



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

CRISTINA ROSSI GIACOMAZZI

AVALIAÇÃO DE UM PROGRAMA ASSISTENCIAL DE SEGUIMENTO DE
HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL EM UMA COORTE DE RECÉM-NASCIDOS
DE IDADE GESTACIONAL MAIOR OU IGUAL A 35 SEMANAS

CAMPINAS

2019

CRISTINA ROSSI GIACOMAZZI

AVALIAÇÃO DE UM PROGRAMA ASSISTENCIAL DE SEGUIMENTO DE
HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL EM UMA COORTE DE RECÉM-NASCIDOS
DE IDADE GESTACIONAL MAIOR OU IGUAL A 35 SEMANAS

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências na área de Eficácia e Efetividade de Testes Diagnósticos e Protocolos de Tratamento em Saúde

ORIENTADOR: JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA ALUNA CRISTINA ROSSI GIACOMAZZI E ORIENTADO PELO PROF. DR. JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS

CAMPINAS

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

G346a Giacomazzi, Cristina Rossi, 1986-
Avaliação de um programa assistencial de seguimento de hiperbilirrubinemia neonatal em uma coorte de recém-nascidos de idade gestacional maior ou igual a 35 semanas / Cristina Rossi Giacomazzi. – Campinas, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: Jamil Pedro de Siqueira Caldas.
Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hiperbilirrubinemia neonatal. 2. Kernicterus. 3. Fototerapia. 4. Fatores de risco. 5. Assistência ambulatorial. I. Caldas, Jamil Pedro de Siqueira, 1965-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Evaluation of a follow-up care program for neonatal hyperbilirubinemia in a cohort of newborns of 35 or more weeks of gestation

Palavras-chave em inglês:

Neonatal hyperbilirubinemia

Kernicterus

Phototherapy

Risk factors

Ambulatory care

Área de concentração: Eficácia e Efetividade de Testes Diagnósticos e Protocolos de Tratamento em Saúde

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Jamil Pedro de Siqueira Caldas [Orientador]

Sergio Tadeu Martins Marba

Maria Fernanda Branco de Almeida

Data de defesa: 21-02-2019

Programa de Pós-Graduação: Ciência Aplicada à Qualificação Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

CRISTINA ROSSI GIACOMAZZI

ORIENTADOR: PROF. DR. JAMIL PEDRO DE SIQUEIRCA CALDAS

MEMBROS:

- 1. PROF. DR. JAMIL PEDRO DE SIQUEIRCA CALDAS**
 - 2. PROF. DR. SERGIO TADEU MARTINS MARBA**
 - 3. PROF. DRA. MARIA FERNANDA BRANCO DE ALMEIDA**
-

Programa de Pós-Graduação em Ciência Aplicada à Qualificação Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 21/02/2019

DEDICATÓRIA

À minha família, com carinho.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes que colaboraram com esse projeto, pela confiança depositada.

Muito especialmente, ao Prof. Jamil Pedro de Siqueira Caldas, pela confiança depositada em mim e pelo respeito. Por ser exemplo absoluto de seriedade profissional e de que tudo se constrói com muita dedicação. Pela solicitude, ensinamentos e apoio em todas as etapas do projeto.

À Profa. Maria Aparecida M.S. Mezzacappa, pela oportunidade de realizar o mestrado e auxiliar na escolha de tema tão relevante. Por ser um exemplo de pesquisadora e professora.

Aos demais professores e médicos assistentes do Serviço de Neonatologia da UNICAMP, por todos os conhecimentos e incentivo, nessa difícil tarefa de ensinar.

A todos os colegas, colaboradores, e às pessoas que ajudaram para que este trabalho se tornasse possível. Em especial ao Bruno Moreschi Rigoldi, por toda ajuda com o banco de dados.

A todos os envolvidos do CAISM, por toda atenção, paciência, estrutura e suporte oferecidos. Em especial à Valquíria Gregório Barbosa, Carlos André Biasi, Izabel Cristina da Cruz e Helymar da Costa Machado.

Aos meus amigos de todas as horas, pelo carinho e honestidade. Em especial às minhas colegas de residência, Ana Carolina C. Franceschini, Karen Talita de Souza, Larissa Vanuchi Rodrigues, Mariana Ferrari Beltrão e Marina M.M.R. Corte, por serem meu suporte em todas as horas e me apoiarem tanto.

À minha família, por ser a base de tudo em minha vida. Aos meus pais Ari e Zenei, obrigada pelo apoio e amor incondicional. Por me ensinarem que educação é a base de tudo. Às minhas irmãs Graziela e Luciana, por todo carinho e amizade. Aos meus sogros Cezar e Elizabete, cunhados e cunhadas, por toda a amizade, principalmente à Juliana, pela ajuda científica. Em especial, ao meu marido Marcelo, pelo amor, companheirismo, paciência e por ser meu maior incentivador.

RESUMO

Introdução: Hiperbilirrubinemia neonatal grave ocorre em uma parcela significativa dos recém-nascidos (RN) na primeira semana de vida e pode ser associada à encefalopatia bilirrubínica. **Objetivo:** Avaliar os resultados de um programa sistematizado de acompanhamento da hiperbilirrubinemia na primeira semana de vida de uma coorte de RN com idade gestacional ≥ 35 semanas. **Sujeitos e métodos:** Estudo de coorte com coleta retrospectiva de dados. Foram incluídos todos os RN com idade gestacional ≥ 35 semanas admitidos no Alojamento Conjunto do CAISM/Unicamp de 2013 a 2014. As crianças foram avaliadas com dosagem transcutânea/sérica de bilirrubina total (BT) à alta hospitalar e aqueles com valores nas zonas de risco alto, intermediário alto e intermediário baixo de Bhutani *et al.* foram seguidas ambulatorialmente, assim como os pacientes em zona de risco baixo com fatores de risco. Foram avaliados: taxa de utilização do ambulatório de seguimento; incidência de $BT \geq 15$ mg/dl à alta; taxa de reinternação para fototerapia; taxa de exsanguineotransfusão e variáveis maternas e neonatais associadas à hiperbilirrubinemia significativa ($BT \geq 17$ mg/dl). Os dados foram obtidos de uma ficha de atendimento específico, arquivado no prontuário médico. A avaliação da taxa de ocupação do ambulatório de seguimento, da incidência de $BT \geq 15$ mg/dl à alta hospitalar, da taxa de reinternação para fototerapia e da exsanguineotransfusão foram expressas em porcentagens. Na avaliação do desfecho hiperbilirrubinemia significativa, as variáveis categóricas foram avaliadas por teste de qui-quadrado, ou Fisher. Para avaliação dos fatores de risco a esse desfecho, procedeu-se à análise univariada e multivariada por modelo de regressão logística (método passo a passo) com cálculo de *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança de 95%. Os dados foram analisados pelo programa *Statistical Analysis System SAS*. O nível de significância aceito foi de 5%. **Resultados:** Nasceram no período analisado 5450 crianças. Dessa coorte, 4381 foram encaminhados ao alojamento conjunto, sendo que destas, 1950 foram encaminhadas ao ambulatório (44,5%). O número de pacientes faltantes foi de 145 (7,4%). Dos pacientes encaminhados ao ambulatório, 113 tinham $BT \geq 15$ mg/dl à alta hospitalar (5,8%). Foram reinternados para fototerapia 91 pacientes (4,6%), sendo que não houve nenhum caso de exsanguineotransfusão. Na análise univariada do desfecho hiperbilirrubinemia significativa, as variáveis que apresentaram associação estatisticamente significativa foram: parto vaginal (OR

2,34; IC 95%, 1,55-3,57) sexo masculino (OR 1,60; IC 95%, 1,10-2,33), incompatibilidade sanguínea (OR 2,45; IC 95%, 1,48-4,03), BT \geq 15mg/dl na alta hospitalar (OR 7,34; IC 95%, 4,61-11,68), céfalo-hematomas/equimoses (OR 2,65; IC 95%, 1,4-5,0) e zona de risco de Bhutani alto, intermediário alto ou intermediário baixo (OR 9,04; IC 95%, 4,56-17,94). Na análise de regressão logística múltipla, as variáveis que permaneceram significativamente associados à hiperbilirrubinemia significativa foram: as zonas de risco de Bhutani (OR 35,94; IC 95%, 16,21-79,66; OR 10,55; IC 95%, 5,19-21,44 e OR 2,93; IC 95%, 1,30-6,58, respectivamente), incompatibilidade sanguínea (OR 2,12; IC 95%, 1,24-3,65), presença de céfalo-hematomas/ equimoses (OR 2,24; IC 95%, 1,12-4,46) e BT \geq 15mg/dl na alta hospitalar (OR 1,79; IC 95%, 1,01-3,18). **Conclusão:** O protocolo de acompanhamento ambulatorial da hiperbilirrubinemia foi eficaz, com alto índice de adesão, uma taxa de 4,6% de reinternação para fototerapia e nenhum caso de exsanguinotransfusão. Zonas de risco de Bhutani alto, intermediário alto e intermediário baixo, incompatibilidade sanguínea, presença de céfalo-hematomas ou equimoses e BT \geq 15mg/dl na alta hospitalar foram independentemente associados ao risco de hiperbilirrubinemia significativa.

Palavras-chave: hiperbilirrubinemia neonatal; encefalopatia bilirrubínica; fototerapia; fatores de risco; assistência ambulatorial.

ABSTRACT

Introduction: Severe neonatal hyperbilirubinemia occurs in a significant proportion of newborns (NB) in the first week of life and may be associated with bilirubin encephalopathy. **Objective:** To evaluate the results of a follow-up systematized program to evaluate hyperbilirubinemia in the first week of life of a cohort of newborn with gestational age ≥ 35 weeks. **Methods:** Cohort study with retrospective data collection. All infants with gestational age ≥ 35 weeks admitted to the CAISM-Unicamp Well-Baby Nursery from 2013 to 2014 were included. Infants were assessed with transcutaneous and/or serum total bilirubin (BT) at hospital discharge and those on the high, high intermediate or low intermediate risk zones of Bhutani's nomogram were followed, also those on low risk zone with risk factors. The following outcomes were evaluated: utilization rate of the follow-up clinic, incidence of $BT \geq 15$ mg/dl at discharge; readmission rate for phototherapy; exchange transfusion rate and maternal and neonatal variables associated with significant hyperbilirubinemia ($BT \geq 17$ mg/dl). The data were obtained from a specific medical record from medical record. The assessment of the occupancy rate of the follow-up clinic, the incidence of $BT \geq 15$ mg/dl at hospital discharge, the readmission rate for phototherapy and exchange transfusion were expressed as percentages. In the evaluation of the significant hyperbilirubinemia outcome, the categorical variables were evaluated by chi-square test or Fisher's exact test. Univariate and multivariate analyzes were performed using a logistic regression model (stepwise method) with odds ratio (OR) and 95% confidence intervals calculations for identification of risk factors. The data were analyzed by the Statistical Analysis System SAS program. The accepted level of significance was 5%. **Results:** 5450 children were born in the analyzed period. From this cohort, 4381 were referred to the Well-Baby Nursery, of which 1950 were referred to the outpatient clinic (44.5%). The number of missing patients was 145 (7.4%). Of the patients referred to the follow up clinic, 113 had $BT \geq 15$ mg/dl at hospital discharge (5.8%). 91 patients were readmitted for phototherapy (4.6%), and there were no cases of exchange transfusion. In the univariate analysis, significant hyperbilirubinemia were statistically significant associated to: vaginal delivery (OR 2.34; 95% CI, 1.55-3.57), male gender (OR 1.60, 95% CI, 1.10-2.33), blood incompatibility (OR 2.45; 95% CI, 1.48-4.03), $BT \geq 15$ mg/dL at hospital discharge (OR 7.34; 95% CI, 4.61-11.68), cephalo-hematomas/bruising (OR 2.65; 95% CI, 1.4-5.0)

and high, high intermediate or low intermediate risk zones of Bhutani's nomogram (OR 9.04; 95% CI, 4.56-17.94). In the multiple logistic regression analysis, the variables that remained independently associated with significant hyperbilirubinemia were: high, high intermediate or low intermediate risk zones of Bhutani's nomogram (OR 35,94; 95% CI, 16.21-79.66; OR 10,55; 95% CI, 5.19-21.44 e OR 2,93; 95% CI, 1.30-6.58, respectively), blood incompatibility (OR 2.12; 95% CI, 1.24-3.65), presence of cephalohematoma/bruising (OR 2.24; 95% CI, 1.12-4.46) and BT \geq 15 mg/dl at discharge (OR 1.79, 95% CI, 1.01-3.180). **Conclusion:** The outpatient follow-up protocol for hyperbilirubinemia was effective, with a high adherence rate and no case of exchange transfusion. High, high intermediate or low intermediate risk zones of Bhutani's nomogram, blood incompatibility, presence of cephalohematoma/bruising and BT \geq 15 mg/dl at discharge were independently associated with the risk of significant hyperbilirubinemia.

