilirrubina total e, pela diferença, encontra-se a BI (Miller, 1984). Este método tem as desvantagens de necessitar de pipetagem e usar vários reagentes, além do grande tempo dispendido até a completa realização do exame. Mais recentemente, um método bastante utilizado é a espectrofotometria direta através de leitura pelo bilirrubiômetro, que mede a absorbância da luz pela bilirrubina total plasmática. Este método tem a grande vantagem de necessitar apenas de 20 μ l de sangue capilar e ainda apresenta um coeficiente de variabilidade (CV)

dos resultados menor que 5% (Sykes e Epstein 1990; Leica 1992). Como no período neonatal a quase totalidade das icterícias são por bilirrubina não conjugada, a utilização do bilirrubinômetro é plenamente satisfatória. Contudo, não deve ser usado na suspeita de colestase, nem fora do período neonatal, onde a presença de caroteno plasmático impede a leitura adequada.

Existe grande variabilidade de resultados das dosagens de bilirrubinemia entre os laboratórios, dependendo do método escolhido e, principalmente da padronização de sua aferição (Vreman et al, 1996; Doumas e Eckfeldt, 1996; Rosenthal, 1996). O uso de padrões calibradores inadequados é citado como a principal causa da variabilidade destes resultados (Doumas et al., 1973; Amenta e Silverman, 1982). Um controle analítico adequado pode ser conseguido se forem seguidos rigorosamente os procedimentos necessários para o preparo dos padrões (Joint Commitee Report, 1962). Uma vez preparado, o padrão calibrador deve ser convenientemente dividido em alíquotas e armazenado a -70°C (Leite et al., 2003), a fim de que possa ser usado rotineiramente, por longo tempo, no controle de qualidade das dosagens da bilirrubinemia.

O desenvolvimento de técnicas não-invasivas na dosagem da bilirrubina tornou bem mais fácil o acompanhamento diário dos níveis de bilirrubina, com grande vantagem sobre repetidas coletas de sangue que conduzem a dor e risco de infecção para os recém-nascidos. Além disso, a necessidade de tratamento de prematuros cada vez menores e mais imaturos, o intuito de otimizar a ocupação dos leitos das maternidades e a humanização da assistência neonatal têm levado à busca constante destes métodos não invasivos.

O primeiro método de dosagem transcutânea de bilirrubina foi descrito em 1980 por Yamanouchi et al.- o Minolta® Bilirubinometer (Minolta Câmera Co®, Japan). É um dispositivo que opera através do princípio de refletância da pele. Quando ele é pressionado contra a pele, um feixe de luz é emitido através de fibras ópticas sendo que a luz que não é absorvida é refletida de volta, através de outro grupo de fibras ópticas ligadas a um espectrofotômetro. A luz atravessa uma superfície dicróica que divide o feixe para ser lido na cor azul e verde. Como o verde é composto da fusão do azul e do amarelo, a diferença

entre ambas absorções avalia a cor amarela da pele. Este aparelho apenas estima a quantidade de cor amarela da pele, e sofre amplas variações dependendo da quantidade de melanina, oxihemoglobina e colágeno da pele, que também absorvem a mesma faixa de radiação (Schumacher et al., 1985 e 1990; Maisels e Kring, 1997).

Em 1998, Tayaba et al. descreveram o uso de outro aparelho – Chromatics Colormate III- que também estimava a bilirrubina sérica através da medida da cor amarela da pele, e não sofre interferência da raça, peso e uso prévio de fototerapia. Este aparelho tem o inconveniente de necessitar de uma medida controle da cor da pele logo após o nascimento para então poder realizar outras medidas sucessivas e detectar se há mudanças da cor com o passar do tempo. O seu uso não teve sucesso na prática clínica.

Surgiu, então, a necessidade de avaliar o nível de bilirrubina transcutânea com a exclusão de outros pigmentos que interferem na absorção da luz na pele. Assim, foi fabricado um novo aparelho, o SpectRx Bilicheck® (SpectRx Inc, Norcross, Geórgia, USA), que usa a técnica da reflectância espectral, e funciona enviando um feixe de luz branca através da pele do recém-nascido e medindo a intensidade dos comprimentos de ondas que retornam (137 comprimentos de onda entre 380 a 785 nm, com resolução de 12 nm). A absorção da luz pela bilirrubina é avaliada após devidamente deduzidas as absorções pelo colágeno, melanina e hemoglobina. A concentração de bilirrubina é obtida pela diferença de absorção dos mesmos (Jacques, 1998).

Várias pesquisas já foram realizadas a fim de avaliar o desempenho deste aparelho. Bhutani et al. em 2000 compararam o Bilicheck® (BC) com a HPLC, e encontraram uma correlação linear de 0,91 e erro padrão de 1,27 mg/dl. Em 2001, Rubaltelli et al. fizeram um estudo multicêntrico em 6 países europeus também comparando o BC com a HPLC, analisando a interferência da raça, idade gestacional, idade pós-natal, peso de nascimento e local da leitura transcutânea (esternal e frontal), obtiveram uma correlação de 0,88 e 0,89 para a leitura nestas regiões, respectivamente, afirmando que este aparelho, além de servir como rastreador na avaliação da icterícia, seria um método substituto à dosagem laboratorial.

Por outro lado, pesquisas posteriores discutem o uso do BC apenas como método de rastreamento (Briscoe et al., 2002; Ebbsen et al., 2002; Beck et al., 2003; Szabo et al., 2004a; Nanjundaswamy et al, 2004), estipulando níveis máximos de bilirrubinemia nos quais seria confiável a substituição da dosagem sanguínea pela transcutânea (Engle et al., 2002). Persistiria, entretanto, a necessidade de confirmação por meios laboratoriais invasivos nos casos limítrofes de indicação de fototerapia ou exsanguineotransfusão.

Assim, comparar métodos de dosagem transcutânea com a dosagem laboratorial de bilirrubina, possibilitaria encontrar níveis confiáveis de substituição de métodos, minimizando a necessidade de coletas invasivas.

2- OBJETIVOS

2.1- Geral

Esta pesquisa visa comparar a dosagem transcutânea de bilirrubina através do Bilicheck®(BC) com a dosagem sanguínea realizada pelo Bilirrubinômetro Unistat-Leica (BUL), em neonatos.

2.2- Específicos

1. Avaliar a interferência do peso de nascimento na dosagem transcutânea;
2. Quantificar a interferência da idade gestacional na dosagem transcutânea;
3. Estudar a interferência da raça na dosagem transcutânea;
4. Pesquisar a interferência da idade pós-natal na dosagem transcutânea;
5. Estabelecer a interferência do uso de fototerapia na dosagem transcutânea;
6. Avaliar limites de confiabilidade, a partir dos quais se torna necessária a confirmação das dosagens transcutâneas de bilirrubina pela dosagem laboratorial.

3- METODOLOGIA

3.1- Desenho do estudo

O estudo foi prospectivo comparativo, para validação de teste diagnóstico.

3.2- Tamanho amostral

Indicadores para o cálculo (Kish, 1965), considerando o desenho do estudo: validação de teste diagnóstico. A Tabela 1 apresenta o tamanho da amostra para a sensibilidade e para a especificidade; portanto, os valores encontrados devem ser dobrados.

Pest = Sensibilidade (ou especificidade) populacional estimada do Bilicheck® (Pest $\cong$ 85%) conforme Rubaltelli et al., 2001

d = Diferença absoluta desejada entre as sensibilidades (ou especificidades) amostral e populacional, em pontos percentuais

α = Erro tipo I

Tabela 1- Tamanhos de amostra em função da diferença absoluta desejada entre as sensibilidades amostral e populacional, e do erro tipo I, considerando uma sensibilidade populacional do Bilicheck® de 85%

<i>Erro tipo I</i>			
d(P.P.)	$\alpha=0,10$	$\alpha=0,05$	$\alpha=0,01$
5%	138	196	338
6%	96	136	235
7%	70	100	173
8%	54	77	132

Considerando o valor de d como 7% e α de 0,05, foram realizadas 200 dosagens de bilirrubina transcutânea concomitantes à dosagem capilar.

3.3- Seleção dos sujeitos

3.3.1- Inclusão

No período de 31 de julho de 2001 a 31 de março de 2005 foram incluídos 200 recém-nascidos que estavam internados na Unidade Neonatal e no Alojamento Conjunto do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher e Hospital Estadual Sumaré, unidades públicas terciárias ligadas à Universidade Estadual de Campinas -UNICAMP, e que necessitaram de coleta sanguínea capilar para avaliação da icterícia. Os pacientes que tiveram indicação de tratamento fototerápico tiveram a região frontal previamente protegida da ação da luz com fita aluminizada para a inclusão no estudo. Apenas uma dosagem concomitante capilar e transcutânea foi realizada em cada paciente, com intervalo máximo de trinta minutos entre elas.

3.3.2- Exclusão

Foi excluído do estudo, todo recém-nascido em que, a qualquer momento, não houvesse concordância dos pais em participar da pesquisa.

3.4- Variáveis

As variáveis estudadas foram as dosagens transcutânea e de bilirrubina total plasmática, sendo que as co-variáveis consideradas foram: o peso de nascimento aferido em gramas por balança eletrônica, idade gestacional calculada em semanas pelo método de Capurro (Capurro et al., 1978) e/ou Ballard (Ballard et al., 1991), idade pós-natal em dias, a raça (branca, negra e parda) e quanto ao uso ou não de fototerapia no momento das dosagens.

3.5- Técnicas

3.5.1- Dosagem plasmática da bilirrubinemia

A dosagem da bilirrubina total plasmática foi feita através do Bilirrubinômetro Unistat- Leica (Figura 1), modelo 10.310C série 386-6, um espectrofotômetro utilizado no serviço de neonatologia, especialmente concebido para realizar dosagens de bilirrubina total em microanálise (20 µl) espectrofotométrica do plasma. O equipamento teve verificação diária de calibração óptica feita com padrão óptico que acompanha o aparelho e também foi diariamente testado em triplicata com soro padrão de bilirrubina (contendo $25,9 \pm 0,98$ mg/dl) preparado de acordo com as recomendações do “Joint Committee Report”, em 1962, preservado a - 70°C (Leite et al., 2003). As cuvetas utilizadas foram descartadas após utilização, conforme orientação do fabricante. Os capilares foram protegidos da luz ambiente, envolvidos em folha de alumínio e, após centrifugação, submetidos à avaliação espectrofotométrica direta. Esta avaliação foi feita duas vezes seguidas, e calculada a média como resultado final.



Figura 1- Bilirrubinômetro Unistat-Leica

3.5.2- Dosagem transcutânea da bilirrubinemia

Foi utilizado apenas um único aparelho Bilicheck® operado segundo as recomendações do fabricante (Figuras 2 e 3). A dosagem transcutânea foi realizada somente na região frontal do recém-nascido. O aparelho foi calibrado utilizando-se uma cápsula de calibração “Bilical” para cada dosagem (Figuras 4 e 5). Nas crianças em fototerapia, uma área circular com aproximadamente 5 cm² foi previamente bloqueada com papel aluminizado gomado, para proteger a pele da ação da luz, o que poderia interferir na avaliação (Figura 6).



Figura 2- Aparelho Bilicheck



Figura 3- Aparelho Bilicheck em funcionamento



Figura 4- Dosagem transcutânea em região frontal



Figura 5- Cápsula de calibração Bilical



Figura 6- Dosagem transcutânea em área protegida

3.6- Instrumentos para a coleta de dados

Para a coleta de dados foi utilizada uma planilha pré-codificada desenvolvida para o estudo (ANEXO 1). Para cada recém-nascido foi preenchida uma das planilhas, com as informações de identificação dos sujeitos e os dados referentes às variáveis e co-variáveis.

3.7- 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 até meia hora. A avaliação transcutânea pelo BC foi feita em intervalo de até meia após a coleta capilar, na região frontal do neonato, previamente protegida com fita aluminizada no caso de estar sob fototerapia.