Key words: Hyperbilirubinemia neonatal; bilirrubinic encephalopathy; phototherapy; risk factors; ambulatory care.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	página
Figura 1. Nomograma para avaliação de risco de desenvolvimento de hiperbilirrubinemia em recém-nascidos com idade gestacional igual ou superior a 35 semanas	18
Figura 2. Resumo da coorte estudada.....	28

LISTA DE TABELAS

	página
Tabela 1. Características maternas da coorte de RN avaliada.....	29
Tabela 2. Características neonatais da coorte avaliada.....	31
Tabela 3. Número de retornos ambulatoriais e taxa de reinternação para fototerapia.....	32
Tabela 4. Taxa de reinternação para fototerapia de acordo com zonas de risco de Bhutani pré alta hospitalar.....	33
Tabela 5. Descrição da população de recém-nascidos reinternados e submetidos à fototerapia	34
Tabela 6. Descrição da população de acordo com as características dos pacientes que retornaram ao ambulatório, os faltantes e aqueles que necessitaram reinternação.....	35
Tabela 7. Risco de desenvolver hiperbilirrubinemia significativa de acordo com zonas de risco	35
Tabela 8. Associação das variáveis estudadas com o risco de hiperbilirrubinemia significativa em análise univariada	37
Tabela 9. Resultados da análise de regressão logística múltipla para hiperbilirrubinemia significativa.....	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RN	Recém-nascido
EB	Encefalopatia bilirrubínica
BT	Bilirrubina total
BTC	Bilirrubina transcutânea
BTS	Bilirrubina sérica total
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
EUA	Estados Unidos da América
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
PARRA	Programa de Atendimento de Retorno Rápido Ambulatorial
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
>	Maior que
<	Menor que
≥	Maior ou igual a
≤	Menor ou igual a
±	Maior ou igual que

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	20
2.1. Objetivo geral.....	20
2.2. Objetivos específicos.....	20
3. METODOLOGIA	21
3.1 Desenho do estudo	21
3.2 Tamanho amostral	21
3.3 Seleção de sujeitos	21
3.4 Desfecho principal.....	22
3.4.1 Variáveis independentes de controle.....	22
3.5 Avaliação das taxas	23
3.6 Instrumentos para coleta de dados.....	24
3.7 Coleta de dados	26
3.8 Processamento e análise de dados	26
3.9 Aspectos éticos	27
4. RESULTADOS	27
5. DISCUSSÃO	38
6. CONCLUSÃO	46
7. REFERÊNCIAS	47
8. ANEXOS	53

1. INTRODUÇÃO

A hiperbilirrubinemia é uma das condições mais prevalentes do período neonatal, acometendo cerca de 60 a 80% dos recém-nascidos (RN) ¹, com uma evolução benigna na maioria dos casos. Em uma parcela pequena dos recém-nascidos, a icterícia pode ser mais grave, levando à encefalopatia bilirrubínica (EB) aguda ou *kernicterus*, uma condição devastadora e silenciosa, com alto índice de mortalidade, acometendo especialmente os recém-nascidos a termo ou pré-termo tardio, e é devida à toxicidade celular induzida pela bilirrubina ². Além disso, aqueles que sobrevivem podem apresentar sequelas no neurodesenvolvimento em longo prazo, como paralisia cerebral, perda auditiva neurosensorial, dificuldade intelectual e atrasos no desenvolvimento grosseiro ³.

Na grande maioria dos casos, a icterícia manifesta-se durante a primeira semana de vida, atingindo o pico máximo entre o terceiro e quinto dia de vida do RN. Habitualmente, começa a se resolver por volta do sexto dia de vida, tendo uma evolução benigna. Um estudo realizado no Brasil que avaliou a história natural da bilirrubinemia, através da medida da bilirrubina transcutânea (BTC) em RN em aleitamento materno exclusivo, mostrou que a maioria dos RN atingiu nível máximo de bilirrubina no terceiro e quarto dias, com retorno aos níveis iniciais no sexto dia de vida. Uma parcela menor (18%) permaneceu icterícia com 12 dias de vida, atingindo níveis mais baixos de BTC com 21 dias de vida ⁴.

A hiperbilirrubinemia grave, definida como bilirrubina sérica total (BTS) acima de 20mg/dl, ocorre em cerca de 1-2% dos RN durante a primeira semana de vida, e caso não seja tratada ou acompanhada adequadamente, pode progredir para níveis mais altos levando à neurotoxicidade ⁵. Casos de EB são raros em recém-nascidos saudáveis com níveis de bilirrubina menores que 25mg/dL e nenhum caso foi relatado naqueles com níveis menores que 20mg/dL. Por outro lado, nem todos com níveis maiores que 30mg/dL manifestam EB. A vulnerabilidade de sequelas é influenciada pela idade pós-natal, velocidade de aumento da bilirrubina, prematuridade tardia, sexo masculino, recém-nascidos grande para idade gestacional, desidratação (perda maior que 15% do peso do nascimento) e infecção ⁶.

Estudos publicados entre 1988 a 2005 identificaram uma incidência de

EB de 0,4 a 2,7 casos a cada 100.000 nascimentos e de hiperbilirrubinemia grave de 2,0 a 45⁷. Um registro piloto e voluntário da EB nos Estados Unidos apontou 125 recém-nascidos que foram registrados de 1984 a 2002⁸. No entanto, esse número pode ser ainda maior. Os custos resultantes dos cuidados de uma criança com a condição são consideráveis e estimou-se uma média de 12 milhões de libras por caso de EB, de acordo com dados do Reino Unido⁹. Em países de baixa e média renda, onde o Brasil se encaixa, a demora em procurar atendimento médico nos casos de hiperbilirrubinemia, além do atraso em fornecer tratamento adequado, é uma preocupação que agrava o problema¹⁰. Segundo o estudo *Global Burden of Disease* (GBD) de 2016¹¹, a icterícia neonatal foi a causa de aproximadamente 8 óbitos a cada 100.000 crianças abaixo de 5 anos, mundialmente, no ano de 2016. Esse número é ainda maior na África Subsaariana e sul da Ásia, onde uma parcela significativa dos partos ocorre no domicílio, além da dificuldade de acesso aos recursos que, quando existem, são deficitários¹².

É importante destacar que a hiperbilirrubinemia é a principal causa de reinternação hospitalar entre recém-nascidos, que ocorre principalmente na primeira semana de vida¹³. Um estudo recente de Jones E *et al* na Inglaterra mostrou um aumento na taxa de internações hospitalares no primeiro ano de vida nos últimos anos, principalmente no período neonatal precoce, sendo que a hiperbilirrubinemia foi a principal causa. A taxa de admissão hospitalar nos primeiros 6 dias de vida aumentou de 8,4 para 12,45 para cada 1000 nascidos vivos, e a maioria dos recém-nascidos que necessitou de fototerapia teve tempo de permanência hospitalar ≤ 3 dias¹⁴.

A alta precoce dos recém-nascidos após o nascimento é uma prática que tem se generalizado nas maternidades de todo o mundo¹⁵. Nos países ocidentais, os RN têm alta muitas vezes antes de perfazerem 48 horas de vida. Nesse contexto, a icterícia ocorre no domicílio, longe da supervisão médica. A correta avaliação dos RN com um risco aumentado de desenvolvimento de hiperbilirrubinemia grave tornou-se um desafio de enorme importância na prevenção da encefalopatia bilirrubínica aguda e crônica.

A base biológica para o desenvolvimento de níveis mais extremos de hiperbilirrubinemia é geralmente multifatorial¹⁶, com fatores demográficos, ambientais e genéticos. Geralmente, os fatores de risco são vistos em

combinação com outros. Em recém-nascidos que atingem bilirrubina sérica maior ou igual a 25mg/dl, 88% têm pelo menos 2 fatores e 43% tem 3 ou mais fatores de risco identificáveis ¹⁶. Os fatores de risco associados são aleitamento materno exclusivo e ineficaz, prematuridade tardia, céfalo-hematomas/equimoses, deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD), doença hemolítica para os grupos sanguíneos ABO, etnia asiática, icterícia nas primeiras 24 horas de vida e história familiar de irmão tratado com fototerapia ¹⁷.

Devido aos efeitos deletérios da hiperbilirrubinemia, as atuais recomendações desenvolvidas pela *American Academy of Pediatrics* (AAP) apontam para a necessidade de todos os RN serem submetidos a uma avaliação do risco de hiperbilirrubinemia, pelo menos uma vez, antes da alta hospitalar ¹⁷, através da medida dos níveis de bilirrubina e/ou avaliação dos fatores de risco. Recomendações semelhantes foram publicadas pela *Canadian Paediatric Society* (CPS) em 2007 ¹⁸.

O método mais utilizado para a previsão da ocorrência de hiperbilirrubinemia é o nomograma de Bhutani (figura 1)¹⁹. Através desse estudo, os autores demonstraram uma forte relação entre as horas de vida e o nível de bilirrubina na alta hospitalar com o risco de desenvolver hiperbilirrubinemia significativa, definida como BTS \geq percentil 95. Os “níveis de risco” dependem do tempo de vida do recém-nascido e podem ser classificados como zona de risco alto (percentil acima de 95%), risco intermediário alto (entre os percentis 76 a 95%), risco intermediário baixo (entre os percentis 40 a 75%) e risco baixo (percentil abaixo de 40%). A probabilidade de hiperbilirrubinemia significativa de acordo com as zonas de risco foi de 39,5%, 12,9%, 2,6% e zero, respectivamente.

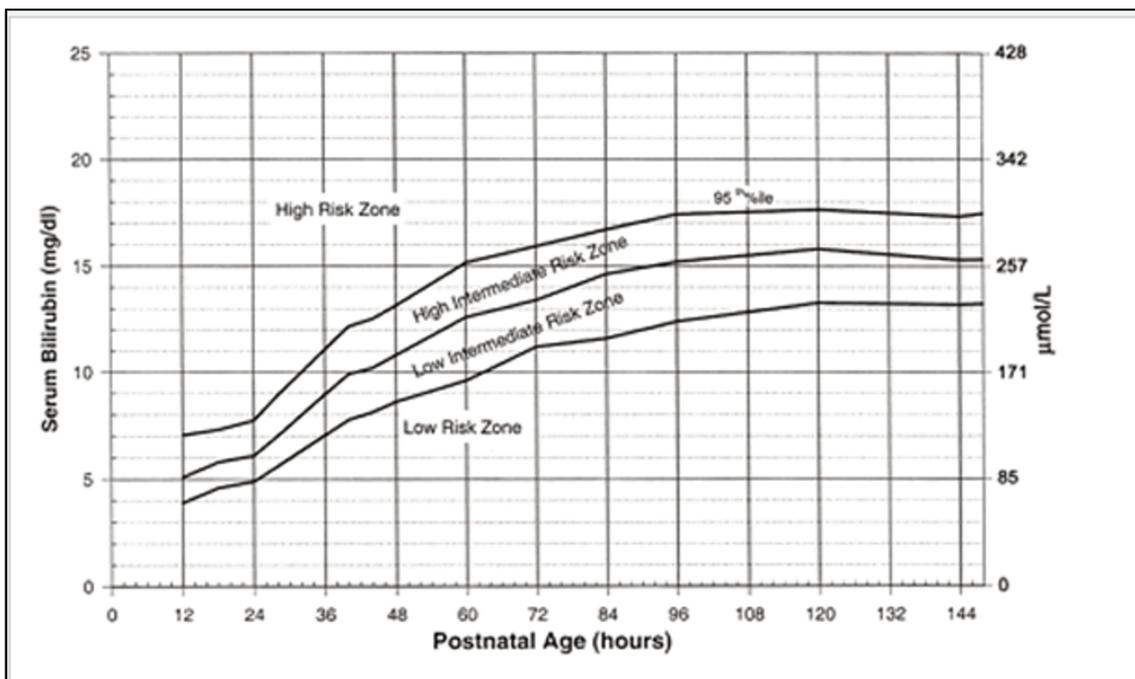


Figura 1 – Nomograma para avaliação de risco de desenvolvimento de hiperbilirrubinemia em recém-nascidos com idade gestacional igual ou superior a 35 semanas (adaptado de Bhutani *et al*, 1999)¹⁹

Estudos sugerem que associar os níveis de bilirrubina na alta hospitalar, através do nomograma de Bhutani, com a presença de fatores de risco clínicos melhora a previsão de desenvolvimento subsequente de hiperbilirrubinemia, principalmente no tocante à idade gestacional²⁰ e ao aleitamento materno exclusivo²¹.

A tonalidade amarelada da pele e mucosa, icterícia, é a primeira manifestação clínica da hiperbilirrubinemia e, à medida que ela aumenta, é acompanhada por uma progressão da icterícia no sentido céfalo-caudal, surgindo inicialmente na face e progredindo em direção ao tronco e, por fim, às extremidades²². Estimativas da concentração sérica de bilirrubina baseada somente no exame clínico não são confiáveis. Porém, a ausência de icterícia torna improvável que o nível de BT seja > 12,9 mg/dl²³. Em estudo de Keren *et al*, a ausência de icterícia teve um valor preditivo negativo para o risco de hiperbilirrubinemia significativa de 98,6%, enquanto que icterícia em braços e pernas abaixo dos joelhos teve forte associação com desenvolvimento desse desfecho²⁴.

Embora a dosagem de bilirrubina sérica seja o padrão ouro na avaliação

da icterícia, técnicas não invasivas de medida transcutânea da bilirrubina tem a vantagem de fornecer informação instantânea e reduzir o risco de níveis elevados de hiperbilirrubinemia passarem despercebidos. Os bilirrubinômetros transcutâneos são aparelhos que fazem medição da bilirrubinemia transcutânea (BTC), que é uma avaliação da coloração amarela da pele e sobretudo do tecido subcutâneo. As medições da BTC são não invasivas e, como tal, não provocam dor, sendo apenas necessário colocar o aparelho sobre a pele do RN e pressionar ligeiramente para se fazer a leitura, evitando coleta de BTS. Outra vantagem é poder ser realizado diversas vezes durante a internação, fornecendo informações úteis sobre a taxa de aumento da bilirrubina ²⁵. Estudo recente de McClean *et al* mostrou uma redução de 70% nas coletas de BTS com a medição da BTC, com uma economia estimada de 26.177 dólares em um período de 6 meses ²⁶.

Portanto, a melhor estratégia preventiva de hiperbilirrubinemia grave e que oferece risco para RN de qualquer idade gestacional é a triagem pela dosagem sanguínea da bilirrubina (BT) e/ou BTC em todos os RN por ocasião da alta hospitalar, associada a avaliação dos fatores de risco, seguida de acompanhamento ambulatorial adequado ^{27,28}. O seguimento ambulatorial, de acordo com recomendações da AAP, deve ser feito por profissional da saúde qualificado, com retornos agendados em 24 a 72 horas, conforme a presença ou ausência de fatores de risco e a idade do RN em horas no momento da alta hospitalar ¹⁷.

A prática de triagem universal da hiperbilirrubinemia é bem aceita nos países desenvolvidos. Dados canadenses mostram que tal triagem é realizada por 79% dos hospitais ²⁹. Estudos nos EUA e Canadá mostram uma redução dos casos de hiperbilirrubinemia grave após implementação de diretrizes sobre o manejo da condição ^{30,31}. No Brasil, são poucas as informações sobre os resultados do acompanhamento sistematizado da icterícia neonatal durante a primeira semana de vida, bem como são escassos os estudos sobre fatores preditivos clínicos para essa condição ^{28,32}.

A necessidade de fototerapia, uma das causas mais comuns de readmissão hospitalar em neonatologia, sugere a importância da detecção precoce da hiperbilirrubinemia e do seguimento após a alta hospitalar ³³. Uma abordagem universal permite reduzir causas preveníveis de encefalopatia

aguda bilirrubínica.

O Serviço de Neonatologia do CAISM da Unicamp atende cerca de 3.000 recém-nascidos por ano e presta atendimento terciário a recém-nascidos graves dentro de um sistema regionalizado na região de Campinas. No nosso serviço, o acompanhamento ambulatorial dos recém-nascidos de risco para hiperbilirrubinemia é realizado há mais de 15 anos. Resultados iniciais deste acompanhamento foram publicados em 2007²⁸. O esquema utilizado pelo serviço mostrou-se eficaz, sendo que 21,8% da coorte de RN no período analisado foram encaminhados ao ambulatório, com alta taxa de adesão. Dos pacientes acompanhados, 3,7% foram reinternados para fototerapia, com nenhum caso de exsanguineotransfusão. Os resultados do estudo foram citados em editorial de Bhutani e Johnson de 2007, no qual os autores concluíram que a abordagem sistemática utilizada pelo Serviço foi extremamente eficaz na prevenção de hiperbilirrubinemia grave e encefalopatia bilirrubínica³⁴.

Neste contexto, a realização deste projeto de pesquisa tem como objetivo avaliar esse programa de acompanhamento de recém-nascidos de risco de hiperbilirrubinemia na primeira semana de vida em anos mais recentes (2013-2014).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os resultados de um programa sistematizado de acompanhamento de hiperbilirrubinemia na primeira semana de vida de uma coorte de RN com idade gestacional ≥ 35 semanas no serviço de Neonatologia do CAISM-UNICAMP no período de 2013 e 2014.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

A. Avaliar a taxa de utilização do ambulatório de seguimento de hiperbilirrubinemia na primeira semana de vida em RN com 35 semanas ou mais de idade gestacional.

- B. Avaliar a taxa de retorno das crianças agendadas para o ambulatório de seguimento de hiperbilirrubinemia na primeira semana de vida em RN com 35 semanas ou mais de idade gestacional.
- C. Avaliar a incidência de BT ≥ 15 mg/dL à alta hospitalar em RN com 35 semanas ou mais de idade gestacional.
- D. Avaliar a taxa de reinternação por hiperbilirrubinemia indicativa de fototerapia em RN com 35 semanas ou mais de idade gestacional.
- E. Avaliar a taxa de exsanguineotransfusão em RN com 35 semanas ou mais de idade gestacional.
- F. Avaliar os fatores de risco para hiperbilirrubinemia significativa em RN com 35 semanas ou mais de idade gestacional.

3. METODOLOGIA

3.1. Desenho do estudo

Estudo de coorte com análise retrospectiva e coleta prospectiva de dados.

3.2. Tamanho amostral

Foi utilizada população pertencente a banco de dados do Serviço de Neonatologia nos anos de 2013-2014.

3.3. Seleção de sujeitos

Foram estudadas todas as crianças com 35 semanas ou mais de idade gestacional, nascidas na maternidade do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – CAISM - e encaminhadas ao Alojamento Conjunto, portanto sem complicações detectadas nas primeiras horas após o nascimento, e que após a alta, tiveram acompanhamento ambulatorial da bilirrubinemia durante a primeira semana de vida. O período avaliado foi de 01/01/2013 a 31/12/2014.

Foram encaminhados ao ambulatório os pacientes que se encontravam nas zonas de risco alto, intermediário alto e intermediário baixo de Bhutani. Os pacientes na zona de baixo risco, porém com fatores de risco clínicos, também eram encaminhados ao ambulatório. Os fatores de risco foram: idade

gestacional de 35 a 37 semanas, perda de peso $\geq 8\%$, icterícia precoce, ser filho de mãe diabética, presença de céfalo-hematoma ou equimoses, irmão anterior ter sido submetido à fototerapia, necessidade de suplementação durante internação e/ou à alta hospitalar.

Os critérios de exclusão considerados foram pacientes que foram submetidos à fototerapia antes da alta hospitalar, aqueles que retornaram ao ambulatório para avaliação clínica e laboratorial de rebote da icterícia após fototerapia e ausência de informação acerca da evolução da bilirrubinemia após a alta hospitalar.

3.4. Desfecho principal

Para o objetivo de avaliação dos fatores de risco para icterícia grave em RN com 35 semanas ou mais de idade gestacional, o desfecho avaliado foi hiperbilirrubinemia significativa e foram avaliadas variáveis maternas e neonatais de controle, descritas a seguir:

Hiperbilirrubinemia significativa foi definida por valores de bilirrubinemia sérica maior ou igual a 17 mg/dl³⁶, independentemente da idade gestacional. Foram admitidas duas categorias sim e não.

3.4.1. Variáveis independentes de controle

Variáveis maternas

- 1- Idade: idade em anos completos de vida referida pela paciente no momento do parto. Foi avaliada como variável contínua e categorizada em menor e maior ou igual a 18 anos.
- 2- Paridade: número de gestações apresentadas, exceto a atual e abortamentos. Foi avaliada como variável contínua e posteriormente categorizada em primigesta e foram admitidas duas categorias sim e não.
- 3- Cor: conforme a paciente se autodeclarou: branca, preta, parda, oriental ou indígena. Posteriormente, foi categorizada em cor branca e foram admitidas duas categorias sim e não.
- 4- Tipo de parto: forma como foi finalizado o parto, considerando-se a via. Foram admitidas duas categorias: vaginal e cesárea.
- 5- Fototerapia em filho anterior: foi considerada quando o filho de gestação anterior necessitou de fototerapia no período neonatal. Foram admitidas duas

categorias: sim e não.

6- Diabetes materno: intolerância à glicose ocorrendo na gestação atual ou pré-gestacional. Foram admitidas duas categorias: sim e não.

Variáveis neonatais

1- Peso ao nascer: definida como o primeiro peso de um recém-nascido vivo obtido nas primeiras duas horas do nascimento. Foi avaliada como variável contínua e expressa em gramas.

2- Porcentagem de perda de peso na alta: perda de peso antes da alta hospitalar, comparado ao peso do nascimento. Foi avaliada como variável contínua e posteriormente categorizada em maior ou igual a 8% e menor que 8%.

3- Idade gestacional: cálculo da idade gestacional medida pelo método de Capurro³⁷. Foi avaliada em semanas completas como variável contínua.

4- RN pré-termo: foi definido como aquele que nasce antes de iniciar a 37^a semana de gestação. Foi categorizada em sim e não.

6- Sexo: definido por masculino e feminino.

7- Incompatibilidade sanguínea: foi definida quando o RN apresentou tipagem sanguínea A ou B e teste de Coombs positivo e/ou eluato positivo para anti-A ou anti-B. Foi categorizado em sim e não.

8- Valor de bilirrubina total na alta hospitalar ≥ 15 mg/dl: Foi avaliada como variável categórica e foram admitidas as categorias sim e não

9- Presença de céfalo-hematoma/bossa/equimoses: presença de hemorragia subperiosteal ou grandes áreas de hematomas. Foram admitidas duas categorias: sim e não.

10- Suplementação com fórmula durante internação: uso de suplementação com fórmula infantil no período da internação em alojamento conjunto. Foram admitidas duas categorias: sim e não.

11- Suplementação com fórmula à alta: prescrição de fórmula infantil no momento da alta hospitalar. Foram admitidas duas categorias: sim e não.

12- Icterícia nas primeiras 24 horas de vida: desenvolvimento de icterícia nas primeiras 24 horas de vida. Foram admitidas duas categorias: sim e não.

3.5 Avaliação das taxas

3.5.1. Taxa de utilização do ambulatório de seguimento de hiperbilirrubinemia: foi definida pelo número de crianças atendidas no ambulatório sobre o número de RN admitidos no alojamento conjunto no período de estudo. Foi expressa em porcentagem.

3.5.2. Taxa de retorno ambulatorial: foi definida pelo número total de crianças que compareceram às consultas sobre o número de crianças agendadas. Foi expressa em porcentagem.

3.5.3. Taxa de incidência de BT ≥ 15 mg/dL à alta hospitalar: foi definida pelo número total de crianças com BT ≥ 15 mg/dL à alta hospitalar sobre o número de RN admitidos no alojamento conjunto no período de estudo. Foi expressa em porcentagem.

3.5.4. Taxa de reinternação por hiperbilirrubinemia: foi definida pelo número de crianças internadas por fototerapia sobre o número de crianças atendidas no ambulatório de seguimento. Foi expressa em porcentagem.

3.5.5. Taxa de exsanguineotransfusão: foi definida pelo número de crianças submetidas à exsanguineotransfusão sobre o número de crianças atendidas no ambulatório de seguimento.

3.6 Instrumentos para coleta de dados

O programa de seguimento ambulatorial denomina-se Programa de Atendimento de Retorno Rápido Ambulatorial (PARRA). Ele é realizado na área de atendimento ambulatorial da divisão de Neonatologia do CAISM-Unicamp, com funcionamento diário, no período vespertino. Seu objetivo é avaliação da icterícia e do acompanhamento dos níveis de bilirrubina, por dosagem plasmática e/ou transcutânea (à época foi utilizado o aparelho Bilicheck[®] Georgia Respironics, Murrysville, EUA) para crianças de risco para hiperbilirrubinemia e que foram triadas no momento da alta do Alojamento Conjunto do CAISM. Um outro objetivo do mesmo ambulatório, não avaliado neste estudo, é o acompanhamento do aleitamento materno e peso para as crianças que perderam 8% ou mais no momento da alta do Alojamento Conjunto.

A rotina de seguimento da icterícia neonatal no serviço constituiu-se de 2 fases. Durante a internação no Alojamento Conjunto, os RN com icterícia

clínica foram avaliados pela estimativa transcutânea da bilirrubinemia (BTc) (BiliChek[®], Georgia Respirationics, Murrysville, USA). Se BTc ≥ 14 mg/dL, foi dosada a bilirrubinemia total plasmática (BTP)³⁵. Dois capilares de amostras de sangue foram coletadas com proteção da luz, pois esta pode destruir, em uma hora, até 50% da bilirrubina presente na amostra. As amostras foram processadas no bilirrubinômetro Unistat Leica[®] e os resultados apresentados pela média dos valores apresentados e expressos em mg/dl.

Os RN com icterícia precoce (< 24 horas de vida e BT ≥ 8 mg/dL) foram investigados quanto à presença de doença hemolítica e tratados com fototerapia, quando necessário e foram excluídos da análise.

Independente das avaliações anteriores, na manhã do dia de alta hospitalar, todos os RN foram avaliados pelo BiliChek[®] e/ou bilirrubinômetro Unistat Leica[®], sendo o primeiro calibrado a cada dosagem e o segundo diariamente, de acordo com especificações do fabricante. Os valores da BT foram plotados em uma curva de referência¹⁹, sendo o acompanhamento após a alta proposto para todos os RN segundo os percentis de risco:

- RN com BT/BTc acima do percentil 95 (zona de risco alto): retorno em 24 horas ou permaneceram internados para novo controle em 24 horas.
- RN com BT/BTc entre os percentis 76-95 (zona de risco intermediário alto): retorno em 48 horas
- RN com BT/BTc entre os percentis 40-75 (zona de risco intermediário baixo): retorno com 48-72 horas.

Durante o acompanhamento ambulatorial, todos os RN foram avaliados até o declínio ou estabilização da BT, com retornos agendados entre 24 a 72 horas, conforme os níveis de bilirrubinemia e percentis de risco. Durante o seguimento, a BT foi avaliada de forma semelhante à internação. Em caso de falta à consulta, era realizado contato por telefone e convocação do paciente, por até duas vezes, por meio do Serviço Social do CAISM. Em alguns casos, quando o paciente afirmava acompanhamento em outro serviço de saúde, o seguimento era descontinuado.

Conforme protocolo do serviço no período de estudo foi indicado fototerapia de alta intensidade nas seguintes situações:

- 1- Icterícia precoce, ou seja, presente antes de 24 horas de vida e BT ≥ 8

mg/dL e se no controle de 6 horas após houvesse aumento significativo ($>0,2$ mg/dL/hora). Tais crianças não foram avaliados se submetidos à fototerapia.

2. Icterícia tardia – após 24 horas de vida. Foram duas condições de indicação:

A- BT ≥ 18 mg/dL, independentemente do tempo de vida, em RN de 35 a 37^{6/7} de idade gestacional.

B- BT ≥ 20 mg/dL em RN com ≥ 38 semanas de idade gestacional.

Todos os RN reinternados foram tratados com fototerapias de alta intensidade, com 14 lâmpadas fluorescentes azuis especiais (Philips® TL52) ou aparelhos de fototerapia com *superleds* acoplados às fototerapias com luz azul especial, com irradiância espectral média maior ou igual a $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$, caracterizando fototerapias de alta intensidade, com controle periódico da irradiância.

Em anexo (anexo 1) encontra-se a ficha do ambulatório de Neonatologia do Programa de Alta com Retorno Rápido Agendado – PARRA. As fichas são preenchidas no momento da alta do recém-nascido e posteriormente arquivadas no prontuário médico, arquivado no Serviço de Arquivo Médico e Estatística – SAME do CAISM. Os dados foram digitados em um banco de dados em formato Excel, estruturado segundo o conteúdo do formulário de consultas do PARRA.

3.7. Coleta de dados

Os dados foram coletados pela pesquisadora no SAME.

3.8. Processamento e análise de dados

Os dados contidos na ficha do ambulatório foram revisados manualmente para se detectar erros de seleção ou preenchimento e as informações confirmadas no prontuário médico. Posteriormente, eles foram digitados em arquivo do programa de Excel.

Para comparação das médias entre grupos de recém-nascidos que retornaram ao ambulatório, os faltantes e os reinternados foi aplicado o teste de análise de variância (ANOVA) e para definição da diferença foi aplicado o teste de comparação múltipla de Tukey.

As variáveis categóricas foram expressas por frequência absoluta e relativa (%). As variáveis contínuas foram expressas por média e desvio padrão ou mediana e primeiro e terceiro percentis, de acordo com a distribuição de normalidade dos valores.