3.8- Processamento dos dados

Os dados foram revisados manualmente pelo pesquisador em relação à legibilidade e qualidade da informação. A seguir, foram duplamente digitados, por pessoas diferentes, em um banco de dados (Microsoft Excel). Logo após, foi feita a consistência dos dados para verificar possíveis erros de digitação. (ANEXO 2)

3.9- Análise estatística

Inicialmente foi calculado o coeficiente de correlação de Pearson entre as dosagens sanguínea e transcutânea. Para avaliação da concordância entre as dosagens, foi feito o gráfico de Bland-Altman (Bland e Altman, 1986) e construídas repetidas curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) para estimar o ponto de corte ideal onde a dosagem transcutânea poderia substituir a dosagem sanguínea, usando as dosagens pelo BUL como padrão de referência (Fletcher et al., 1991).

Para a avaliação da influência das co-variáveis, foi utilizado a ANCOVA para medidas repetidas (Khattree e Naik, 1995). Para o processamento e análise dos dados foram utilizados os softwares estatísticos The SAS Systems for Windows (Statistical Analysis System), versão 8.02 (SAS Institute Inc, 1999-2001, Cary, NC, USA) e SPSS for Windows (Statistical Package for the Social Sciences), versão 10.0.7 (SPSS Inc, 1989-1999, Chicago, IL, USA).

3.10- Aspectos éticos

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 3). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da FCM/UNICAMP.

4- RESULTADOS

4.1- Descrição da população estudada

Com relação ao sexo, 54,5 % eram do sexo masculino e 45,5 % do feminino. A via de parto vaginal ocorreu em 49,5% e cesáreo em 50,5%. No momento das dosagens de bilirrubina, 37,5% estavam em fototerapia e 62,5% não estavam. A maioria dos neonatos era da raça branca (66,5%), 23,5% eram pardos e 10% negros.

As variáveis contínuas encontram-se na tabela 2.

Tabela 2- Características da população de recém-nascidos incluídos no estudo

<i>Total (n = 200)</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio-padrão</i>	<i>Variação</i>
Idade gestacional (semanas)	35,7	3,73	26 a 41
Peso de nascimento (gramas)	2.330	930	550 a 4.780
Idade pós-natal (dias)	3,25	1,73	1 a 10
Bilirrubina total plasmática (mg/dl)	8,10	4,17	1,4 a 20,5
Bilirrubina transcutânea (mg/dl)	8,82	3,88	1,1 a 18,5

Na tabela 3 são apresentados os dados com relação às dosagens pelo BC e pelo BUL na população de neonatos e das dosagens segundo as variáveis estudadas

Tabela 3- Níveis de bilirrubina plasmática e transcutânea (em mg/dl) de acordo com as variáveis estudadas

<i>Variáveis</i>		<i>n</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio- Padrão</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Máximo</i>
BC		200	8,82	3,88	1,10	8,65	18,50
BUL		200	8,10	4,17	1,40	7,05	20,50
Peso de nascimento							
< 2 Kg	BC	85	6,03	2,55	1,10	5,80	12,40
	BUL	85	4,97	2,23	1,40	5,10	10,20
≥ 2 Kg	BC	115	10,88	3,38	3,70	10,50	18,50
	BUL	115	10,41	3,75	3,40	10,20	20,50
Fototerapia							
Com	BC	75	6,65	3,05	1,10	6,40	16,80
	BUL	75	5,62	2,73	1,40	5,20	12,60
Sem	BC	125	10,12	3,75	1,70	10,10	18,50
	BUL	125	9,59	4,19	1,40	9,40	20,50
Raça							
Branca	BC	133	8,82	3,70	1,10	8,70	17,20
	BUL	133	7,97	3,94	1,40	7,00	19,70
Negra	BC	20	8,32	3,53	3,20	7,85	17,60
	BUL	20	8,16	4,42	1,90	7,60	17,70
Parda	BC	47	9,03	4,54	1,70	9,80	18,50
	BUL	47	8,45	4,76	1,40	6,90	20,50
Idade pós-natal							
< 3 dias	BC	80	9,15	3,38	1,70	9,60	16,20
	BUL	80	8,23	3,56	1,40	8,10	15,90
≥ 3 dias	BC	120	8,60	4,18	1,10	7,75	18,50
	BUL	120	8,02	4,55	1,40	6,80	20,50
IG							
< 36 sem	BC	89	6,18	2,77	1,10	6,00	16,20
	BUL	89	5,16	2,50	1,40	5,10	14,00
≥ 36sem	BC	111	10,93	3,31	3,70	10,50	18,50
	BUL	111	10,46	3,72	3,40	10,20	20,50

4.2- Avaliação da influência das variáveis estudadas

Para explicar a variabilidade das dosagens pelo BC e pelo BUL utilizamos a Análise de Covariância para medidas repetidas (ANCOVA). Através da significância de cada efeito com relação às medidas, podemos dizer se existe diferença entre os dois métodos de dosagem de bilirrubina e se existe influência das covariáveis. Verificamos se os efeitos das covariáveis são significativos e se existe a influência nas dosagens de bilirrubina, para isso verificamos a significância estatística das interações entre dosagens e as covariáveis: peso de nascimento (PN), raça, idade gestacional (IG), idade pós-natal e uso de fototerapia.

Analizando-se a população total de 200 neonatos, não houve diferença significativa entre as dosagens transcutânea e plasmática de bilirrubina. Isto ocorreu também analisando-se as dosagens em relação ao peso de nascimento menor ou maior/igual a 2.000 g, vigência ou não de fototerapia, raça branca, negra ou parda, e idade gestacional menor ou maior/igual a 36 semanas. Somente a idade pós-natal inferior a 3 dias de vida influenciou nas dosagens, como podemos observar na tabela 4.

Tabela 4- Comparação dos métodos de dosagem de bilirrubina de acordo com as variáveis estudadas

		<i>Bilicheck (mg/dl)</i>	<i>Bilirrubinômetro (mg/dl)</i>	<i>p*</i>
Dosagens	n = 200	8,82 ($\pm$ 3,88)	8,10 ($\pm$ 4,17)	0,0802
PN				0,6973
< 2.000 g	n = 85	6,03 ($\pm$ 2,55)	4,97 ($\pm$ 2,23)	
$\geq$ 2.000 g	n = 115	10,88 ($\pm$ 3,38)	10,41 ($\pm$ 3,75)	
Fototerapia				0,0597
Com	n = 75	6,65 ($\pm$ 3,05)	5,62 ($\pm$ 2,73)	
Sem	n = 125	10,12 ($\pm$ 3,75)	9,59 ($\pm$ 4,19)	
Raça				0,1560
Branços	n = 133	8,82 ($\pm$ 3,70)	7,97 ($\pm$ 3,94)	
Negros	n = 20	8,32 ($\pm$ 3,53)	8,16 ($\pm$ 4,42)	
Pardos	n = 47	9,03 ($\pm$ 4,54)	8,45 ($\pm$ 4,76)	
Idade pós-natal				
< 3 dias de vida	n = 80	9,15 ($\pm$ 3,38)	8,23 ($\pm$ 3,56)	0,0030
$\geq$ 3 dias de vida	n = 120	8,60 ($\pm$ 4,18)	8,02 ($\pm$ 4,55)	
IG				0,4577
< 36 semanas	n = 89	6,18 ($\pm$ 2,77)	5,16 ($\pm$ 2,50)	
$\geq$ 36 semanas	n = 111	10,93 ($\pm$ 3,31)	10,46 ($\pm$ 3,72)	

* ANCOVA para medidas repetidas

4.3- Avaliação da correlação e da concordância entre as dosagens

O coeficiente de correlação linear (Pearson) calculado com todos os neonatos foi de 0,9264 ($p=0,0001$). A média da diferença entre as dosagens foi de 0,72 mg/dl ($\pm$ 1,57), com intervalo de confiança em 95% variando de -2,42 a +3,86 mg/dl (Figura 7)

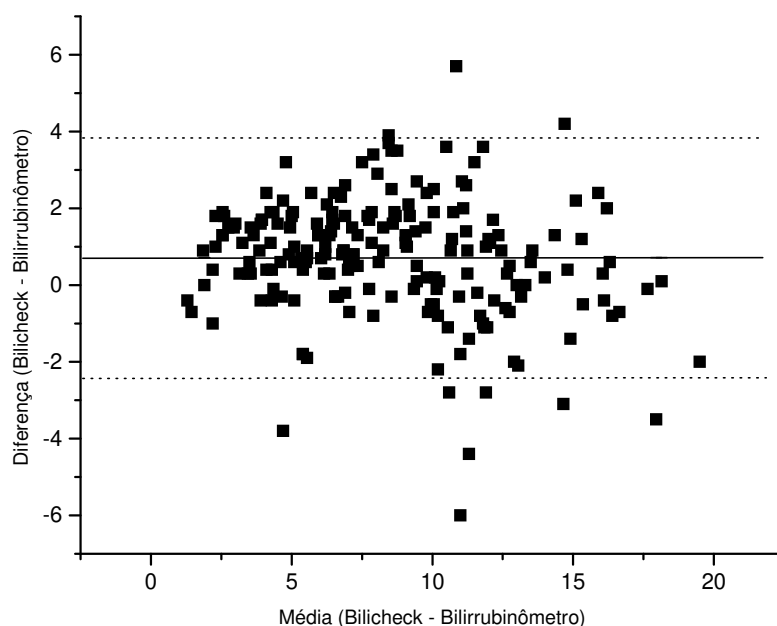


Figura 7- Gráfico de Bland-Altman realizado com as diferenças entre as dosagens pelo Bilicheck® e Bilirrubinômetro.

4.4- Avaliação da acurácia do Bilicheck®

Na comparação dos dois métodos de dosagens de bilirrubina, foi considerado como padrão-ouro a dosagem realizada pelo BUL para a construção das curvas ROC (Receiver Operating Characteristic Curve). Esta curva é usada para descrever a acurácia de um teste em uma faixa de pontos de corte, mostrando o contrabalanço entre a sensibilidade e a especificidade de um teste. Ela pode ser usada para auxiliar na decisão de qual é o melhor ponto de corte para o BC. Sendo assim, foram confeccionadas repetidas curvas ROC para os pontos de corte do BUL em 10, 11, 12, 13, 14 e 15 mg/dl, para estabelecer a sensibilidade e especificidade do BC.

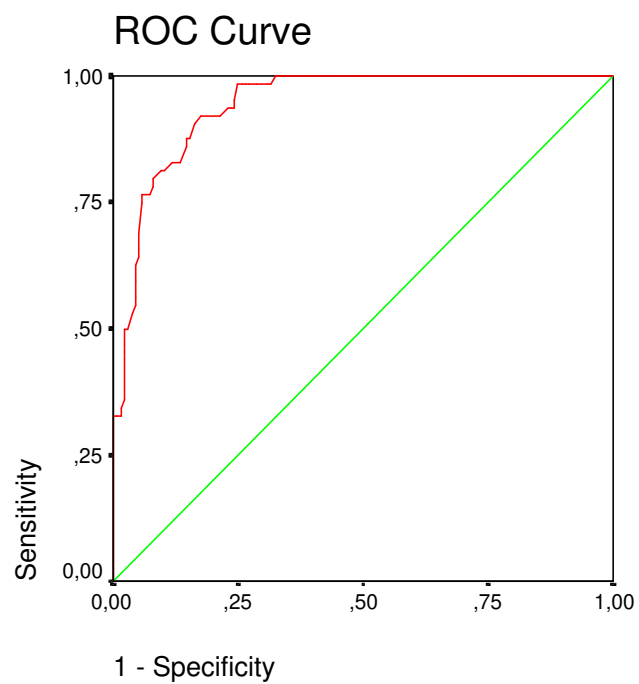


Figura 8- Curva ROC realizada com as dosagens em 10 mg/dl feitas pelo Bilirrubinômetro