Para a identificação dos fatores de risco para hiperbilirrubinemia significativa as variáveis categóricas foram avaliadas por teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Procedeu-se à análise univariada para avaliação das variáveis associadas ao desfecho e, posteriormente, elas foram submetidas à análise multivariada por modelo de regressão logística pelo método passo a passo, a fim de se determinar as variáveis independentemente associadas ao desfecho hiperbilirrubinemia significativa, com cálculo de *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança de 95%. A análise estatística dos dados foi efetuada com recurso do programa *Statistical Analysis System SAS* versão 9.2. O nível de significância aceito foi de $p < 0,05$.

3.9. Aspectos éticos

Foram observados os princípios enunciados na Declaração de Helsinque (1990) e foi cumprida a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Foi solicitado ao Comitê de Ética em Pesquisa a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por se tratar de trabalho retrospectivo sem identificação dos pacientes. Os dados foram coletados de prontuários de recém-nascidos que atualmente não estão sob acompanhamento no ambulatório em questão. Os dados obtidos no estudo foram acessados somente pelos pesquisadores vinculados a esse estudo, que se comprometeram a manter a confidencialidade dos dados e manter sigilo sobre identidade do RN e de sua mãe. No anexo 2, aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

4. RESULTADOS

No período analisado de 24 meses do estudo, o número de recém-nascidos vivos no CAISM foi de 5450 nascidos. Desta coorte, 4381 (80,4%) foram admitidos em unidade de alojamento conjunto e 1069 (19,6%) foram internados em unidade de terapia intensiva neonatal ou unidade de cuidado

intermediário. Posteriormente, daquelas que permaneceram no Alojamento Conjunto, foram seguidas no ambulatório PARRA 1950 pacientes, o que correspondeu a 35,7% dos nascidos vivos e 44,5% dos recém-nascidos admitidos em Alojamento Conjunto (Figura 2).

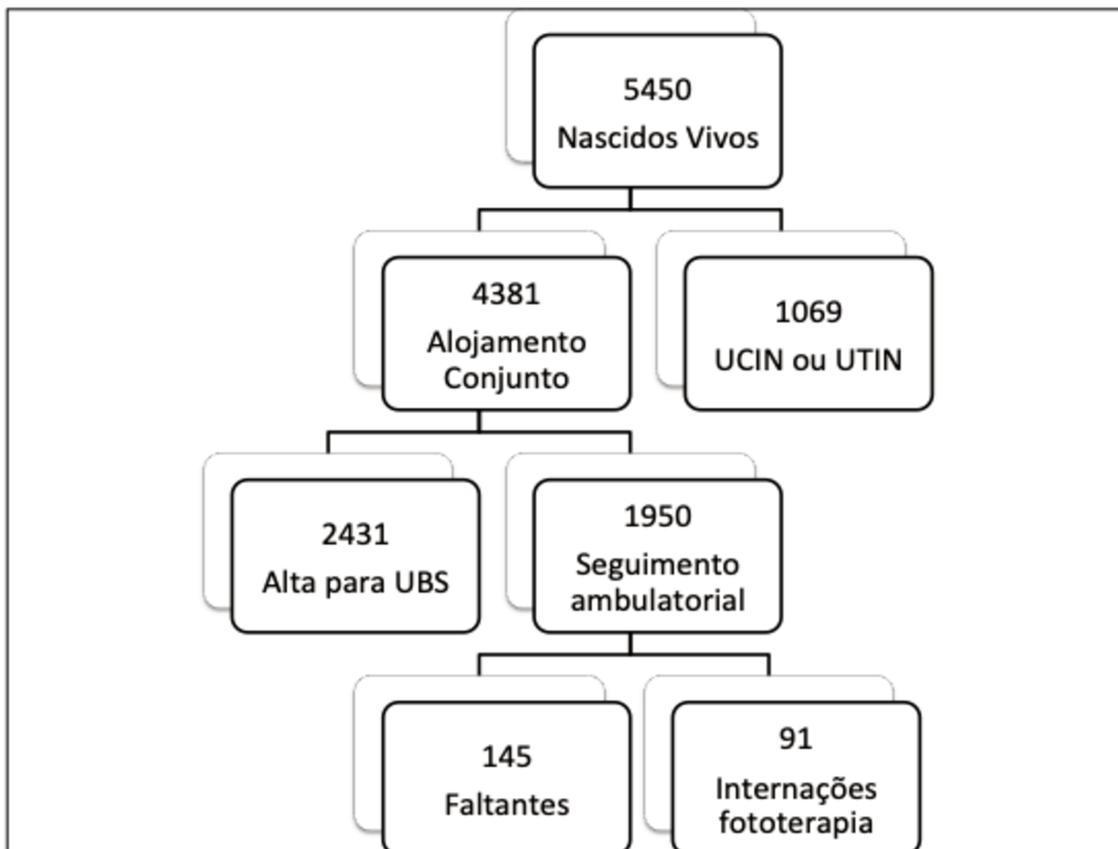


Figura 2: Resumo da coorte estudada. UCIN unidade de cuidados intermediários, UTIN unidade de terapia intensiva neonatal

Das crianças acompanhadas, de acordo com as zonas de risco no momento da alta hospitalar, 1167 estavam nas zonas de risco alto, intermediário alto e intermediário baixo, totalizando 26% do total de crianças internadas em alojamento conjunto e 60% das crianças encaminhadas ao ambulatório. Deste total, 92 estavam na zona de alto risco (4,7%), 543 (27,8%) na zona de risco intermediário alto e 532 (27,3%) na zona de risco intermediário baixo. Os 783 pacientes restantes estavam em zona de baixo risco, dos quais 463 retornaram por perda de peso maior ou igual a 8%, 303 por Capurro menor ou igual a 37, 4 por icterícia precoce, 142 por serem filhos de mãe diabética, 27 pela presença de céfalo-hematoma/ equimoses, 56 devido a história de filho anterior ter sido submetido à fototerapia, 240 devido à necessidade de

suplementação durante internação e 115 devido à necessidade de suplementação na alta. Na grande maioria deles havia mais de um fator de risco presente simultaneamente.

No momento da alta hospitalar, 113 pacientes apresentaram valor de bilirrubina total $\geq 15,0$ mg/dl (5,8% dos pacientes encaminhados ao ambulatório), sendo que 13 pacientes tiveram bilirrubina total maior ou igual a 17,0 (0,6%). A média de BT na alta foi de $10,54 \pm 3,57$ mg/dl e o valor máximo de BTS foi 18,4 mg/dl.

Em relação às características maternas dos pacientes acompanhados (tabela 1), as mães apresentaram média de idade de 26 anos, 166 (8,5%) tinham menos de 18 anos, 734 eram primigestas (37,6%) e 966 eram da cor branca (49,5%). História prévia de filho anterior ter sido submetido à fototerapia foi relatada em 135 pacientes (6,9%).

Tabela 1 – Características maternas da coorte de RN avaliada (N=1950)

Característica	Valor
Idade materna, média \pm dp	26 \pm 7
Paridade, média \pm dp	1,4 \pm 1,2
Cor	
Branca	966 (49,5)
Parda	768 (39,4)
Negra	194 (10,0)
Oriental	12 (0,6)
Indígena	1 (0,05)
Não declarada	9 (0,5)
Tipo de parto	
Vaginal	1100 (56,0)
Cesárea	850 (44,0)
Fototerapia em filho anterior	135 (7,0)
Diabetes materno	360 (18,5)
Tipagem sanguínea ABO	
A	655 (33,0)
B	250 (13,0)
O	970 (50,0)
AB	75 (4,0)
Fator Rh	
Positivo	1745 (90,0)
Negativo	205 (10,0)

Exceto quando indicado valores expressos N(%)
dp = desvio padrão

Em relação às variáveis neonatais, 970 eram do sexo masculino (50%), 1100 nasceram de parto vaginal (56%), 1304 tinham idade gestacional ≥ 38 semanas (67%) e baixo peso ao nascer foi encontrado em 172 pacientes (8,8%), sendo que o peso mínimo de nascimento foi de 1965g.

Em relação à tipagem sanguínea, 153 recém-nascidos tinham incompatibilidade sanguínea (8% da coorte), sendo que 84 apresentaram teste de Coombs direto e eluato reagentes (55%), 64 com eluato reagente e teste de Coombs direto não reagente (42%) e 5 com teste de Coombs direto reagente e eluato não reagente (3%).

Ainda em relação às variáveis neonatais analisadas, 360 eram filhos de mães diabéticas (18,5%), 85 apresentavam céfalo-hematomas/equimoses (4,3%), 413 necessitaram de suplementação durante a internação (21,2%) e 173 necessitaram de suplementação após a alta hospitalar (8,88%). Quanto à perda de peso maior ou igual a 8%, esta foi observada em 928 pacientes (47,6%), sendo que a perda de peso máxima encontrada em 2 pacientes foi de 13,5%. A média de horas de vida na alta hospitalar foi de 70 horas e o mínimo de horas de vida na alta foi de 30 horas.

Na tabela 2 encontra-se a análise descritiva das características dos RN da amostra estudada.

Tabela 2 – Características neonatais da coorte avaliada (N=1950)

Característica	Valor
Peso ao nascer, média±dp, g	3160 ± 496
Porc. perda peso alta, média±dp	7,2 ± 2,5
Idade gestacional, sem	
35	74 (4,0)
36	156 (8,0)
37	416 (21,0)
38-39 _{6/7}	791 (41,0)
≥ 40	513 (26,0)
Sexo masculino	970 (50,0)
Incompatibilidade sanguínea	153 (8,0)
Céfalo-hematomas/ equimoses	85 (4,0)
Suplementação durante internação	413 (21,0)
Suplementação na alta hospitalar	173 (9,0)
Icterícia precoce	9 (0,5)
BT pré-alta hospitalar, percentil	
0-40	783 (40,0)
41-75	532 (27,0)
76-95	543 (28,0)
>95	92 (5,0)
Horas vida na alta hospitalar, média±dp	70 ± 27
BT ≥ 15 mg/dl na alta hospitalar	113 (6,0)

Exceto quando indicado valores expressos N(%)

dp = desvio padrão Porc. = porcentagem N = número (%) = porcentagem g = grama sem = semanas BT= bllirrubina total

Nas consultas ambulatoriais, a maioria dos pacientes (1805 - 92,6%) necessitou de apenas um retorno ambulatorial. 499 (25,6%) necessitaram de um segundo atendimento, 166 (8,5%) de uma terceira consulta e 59 (2,8%) e 10 (0,5%) necessitaram de uma quarta e quinta consulta, respectivamente. (tabela 3).

Houve 145 pacientes que faltaram à primeira consulta, o que corresponde a uma taxa de 7,4% das crianças que foram encaminhadas ao ambulatório. Dos faltantes, 75 (52,7%) eram do sexo masculino, 28 (19,3%) filhos de mãe diabética, 11 (7,5%) tinham história de irmão tratado com fototerapia, e 75 (51,7%) estavam em zona de baixo risco `a alta. Além disso, seis apresentaram uma bilirrubina ≥15 mg/dl à alta hospitalar (5,3% dos 113 pacientes), sendo que quatro se encontravam na zona de alto risco. Um destes

quatro pacientes foi internado em outro hospital para realização de fototerapia (tabela 3).

A taxa de reinternação para fototerapia foi de 4,6% (91 crianças) dos pacientes acompanhados no ambulatório, o que representa 2,0% do total de crianças com ≥ 35 semanas que foram encaminhadas ao alojamento conjunto. Destes pacientes com indicação de fototerapia, o valor médio de bilirrubina total foi de $19,0 \text{ mg/dl} \pm 1,6 \text{ mg/dl}$ e mediana $19,0 \text{ mg/dl}$ (intervalo interquartil 18,0-19,7), sendo que o valor de bilirrubina máximo foi de $23,9 \text{ mg/dl}$. A idade gestacional média dos pacientes submetidos à fototerapia foi de $37,9 \pm 1,4$ semanas, sendo que 41 pacientes (45%) tinham idade gestacional < 38 semanas. A idade média na readmissão hospitalar foi de 4,6 dias, sendo a variação de 2,9 dias a 8,6 dias. Trinta e um pacientes (34%) readmitidos tiveram perda de peso $\geq 8\%$ no momento da readmissão.

Tabela 3 - Número de retornos ambulatoriais e taxa de reinternação para fototerapia

N retornos	N consultas	Reinternações fototerapia (%)	Horas vida	Reinternações outros motivos (%)
Retorno 1	1805	64 (3,5)	69 a 206	24 (1,3)
Retorno 2	499	24 (4,8)	94 a 218	2 (0,4)
Retorno 3	166	2 (1,2)	120 a 168	3 (1,8)
Retorno 4	59	1 (1,6)	213	0
Retorno 5	10	0	0	0

N=número (%) = porcentagem.

Das zonas de risco na alta hospitalar dos pacientes que foram reinternados para fototerapia (tabela 4), 16 pacientes (18%) estavam em zona de risco intermediário baixo, sendo que um deles teve alta inadvertida ao posto de saúde e procura espontânea ao ambulatório. O valor de BT indicativo de fototerapia nesses pacientes variou de $16,1 \text{ mg/dl}$ a um valor máximo de $21,7 \text{ mg/dl}$, sendo que o valor médio foi $18,8 \text{ mg/dl}$. Em relação à zona de risco intermediário alto, 53 (58%) foram reinternados para fototerapia. O valor de BT indicativo de fototerapia variou de 17 mg/dl a $23,9 \text{ mg/dl}$, com valor médio de $19,1 \text{ mg/dl}$. Por último, foram reinternados para fototerapia 22 pacientes em zona de risco alto (24%). O valor de BT indicativo de fototerapia nesses pacientes variou de $16,9 \text{ mg/dl}$ a $20,9 \text{ mg/dl}$, com valor médio de 19 mg/dl .

Nenhum paciente na zona de risco baixo necessitou de reinternação para fototerapia.