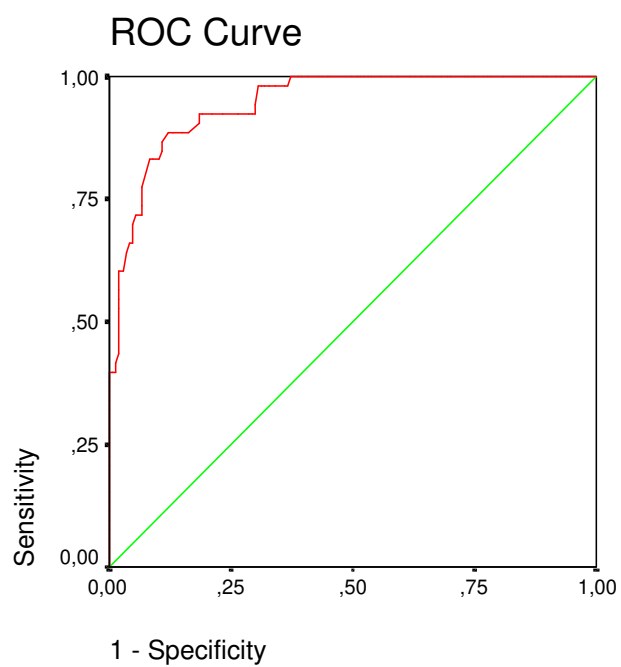


Figura 9- Curva ROC realizada com as dosagens em 11 mg/dl feitas pelo Bilirrubinômetro

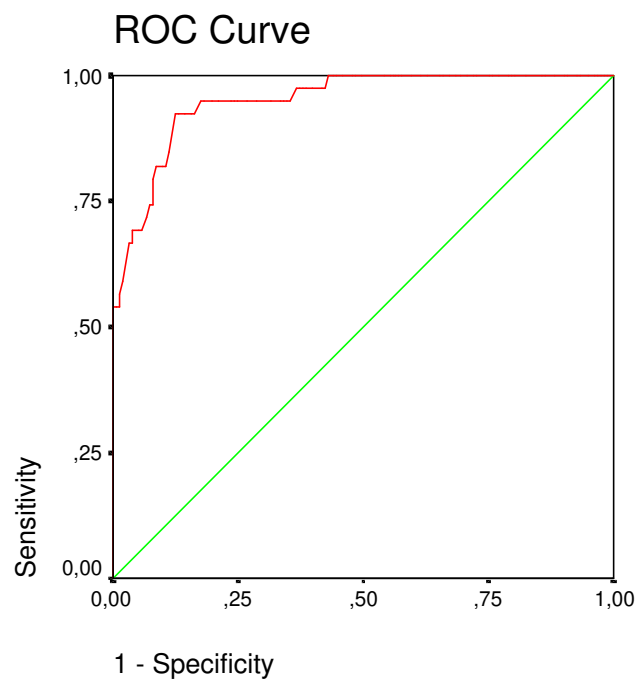


Figura 10- Curva ROC realizada com as dosagens em 12 mg/dl feitas pelo Bilirrubinômetro.

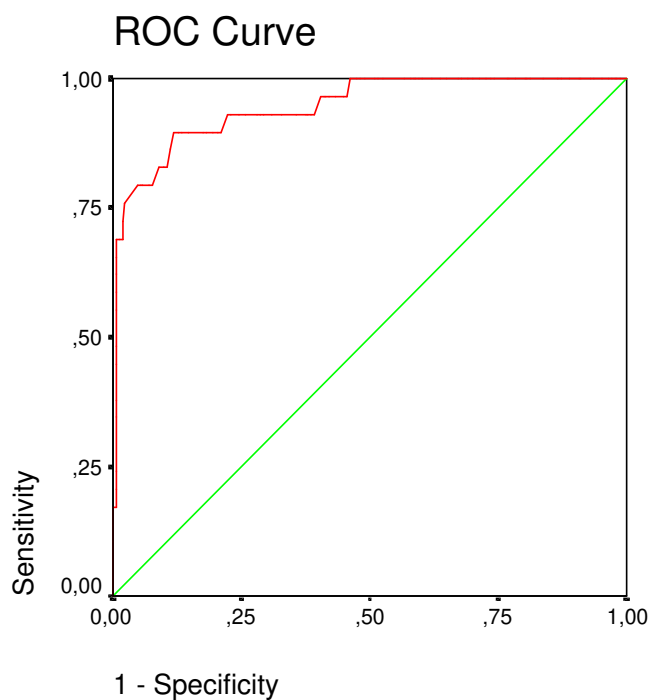


Figura 11- Curva ROC realizada com as dosagens em 13 mg/dl feitas pelo Bilirrubinômetro .

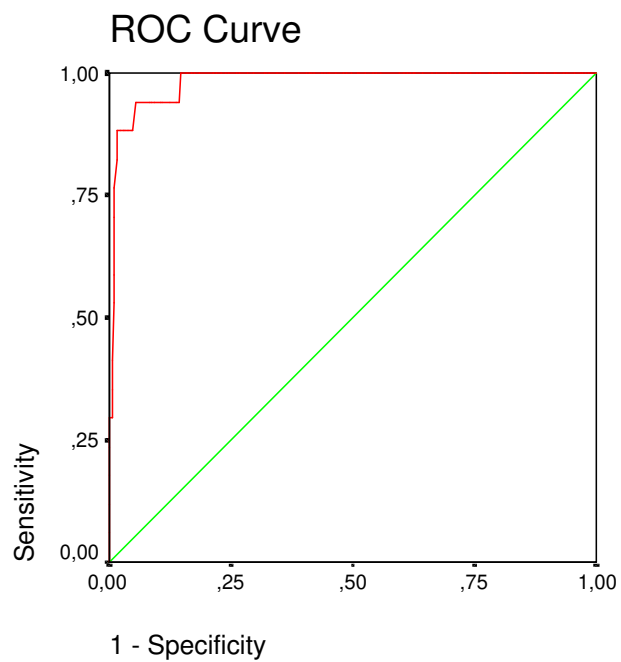


Figura 12- Curva ROC realizada com as dosagens em 14 mg/dl feitas pelo Bilirrubinômetro

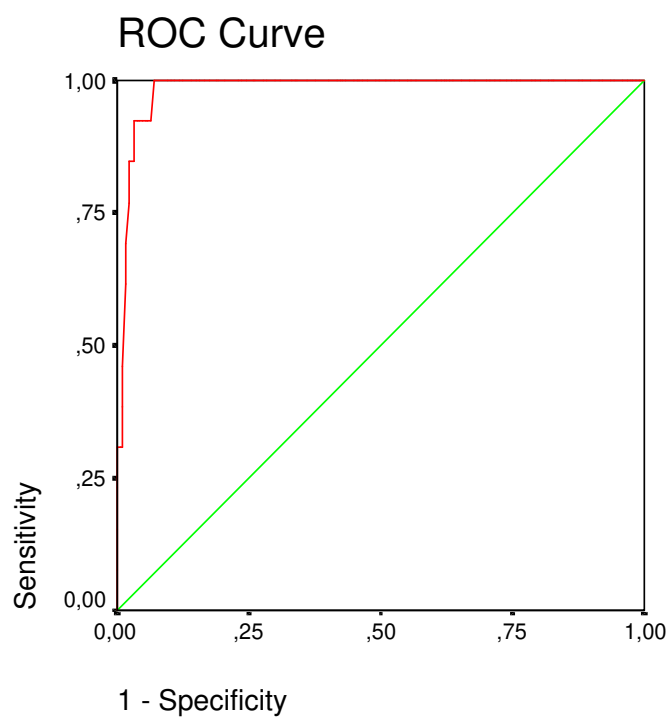


Figura 13- Curva ROC realizada com as dosagens em 15 mg/dl feitas pelo Bilirrubinômetro.

Verificou-se que no ponto de corte em 14 mg/dl, o Bilicheck® demonstrou melhor sensibilidade (88%) e especificidade (98%). Em tal ponto, calculamos um valor preditivo positivo de 78,9% e valor preditivo negativo de 98,9%, área sob a curva de 0,982, com intervalo de confiança em 95% de 0,963 a 1,002 (Figura 12).

5- DISCUSSÃO

A pergunta inicial desta pesquisa foi: O Bilicheck® pode substituir a dosagem sanguínea e até quais níveis de bilirrubinemia? Quando o BC foi comparado com a HPLC, padrão-ouro desta dosagem, mostrou acurácia semelhante aos métodos de laboratório mais usados (Bhutani et al., 2000; Kazmierczak et al., 2004). Neste trabalho, comparamos o Bilicheck® com o Bilirrubinômetro Unistat-Leica que é um aparelho cuja acurácia também já foi testada com a HPLC, mostrando-se muito boa (Gourley et al., 1998). Além do uso rotineiro do BUL no serviço de Neonatologia do CAISM, segundo seu fabricante, mais de 1.500 aparelhos estão em uso em todo o mundo. Na nossa experiência, utilizando critérios de padronização reconhecidos (Joint Committee, 1962), o coeficiente de variação do BUL situa-se em torno de 3% (Facchini, 2006), e o descrito como aceitável pelos laboratoristas é de até 5% para a dosagem de bilirrubina (Sykes e Epstein, 1990). Como as dosagens pelo BUL norteiam as condutas em relação aos recém-nascidos ictericos deste Serviço de Neonatologia, sua substituição pelo Bilicheck® só se justificaria se este aparelho apresentasse resultados de boa concordância com o mesmo. Sendo assim, para a comparação entre as dosagens dos dois aparelhos, adotamos o BUL como padrão de referência, para avaliarmos a correlação, concordância e acurácia do BC.

Os resultados deste trabalho mostram que houve boa correlação entre as dosagens transcutânea e plasmática de bilirrubina, mas a concordância mostrou uma variação que põe em dúvida a possibilidade de total substituição da dosagem sanguínea pelo BC. Esta concordância foi maior em níveis mais baixos de bilirrubinemia, os quais representam a maioria das dosagens feitas diariamente. Trabalhos como o de Bhutani et al. (2000) e Maisels et al. (2004) avaliaram populações com grande número de valores baixos de bilirrubinemia, mostrando um elevado grau de concordância do Bilicheck® com a dosagem laboratorial.

O número de resultados mais concordantes em valores mais baixos fez pressupor que poderíamos determinar um ponto de corte até o qual o BC poderia ser utilizado com segurança. Em busca deste ponto, uma série de curvas ROC foram realizadas, com valores acima de 10 mg/dl e obtivemos que em 14 mg/dl a sensibilidade e especificidade eram adequadas. Também Engle et al., em 2002, avaliando uma população predominantemente hispânica, realizaram várias curvas ROC verificando que em valores

acima de 10 mg/dl o BC teve grande tendência em subestimar a bilirrubina sérica. Beck et al. em 2003 e Nanjundaswamy et al. (2005) recomendam cautela em pacientes com valores elevados de bilirrubina, e sugerem o limite de 11 mg/dl como aceitável. Outros autores avaliaram populações com níveis maiores de bilirrubinemia (Engle et al., 2002; Wong et al., 2002), e encontraram também maior dispersão do BC com valores maiores de bilirrubinemia. Com base nos achados deste estudo, conclui-se que acima de 14 mg/dl deva ser realizada a confirmação com o BUL para maior segurança do paciente na tomada de medidas terapêuticas adequadas.

Alguns pesquisadores avaliaram ainda outros locais de aferição da medida transcutânea de bilirrubina, além da região frontal, e sugeriram que, por estar exposta à ação da luz ambiente, a medição frontal poderia apresentar valores mais baixos (Maisels et al., 2004). Acreditamos que neste estudo a utilização da região frontal como referência não deve ter influenciado os resultados, pois os neonatos não tiveram exposição solar direta prolongada, pois estavam em regime intra-hospitalar desde o nascimento. Também Poland et al. (2004) não observaram diferença significativa entre as dosagens esternal e frontal nos pacientes internados desde o nascimento, mas houve diferença naqueles neonatos readmitidos após a alta hospitalar.

Recentemente, Ho et al. (2006) compararam também as dosagens do BC com as do BUL e com um método de diazotização. Foram feitas dosagens transcutâneas em região frontal e esternal e pesquisado o ponto de corte que daria 100% de sensibilidade ao BC nas curvas ROC. Para as dosagens frontais, este ponto foi de 250 $\mu\text{mol/L}$ (14,5 mg/dl) e, para as esternais, de 260 $\mu\text{mol/L}$ (15 mg/dl) apresentando alta especificidade também. Resultados semelhantes foram obtidos por Samanta et al. (2004) quando compararam o BC com um método de diazotização.