Tabela 4 – Taxa de reinternação para fototerapia de acordo com zonas de risco de Bhutani pré alta hospitalar

Zona Risco Bhutani	N pacientes	Reinternações Fototerapia (%)	BT (média ± dp) mg/dl
Risco alto	92	22 (23,9)	19 ± 1,1
Risco intermediário alto	543	53 (9,7)	19,1 ± 1,8
Risco intermediário baixo	532	16 (3,0)	18,8 ± 1,8
Risco baixo	783	0	0
Total	1950	91 (4,6)	19,0 ± 1,6

N=número (%) = porcentagem BT = bilirrubina total dp = desvio-padrão

Dos 107 pacientes com bilirrubina total ≥ 15 mg/dl à alta hospitalar, apenas 24 pacientes (22,4%) necessitaram de fototerapia. Nove pacientes que foram reinternados não tinham nenhum fator de risco clínico, exceto as zonas de risco de BT à alta hospitalar (1 em risco alto, 7 em risco intermediário alto e 1 em risco intermediário baixo). Na tabela 5, descrição da população submetida a reinternação para fototerapia.

Tabela 5 - Descrição da população de recém-nascidos reinternados e submetidos à fototerapia (N=91).

Característica	N(%)
Cor branca	46 (50,5)
Parto vaginal	70 (76,9)
Porc. Perda peso alta, média \pm dp	7,0 \pm 2,1
Idade gestacional, sem	
35	4 (4,0)
36	9 (10,0)
37	27 (30,0)
38-39 _{6/7}	36 (39,5)
\geq 40	15 (16,5)
Sexo masculino	53 (58,2)
Incompatibilidade sanguínea	13 (14,2)
Céfalo-hematomas/ equimoses	11 (12,0)
Suplementação durante internação	14 (15,3)
Suplementação na alta hospitalar	4 (4,4)
Filho de mãe diabética	19 (20,8)
Irmão anterior submetido a fototerapia	6 (6,5)
BT \geq 15 mg/dl na alta hospitalar	24 (26,3)
Ausência fatores de risco clínicos, exceto zonas de risco	9 (9,9)

Exceto quando indicado valores expressos N (%)

dp = desvio padrão Porc. = porcentagem N = número (%) = porcentagem sem = semanas BT= bllirrubina total

Dois pacientes foram submetidos a uma segunda reinternação para fototerapia por efeito rebote, no terceiro e quarto retornos, após serem submetidos à fototerapia após o primeiro retorno.

Todos os pacientes responderam à fototerapia intensiva e nenhum caso necessitou de exsanguineotransfusão. A média de horas da duração de fototerapia, foi de 39,5 horas. A reinternação de 29 pacientes foi indicada por outros motivos, sendo a principal causa perda de peso excessiva e/ou desidratação (tabela 6).

Tabela 6 – Descrição da população de acordo com as características dos pacientes que retornaram ao ambulatório, os faltantes e aqueles que necessitaram reinternação.

	Retornados (N= 1805)	Não retornados (N= 145)	Reinternados (N= 91)	Valor <i>p</i>
Peso (g)				
Média ± dp	3.160,0 ±	3.265,5 ± 552,5	3.102,4 ±	
Mediana	496,0	3.237,5	436,8	0,023
	3.148,0		3.125,0	
IG (semanas)				
Média	38,3 ± 1,5	38,4 ± 1,4	37,9 ± 1,4	0,029
Mediana	38,3	39,0	38,0	
Idade na alta (horas)				
Média ± dp	70,6 ± 27,3	75,7 ± 37,4	60,9 ± 19,3	<0,001
Mediana	64,0	66,0	57,0	
BT na alta (mg/dl)				
Média ± dp	10,5 ± 4,1	9,3 ± 3,7	13,3 ± 2,0	<0,001
Mediana	11,0	9,8	13,05	

Dp = desvio-padrão IG = idade gestacional N = número casos BT = bilirrubina total

Hiperbilirrubinemia significativa foi encontrada em 121 pacientes (6,2%), sendo que 30 pacientes se encontravam na zona de alto risco, 64 em risco intermediário alto, 18 em risco intermediário baixo e 9 na zona de risco baixo (tabela 7). Destes pacientes, 13 tiveram hiperbilirrubinemia significativa antes da alta hospitalar, com idade média na alta de 70,0± 25,7horas, sendo que apenas 5 reinternaram para fototerapia.

Tabela 7 – Risco de desenvolver hiperbilirrubinemia significativa de acordo com zonas de risco

Zonas de risco Bhutani	N pacientes	N (%) pacientes com HS
Risco alto	92	30 (32,6%)
Risco intermediário alto	543	64 (11,7%)
Risco intermediário baixo	532	18 (3,3%)
Risco baixo	783	9 (1,1%)
Total	1950	121

N = número HS = hiperbilirrubinemia significativa

A análise das variáveis maternas e neonatais para o desfecho hiperbilirrubinemia significativa está descrita nas tabelas 8 e 9.

Conforme demonstrado na tabela 8, foi observado que, na análise univariada, as variáveis que apresentaram associação estatisticamente significativa com o desfecho foram parto vaginal (OR 2,34; IC 95%, 1,55-3,57), sexo masculino (OR 1,6; IC 95%, 1,1-2,33), incompatibilidade sanguínea (OR 2,45; IC 95%, 1,48-4,03), BT \geq 15 mg/dl na alta hospitalar (OR 7,34; IC 95%, 4,61-11,68), céfalo-hematomas/equimoses (OR 2,65; IC 95%, 1,4-5,0), zonas de risco de BT alto, intermediário alto e intermediário baixo (OR 9,04; IC 95%, 4,56-17,94).

O fator mais fortemente associado com o risco de desenvolver hiperbilirrubinemia significativa foi a zona de risco de BT pré-alta hospitalar. Somente 9 pacientes da zona de risco baixo desenvolveram HS, porém essa relação não foi estatisticamente significativa. As razões de chances de desenvolver hiperbilirrubinemia significativa nos pacientes de risco intermediário baixo, intermediário alto e alto foi de 2,98 (IC 95% 1.3-6.7), 11,39 (IC 95% 5.6-23) e 41,4 (IC 95% 18.7-91), respectivamente.

Tabela 8 - Associação das variáveis estudadas com o risco de hiperbilirrubinemia significativa em análise univariada (N= 1950)

	Hiperbilirrubinemia significativa		OR (IC 95%)
	Sim (N=121)	Não (N= 1829)	
Zona Risco BT pré-alta			
Intermediário baixo	18/103	514/1315	2,98 (1,3-6,7)
Intermediário alto	64/57	479/1350	11,39 (5,6-23)
Alto	30/91	62/1767	41,24 (18,7-91)
BT ≥15 mg/dl	31/90	82/1747	7,34 (4,61-11,68)
Baixo peso ao nascer	8/113	164/1665	0,72 (0,35-1,5)
Icterícia precoce	1/120	8/1821	1,9 (0,24-15,27)
Sexo masculino	73/47	897/923	1,6 (1,1-2,33)
Perda de peso ≥ 8%	49/72	879/950	0,73 (0,5-1,0)
Céfalo-hematoma/ equimoses	12/109	73/1756	2,65 (1,4-5,0)
Incompatibilidade sanguínea	21/99	145/1671	2,45 (1,48-4,03)
Suplementação na internação	20/101	393/ 1436	0,72 (0,44-1,18)
Suplementação na alta hospitalar	8/113	165/1664	0,71 (0,34-1,49)
Idade materna < 18 anos	14/107	152/1677	1,44 (0,81-2,58)
Primigesta	32/89	407/1422	1,26 (0,83-1,91)
Parto vaginal	90/31	1010/817	2,34 (1,55-3,57)
Cor branca	65/56	901/924	1,19 (0,82-1,72)
Fototerapia filho anterior	9/112	126/1703	1,09 (0,54-2,19)
Diabetes materno	26/95	334/1494	1,22 (0,78-1,92)

N = número OR = *Odds ratio* p = percentil

Na análise multivariada (tabela 9), permaneceram como independentemente associados à hiperbilirrubinemia significativa os recém-nascidos com zonas de risco à alta de BT alto, intermediário alto e intermediário baixo (OR 35,94; IC 95%, 16,21-79,66, OR 10,55; IC 95%, 5,19-21,44, OR 2,93; IC 95%, 1,30-6,58, respectivamente), incompatibilidade sanguínea (OR 2,12; IC 95%, 1,24-3,65), presença de céfalo-hematomas/equimoses (OR 2,24; IC 95%, 1,12-4,46) e BT ≥ 15 mg/dl na alta hospitalar (OR 1,79; IC 95%, 1,01-3,18).

Tabela 9 - Resultados da análise de regressão logística múltipla para hiperbilirrubinemia significativa.

Variáveis	Categorias	OR (IC 95%)
Zona risco BT	Alto	35,94 (16,21-79,66)
	Intermediário alto	10,55 (5,19- 21,44)
	Intermediário baixo	2,93 (1,30-6,58)
Incomp. sanguínea	Baixo	1.0
	Sim	2,12 (1,24-3,65)
Céfalo-hematoma/ equimoses	Não	1,0
	Sim	2,24 (1,12-4,46)
BT ≥15 mg/dl	Não	1.0
	Sim	1,79 (1,01-3,18)
	Não	1.0

OR (*Odds Ratio*). IC 95% = Intervalo de confiança de 95% Incomp.= Incompatibilidade

5. DISCUSSÃO

O nosso estudo mostrou a viabilidade de um protocolo de seguimento de icterícia neonatal em crianças de risco de desenvolvimento de hiperbilirrubinemia, com uma alta taxa de retorno ambulatorial, apesar de todas as dificuldades encontradas em serviços públicos, tais como dificuldades no transporte de retorno das mães e crianças à unidade hospitalar. Na coorte estudada, 1453 pacientes eram moradores da cidade de Campinas (74%), sendo o restante de cidades próximas, como Hortolândia e Sumaré, abrangendo um total de 55 municípios. No momento da alta da criança, a equipe conversa com os pais e verifica objetivamente as condições de retorno ao hospital, deixando a opção de manter a criança internada para observação da evolução da icterícia ou, em comum acordo, é oferecida possibilidade de alta e retorno ambulatorial agendado. A orientação das mães no momento da alta é crítica para a adesão ao programa de acompanhamento. Reforça-se a importância do seguimento e os riscos da hiperbilirrubinemia. Tal prática tem sido utilizada desde o início do programa de acompanhamento e a taxa de adesão foi mais elevada que a encontrada em estudo anterior do mesmo ambulatório (87,2%), realizado entre 2001 e 2005, mostrando que quase uma década depois, o sistema de retorno agendado continua funcionando e efetivo

A Academia Americana de Pediatria ¹¹ recomenda que todos os recém-nascidos a termo e pré-termos tardios sejam avaliados quanto ao risco de hiperbilirrubinemia, através da medida de bilirrubina e/ou avaliação dos fatores de risco, antes da alta hospitalar. Essa avaliação permite identificar quais RN deverão ser acompanhados. É importante ressaltar que mesmo quando os níveis de bilirrubina são baixos, o risco de hiperbilirrubinemia não é zero, portanto sempre deve existir uma garantia de seguimento ³⁸.

Mesmo em países desenvolvidos, a implementação das recomendações de seguimento de recém-nascidos na primeira semana de vida permanece incompleto e com dificuldades. Estudo de Profit *et al* ³⁹ em uma região do Texas (EUA) mostrou que, mesmo em pacientes com seguro saúde, o seguimento das recomendações da Academia Americana de Pediatria foi inconsistente e um número significativo de recém-nascidos analisados pelo estudo só compareceu à primeira consulta após o 6º dia de vida, o que poderia implicar que muitas crianças poderiam ser expostas a níveis perigosos de bilirrubinemia, sem um seguimento e tratamento adequado. Em um levantamento nacional no mesmo país, com avaliação de 4000 recém-nascidos, Bernstein *et al* ⁴⁰ demonstraram que somente 54% das primeiras consultas do recém-nascido ocorriam antes dos sete dias de vida.

Em estudo de Sgro *et al* ³¹, a implementação de um programa de acompanhamento de hiperbilirrubinemia no Canadá mostrou-se eficaz em reduzir os casos de hiperbilirrubinemia grave neonatal, assim como outros estudos dos EUA mostraram os mesmos resultados ^{41, 42}. A avaliação universal e sistematizada dos recém-nascidos garante que os pacientes de maior risco sejam identificados antes da alta hospitalar, prevenindo casos de EB em pacientes que, em países em desenvolvimento como o nosso, não possuem garantia de seguimento ambulatorial na rede básica. Em contrapartida, essa estratégia pode levar a um aumento no uso de fototerapia.

A curva de risco de hiperbilirrubinemia de Bhutani é um instrumento de fácil uso e boa acurácia para identificar crianças de risco. A medida da BTC é uma maneira conveniente e não invasiva, porém não está disponível em todos os serviços, devido ao seu alto custo. Com o bilirrubinômetro transcutâneo utilizado no nosso estudo, a coleta de BTS está indicada nos casos de BTC ≥ 14mg/dl, ou quando a BTC é indisponível, conforme demonstrado por estudo

de Leite *et al*, no mesmo serviço e com população semelhante de recém-nascidos. Nesse estudo, nesse limite de corte, a taxa de sensibilidade foi de 88,2%, a especificidade elevada de 97,8% e a área sob a curva de 98,0%³⁵.

Assim, na nossa avaliação, as zonas de BT pré-alta hospitalar foram as variáveis com mais forte associação com o risco de hiperbilirrubinemia significativa, com risco 35,9 vezes, 10,6 vezes e 2,9 vezes maior para as zonas de alto risco, intermediário alto e intermediário baixo, respectivamente. Esses valores são discretamente menores que os encontrados por Keren *et al*²⁴, que foram de 147 e 21 vezes para zonas de risco alto e intermediário alto, respectivamente. Em relação à zona de risco intermediário baixo, ela conferiu um risco 7 vezes maior de necessidade de reinternação para fototerapia no estudo de Bromiker *et al*⁴³, quando comparado a pacientes na zona de baixo risco. No nosso estudo, optamos por avaliar as zonas do nomograma de Bhutani e demais variáveis para avaliação de risco para hiperbilirrubinemia significativa e não para fototerapia devido às diferenças de indicações para fototerapia em nosso Serviço em relação à Academia Americana de Pediatria e às recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria^{17, 44}.

Nenhuma criança que estava abaixo do percentil 40 no nomograma de Bhutani necessitou de fototerapia, independentemente da idade gestacional ou da presença de outros fatores de risco. Apenas 1,1% desses pacientes tiveram hiperbilirrubinemia significativa. Em estudo anterior realizado no serviço²⁸, 3,3% dos pacientes com 35 a 37 semanas de idade gestacional que estavam no percentil de baixo risco tiveram níveis de bilirrubinemia indicativos de fototerapia. Nos estudos de Keren *et al*²⁴ e Yu Z *et al*⁴⁵ nenhum paciente no percentil de baixo risco desenvolveu hiperbilirrubinemia significativa. Pode-se concluir que o risco de hiperbilirrubinemia grave nesses pacientes praticamente inexistente.

Como medida de segurança do acompanhamento ambulatorial realizado, nenhum paciente necessitou de exsanguineotransusão e o valor máximo de BT foi de 23,9mg/dl, não se atingindo valores críticos de hiperbilirrubinemia grave ($\geq 25,0$ mg/dl) ou extrema ($\geq 30,0$ mg/dl), fatores de risco importantes para encefalopatia bilirrubínica. Isso se deveu à identificação e tratamento precoces da hiperbilirrubinemia. No estudo anterior²⁸, apenas 2 de uma coorte de 2452 recém-nascidos avaliados apresentaram BT > 25,0

mg/dl e foram internados para fototerapia e também nenhum com valor de 30,0 mg/dl. Dados de outros países, resumidos em artigo publicado por Bhutani e Johnson em 2007³⁴, mostram que a prevalência tanto da hiperbilirrubinemia grave ou extrema são baixas, mas também são resultados de processo de intervenção e vigilância pós-natal. De qualquer modo, a associação desses valores críticos de bilirrubinemia com EB é forte o suficiente para justificar a manutenção de programas de vigilância e evitando-se uma doença grave, letal ou que leva à incapacidade grave.

A taxa de reinternação para fototerapia encontrada (2,0%) foi semelhante a relatada por outros estudos. Nos estudos de Kuzniewicz *et al*⁴¹ e Wickremasinghe *et al*⁴⁶ as taxas de reinternação foram de 2,5% e 2,7%, respectivamente. Ambos demonstraram um aumento nas reinternações após implementação de um programa de acompanhamento universal. A taxa de reinternação para fototerapia foi mais elevada que a relatada no mesmo ambulatório no período de 2001 a 2005, que foi de 0,7%, mesmo com idades gestacionais e peso ao nascer semelhantes em ambos os períodos. Um fator que pode ter contribuído é que no estudo anterior o valor de BT indicativo de fototerapia era de maior ou igual a 20 mg/dl, mesmo para RN com idade gestacional entre 35 e 38 semanas.

Apenas 22,4% dos pacientes com bilirrubina total ≥ 15 mg/dl na alta hospitalar foram reinternados para fototerapia. Isso confirma que a maioria não atinge valores mais perigosos como ≥ 20 mg/dl. Essa taxa é mais elevada que os 13,2% encontrados em estudo anterior. Embora a coorte seja semelhante a do estudo anterior em relação às idades gestacionais, peso e idade à alta, outros fatores como incompatibilidade sanguínea e presença de céfalo-hematoma/ equimose não foram avaliados no estudo anterior, e, portanto não podemos realizar comparação de frequências.

Além das zonas de risco, os estudos mostram como principais fatores de risco para hiperbilirrubinemia a prematuridade tardia e aleitamento materno exclusivo²⁰. Em estudo de Keren *et al*²⁴, o único fator de risco clínico que aumentou a acurácia das zonas de risco foi a idade gestacional. Em nossa coorte, identificamos como fatores de risco para hiperbilirrubinemia significativa a presença de céfalo-hematoma/equimoses (risco 2,2 vezes maior), incompatibilidade sanguínea (risco 2,1 vezes maior) e BT ≥ 15 mg/dl à alta

hospitalar (risco 0,79 vezes maior). Esses dados estão de acordo com a literatura.

Em estudo de Sgro *et al*³¹, a incompatibilidade sanguínea ABO foi a principal causa de hiperbilirrubinemia grave (35,38%), seguido da deficiência de G6PD (11,12%). Os casos de incompatibilidade sanguínea relatados em nosso estudo foram os que apresentavam os testes de Coombs direto ou de eluato reagentes, uma vez que, quando esses marcadores são negativos, os pacientes não estão em risco de desenvolver hiperbilirrubinemia significativa⁴⁷. Realizamos rotineiramente no serviço pesquisa de anticorpos no sangue de cordão umbilical em pacientes com mães do tipo sanguíneo O, diferentemente do recomendado pela literatura, que orienta coleta somente em casos selecionados¹⁷. Porém, independente da presença de doença hemolítica ou não, esses pacientes mostraram-se de risco para desenvolver hiperbilirrubinemia significativa.

Em relação à presença de céfalo-hematoma ou equimoses, que são coleções sanguíneas extravasculares onde as células vermelhas têm um tempo de vida muito curto, são descritos como fator de risco maior pela AAP. A icterícia, nesses casos, manifesta-se cerca de 48 a 72 horas após o surgimento da lesão⁴⁸, ou seja, muitas vezes após a alta hospitalar. Provavelmente, os estudos que não encontraram associação de céfalo-hematoma/equimose com hiperbilirrubinemia significativa deve-se a um número menor de pacientes estudados, como no estudo de Keren *et al*²⁴.

E, finalmente, a BT \geq 15mg/dl à alta hospitalar foi outro fator de risco independentemente associado à hiperbilirrubinemia significativa, sendo que 22,4% destes pacientes foram reinternados para fototerapia, como descrito anteriormente. Nesses casos, é prudente avaliar a indicação de alta hospitalar ou manter esses pacientes internados, de acordo com os recursos que cada serviço de saúde dispõe. Em nosso serviço, a alta taxa de adesão ao seguimento, associado a um programa eficiente de convocação dos pacientes faltantes, facilidade de reinternação e dispositivos eficientes para fototerapia, permitiram segurança na alta hospitalar e no manejo ambulatorial desses pacientes.

Sabe-se que o risco de encefalopatia bilirrubínica nos RN é baixo, em torno de 1 caso a cada 100.000 nascidos vivos, enquanto que a icterícia é

altamente prevalente. Identificar os RN que podem desenvolver um nível tóxico de bilirrubina, e ao mesmo tempo, evitar admissões hospitalares desnecessárias e indicação de fototerapia para níveis baixos ou moderados de hiperbilirrubinemia, que também tem efeitos adversos ainda desconhecidos, é um desafio.

Por muitos anos, acreditou-se que a fototerapia era um tratamento seguro e isento de riscos. Atualmente, a literatura mostra que tal tratamento tem efeito em diversos órgãos, com aumento do fluxo cerebral, aumento da perda de água transepidermica, redução do débito cardíaco e do fluxo sanguíneo renal e mesentérico. Além disso, pode exercer efeito citotóxico, induzindo estresse oxidativo e dano ao DNA ⁴⁹. Um estudo da Califórnia mostrou que a fototerapia pode aumentar o risco de leucemia mielóide (OR 2,6, IC 95% 1,3-5,0) e câncer renal (OR 2,5 IC 95% 1,2-5,1), principalmente em crianças com Síndrome de Down ⁵⁰, sugerindo o uso mais racional da fototerapia. O autor pondera que os riscos da fototerapia podem exceder os benefícios, principalmente em pacientes com valores de bilirrubina abaixo das indicações de tratamento e em pacientes com Síndrome de Down. Isso vem de encontro às nossas indicações mais rigorosas de fototerapia, como discutimos abaixo.

A utilização das zonas de risco de Bhutani associada à presença ou ausência dos fatores de risco determina quais crianças deverão ter um acompanhamento ambulatorial mais rigoroso. A alta hospitalar dos RN tem sido cada vez mais precoce, principalmente em hospitais privados, ocorrendo antes de atingir o pico da icterícia. Essa rotina fornece menos suporte, educação e monitorização do binômio mãe-bebê, resultando em piores desfechos em saúde, como a amamentação ineficaz ⁵¹. A Sociedade Brasileira de Pediatria, em documento de 2012, recomenda que a alta hospitalar seja após 48 horas de vida ⁵². No estudo, a média de horas de vida na alta hospitalar foi de 70,6 horas, maior que a encontrada no estudo de Kuzniewicz *et al* ⁴¹, de 47,6 horas, o que pode ter permitido uma melhor avaliação das crianças em termos de desenvolvimento de icterícia mais importante ao momento da alta.

Na coorte analisada, um número pequeno de pacientes não retornou ao ambulatório (7,4%), porém as características são semelhantes às dos

pacientes que retornaram, o que não compromete os resultados e os torna aplicáveis a outras populações.

Importante ressaltar que a taxa de aleitamento materno exclusivo na primeira consulta, relatado pelas mães, foi de 85% das crianças incluídas no estudo. A necessidade de suplementação na alta hospitalar foi de apenas 9%. O suporte e incentivo ao aleitamento realizado no serviço, com equipe multiprofissional capacitada, e a indicação de complementação somente em casos selecionados, é um fator que altera o desfecho de hiperbilirrubinemia. O nosso serviço tem o título de Hospital Amigo da Criança desde 2003, iniciativa que promove e incentiva o aleitamento materno. Auxiliar as mães no aleitamento é uma intervenção que pode reduzir o risco de hiperbilirrubinemia grave ²¹. Por outro lado, a amamentação inadequada associada a uma deprivação calórica pode aumentar os casos de hiperbilirrubinemia, através da perda de peso excessiva e um certo grau de desidratação ⁵³. No estudo de Bhutani *et al* ¹⁹, 40,8% dos RN receberam fórmula e 9,9% eram suplementados.

Nosso estudo possui algumas particularidades. O uso de fototerapia indicado pelo serviço é definido por um valor fixo de acordo com a idade gestacional (pré-termo tardio, termo precoce e termo) e não baseado nas tabelas convencionais comumente utilizadas. Utilizamos pontos de corte mais altos para indicação de fototerapia, devido à alta eficácia dos nossos equipamentos, com alta irradiância. Isso acarreta em tempos de internação mais curtos, redução de custos e de estresse de familiares. Além disso, dispomos de técnicas de microcoleta de BTS. No entanto, os recursos de outros serviços, em sua maioria, são mais escassos. Porém, nossos resultados podem ser reproduzíveis em outros serviços, desde que com treinamento e estrutura adequados.

Excepcionalmente, foram utilizados valores de bilirrubina total um pouco mais baixos do que os preconizados pelo serviço na indicação de reinternação para fototerapia, a critério dos médicos assistentes. A decisão foi embasada, principalmente, na presença de fatores de risco, como sinais de hemólise, prematuridade tardia, perda de peso excessiva com dificuldade na amamentação, rápida ascensão nos valores de bilirrubina e, até mesmo, quando não houvesse garantia de seguimento.

A deficiência de G6PD, fator de risco para hiperbilirrubinemia grave, não é rotineiramente testada, sendo um ponto fraco do estudo. Porém, em estudo realizado no serviço⁵⁴, a deficiência de G6PD não foi um fator de risco para hiperbilirrubinemia moderada na nossa população, devido à sua baixa prevalência. Mais estudos são necessários para determinar quais destes pacientes precisam ser monitorados quanto ao risco de hemólise, hiperbilirrubinemia grave e encefalopatia bilirrubínica.

Através do nosso programa ambulatorial, foi possível analisar uma coorte com um número expressivo de pacientes, o que confere valor significativo aos resultados encontrados. Esse seguimento sistematizado, infelizmente, não é rotineiramente realizado no Brasil. A recomendação da Sociedade Brasileira de Pediatria de 2012 para o manejo e o tratamento da icterícia neonatal utiliza valores mais baixos de bilirrubina para indicação de fototerapia⁴⁴, o que aumenta o tempo de internação e as taxas de fototerapia, indicação que poderia ser interpretada justamente pela heterogeneidade de aparelhos de fototerapia ainda presentes no país, entre outros motivos. Em contrapartida, nosso estudo mostrou que é possível indicar fototerapia com níveis mais elevados, sem aumento nos casos de hiperbilirrubinemia grave, tornando um protocolo seguro. Após 12 anos do início do programa de acompanhamento ambulatorial e oito anos da primeira publicação do Serviço, reafirmamos a exequibilidade de um projeto de acompanhamento da hiperbilirrubinemia, e acrescentamos ao estudo anterior a avaliação dos fatores de risco para HS, não estudados anteriormente. No Brasil, de acordo com dados do DATASUS, no período de 2007 a 2017, a icterícia e/ou doença hemolítica ou o *kernicterus* foram descritos como causa básica de óbito em 2185 óbitos infantis. Desses óbitos, 76% ocorreram nos primeiros 6 dias de vida, sendo 50% na região nordeste⁵⁵. Para cada RN que evolui a óbito, vários sobrevivem com sequelas neurológicas, desconhecendo-se a magnitude do problema em nosso país.

Para uma melhor definição da efetividade de rastreamento universal dos RN, seria prudente a realização de uma análise de custo-efetividade, no entanto, devido à raridade de EB, essa avaliação é difícil. Em estudo de Xie *et al*⁵⁶, uma análise de custo-efetividade de um programa de rastreamento universal mostrou que o custo para prevenir um caso de EB foi de 570.496

dólares, que é menor que o custo médico vitalício de cuidar de uma criança com EB. Não há evidências até o momento sobre os possíveis danos do rastreamento universal. A necessidade de múltiplos testes para avaliação da bilirrubina sérica em alguns pacientes pode resultar em tempo de internação mais prolongado, levando a um aumento no risco de infecções nosocomiais, tanto para a mãe como para o RN, dificuldades na amamentação e formação de vínculo ⁵⁷.