Neste estudo foi possível perceber que houve uma tendência do BC em superestimar os valores do BUL, o que torna menor o risco de não diagnosticar precisamente uma hiperbilirrubinemia importante. Isto também foi descrito por outros autores (Ebbesen et al., 2002; Nanjundaswamy et al., 2005; Sanpavat e Nuchprayoon, 2005). Entretanto, em outros trabalhos o BC subestimou a bilirrubina sérica (Yap et al., 2002; Engle et al., 2002; Samanta et al., 2004; Beck et al., 2003;

Poland et al., 2004). Estas diferenças podem ser justificadas pelos diferentes métodos laboratoriais usados. Quando se comparam dois métodos de dosagem, a variabilidade intrínseca de cada método influencia consideravelmente a concordância entre eles, mostrando diferentes resultados.

Na prática clínica, a maioria das dosagens de bilirrubina está abaixo de 14 mg/d. O uso do BC demonstrou redução de 20% (Wong et al., 2002); de 40% (Willems et al., 2004), de 55% (Samanta et al., 2004) e até de 58 a 79% da coleta sanguínea (De Luca et al., 2007) em vários serviços. Com a tendência à universalização das dosagens de bilirrubina em todo neonato icterico antes da alta hospitalar para predizer o risco de desenvolvimento de hiperbilirrubinemia agravada nos primeiros dias de vida (AAP, 2004), o uso do BC como rastreador pode diminuir muito o número de coletas sanguíneas.

Com relação às covariáveis estudadas que poderiam interferir na dosagem transcutânea de bilirrubina, notamos que apenas a idade pós-natal inferior a 3 dias apresentou pequena diferença estatística, embora de pouca relevância clínica. Este achado também foi referido por Ebbesen et al. (2002) que notaram que os níveis transcutâneos diminuía com o aumento da idade pós-natal, em relação a um mesmo nível sérico de bilirrubina. Tal fato pode ser explicado pelo aumento da ligação bilirrubina-albumina e da maturidade cutânea com o passar dos dias. Estes achados não foram descritos por Rubaltelli et al. (2001) e De Luca et al. (2007). Neste último estudo, realizado apenas em prematuros, a idade gestacional também foi um fator de interferência. Para Szabo et al. (2004b) o BC também variou de -0,46 a -1,28 mg/dl por cada semana menor de idade gestacional. Neste estudo não se observaram diferenças em relação à IG, o que concorda com outros autores (Rubaltelli et al., 2001; Ebbesen et al., 2002; Nanjundaswamy et al., 2004; Kazmierczak et al., 2004).

Com relação à raça, não obtivemos diferença significativa entre as dosagens, o que concorda com outros estudos (Poland et al., 2004; Bhutani et al., 2000; Ebbesen et al., 2002; Rubaltelli et al., 2001; Robertson et al., 2002). Também Slusher et al. (2004) avaliando neonatos africanos não verificaram diferença significativa. Ao contrário, Maisels et al. (2004) e Szabo et al. (2004a) notaram que em negros a correlação entre as dosagens é menor que nos brancos.

Em relação ao peso de nascimento, a literatura também não o coloca como um fator de interferência na dosagem transcutânea de bilirrubina pelo BC (Rubaltelli et al., 2001; Nanjundaswamy et al., 2004; Kazmierczak et al., 2004; Szabo et al., 2004b). Mesmo Willems et al. (2004) em estudo com RNMBP doentes, tiveram uma precisão bem aceitável.

O uso de fototerapia poderia influenciar na dosagem de bilirrubina pelo BC diminuindo os valores transcutâneos em relação à dosagem sérica, fato observado por Knapfer et al. (2001). É possível que neste trabalho tal fato não ocorreu, pois foi feita a proteção da pele onde foram realizadas as leituras, antes de iniciada a fototerapia e até o seu encerramento. No estudo de Nanjundaswamy et al. (2005) os níveis transcutâneos foram superestimados quando dosados em área protegida em prematuros sob fototerapia. Ressaltamos que existe dificuldade técnica em manter adequadamente o bloqueio da pele pois, frente ao movimento constante do paciente, a fita protetora pode se movimentar, exigindo grande atenção da equipe de enfermagem. Com a utilização de fototerapias intensivas (Dicken et al., 2000), o tempo de tratamento é bem menor que o convencional, reduzindo o número de dosagens de bilirrubina.

Quando se utiliza um determinado método de dosagem, é muito importante levar em consideração sua variabilidade intrínseca. Bhutani et al. (2003) encontraram uma variabilidade entre laboratórios de dosagens de bilirrubina sérica, comparando à HPLC, de 1 a 1,9 mg/dl. O local da coleta sanguínea também pode influenciar na bilirrubinemia (Langbaum et al., 1993). Usando o BC, Kazmierczak et al. (2004) encontraram 0,58 mg/dl de variabilidade nas dosagens; Ho et al. (2006) encontraram um CV de 2,63 a 6,85% e, em Szabo et al. (2004a), menor que 3%. Mesmo não se trocando a cápsula de calibração “Bilical” a cada dosagem, conforme orientado pelo fabricante, não houve diferença significativa do CV do BC em diferentes níveis de bilirrubina (Facchini, 2006; Lodha et al., 2000).

Esta pesquisa confirma que o BC é capaz de avaliar a bilirrubinemia contornando dificuldades da presença de melanina, hemoglobina e colágeno, o que não foi visto com os outros aparelhos transcutâneos mais antigos. O último lançamento de bilirrubinômetro transcutâneo, o Minolta® JM-103 já foi testado por vários autores e

apresentou ainda influência da melanina da pele, o que poderia tornar sua utilização mais restrita em populações com grande número de mestiços como a nossa (Maisels et al., 2004).

O Bilicheck[®] apresenta-se como alternativa altamente vantajosa em relação aos métodos tradicionais de dosagem, uma vez que é indolor e isento do risco de infecções secundárias à coleta sanguínea. A punção capilar de calcanhar apresenta o risco de osteomielite (Lilien et al., 1976) e calcificações nodulares (Sell et al., 1980), além de poder provocar hiperalgesia em prematuros (Fitzgerald et al., 1988). O resultado da dosagem transcutânea é ainda obtido em poucos segundos, garantindo maior agilidade nos cuidados ao recém-nascido.

A utilização como equipamento rastreador embora vantajosa, defronta-se com o inconveniente de ter maior custo que as realizadas pelo BUL (Leite, 2003). Em contrapartida, o reaproveitamento seguro da cápsula de calibração “Bilical” (Facchini, 2006), reduz significativamente o custo desta dosagem, tornando-a bem mais acessível na prática clínica. Além disso, o preço do Bilicheck[®] e da “Bilical” diminuiu consideravelmente em relação ao ano que foi lançado no mercado. Obviamente devemos ainda levar em consideração o número de dosagens sanguíneas que serão economizadas com o uso da avaliação transcutânea como rastreadora, e esta economia já foi bem relatada por Maisels e Kring (1997) com o uso do aparelho Minolta[®].

Já foi comprovado que serviços que usam o BC rotineiramente para monitorização da bilirrubina pré-alta tiveram redução pela metade na incidência de hiperbilirrubinemias agravadas e diminuição do número de reinternação por icterícia (Eggert et al., 2006; Petersen et al., 2005), o que demonstra clara melhoria na qualidade dos cuidados neonatais.

Necessário se torna a realização de outros trabalhos comparando não só o desempenho técnico dos equipamentos transcutâneos bem como avaliações de custo/benefício dos mesmos.

6- CONCLUSÃO

Concluindo, o Bilicheck® pode ser usado como rastreador na dosagem de bilirrubina em neonatos, independente do peso de nascimento, raça, idade gestacional e uso de fototerapia, desde que protegida previamente o local de aferição da dosagem transcutânea. Em recém-nascidos com idade inferior a 3 dias de vida, houve diferença estatisticamente significativa entre as dosagens, mas como a dosagem transcutânea foi maior que a sanguínea, na prática clínica pode também ser usada como método rastreador, visto que o risco seria se subestimasse a hiperbilirrubinemia plasmática.

O nível de dosagem de bilirrubina até 14 mg/dl foi considerado seguro para ser monitorizado pelo Bilicheck®, quando comparado com o Bilirrubinômetro Unistat-Leica, mas acima deste nível deve ser realizada também a dosagem sanguínea de bilirrubina para maior segurança do neonato.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahdab-Barmada M. The neuropathology of kernicterus: Definitions and debate. In: Maisels MJ, Watchko JF. Neonatal Jaundice. The Netherlands: Harwood Academic Publishers, 2000.p.75-88.

Ahlfors CE. Criteria for exchange transfusion in jaundiced newborns. Pediatrics 1994; 93:488-494.

Amenta JS, Silverman JA. Commercially prepared bilirubin standards may not be valid for use with direct spectrophotometric assay. Clin Chem 1982; 28(8):1812.

American Academy of Pediatrics: Clinical practice guideline. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. Pediatrics 2004; 114:297-316.

Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infant. J Pediatr 1991;119:417-423.

Beck M, Kau N, Schlebusch H. Transcutaneous bilirubin measurement in newborn infants: evaluation of a new spectrophotometric method. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003;88:F350-1.

Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischarge hour-specific bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term. Pediatrics 1999;103:6-14.

Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson LH. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischarge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. Pediatrics 2000;106(2):17-26.

Bhutani VK, Johnson LH, Gourley G. Measuring bilirubin through the skin? Pediatrics 2003;111(4):919-920.

Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet 1986;1:307-10.

Briscoe L, Clark S, Yoxall CW. Can transcutaneous bilirubinometry reduce the need for blood tests in jaundiced full term babies? Arch Dis Child Fetal Neonatal 2002;86(3):F190-2

- Brodersen R, Stern L. Deposition of bilirubin acid in the central nervous system: a hypothesis for the development of kernicterus. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79:12-9.
- Byers RK, Paine RS, Crothers B. Extrapyrarnidal cerebral palsy with hearing loss following erythroblastosis. *Pediatrics* 1955; 15:248-54.
- Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. A simplified method for diagnosis of gestacional age in the newborn infant. *J Pediatr* 1978; 93(1):120-2.
- Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinaemia of infants. *Lancet* 1958; 1:1094-7.
- De Luca D, Zecca E, De Turris P, Barbato G, Marras M, Romagnoli C. Using Bilicheck for preterm neonates in a sub-intensive unit: Diagnostic usefulness and suitability. *Early Hum Dev* 2007;83:313-7.
- Dicken P, Grant LJ, Jones S. An evaluation of the characteristics and performance of neonatal phototherapy equipment. *Physiol Meas* 2000; 21:493-503.
- Doumas BT, Perry BW, Sasse EA, Straumfjord Jr JV. Standardization in bilirubin assays: Evaluation of selected methods and stability of bilirubin solutions. *Clin Chem* 1973;19(9):984-993.
- Doumas BT, Eckfeldt JH. Erros in measurement of total bilirubin: A perennial problem. *Clin Chem* 1996; 42(6):845-8.
- Ebbesen F, Rasmussen LM, Wimberley PD. A new transcutaneous bilirubinometer, BiliCheck, used in the neonatal intensive care unit and the maternity ward. *Acta Paediatr* 2002; 91(2):203-11.
- Eggert LD, Wiedmeier SE, Wilson J, Christensen RD. The effect of instituting a prehospital-discharge newborn bilirubin screening program in an 18-hospital health system. *Pediatrics* 2006;117(5):e855-62.
- Engle WD, Jackson GL, Sendelbach D, Manning D, Frawley WH. Assessment of a transcutaneous device in the evaluation of neonatal hyperbilirubinemia in a primarily Hispanic population. *Pediatrics* 2002;110(1):61-7.

- Facchini FP. Avaliação da variabilidade da dosagem transcutânea pelo Bilicheck em neonatos. *Rev Paul Pediatría* 2006; 24(2):149-54.
- Fitzgerald M, Millard C, MacIntosh N. Hyperalgesia in premature infants. *Lancet* 1988;8580:292.
- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia Clínica*. 3rd ed. Porto Alegre: Ed. Artes Médicas; 1991. Total de páginas:281.
- Garbagnati E. Could hypobilirubinemia be bad? *Pediatrics* 1990; 85(3):379-80.
- Gartner LM, Snyder RN, Chabon RS, Bernstein J. Kernicterus: High incidence in premature infants with low serum bilirubin concentrations. *Pediatrics* 1970; 45(6):906-17.
- Gosset IH. A Perspex icterometer for neonates. *Lancet* 1960;1:87-9.
- Gourley GR, Bhutani VK, Johnson LH, Kreamer B, Kosorok MR, Dalin C. Measurement of serum bilirubin in newborn infants: common clinical laboratory methods versus high performance liquid chromatography (HPLC). *Pediatr Res* 1998; 43:260A.
- Hansen TWR. The pathophysiology of bilirubin toxicity. In: Maisels MJ, Watchko JF. *Neonatal Jaundice*. The Netherlands: Harwood Academic Publishers, 2000. p.89-104.
- Hansen TWR. Bilirubin brain toxicity. *J Perinatol* 2001; 21(supl 1):S48-51.
- Harris RC, Lucey JF, MacLean JR. Kernicterus in premature infants associated with low concentrations of bilirubin in the plasma. *Pediatrics* 1958; 21:875-83.
- Ho EY, Lee SY, Chow CB, Chung JW. Bilicheck transcutaneous bilirubinometer: a screening tool for neonatal jaundice in the Chinese population. *Hong Kong Med J* 2006;12(2):99-102.
- Hsia DY, Allen Jr FH, Gellis SS, Diamond LK. Erythroblastosis fetalis. VIII Studies of serum bilirubin in relation to kernicterus. *N Engl J Med* 1952; 247:668-71.
- Jacques SL. Path integral description of light transport in tissue. *Ann N Y Acad Sci* 1998;838:1-13.
- Janjindamai W, Tansantiwong T. Accuracy of transcutaneous bilirubinometer estimates using Bilicheck in thai neonates. *J Med Assoc Thai* 2005; 88(2):187-90.

Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Kernicterus threatens healthy newborns. Sentinel Event Alert 2001; 18:1-4.

Joint Committee Report. Recommendation on a uniform bilirubin standard. Clin Chem 1962;8:405-7.

Kappas A, Drummond GS, Valaes T. A single dose of Sn-Mesoporphyrin prevents development of severe hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient newborns. Pediatrics 2001;108:25-30.

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 1981;196:257-60.

Kazmierczak SC, Robertson AF, Briley KP, Kreamer B, Gourley GR. Transcutaneous measurement of bilirubin in newborns: Comparison with an automated Jendrassik-Grof procedure and HPLC. Clin Chem 2004;50(2):433-7.

Khattree R, Naik DN. Applied multivariate statistics with SAS® Software, SAS Institute Inc. Cary, NC; 1995. Total de páginas:396.

Kish L. Survey Sampling. New York: John Wiley and Sons, 1965.

Knudsen A, Brodersen R. Skin colour and bilirubin in neonates. Arch Dis Child 1989;64:605-9.

Knupfer M, Pulzer F, Braun L, Heilmann A, Robel-Tiling E, Vogtmann C. Transcutaneous bilirubinometry in preterm infants. Acta Paediatr 2001;90:899-903.

Kramer LI. Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. Amer J Dis Child 1969;118:454-8.

Langbaum ME, Pomerance JJ, Farber SJ, Rosenthal P. Comparison of arterial and capillary bilirubin values in neonates with arterial lines. J Pediatr 1993;123:794-6.

Leica Optical Systems Division. Instruction Manual – 10310C/10311C Unistat Bilirubinometer. Buffalo: Leica Inc., 1992.p.3.

Leite MGC, Facchini FP, Faria CC, Danelon MRG. Avaliação laboratorial da estabilidade do padrão calibrador de bilirrubina. J Patol Clin 2003;39(1):21-25

Leite MGC. Avaliação de dois esquemas de manejo da hiperbilirrubinemia em recém-nascidos com peso menor que 2000g [Tese – Mestrado]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 2003.

Leslie GI, Philips JB, Cassady G. Capillary and venous bilirubin values: are they really different? *Pediatrics* 1963;32:416.

Levine RL, Fredericks WR, Rapoport S. Entry of bilirubin into the brain due to opening of the blood-brain barrier. *Pediatrics* 1982;69(3):255-9.

Lilien LD, Harris VJ, Ramamurthy RS, Pildes RD. Neonatal osteomyelitis of the calcaneus: complication of heel puncture. *J Pediatr* 1976;88:478-80.

Lodha R, Deorari AK, Jatana V, Paul VK. Non-invasive estimation of total serum bilirubin by multi-wavelength spectral reflectance in neonates. *Indian Pediatr* 2000;37:771-5.

Maisels MJ. Jaundice in the newborn. *Pediatr Rev* 1982;10(3):305-19.

Maisels MJ, Kring E. Transcutaneous bilirubinometry decreases the need for serum bilirubin measurements and saves money. *Pediatrics* 1997;99(4):599-601.

Maisels MJ, Ostrea Jr EM, Touch S, Clune SE, Cepeda E, Kring E et al. Evaluation of a new transcutaneous bilirubinometer. *Pediatrics* 2004;113(6):1628-35.

McDonagh AF, Lightner DA. – “Like a shrivelled blood orange” – bilirubin, jaundice, and phototherapy. *Pediatrics* 1985;75(3):443-55.

Merrit KA, Coulter DM. Application of the Gosset Icterometer to screen for clinically significant hyperbilirubinemia in premature infants. *J Perinatol* 1994;14(1):58-65.

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.

Muraca M, Blanckaert N. Liquid-chromatographic assay and identification of mono-and diester conjugates of bilirubin in normal serum. *Clin Chem* 1983;29(10):1767-71.

Nanjundaswamy S, Petrova A, Mehta R, Bernstein W, Hegyi T. The accuracy of transcutaneous bilirubin measurements in neonates: a correlation study. *Biol Neonate* 2004;85(1):21-5.

- Nanjundaswamy S, Petrova A, Mehta R, Hegyi T . Transcutaneous bilirubinometry in preterm infants receiving phototherapy. *Am J Perinatol* 2005;22(3):127-31.
- Newman TB, Maisels MJ. Evaluation of jaundice in the term newborn: a kinder, gentler approach. *Pediatrics* 1992;89:809-18.
- Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, Escobar GJ. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:1140-7.
- Onish S, Kawade N, Itoh S, Isobe K, Sugiyama S. Postnatal development of uridine-diphosphate glucuronyltransferase activity towards bilirubin and 2-aminophenol in human liver. *Biochem J* 1979;184:705-7.
- Petersen JR, Okorodudu AO, Mohammad AA, Fernando A, Shattuck KE. Association of transcutaneous bilirubin testing in hospital with decreased readmission rate for hyperbilirubinemia. *Clin Chem* 2005;51:540-4.
- Poland RL, Hartenberger C, McHenry H, Hsi A. Comparison of skin sites for estimating serum total bilirubin in in-patients and out-patients: chest is superior to brow. *J Perinatol* 2004;24:541-3.
- Raethel HA. Wavelengths of light producing photodecomposition of bilirubin in serum from a neonate with hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1975;87:110-4.
- Robertson A, Kazmierczak 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* 2002;22(1):12-4.
- Rosenthal P. Errors in neonatal bilirubin measurement. *Clin Chem* 1996;42(11):1880-1.
- Rubaltelli FF, Gourley GR, Loskamp N, Modi N, Roth-Kleiner M, Sender A. et al. Transcutaneous bilirubin measurement: A multicenter evaluation of a new device. *Pediatrics* 2001;107(6):1264-71.
- Samanta S, Tan M, Kissack C, Nayak S, Chittick R, Yoxall CW. The value of BiliCheck as a screening tool for neonatal jaundice in term and near-term babies. *Acta Paediatr* 2004;93(11):1486-90.

Sanpavat S, Nuchprayoon I. Comparison of two transcutaneous bilirubinometer-minolta AirShields Jaundice meter JM103 and Spectrx Bilicheck- in thai neonates. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2005;36(6):1533-7.

Schumacher RE, Thornbery JM, Gutcher GR. Transcutaneous bilirubinometry: a comparison of old and new methods. Pediatrics 1985;76(1):10-4.

Schumacher RE. Noninvasive measurements of bilirubin in the newborn. Clin Perinatol 1990;17(2):417-35.

Sell EJ, Hansen RC, Struck-Pierce S. Calcified nodules on the heel: complication of neonatal intensive care. J Pediatr Ortho 1980;5:187-91.

Slusher TM, Angyo IA, Bode-Thomas F, Akor F, Pam SD, Adetunji AA et al. Transcutaneous bilirubin measurements and serum total bilirubin levels in indigenous African infants. Pediatrics 2004;113(6):1636-41.

Stern L, Khanna NN, Levy G, Yaffe SJ. Effect of phenobarbital on hyperbilirubinemia and glucuronide formation newborn. Amer J Dis Child 1970;120:26-31.

Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. Science 1987;235:1043-6.

Sykes E, Epstein E. Laboratory measurement of bilirubin. Clin Perinatol 1990;17(2):397-416.

Szabo P, Wolf M, Bucher HU, Fauchere JC, Haensse D, Arlettaz R. Detection of hyperbilirubinaemia in jaundiced full-term neonates by eye or by bilirubinometer? Eur J Pediatr 2004a;163(12):722-7.

Szabo P, Wolf M, Bucher HU, Fauchere JC, Haensse D, Arlettaz R. Assessment of jaundice in preterm neonates: comparison between clinical assessment, two transcutaneous bilirubinometers and serum bilirubin values. Acta Paediatr 2004b; 93:1491-5.

Tayaba R, Gribetz D, Gribetz I, Holzman IR. Noninvasive estimation of serum bilirubin. Pediatrics 1998;102(3):E28.

Van Praagh R. Diagnosis of kernicterus in the neonatal period. Pediatrics 1961;28:870.

Vohr BR, Carp D, O'Dea C, et al. Behavioral changes correlated with brain-stem auditory evoked responses in term infants with moderate hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1990;117:288.

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

Vreman HJ, Verter J, Oh W, Fanaroff AA, Wright LL, Lemons JA et al. Interlaboratory variability of bilirubin measurements. *Clin Chem* 1996;42(6):869-73.

Watson D, Rogers JA. A study of six representative methods of plasma bilirubin analysis. *J Clin Path* 1961;14:271-8.

Willems WA, Van den Berg LM, De Wit H, Molendijk A. Transcutaneous bilirubinometry with the Bilicheck in very premature newborn. *J Mater Fetal Neonatal Med* 2004;16(4):209-14.

Williams RA, Pitts II LL, Wwinerth JL, Dimmette RM. Clinical laboratory evaluation of the American Optical Bilirubinometer. *J Pediatr* 1971;79(4):671-4.

Wong CM, Van Dijk PJ, Laing IA. A comparison of transcutaneous bilirubinometers: SpectRx BiliCheck versus Minolta Air Shields. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2002;87:F137-40.

Yamanouchi I, Yamauchi I, Igarashi I. Transcutaneous bilirubinometry: preliminary studies of noninvasive transcutaneous bilirubin meter in the Okayama National Hospital. *Pediatrics* 1980;65(2):195-202.

Yap SH, Mohammad I, Ryan CA. Avoiding painful blood sampling in neonates by transcutaneous bilirubinometry. *Ir J Med Sci* 2002;171(4):188-90.