6. CONCLUSÃO

- A. A taxa de utilização do ambulatório de seguimento de hiperbilirrubinemia correspondeu quase à metade (44,5%) das crianças que, ao nascimento, foram encaminhadas ao alojamento conjunto.
- B. A taxa de retorno das crianças agendadas para o ambulatório de seguimento de hiperbilirrubinemia foi de 92,6%.
- C. A incidência de BT \geq a 15 mg/dL à alta hospitalar em RN com 35 semanas ou mais de idade gestacional foi de 5,8%.
- D. A taxa de reinternação por hiperbilirrubinemia indicativa de fototerapia em RN com 35 semanas ou mais de idade gestacional foi de 4,6%.
- E. A taxa de exsanguineotransfusão em RN com 35 semanas ou mais de idade gestacional foi zero.
- F. Os fatores de risco independentemente associados à hiperbilirrubinemia significativa em RN com 35 semanas ou mais de idade gestacional foram zonas de risco de BT à alta hospitalar alto, intermediário alto e intermediário baixo, presença de céfalo-hematoma/equimoses, incompatibilidade sanguínea e BT \geq a 15 mg/dL à alta hospitalar.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Young Infants Clinical Signs Study Group. Clinical signs that predict severe illness in children under age 2 months: a multicentre study. *Lancet*. 2008 Jan 12;371(9607):135-42.
2. Watchko JF. Kernicterus and the molecular mechanisms of bilirubin-induced CNS injury in newborns. *Neuromolecular Med*. 2006;8(4):513-29.
3. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet*. 2012 Feb 4;379(9814):445-52.
4. Draque CM, Sañudo A, de Araujo Peres C, de Almeida MF. Transcutaneous bilirubin in exclusively breastfed healthy term newborns up to 12 days of life. *Pediatrics*. 2011 Sep;128(3):e565-71.
5. Bhutani VK, Vilms RJ, Hamerman-Johnson L. Universal bilirubin screening for severe neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol*. 2010 Oct;30 Suppl:S6-15.
6. Bhutani VK, Johnson L. Kernicterus in the 21st century: frequently asked questions. *J Perinatol*. 2009;29 Suppl 1:S20-4.
7. McGillivray A, Evans N. Severe neonatal jaundice: is it a rare event in Australia? *J Paediatr Child Health*. 2012 Sep;48(9):801-7.
8. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr*. 2002 Apr;140(4):396-403.
9. Rennie JM, Beer J, Upton M. Learning from claims: hyperbilirubinaemia and kernicterus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 May 25. pii: fetalneonatal-2017-314622.
10. Olusanya BO, Ogunlesi TA, Slusher TM. Why is kernicterus still a major cause of death and disability in low-income and middle-income countries? *Arch Dis Child*. 2014 Dec;99(12):1117-21.
11. GBD 2016 Mortality Collaborators. Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1084-1150.

12. Olusanya BO, Teeple S, Kassebaum NJ. The Contribution of Neonatal Jaundice to Global Child Mortality: Findings From the GBD 2016 Study. *Pediatrics*. 2018 Feb;141(2). pii: e20171471.
13. Lain SJ, Roberts CL, Bowen JR, Nassar N. Early discharge of infants and risk of readmission for jaundice. *Pediatrics*. 2015;135(2):314–21.
14. Jones E, Taylor B, Rudge G, MacArthur C, Jyothish D, Simkiss D, Cummins C. Hospitalisation after birth of infants: cross sectional analysis of potentially avoidable admissions across England using hospital episode statistics. *BMC Pediatr*. 2018 Dec 20;18(1):390.
15. Maisels MJ, Newman TB. Jaundice in full-term and near-term babies who leave the hospital within 36 hours: The pediatrician's nemesis. *Clin Perinatol*. 1998; 25(2):295-302.
16. 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 Nov;154(11):1140-7.
17. American Academy of Pediatrics. Management of Hyperbilirubinemia in the newborns infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004; 114(1):297-316.
18. Barrington KJ, Sankaran K; Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks' gestation). Abridged version: *Paediatr Child Health* 2007;12(Suppl B):1B-12B.
19. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*. 1999; 103(1):6-14.
20. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Combining clinical risk factors with serum bilirubin levels to predict hyperbilirubinemia in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005 Feb;159(2):113-9.
21. Maisels MJ, Deridder JM, Kring EA, Balasubramaniam M. Routine transcutaneous bilirubin measurements combined with clinical risk

- factors improve the prediction of subsequent hyperbilirubinemia. *J Perinatol.* 2009 Sep;29(9):612-7.
22. Maisels MJ. Screening and early postnatal management strategies to prevent hazardous hyperbilirubinemia in newborns of 35 or more weeks of gestation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15(3):129-35.
 23. Maisels MJ, Clune S, Coleman K, Gendelman B, Kendall A, McManus S, Smyth M. The natural history of jaundice in predominantly breastfed infants. *Pediatrics.* 2014 Aug;134(2):e340-5.
 24. Keren R, Luan X, Friedman S, Saddlemire S, Cnaan A, Bhutani VK. A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants. *Pediatrics.* 2008 Jan;121(1):e170-9.
 25. Maisels MJ. Screening and early postnatal management strategies to prevent hazardous hyperbilirubinemia in newborns of 35 or more weeks of gestation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010 Jun;15(3):129-35.
 26. McClean S, Baerg K, Smith-Fehr J, Szafron M. Cost savings with transcutaneous screening versus total serum bilirubin measurement for newborn jaundice in hospital and community settings: a cost-minimization analysis. *CMAJ Open.* 2018 Jul 27;6(3):E285-E291.
 27. Watchko JF. Hyperbilirubinemia and bilirubin toxicity in the late preterm infant. *Clin Perinatol.* 2006; 33(4):839-52.
 28. Facchini FP, Mezzacappa MA, Rosa IRM, Filho FM, Netto AA, Marba STM. Follow-up of neonatal jaundice in term and late premature newborns. *J Pediatr (Rio J).* 2007; 83(4):313-22.
 29. Darling EK, Guttman A, Sprague AE, Ramsay T, Walker MC. Implementation of the Canadian Paediatric Society's hyperbilirubinemia guidelines: A survey of Ontario hospitals. *Paediatr Child Health.* 2014 Mar;19(3):133-7.
 30. Mah MP, Clark SL, Akhigbe E, Englebright J, Frye DK, Meyers JA, *et al.* Reduction of severe hyperbilirubinemia after institution of pre-discharge bilirubin screening. *Pediatrics.* 2010 May;125(5):e1143-8.
 31. Sgro M, Kandasamy S, Shah V, Ofner M, Campbell D. Severe Neonatal Hyperbilirubinemia Decreased after the 2007 Canadian Guidelines. *J Pediatr.* 2016 Apr;171:43-7.

32. Punaro E, Mezzacappa MA, Facchini FP. Systematic follow-up of hyperbilirubinemia in neonates with a gestational age of 35 to 37 weeks. *J Pediatr (Rio J)*. 2011; 87(4):301-6.
33. Maisels MJ, Kring E. length of stay, jaundice, and hospital readmission. *Pediatrics*. 1998; 101(6):995-8.
34. Bhutani VK, Johnson L. Prevention of severe neonatal hyperbilirubinemia in healthy infants of 35 or more weeks of gestation: implementation of a systems-based approach. *J Pediatr (Rio J)*. 2007 Jul-Aug;83(4):289-93.
35. Leite MGC, Granato VA, Facchini FP, Marba ST. Comparison of transcutaneous and plasma bilirubin measurement. *J Pediatr (Rio J)*. 2007 May-Jun;83(3):283-6.
36. Bhutani VK, Johnson-Hamerman L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015 Feb;20(1):6-13.
37. Capurro H, Konichezky S, Fonseca D C-BR. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr*. 1978; 93(1):120-2.
38. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, Young BW, Wong RJ, Vreman HJ *et al*. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *J Perinatol*. 2001 Dec;21 Suppl 1:S63-72; discussion S83-7.
39. Profit J, Cambric-Hargrove AJ, Tittle KO, Pietz K, Stark AR. Delayed pediatric office follow-up of newborns after birth hospitalization. *Pediatrics*. 2009 Aug;124(2):548-54.
40. Bernstein H, Spino C, Finch S, et al. Inadequate attention given to jaundice in healthy term infants during the first postpartum week [abstract]. *Pediatr Res*. 2004;55(2):282A.
41. Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Newman TB. Impact of universal bilirubin screening on severe hyperbilirubinemia and phototherapy use. *Pediatrics*. 2009 Oct;124(4):1031-9.
42. 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 May;117(5):e855-62.

43. Bromiker R, Bin-Nun A, Schimmel MS, Hammerman C, Kaplan M. Neonatal hyperbilirubinemia in the low-intermediate-risk category on the bilirubin nomogram. *Pediatrics*. 2012 Sep;130(3):e470-5.
44. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento de Neonatologia. Icterícia no recém-nascido com idade gestacional > 35 semanas. Rio de Janeiro: SBP, 2012. Disponível em: <http://www.sbp.com.br/src/uploads/2015/02/Ictericia_sem-DeptoNeoSBP-11nov12.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2019.
45. Yu Z, Han S, Wu J, *et al*. Validation of transcutaneous bilirubin nomogram for identifying neonatal hyperbilirubinemia in healthy Chinese term and late-preterm infants: a multicenter study. *J Pediatr (Rio J)* 2014; 90(3): 273-8.
46. Wickremasinghe AC, Karon BS, Saenger AK, Cook WJ. Effect of universal neonatal transcutaneous bilirubin screening on blood draws for bilirubin analysis and phototherapy usage. *J Perinatol*. 2012 Nov;32(11):851-5.
47. Ozolek JA, Watchko JF, Mimouni F. Prevalence and lack of clinical significance of blood group incompatibility in mothers with blood type A or B. *J Pediatr*. 1994 Jul;125(1):87-91.
48. Odell GB, Childs B. Hereditary hyperbilirubinemias. *Prog Med Genet*. 1980;4:103-34. Review. PubMed PMID: 7003652.
49. Oláh J, Tóth-Molnár E, Kemény L, Csoma Z. Long-term hazards of neonatal blue-light phototherapy. *Br J Dermatol*. 2013 Aug;169(2):243-9.
50. Wickremasinghe AC, Kuzniewicz MW, Grimes BA, McCulloch CE, Newman TB. Neonatal Phototherapy and Infantile Cancer. *Pediatrics*. 2016 Jun;137(6). pii: e20151353.
51. Jing L, Bethancourt CN, McDonagh T. Assessing infant and maternal readiness for newborn discharge. *Curr Opin Pediatr*. 2017 Oct;29(5):598-605.
52. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento de Neonatologia. Tempo de permanência hospitalar do recém-nascido a termo saudável. Rio de Janeiro: SBP, 2012. Disponível em: <http://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2015/02/doc_tempo-permanencia_rn.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2019.

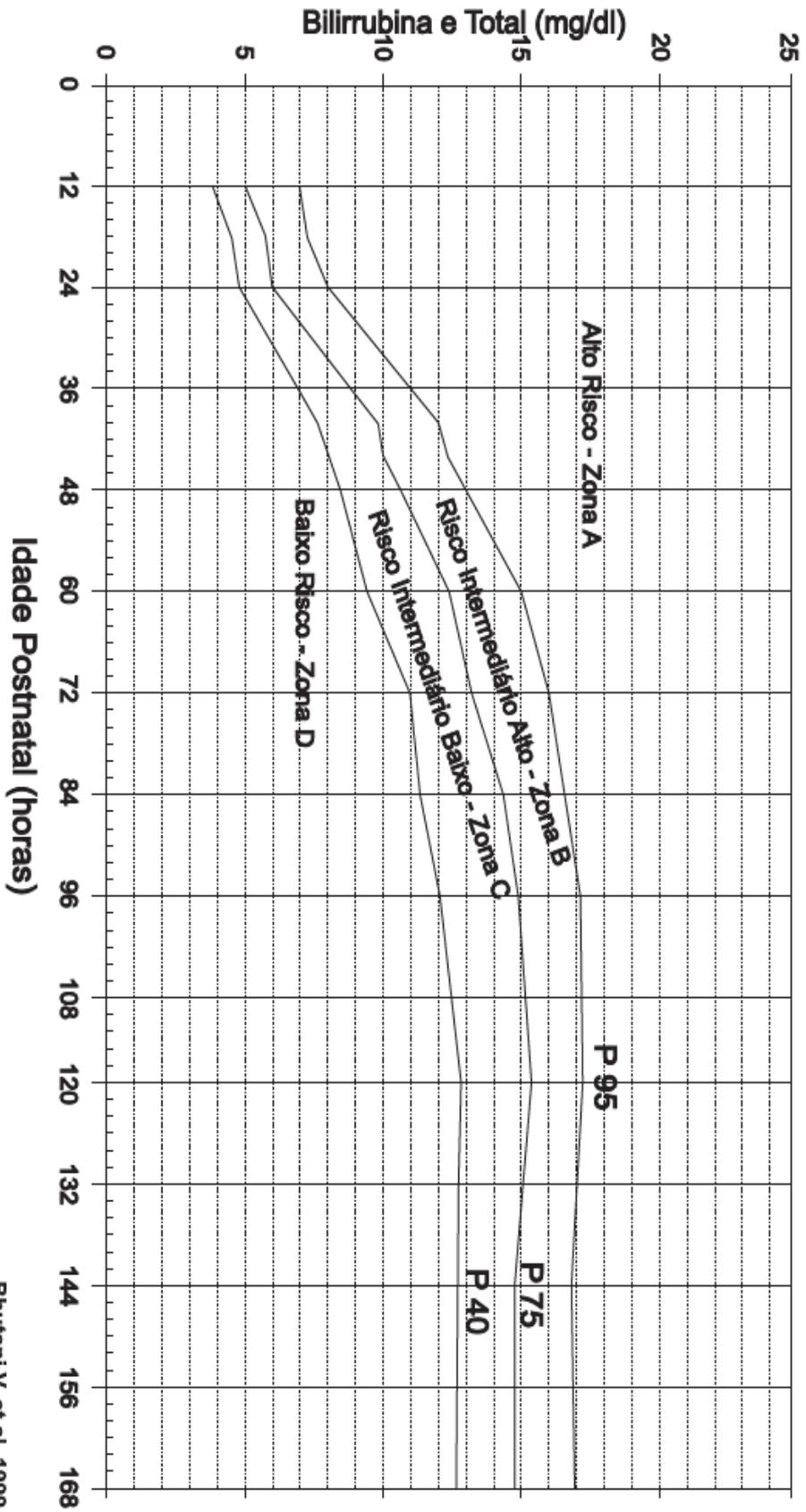
53. Watchko JF. Identification of neonates at risk for hazardous hyperbilirubinemia: emerging clinical insights. *Pediatr Clin North Am*. 2009 Jun;56(3):671-87.
54. Mezzacappa MA, Facchini FP, Pinto AC, Cassone AE, Souza DS, Bezerra MA, Albuquerque DM, Saad ST, Costa FF. Clinical and genetic risk factors for moderate hyperbilirubinemia in Brazilian newborn infants. *J Perinatol*. 2010 Dec;30(12):819-26.
55. Brasil. Ministério da Saúde. Informações de Saúde. Estatísticas vitais: óbitos infantis. DATASUS [Site na Internet]. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205>>. Acesso em: 01 fev . 2019.
56. Xie B, da Silva O, Zaric G. Cost-effectiveness analysis of a system-based approach for managing neonatal jaundice and preventing kernicterus in Ontario. *Pediatric Child Health* 2012; 17(1):11-6.
57. Bhardwaj K, Locke T, Biringer A, Booth A, Darling EK, Dougan S, *et al*. Newborn Bilirubin Screening for Preventing Severe Hyperbilirubinemia and Bilirubin Encephalopathy: A Rapid Review. *Curr Pediatr Rev*. 2017;13(1):67-90.