8- ANEXOS

ANEXO 1

FICHA DE COLETA DE DADOS

Nº _____

Nome: _____ HC: _____

Nascimento: ____/____/____ Hora: _____

Capurro ou Ballard: _____

Peso de nascimento: _____ Tipo de Parto: _____

Raça : _____

Tipo Sang.: _____ Coombs Direto:

Idade pós-natal: _____

Uso de fototerapia: sim não

Dosagem capilar: ____mg/dl

Dosagem transcutânea : ____ mg/dl

ANEXO 2

BANCO DE DADOS

	PAC	G	F	BILICHECK	BILIRRUB	PESO	IG	SEXO	PARTO	RAÇA	IDADE
1	1A	1	2	7,3	6,8	1,26	32	M	C	branca	2 dias
2	2A	1	2	7,3	5,2	1,385	32	F	C	parda	6 dias
3	3A	1	2	4,9	4,3	1,77	37	M	C	branca	3
4	4A	1	2	9,8	7,3	1,49	31	F	C	parda	7
5	5A	1	2	12,4	9,7	1,285	30	M	V	branca	7
6	6A	1	2	8,6	6,9	1,905	31	M	V	parda	7
7	7A	1	2	4,8	3,1	1,875	33	M	V	branca	1
8	8A	1	2	11,3	8,8	1,36	34	M	V	branca	6
9	9A	1	2	9,6	6,2	1,84	34	M	C	branca	3
10	10A	1	2	5,8	3,6	1,025	31	M	C	negra	1
11	11A	1	2	3,2	1,9	0,63	29	F	V	negra	1
12	12A	1	2	6,8	7	1,61	33	M	V	branca	2
13	13A	1	2	3,8	2,2	1,295	32	M	C	parda	1
14	14A	1	2	8,4	8,7	0,995	27	M	C	branca	6
15	15A	1	2	3,6	3,3	1,78	35	F	C	branca	1
16	16A	1	2	2,8	6,6	1,135	31	M	C	parda	1
17	17A	1	2	7,1	5,7	1,975	33	F	C	branca	1
18	18A	1	2	10,3	6,8	1,29	30	M	C	branca	7
19	19A	1	2	7,6	6,8	1,57	33	M	C	branca	7
20	20A	1	2	6,3	6	1,49	36	F	C	parda	2
21	21A	1	2	7,7	5,3	1,625	33	F	C	branca	2
22	22A	1	2	7,7	7,8	1,89	35	F	C	negra	6
23	23A	1	2	10,1	8,3	1,315	31	M	V	negra	2
24	24A	1	2	6,6	5,3	1,39	32	M	C	branca	7
25	25A	1	2	4,8	3,1	1,19	30	M	V	branca	6
26	26A	1	2	7,3	6,8	1,865	33	F	C	branca	5
27	27A	1	2	3,5	1,6	1,525	33	F	C	branca	5
28	28A	1	2	4,8	3,7	1,105	31	F	C	branca	1
29	29A	1	2	5,9	4,1	1,06	28	M	V	negra	1
30	30A	1	2	11	9,1	0,845	32	M	C	parda	5
31	31A	1	2	2,8	1,8	0,875	32	M	C	branca	4
32	32A	1	2	3,7	2,2	1,655	35	F	C	branca	1
33	33A	1	2	6,4	5,7	0,84	30	F	C	branca	1
34	34A	1	2	2,3	1,4	0,775	30	M	V	parda	1
35	35A	1	2	11,1	10,2	1,98	35	M	C	negra	3
36	36A	1	2	4,5	6,3	0,725	26	F	C	branca	7
37	37A	1	2	1,7	2,7	0,98	27	M	C	parda	1
38	38A	1	2	8,6	6,8	1,5	34	F	C	branca	6
39	39A	1	2	8,2	5,6	1,245	33	F	C	negra	6
40	40A	1	2	6,4	6,7	0,98	32	F	C	parda	7
41	1B	2	1	10,4	6,5	1,49	31	F	C	parda	3
42	2B	2	1	7	5,7	1,285	30	M	V	branca	3

43	3B	2	1	5,4	4,8	1,905	31	M	V	parda	3
44	4B	2	1	5,2	3,3	1,875	33	M	V	branca	4
45	5B	2	1	6,5	6,8	1,88	33	F	V	branca	6
46	6B	2	1	6,7	5,1	1,83	35	F	C	branca	4
47	7B	2	1	7,6	6,8	1,61	33	M	V	branca	4
48	8B	2	1	5,7	5	1,68	33	M	V	branca	2
49	9B	2	1	9,7	8,4	1,675	33	F	C	branca	5
50	10B	2	1	3,8	3,2	1,135	31	M	C	parda	3
51	11B	2	1	8,4	7,8	1,975	33	F	C	branca	4
52	12B	2	1	3,2	1,4	1,365	31	M	C	branca	4
53	13B	2	1	4,3	2,8	1,155	31	M	V	parda	4
54	14B	2	1	5,7	4,2	1,0	29	M	V	branca	3
55	15B	2	1	11	8,6	1,72	34	M	V	parda	4
56	16B	2	1	8,4	7,3	1,765	33	F	V	branca	4
57	17B	2	1	6,6	5,3	1,475	35	F	C	branca	6
58	18B	2	1	4,5	4,1	1,495	35	F	C	parda	4
59	19B	2	1	7,2	6,8	0,87	30	F	C	parda	3
60	20B	2	1	4,5	6,3	1,675	33	F	V	parda	4
61	21B	2	1	4,7	3,1	1,295	33	F	C	branca	3
62	22B	2	1	4,3	3	1,35	32	M	C	branca	2
63	23B	2	1	5,3	4,5	1,49	36	F	C	parda	4
64	24B	2	1	6,6	5,8	1,32	33	F	C	branca	4
65	25B	2	1	5,8	5,2	1,71	38	M	C	branca	4
66	26B	2	1	5,3	3,7	1,89	35	F	C	negra	3
67	27B	2	1	3,8	2,7	1,96	33	F	C	branca	3
68	28B	2	1	1,1	1,8	1,55	34	F	C	branca	5
69	29B	2	1	1,1	1,5	0,775	28	M	C	branca	4
70	30B	2	1	7,3	5,6	1,525	33	F	C	branca	3
71	31B	2	1	5,3	2,9	0,825	27	M	V	branca	4
72	32B	2	1	5,6	4,6	0,845	32	M	C	parda	4
73	33B	2	1	6,4	3,2	1,385	31	M	C	branca	2
74	34B	2	1	3,5	1,7	0,875	33	M	C	branca	3
75	35B	2	1	7,6	7,1	1,26	34	M	V	branca	5
76	36B	2	1	7,3	6,4	1,87	34	F	C	parda	4
77	37B	2	1	3,7	4,1	1,1	31	F	C	branca	4
78	38B	2	1	3,2	1,9	1,97	35	F	V	negra	4
79	39B	2	1	6,9	4,5	0,925	26	F	C	branca	3
80	40B	2	1	4,1	4,5	0,55	31	F	C	branca	3
81	41B	2	1	2,4	2	1,55	32	F	C	parda	3
82	42B	2	1	3,3	3	0,98	32	F	C	parda	3
83	43B	2	1	1,9	1,9	1,59	32	F	V	branca	4
84	44B	2	1	3,5	2	1,61	30	F	V	branca	2
85	45B	2	1	4,3	4,4	1,965	33	M	C	branca	3
86	1C	3	2	10,1	10,2	2,49	38	F	V	branca	3
87	2C	3	2	14,1	13,9	2,45	37	M	C	parda	3
88	3C	3	2	11,9	13,9	2,67	36	M	C	parda	3
89	4C	3	2	17,1	14,7	3,13	40	M	V	branca	3

90	5C	3	2	9,5	9,4	2,615	38	M	V	branca	2
91	6C	3	2	9,9	9,7	3,47	41	F	C	parda	2
92	7C	3	2	5,9	5,2	3,05	39	M	C	branca	1
93	8C	3	2	10,5	9	3,87	39	M	V	branca	2
94	9C	3	2	11,4	12,5	3,06	39	M	V	branca	2
95	10C	3	2	12,5	9,9	4,08	40	M	C	branca	2
96	11C	3	2	8,8	6,9	2,95	40	M	C	branca	2
97	12C	3	2	10,1	11,9	2,905	36	F	V	parda	2
98	13C	3	2	10,2	8,1	3,295	40	F	V	branca	1
99	14C	3	2	9,6	8,5	3,1	40	F	V	branca	2
100	15C	3	2	11,7	10,8	4,1	40	M	C	branca	2
101	16C	3	2	13,1	16,2	2,86	40	M	C	parda	3
102	17C	3	2	9,7	9,2	3,96	39	F	V	negra	3
103	18C	3	2	13	11,3	3,605	41	M	C	branca	1
104	19C	3	2	11,5	11,7	3,195	40	F	V	negra	2
105	20C	3	2	13,8	13,2	2,875	40	M	V	branca	2
106	21C	3	2	13	12,5	3,585	36	F	V	branca	3
107	22C	3	2	12,4	13,1	3,515	39	F	V	branca	1
108	23C	3	2	7,3	6,4	3,385	41	F	C	branca	1
109	24C	3	2	13,3	13,3	3,34	40	F	V	branca	1
110	25C	3	2	15,1	15,6	3,62	39	M	V	branca	2
111	26C	3	2	15,9	14,7	3,03	41	M	C	branca	3
112	27C	3	2	17,6	17,7	2,775	38	M	C	negra	3
113	28C	3	2	13,1	9,9	3,04	41	M	C	branca	2
114	29C	3	2	12	14,1	3,195	40	F	V	parda	3
115	30C	3	2	12	12,4	2,87	41	M	V	branca	2
116	31C	3	2	16,2	19,7	3,135	37	M	V	branca	3
117	32C	3	2	7,2	6,4	2,025	35	F	V	negra	1
118	33C	3	2	16,2	14	2,1	35	M	C	branca	3
119	34C	3	2	10,1	8,7	2,225	37	M	V	branca	1
120	35c	3	2	9,1	13,5	2,785	40	M	C	branca	3
121	36c	3	2	12,3	12,9	2,89	37	M	C	branca	4
122	37c	3	2	11,3	12,1	4,78	41	M	C	branca	3
123	38c	3	2	9,6	7,7	2,575	36	F	C	branca	2
124	39c	3	2	10,6	12	2,085	35	F	C	negra	2
125	40c	3	2	7,9	5,6	3,13	40	F	C	branca	2
126	41c	3	2	9,6	8,6	3,03	40	M	V	branca	2
127	42c	3	2	7,4	6,9	2,86	39	M	C	branca	2
128	43c	3	2	12,3	8,7	3,44	40	M	C	branca	2
129	44c	3	2	18,5	20,5	3,17	38	M	V	parda	4
130	45c	3	2	17,2	15,2	3,08	41	F	V	branca	3
131	46c	3	2	12,1	10,1	3,59	40	F	V	branca	1
132	47c	3	2	18,2	18,1	2,54	36	F	V	parda	4
133	48c	3	2	12,4	11,4	2,13	37	F	C	branca	3
134	49c	3	2	15,9	16,3	2,76	38	M	V	parda	3
135	50c	3	2	11,4	11,1	2,86	40	F	V	parda	2
136	51c	3	2	12,6	11,5	4,1	39	M	V	parda	2

137	52c	3	2	15	13,7	2,99	40	F	V	branca	4
138	53c	3	2	16,6	16	3,015	37	M	V	branca	3
139	54c	3	2	9,6	7,8	2,82	36	F	V	parda	2
140	55c	3	2	11,7	9,8	2,485	37	M	V	parda	2
141	56c	3	2	8	14	2,62	40	F	V	negra	9
142	57c	3	2	9,2	12	2,665	39	M	V	branca	9
143	58c	3	2	10,5	13,3	2,485	36	M	V	negra	10
144	59c	3	2	16,3	17	2,94	37	F	C	branca	4
145	60c	3	2	8	6,7	2,9	38	F	V	branca	2
146	61c	3	2	9,5	10,2	3,75	40	M	C	branca	3
147	62c	3	2	11,3	12,4	3,145	38	F	V	branca	2
148	63c	3	2	13,7	8	3,405	39	M	V	branca	2
149	64c	3	2	9,5	6,6	3,405	39	F	V	branca	2
150	65c	3	2	8,7	7,8	2,895	39	M	V	branca	2
151	66c	3	2	9,1	5,9	3,5	39	M	V	branca	2
152	67c	3	2	10,3	10,2	3,43	38	F	V	branca	4
153	68c	3	2	11,9	10,5	2,98	37	F	V	parda	4
154	69c	3	2	4,9	5,3	3,195	37	F	V	branca	1
155	70c	3	2	16,2	15,9	3,905	39	M	C	parda	2
156	71c	3	2	9,4	7,8	3,52	39	M	V	branca	1
157	72c	3	2	14	13,1	3,63	40	F	V	parda	2
158	73c	3	2	13	13	3,205	39	F	V	branca	2
159	74c	3	2	10,8	11,1	2,85	40	F	V	branca	2
160	75c	3	2	14,2	15,6	3,8	38	M	V	branca	5
161	76c	3	2	15	14,6	3,11	39	F	V	parda	2
162	77c	3	2	13	13,3	3,255	40	M	V	negra	2
163	78c	3	2	10	11,1	3,19	41	F	V	branca	3
164	79c	3	2	13	11,7	3,125	38	F	V	branca	2
165	80c	3	2	9,3	9,4	2,9	38	M	C	branca	2
166	81c	3	2	16	16,8	3,335	38	M	V	branca	6
167	82c	3	2	6,5	6,2	2,87	37	F	C	negra	2
168	83c	3	2	9,7	10,2	3,31	41	M	V	branca	2
169	84c	3	2	11,3	12,3	3,305	41	F	V	branca	2
170	85c	3	2	9,1	11,3	3,35	40	M	V	branca	2
171	1D	4	1	10,3	6,6	2,33	40	M	C	parda	4
172	2D	4	1	6,7	5,7	2,415	37	M	C	parda	2
173	3D	4	1	4,3	3,9	2,415	35	M	C	branca	4
174	4D	4	1	4,3	3,4	2,3	35	F	V	branca	4
175	5D	4	1	6	5,1	2,18	35	M	V	branca	3
176	6D	4	1	3,7	3,4	2,435	37	M	C	parda	4
177	7D	4	1	5,3	3,4	2,3	37	F	C	parda	4
178	8D	4	1	11,3	10,1	2,245	37	F	V	branca	3
179	9D	4	1	7,3	5,7	2,475	36	M	V	branca	4
180	10D	4	1	6,7	7,4	2,67	36	M	V	negra	3
181	11D	4	1	7,8	6	2,745	38	M	C	branca	4
182	12D	4	1	7,4	5,5	2,81	40	M	V	branca	2
183	13D	4	1	16,8	12,6	3,63	40	M	C	parda	4

184	14D	4	1	7,9	6,4	2,6	36	M	C	branca	5
185	15D	4	1	5,6	5,2	2,545	36	F	C	branca	4
186	16D	4	1	10,8	8,1	2,835	39	M	V	parda	1
187	17D	4	1	7,5	8,3	2,76	37	M	V	branca	6
188	18D	4	1	12,6	11,4	2,66	38	M	C	branca	5
189	19D	4	1	4,6	6,5	3,24	39	M	V	branca	3
190	20D	4	1	12,8	12,5	2,98	39	F	V	branca	4
191	21D	4	1	13,6	10	3,515	40	M	C	branca	2
192	22D	4	1	4,5	4,8	2,025	35	F	V	negra	5
193	23D	4	1	9	7,5	2,01	38	F	V	branca	5
194	24D	4	1	6,4	6,7	2,1	35	M	C	branca	4
195	25D	4	1	6	4,1	2,225	37	M	V	branca	3
196	26D	4	1	10,2	10	3,295	40	F	V	branca	2
197	27D	4	1	9,8	10,6	2,86	40	M	C	parda	7
198	28D	4	1	12,9	12	3,645	38	M	V	branca	5
199	29D	4	1	9,8	10,3	4,595	40	F	C	branca	5
200	30D	4	1	10,5	7	3,135	37	M	V	branca	4

Legenda: G = grupo

F = 1 (em fototerapia) e F = 2 (sem fototerapia)

ANEXO 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: “Validação do Bilicheck para dosagem de bilirrubina em neonatos”

Responsável: Maria das Graças da Cunha Leite

Nome do paciente: _____

Idade: _____ H.C. materno: _____

Responsável: _____ Idade: _____

Parentesco: _____ R.G. _____

Endereço: _____

Autorizo a inclusão de meu filho(a) na pesquisa sobre dosagem de bilirrubinas. Este estudo ajudará a testar um método de dosagem que não necessita coletar sangue da criança. Este método será comparado com o atualmente em uso, que necessita amostra de sangue colhida do calcanhar de neonatos, mediante pequena perfuração da pele, sendo que não serão formados bancos de amostras com o sangue colhido durante esta pesquisa. A coleta de sangue para dosagem de bilirrubinas só será feita por indicação médica, de acordo com a rotina já usada no serviço de neonatologia, e não apenas para realização da pesquisa. O método em teste apenas projeta um pouco de luz sobre a testa da criança, permitindo avaliar pelo reflexo da luz na pele a quantidade de bilirrubina que circula no sangue, e será realizado apenas um teste em cada recém-nascido.

A importância de dosar a bilirrubina em recém-nascidos reside no fato de que, se esta atingir níveis muito elevados, pode causar danos no cérebro dos mesmos. Se isto ocorrer, pode se instalar na criança retardo mental, surdez e dificuldades na movimentação. O controle dos valores de bilirrubina feito repetidas vezes permite tratar a icterícia do bebê para que estes problemas não aconteçam.

Os pesquisadores se dispõem a responder a quaisquer perguntas sobre os exames realizados, sendo que poderei deixar de participar da pesquisa a qualquer momento caso esta seja de minha vontade, e não receberei qualquer forma de ressarcimento referente à inclusão de meu filho nesta pesquisa. Isto não mudará em nada o tratamento que meu (minha) filho(a) está recebendo. A identidade do paciente não será revelada e, se houver algum imprevisto durante o tratamento, terá o mesmo direito à indenização devida e cobertura de gastos adicionais que possam surgir se diretamente relacionados com esta pesquisa.

Qualquer dúvida ou reclamação poderá ser comunicada à pesquisadora, no telefone 0**19 3289 2586, ou na secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa pelo telefone 0**19 3788 8936.

Por estarmos de acordo, assinamos

Dra. Maria das Graças da Cunha Leite

Responsável

Comparison of transcutaneous and plasma bilirubin measurement

Comparação entre a dosagem transcutânea e plasmática de bilirrubina

Maria das Graças da Cunha Leite¹, Valéria de Araújo Granato²,
Fernando Perazzini Facchini³, Sérgio Tadeu Martins Marba⁴

Resumo

Objetivos: Comparar dosagens transcutâneas de bilirrubina pelo Bilicheck com a dosagem plasmática capilar pelo bilirrubinômetro Unistat (Leica).

Métodos: Foram realizadas 200 dosagens concomitantes (transcutânea e plasmática), calculadas a correlação e concordância entre elas e feita avaliação da influência do peso de nascimento, raça, idade gestacional, idade pós-natal e uso de fototerapia.

Resultados: A correlação linear foi de 0,92, e a média da diferença entre as dosagens foi de 0,72 ($\pm 1,57$) mg/dL, com intervalo de confiança em 95% de -2,42 a +3,86. A curva ROC realizada com a dosagem transcutânea abaixo de 14 mg/dL demonstrou melhor sensibilidade (88,2%) e especificidade (97,8%), com valor preditivo positivo de 78,9%, valor preditivo negativo de 98,9 e área abaixo da curva de 0,98.

Conclusão: A dosagem realizada pelo Bilicheck pode substituir a dosagem plasmática capilar até o valor de 14 mg/dL. Acima deste nível, deve ser considerada apenas como rastreador na seleção de pacientes que devem ser submetidos a dosagem sanguínea.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(2): Bilirrubina, hiperbilirrubinemia, icterícia, recém-nascido, dosagem transcutânea de bilirrubina.

Abstract

Objectives: To compare transcutaneous bilirubin measurements made using Bilicheck equipment with assays of capillary plasma using the Unistat bilirubinometer (Leica).

Methods: Two hundred concomitant assays were performed (transcutaneous and in plasma), and the correlation and level of agreement between them was calculated. An assessment was also made of the influence of birth weight, skin color, gestational age, postnatal age and phototherapy.

Results: The linear correlation coefficient was 0.92, and the mean difference between assays was 0.72 (± 1.57) mg/dL, with a 95% confidence interval from -2.42 to +3.86. The best of a series of ROC curves demonstrated that transcutaneous assays below 14 mg/dL offer the best sensitivity (88.2%) and specificity (97.8%), with a positive predictive value of 78.9%, negative predictive value of 98.9 and are below the curve of 0.98.

Conclusions: Assays performed using Bilicheck can be substituted for capillary plasma assays up to 14 mg/dL. Above this level the device should only be used for screening for patients whose bilirubin should be assayed in blood.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(2): Bilirubin, hyperbilirubinemia, jaundice, newborn, transcutaneous bilirubin measurement.

Introdução

A avaliação da bilirrubinemia é o fator mais importante no manejo da icterícia neonatal. Grandes progressos foram feitos na modernização dos métodos de dosagem e no aumento da sua confiabilidade. O primeiro aparelho de avaliação transcutânea lançado na década de 1980, o Minolta® Biliru-

binometer (Minolta Camera Co®, Japão), apenas correlacionava a intensidade da cor amarela da pele com a bilirrubinemia¹. Posteriormente, o desempenho dos pesquisadores resultou no desenvolvimento de equipamentos mais precisos, para realmente tentar reduzir o número de dosagens sanguíneas de bilirrubina².

1. Mestre.
2. Médica residente, Unidade Neonatal, Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP.
3. Doutor. Professor assistente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, Campinas, SP.
4. Doutor. Professor assistente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, Campinas, SP.

Artigo submetido em 22.08.06, aceito em 14.11.06.

Como citar este artigo: Leite MG, Granato VA, Facchini FP, Marba ST. Comparison of transcutaneous and plasma bilirubin measurement. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(3):

Apoio financeiro: Pesquisa financiada pelo Fundo de Apoio ao Ensino e à Pesquisa (FAEP), vinculado à Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP. doi 10.2223/JPED.

O Bilicheck® (SpectRx Inc, Norcross, Georgia, EUA) é um equipamento que emite um feixe de luz em direção à pele e capta novamente sua reflexão. A absorção da luz pela bilirrubina é avaliada após devidamente depurada a porção afetada pela quantidade de colágeno, melanina e hemoglobina. Os estudos iniciais com este tipo de equipamento sugeriam a possibilidade de substituição dos métodos laboratoriais de dosagem da bilirrubinemia pela dosagem transcutânea^{3,4}. Estudos mais recentes têm lançado dúvidas sobre a acurácia necessária para essa substituição^{5,6}, sugerindo que o Bilicheck (BC) deva ser utilizado apenas como equipamento rastreador de hiperbilirrubinemias.

O objetivo do presente trabalho é comparar dosagens transcutâneas e plasmáticas de bilirrubina, analisar possíveis diferenças de comportamento em diferentes grupos de peso, raça, idade gestacional, idade pós-natal e com o uso concomitante de fototerapia, além de avaliar os possíveis limites de confiabilidade, a partir dos quais se torna necessária a confirmação desses resultados por métodos invasivos.

Métodos

Foram incluídos 200 recém-nascidos internados na unidade neonatal e no alojamento conjunto do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) e Hospital Estadual de Sumaré (HES), unidades públicas terciárias ligadas à Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). As dosagens transcutânea e plasmática foram realizadas uma única vez em cada paciente, com intervalo máximo de 30 min entre elas. Apenas um único aparelho BC foi utilizado na região frontal, sendo que, nas crianças em fototerapia, uma área circular com aproximadamente 5 cm² era previamente bloqueada com papel aluminizado gomado para proteger a pele da ação da luz. Após a coleta sanguínea, os capilares eram protegidos da luz ambiente, envolvidos em folha de alumínio e, após centrifugação, submetidos a avaliação espectrofotométrica direta da bilirrubina total em um bilirrubinômetro Unisat (Leica) (BUL), modelo 10.310 C série 386-6.

As variáveis estudadas foram as dosagens transcutânea (dependente) e de bilirrubina total plasmática (independente), sendo que as co-variáveis consideradas foram peso de nascimento aferido em balança eletrônica (menor ou maior que 2.000 g), idade gestacional calculada pelo método de Capurro ou Ballard (menor ou maior que 36 semanas), idade pós-natal (menor ou maior que 3 dias completos), raça (branca, negra e parda) e uso ou não de fototerapia no momento das dosagens.

O tamanho amostral de 200 dosagens concomitantes foi obtido considerando o desenho do estudo (validação de teste diagnóstico) com sensibilidade populacional estimada do BC em 85%⁴, com uma diferença absoluta desejada entre as sensibilidades amostral e populacional de 7% e com o erro tipo 1 (α) de 0,05. A análise estatística foi realizada usando os

programas SAS (versão 8.02) e SPSS (versão 10.0.7). Inicialmente, foi calculado o coeficiente de correlação de Pearson e, para avaliação da concordância, foi feito o gráfico de Bland-Altman. Para avaliação da influência das co-variáveis, foi utilizado a ANCOVA para medidas repetidas e, posteriormente, foram construídas repetidas curvas *receiver operating characteristic* (ROC) utilizando as dosagens pelo BUL como padrão de referência, buscando-se um ponto de corte confiável nas dosagens pelo BC.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética médica da FCM/UNICAMP, e o consentimento expresso foi obtido de um dos pais dos participantes.

Resultados

A maioria dos neonatos era da raça branca (66,5%), 23,5% eram pardos e 10% negros. No momento das dosagens de bilirrubina, 37,5% estavam em fototerapia e 62,5% não estavam. A média de idade gestacional foi de 35,7 ($\pm 3,73$) semanas, de peso de nascimento 2.330 (± 930) g, de idade pós-natal 3,25 ($\pm 1,73$) dias. O nível médio de bilirrubina total plasmática foi de 8,10 ($\pm 4,17$) mg/dL e de 8,82 ($\pm 3,88$) mg/dL de bilirrubina transcutânea. O coeficiente de correlação linear foi de 0,92 ($p = 0,0001$), a média da diferença entre as dosagens foi de 0,72 mg/dL ($\pm 1,57$), com intervalo de confiança em 95 % variando de -2,42 a +3,86 (Figura 1).

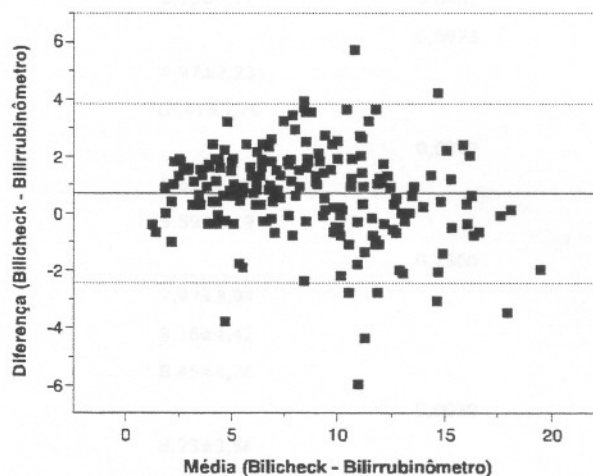


Figura 1 - Gráfico de Bland-Altman realizado com as diferenças entre as dosagens pelo bilirrubinômetro e avaliação transcutânea pelo Bilicheck (média da diferença de 0,72 mg/dL e intervalo de confiança em 95 % de -2,42 a +3,86 mg/dL)

A Tabela 1 mostra a comparação dos métodos de dosagem de bilirrubina de acordo com as variáveis estudadas. Adotando o BUL como padrão de referência, foram confeccionadas, ainda, repetidas curvas ROC, sendo o melhor ponto de corte o valor correspondente a 14 mg/dL. Em tal valor, o BC

mostrou sensibilidade de 88,2%, especificidade de 97,8%, valor preditivo positivo de 78,9% e valor preditivo negativo de 98,9% e área sob a curva de 0,982, com intervalo de confiança em 95% de 0,963 a 1,002.

Discussão

Neste estudo, não observamos interferência significativa da idade gestacional, peso de nascimento, raça e uso de fototerapia na dosagem transcutânea de bilirrubina, ressaltando que o local de aferição foi convenientemente bloqueado à ação da luz. Apenas a idade pós-natal inferior a 3 dias de vida apresentou pequena diferença estatística ($p 0,0030$), com a dosagem transcutânea maior que a sanguínea. Esse achado, também referido por Ebbsen et al.⁷, pode ser explicado pelo aumento da ligação bilirrubina-albumina e da maturidade cutânea com o passar dos dias. No estudo de Rubaltelli et al.⁴, tanto a idade pós-natal quanto a idade gestacional não influenciaram na dosagem transcutânea, nem a raça e o peso de nascimento. No referido estudo, o BC foi

comparado com a cromatografia líquida de alta resolução (HPLC), considerada padrão-ouro nas dosagens de bilirrubina, mas que, devido a dificuldades técnicas e elevado custo, é imprópria para uso clínico.

Na avaliação da dosagem transcutânea de bilirrubina, existem muitas variáveis que impedem a comparação dos resultados dos diversos estudos, como, por exemplo, o local da aferição da medida transcutânea (frontal, esternal, etc.), o tipo de aparelho transcutâneo e o método de dosagem laboratorial usado nos diferentes serviços. Até o presente momento, o único estudo comparativo usando o BUL foi com o Minolta JM-103⁸. Portanto, torna-se difícil a comparação de nossos resultados com outros da literatura, que usaram outros métodos de dosagem de bilirrubina. A eficácia do BUL nas dosagens de bilirrubina total no neonato foi comprovada de longa data, e até hoje se equipara aos melhores métodos usados em laboratório⁹.

O Bilicheck[®] apresenta-se como alternativa altamente vantajosa em relação aos métodos tradicionais invasivos de

Tabela 1 - Comparação dos métodos de dosagem de bilirrubina de acordo com as variáveis estudadas

Variáveis	n	Bilicheck (mg/dL)	Bilirrubinômetro (mg/dL)	p*
Dosagens	200	8,82±3,88	8,10±4,17	0,0802
Peso de nascimento				0,6973
< 2.000 g	85	6,03±2,55	4,97±2,23	
≥ 2.000 g	115	10,88±3,38	10,41±3,75	
Fototerapia				0,0597
Com	75	6,65±3,05	5,62±2,73	
Sem	125	10,12±3,75	9,59±4,19	
Raça				0,1560
Branços	133	8,82±3,70	7,97±3,94	
Negros	20	8,32±3,53	8,16±4,42	
Pardos	47	9,03±4,54	8,45±4,76	
Idade pós-natal				0,0030
< 3 dias de vida	80	9,15±3,38	8,23±3,56	
≥ 3 dias de vida	120	8,60±4,18	8,02±4,55	
Idade gestacional				0,4577
< 36 semanas	89	6,18±2,77	5,16±2,50	
≥ 36 semanas	111	10,93±3,31	10,46±3,72	

* ANCOVA para medidas repetidas.

dosagem, uma vez que é indolor e isento do risco de infecções secundárias à coleta sanguínea. Além disso, o resultado é obtido em poucos segundos, garantindo maior agilidade nos cuidados ao recém-nascido. Neste estudo, as dosagens pelo BC superestimaram os valores em relação aos do BUL, sendo menor o risco de não diagnosticar uma hiperbilirrubinemia importante. Ainda que outros autores reforcem esse achado¹⁰, em outros trabalhos o BC subestimou a bilirrubina sérica^{7,11}. Isso pode ser resultado da interferência do método laboratorial escolhido e reforça a necessidade de estudo prévio do ponto de corte mais adequado para a utilização da avaliação transcutânea.

Com relação à análise estatística utilizada para comparar diferentes métodos, se a identidade dos resultados sofrer apenas variações pequenas, a substituição de um método pelo outro é possível. A acurácia de um método é melhor determinada pela concordância, mas na prática clínica, a diferença máxima entre as dosagens também deve ser considerada. Encontramos diferenças de até 3,8 mg/dL, sendo que talvez o uso da média entre duas dosagens transcutâneas consecutivas possa reduzir a variação, sem implicar em grandes prejuízos de custo, tempo e desconforto.

A concentração de resultados mais concordantes em valores mais baixos nos fez pressupor que poderíamos determinar um ponto de corte até o qual o BC pudesse ser utilizado com segurança. Em busca desse ponto, uma série de curvas ROC foram realizadas, e o valor de 14 mg/dL demonstrou ter melhor sensibilidade e especificidade, concomitantemente. Acima desse valor, faz-se necessária a confirmação com o BUL para que possamos tomar medidas terapêuticas adequadas e seguras. Este ponto de corte foi menor segundo alguns autores^{5,6}; entretanto, na opinião de outros¹², o BC pode realmente substituir a dosagem sanguínea, independente dos valores da bilirrubinemia.

Na prática clínica, a maioria das dosagens de bilirrubina estão abaixo de 14 mg/dL. O uso do BC demonstrou redução de até 55% das coletas sanguíneas no estudo de Samanta et al.¹¹. Esta utilização como equipamento rastreador, embora vantajosa, defronta-se com o inconveniente de ter maior custo que as realizadas pelo BUL. Em contrapartida, estudo recente demonstrou a reutilização segura da cápsula de calibração do BC que, reaproveitada ao invés de trocada a cada medição, reduz significativamente o custo desta dosagem, tornando-a bem mais acessível na prática clínica¹³.

Torna-se necessária a realização de outros trabalhos comparando não só o desempenho técnico dos equipamentos transcutâneos, mas também avaliações de custo/benefício dos mesmos.

Agradecimentos

Desejamos expressar nossos agradecimentos ao Setor de Estatística da Comissão de Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP pela valiosa análise do banco de dados.

Referências

- Hannemann RE, Schreiner RL, DeWitt DP, Norris SA, Glick MR. Evaluation of the Minolta bilirubin meter as a screening device in white and black infants. *Pediatrics*. 1982;69:107-9.
- Bertini G, Rubaltelli FF. Non-invasive bilirubinometry in neonatal jaundice. *Semin Neonatol*. 2002;7:129-33.
- Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson LH. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischARGE newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2000;106:E17.
- Rubaltelli FF, Gourley GR, Loskamp N, Modi N, Roth-Kleiner M, Sender A, et al. Transcutaneous bilirubin measurement: a multicenter evaluation of a new device. *Pediatrics*. 2001;107:1264-71.
- Engle WD, Jackson GL, Sendelbach D, Manning D, Frawley WH. Assessment of transcutaneous device in the evaluation of neonatal hyperbilirubinemia in a primarily Hispanic population. *Pediatrics*. 2002;110:61-7.
- Szabo P, Wolf M, Bucher HV, Haensse D, Fauchere JC, Arlettaz R. Assessment of jaundice in preterm neonates: comparison between clinical assessment, two transcutaneous bilirubinometers and serum bilirubin values. *Acta Paediatr*. 2004;93:1491-5.
- Ebbesen F, Rasmussen LM, Wimberley PD. A new transcutaneous bilirubinometer, Bilicheck, used in the neonatal intensive care unit and the maternity ward. *Acta Paediatr*. 2002;91:203-11.
- Sanpavat S, Nuchprayoon I. Noninvasive transcutaneous bilirubin as a screening test to identify the need for serum bilirubin assessment. *J Med Assoc Thai*. 2004;87:193-8.
- Williams RA, Pits LL 2nd, Weinerth JL, Dimmette RM. Clinical laboratory evaluation of the American optical Bilirubinometer. *J Pediatr*. 1971;79:671-4.
- Sanpavat S, Nuchprayoon I. Comparison of two transcutaneous bilirubinometers- Minolta AirShields jaundice meter JM103 and Spectrx Bilicheck- in Thai neonates. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2005;36:1533-7.
- Samanta S, Tan M, Kissack C, Nayak S, Chittick R, Yoxall C. The value of Bilicheck as a screening tool for neonatal jaundiced in term and near-term babies. *Acta Paediatr*. 2004;93:1486-90.
- Janjindamai W, Tansantiwong T. Accuracy of transcutaneous bilirubinometer estimates using Bilicheck in Thai neonates. *J Med Assoc Thai*. 2005;88:187-90.
- Facchini FP. Avaliação da variabilidade da dosagem transcutânea de bilirrubina pelo Bilicheck em neonatos. *Rev Paul Pediatr*. 2006;24:149-54.

Correspondência:

Maria das Graças da Cunha Leite
Rua Ciro Lagazzi, 1102, Parque Santa Cândida
CEP 13603-027 - Araras, SP
Tel.: (19) 3544.6634, (19) 8129.7031
Fax: (19) 3883.8926
E-mail: mgcleite@terra.com.br