8. ANEXOS

Anexo 1 - Ficha do ambulatório do Programa de Alta com Retorno Agendado - PARRA

		HOSPITAL DA MULHER Prof. Dr. JOSÉ ARISTODEMO PINOTTI CENTRO DE ATENÇÃO INTEGRAL À SAÚDE DA MULHER – CAISM		Nome: _____ _____ _____ HC: _____ Idade: _____	
AMBULATÓRIO DE NEONATOLOGIA					
PROGRAMA DE ALTA COM RETORNO AGENDADO					
Nome da mãe: _____				HC Materno: _____	
Endereço _____					
Município <input type="checkbox"/> Campinas/SP <input type="checkbox"/> Outra cidade/UF: _____					
Telefone: () _____			Outro telefone para contato: _____		
Celular: () _____					
DADOS MATERNOS					
Idade materna: _____	Gestações: _____	Paridade: _____	Tipo de parto: <input type="checkbox"/> vaginal <input type="checkbox"/> cesárea		
Tipo sanguíneo ABO e Rh: _____		Coombs indireto: <input type="checkbox"/> não realizado <input type="checkbox"/> positivo <input type="checkbox"/> negativo			
Cor/Raça: <input type="checkbox"/> branca <input type="checkbox"/> preta <input type="checkbox"/> parda <input type="checkbox"/> oriental <input type="checkbox"/> indígena					
DADOS DO RECÉM-NASCIDO					
Data de nascimento: _____	Hora: _____	Peso ao nascer: _____	Horas de vida na alta: _____		
Data da alta: _____		Peso na alta: _____	Perda de peso: () %		
Sexo: <input type="checkbox"/> masculino <input type="checkbox"/> feminino		Capurro: _____			
Tipo sanguíneo ABO e Rh: _____		Teste de eluato: <input type="checkbox"/> positivo <input type="checkbox"/> negativo			
Coombs: <input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> positivo <input type="checkbox"/> negativo		Anti-corpo: <input type="checkbox"/> anti-A <input type="checkbox"/> anti-B <input type="checkbox"/> anti-D			
BT transcutânea na alta: _____ (mg/dl)		Outros: _____ Dosagem BT na alta: _____ (mg/dl)			
Icterícia nas 1as 24h vida: _____		<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não			
Filho de mãe diabética: _____		<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não			
Cefalohematoma/equimoses: _____		<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não			
Filho anterior fez foto: _____		<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não			
Suplementação com fórmula durante internação: _____		<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não			
Suplementação com fórmula à alta: _____		<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não			
Primeiro retorno: <input type="checkbox"/> 24 h <input type="checkbox"/> 48h <input type="checkbox"/> 72h após a alta <input type="checkbox"/> >72 h após alta					
Reconvocado: em / / e / / <input type="checkbox"/> não reconvocado					
OUTRAS INFORMAÇÕES:					

Médico: _____ Médico Responsável: _____					



Bhutani V. et al, 1999

Evolução da BT/Btc durante internação e retornos ao PARRA	
Data: ___/___/___	Idade : () horas de vida
Btc: () mg/dl	BT: () mg/dl BD: ()
Htc: () %	Fototerapia <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
Data: ___/___/___	Idade : () horas de vida
Btc: () mg/dl	BT: () mg/dl BD: ()
Htc: () %	Fototerapia <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
Data: ___/___/___	Idade : () horas de vida
Btc: () mg/dl	BT: () mg/dl BD: ()
Htc: () %	Fototerapia <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
Data: ___/___/___	Idade : () horas de vida
Btc: () mg/dl	BT: () mg/dl BD: ()
Htc: () %	Fototerapia <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
Data: ___/___/___	Idade : () horas de vida
Btc: () mg/dl	BT: () mg/dl BD: ()
Htc: () %	Fototerapia <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
Data: ___/___/___	Idade : () horas de vida
Btc: () mg/dl	BT: () mg/dl BD: ()
Htc: () %	Fototerapia <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
Data: ___/___/___	Idade : () horas de vida
Btc: () mg/dl	BT: () mg/dl BD: ()
Htc: () %	Fototerapia <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
Data: ___/___/___	Idade : () horas de vida
Btc: () mg/dl	BT: () mg/dl BD: ()
Htc: () %	Fototerapia <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não

FOTOTERAPIA:

Observação: _____

Início: ___/___/___ às ___/___/___ h _____

Término: ___/___/___ às ___/___/___ h _____

Reinício: ___/___/___ às ___/___/___ h _____

Término: ___/___/___ às ___/___/___ h _____

CONSULTAS AMBULATORIAIS

1º Retorno

Data: ___/___/___ Idade: ___ horas Peso: ___ g Perda ()%
 Alimentação: Leite materno exclusivo Fórmula láctea Misto Água
 Mamadas/dia _____ Evacuações/dia _____ Diurese/dia _____
 B.Total: BTc _____ mg/dL Dosagem sanguínea _____ mg/dL Htc _____ %

HD: _____

Conduta: _____

Encaminhamento: UBS Ambulatório D.Hemolítica Internação Novo retorno

Médico: _____ Médico Responsável: _____

2º Retorno

Data: ___/___/___ Idade: ___ horas Peso: ___ g Perda ()%
 Alimentação: Leite materno exclusivo Fórmula láctea Misto Água
 Mamadas/dia _____ Evacuações/dia _____ Diurese/dia _____
 B.Total: BTc _____ mg/dL Dosagem sanguínea _____ mg/dL Htc _____ %

HD: _____

Conduta: _____

Encaminhamento: UBS Ambulatório D.Hemolítica Internação Novo retorno

Médico: _____ Médico Responsável: _____

3º Retorno

Data: ___/___/___ Idade: ___ horas Peso: ___ g Perda ()%
 Alimentação: Leite materno exclusivo Fórmula láctea Misto Água
 Mamadas/dia _____ Evacuações/dia _____ Diurese/dia _____
 B.Total: BTc _____ mg/dL Dosagem sanguínea _____ mg/dL Htc _____ %

HD: _____

Conduta: _____

Encaminhamento: UBS Ambulatório D.Hemolítica Internação Novo retorno

Médico: _____ Médico Responsável: _____

Anexo 2 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de um programa assistencial de seguimento da hiperbilirrubinemia neonatal em uma coorte de recém-nascidos de idade gestacional maior ou igual a 35 semanas

Pesquisador: Cristina Rossi

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 78523417.4.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.406.758

Apresentação do Projeto:

A hiperbilirrubinemia neonatal grave ocorre em uma parcela significativa dos recém-nascidos (RN) na 1ª semana de vida e pode ser associada à encefalopatia bilirrubínica. Objetivo: Avaliar os resultados do programa sistematizado de acompanhamento da hiperbilirrubinemia na primeira semana de vida de uma coorte de RN com idade gestacional 35 semanas. Sujeitos e métodos: Estudo de coorte com coleta retrospectiva de dados. Serão incluídos todos RN com idade gestacional 35 semanas admitidos no Alojamento Conjunto do CAISM de 2011 a 2015. As crianças foram avaliadas com dosagem transcutânea/sérica de bilirrubina (BT) à alta e aqueles com valores nas zonas A, B e C de Bhutani et al. foram seguidas ambulatoriamente. Serão avaliados: taxa de utilização do ambulatório de seguimento; incidência de BT15 mg/dl à alta; taxa de reinternação para fototerapia; taxa de exsanguineotransfusão e variáveis associadas à hiperbilirrubinemia significativa (BT17mg/dl). O tamanho de amostra será o número de crianças atendidas ambulatoriamente no período - estimativa de cerca de 2.500. Os dados constam em uma ficha de atendimento específico, arquivado no prontuário médico. Análise estatística: a avaliação da taxa de ocupação do ambulatório de seguimento, da incidência de BT 15 mg/dl à alta hospitalar, da taxa de reinternação para fototerapia e da exsanguineotransfusão serão expressas em porcentagens. Para identificação de fatores de risco será feita análise bi- e multivariada para o desfecho hiperbilirrubinemia significativa (variável dependente). Variáveis maternas e do recém-nascido

serão as independentes. Variáveis categóricas serão expressas em frequência. Variáveis contínuas serão expressas em média/desvio padrão ou medianas/ intervalos interquartis e avaliadas pelo teste de qui-quadrado ou Mann-Whitney conforme o caso. A análise multivariada será feita por regressão múltipla e cálculo de odds ratio/ intervalo de confiança de 95% para identificação das variáveis independentemente associadas ao desfecho. O nível de significância aceito será de 5%. Os dados serão analisados pelo programa estatístico SPSS -20.0.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar os resultados de um programa sistematizado de acompanhamento de hiperbilirrubinemia na primeira semana de vida de uma coorte de RN com idade gestacional 35 semanas no serviço de Neonatologia do CAISM-UNICAMP no período de 2011 a 2015.

Objetivos Secundários: 1. Avaliar a taxa de utilização do ambulatório de seguimento de hiperbilirrubinemia na primeira semana de vida em RN com 35 semanas ou mais de idade gestacional.2. Avaliar a taxa de retorno das crianças agendadas para o ambulatório de seguimento de hiperbilirrubinemia na primeira semana de vida em RN com 35 semanas ou mais de idade gestacional.3. Avaliar a incidência de BT a 15 mg/dL à alta hospitalar em RN com 35 semanas ou mais de idade gestacional.4. Avaliar a taxa de reinternação por hiperbilirrubinemia indicativa de fototerapia em RN com 35 semanas ou mais de idade gestacional.5. Avaliar a taxa de exsanguineotransfusão em RN com 35 semanas ou mais de idade gestacional.6. Avaliar os fatores de risco para hiperbilirrubinemia significativa em RN com 35 semanas ou mais de idade gestacional

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Informa a equipe de pesquisa:

"Riscos:

Não há riscos previsíveis, uma vez que não haverá interação direta com os participantes.

Benefícios:

Não haverá benefícios diretos ao participante. Haverá benefícios indiretos em conhecer os fatores de risco da hiperbilirrubinemia em recém-nascidos com 35 semanas de idade gestacional."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Essa é a metodologia proposta pela equipe de pesquisa:

"Para o objetivo de avaliação dos fatores de risco para icterícia grave em RN com 35 semanas ou mais de idade gestacional a variável dependente será hiperbilirrubinemia significativa e as independentes serão variáveis maternas e neonatais. A rotina de seguimento da icterícia neonatal no serviço constituiu-se de 2 fases. Durante a internação no Alojamento Conjunto, os RN com icterícia clínica foram avaliados pela estimativa transcutânea da bilirrubinemia (BTc) (BiliChek®, Georgia Respironics, Murrysville, USA e JaundiceMeter-105, Dräger, Telford, USA). Se BTc 14 mg/dL, foi dosada a bilirrubinemia total plasmática (BTP). Amostras de sangue de 0,6 ml foram coletadas em tubo seco de cor escura para proteção da luz, pois esta pode destruir, em uma hora, até 50% da bilirrubina presente na amostra. As amostras foram processadas para separação do soro e a seguir encaminhadas para o Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas para a dosagem pelo método colorimétrico diazo DPD – Roche, Mannheim, Alemanha. Os RN com icterícia precoce (< 24 horas de vida e BT 8 mg/dL) foram investigados quanto à presença de doença hemolítica e tratados com fototerapia quando necessário. Aqueles com icterícia tardia foram acompanhados conforme a necessidade clínica, com avaliações da BT até a alta. Independente das avaliações anteriores, na manhã do dia de alta hospitalar, todos os RN foram avaliados pelo BiliChek® ou JM-105 e/ou bilirrubinômetro Unistat®, sendo o primeiro calibrado a cada dosagem e o segundo diariamente, de acordo com especificações do fabricante. Os valores da BT foram plotados em uma curva de referência¹¹, sendo o acompanhamento após a alta proposto para todos os RN segundo os percentis de risco, independente da idade na alta. RN com BT acima do P95 (zona A) retornavam em 24 horas ou permaneciam internados para novo controle em 24 horas. Os RN com BT entre P75- P95 retornaram em 48 horas (zona B) e aqueles cujos valores estavam entre 40-75 (zona C) retornaram com 48-72 horas de vida. Durante o acompanhamento ambulatorial, todos os RN foram avaliados até o declínio/estabilização da BT, com retornos agendados entre 24 a 72 horas, conforme os níveis de bilirrubinemia e percentis de risco. Durante o seguimento, a BT foi avaliada de forma semelhante à internação. Todos os RN que faltavam aos retornos ambulatoriais foram reconvidados para consulta por até 2 vezes."

A metodologia é adequada ao que se propõe e não apresenta pendências do ponto de vista ético.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto apresenta folhar de rosto, brochura do investigador, orçamento e cronograma. Não apresenta TCLE, mas justifica sua ausência de forma adequada ao que indica a resolução 466/2012, a saber: "Por se tratar de um estudo de coorte retrospectivo, com coleta de dados de prontuários. Não haverá nenhum tipo de intervenção sobre os participantes. A maioria dos participantes não está mais acessível, tornando impossível a coleta do TCLE."

Não há pendências nestes documentos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento