



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

Rafael Oliveira do Nascimento

Comparação da dosagem de bilirrubina total em recém-nascidos entre o método transcutâneo pelos aparelhos JM-105® e BiliCare® e a dosagem de bilirrubina plasmática

CAMPINAS
2024

RAFAEL OLIVEIRA DO NASCIMENTO

Comparação da dosagem de bilirrubina total em recém-nascidos entre o método transcutâneo pelos aparelhos JM-105® e BiliCare® e a dosagem de bilirrubina plasmática

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências, na área de Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Jamil Pedro de Siqueira Caldas
Coorientador: Sérgio Tadeu Martins Marba

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO/TESE DEFENDIDA PELO
ALUNO RAFAEL OLIVEIRA DO NASCIMENTO, E ORIENTADO PELO
PROF. DR. JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS

CAMPINAS
2024

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Patrícia de Paula Ravaschio - CRB 8/6426

N17c Nascimento, Rafael Oliveira do, 1985-
Comparação da dosagem de bilirrubina total em recém-nascidos entre o método transcutâneo pelos aparelhos JM-105® e BiliCare® e a dosagem de bilirrubina plasmática / Rafael Oliveira do Nascimento. – Campinas, SP : [s.n.], 2024.

Orientador: Jamil Pedro de Siqueira Caldas.
Coorientador: Sérgio Tadeu Martins Marba.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas.

1. Recém-nascido. 2. Icterícia neonatal. 3. Hiperbilirrubinemia. 4. Estudo de validação. I. Caldas, Jamil Pedro de Siqueira, 1965-. II. Marba, Sérgio Tadeu Martins, 1958-. III. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações complementares

Título em outro idioma: Comparison between plasma total bilirubin measurement and transcutaneous assessment determined by JM-105® and BiliCare® devices in newborn infants

Palavras-chave em inglês:

Infant, Newborn
Jaundice, Neonatal
Hyperbilirrubinemia
Validation studies

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Jamil Pedro de Siqueira Caldas [Orientador]
Daniela Anderson
Clery Bernardi Gallacci

Data de defesa: 13-12-2024

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0009-0009-0536-7024>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/1279522820412214>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO
RAFAEL OLIVEIRA DO NASCIMENTO

ORIENTADOR: Prof. Dr. Jamil Pedro de Siqueira Caldas

COORIENTADOR: Prof. Dr. Sérgio Tadeu Martins Marba

MEMBROS:

1. PROF. DR. JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS

2. PROFA. DRA. DANIELA ANDERSON

3. PROFA. DRA. CLERY BERNARDI GALACCI

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

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 13/12/2024

RESUMO

Introdução: A icterícia é uma das situações clínicas mais comuns no período neonatal e reflete os níveis de bilirrubina sanguínea. A avaliação transcutânea da bilirrubina propicia medidas rápidas, indolores e sem promover perda sanguínea. **Objetivo:** Comparar as dosagens transcutâneas de bilirrubina total (BT) pelos aparelhos JM-105® e BiliCare® com a dosagem plasmática pelo bilirrubinômetro modelo AG® e estabelecer os limites de confiabilidade. **Métodos:** Estudo de validação diagnóstica. Foram avaliadas 200 amostras pareadas de BT de 189 recém-nascidos com idade gestacional ≥ 35 semanas internados no Alojamento Conjunto e aqueles que foram seguidos no ambulatório de Neonatologia do CAISM-Unicamp. Variáveis descritivas maternas e neonatais foram usadas para caracterizar a amostra. Foram aplicados os coeficientes de correlação de Pearson e para análise de concordância, o cálculo do coeficiente de correlação intraclassa (ICC). Após a obtenção dos pontos de corte pela curva ROC para os dois aparelhos, foram obtidas as taxas de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos, acurácia e área sob a curva (AUC), com valores expressos em porcentagem e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). **Resultados:** Os valores médios da dosagem de BT avaliados pelos dois aparelhos transcutâneos e pelo bilirrubinômetro foram semelhantes (9,82, 9,86 e 9,86 mg/dl, respectivamente). Houve uma correlação significativa positiva entre o aparelho JM105® e a bilirrubina plasmática (coeficiente de relação de Pearson $r=0.93$ - $p<0.0001$), bem como para o aparelho Bilicare® ($r=0.91$; $p<0.0001$). Na avaliação pelo método de Bland-Altman, verificou-se que houve concordância significativa entre a dosagem de BT plasmática e os valores encontrados pelos dois aparelhos. Para o JM-105®, a média de diferença de dosagem da bilirrubina comparado com a dosagem do bilirrubinômetro foi $0,04 \pm 1,51$ (IC 95% de $-2,91$ - $+2,99$ mg/dl) – e $ICC=0.93$ (IC 95% 0.91 - 0.95); $P<0.001$. Em relação ao BiliCare®, a média de diferença de dosagens foi $0,008 \pm 1,72$ (IC 95% de $-3,37$ a $3,38$) e $ICC=0,90$ (IC 95% $0,88$ - $0,93$); $P<0.001$. Na avaliação de curvas ROC seriadas, o melhor ponto de corte pelo JM105® encontrado foi 11 mg/dl (associado com maior probabilidade de BT ≥ 12 mg/dl). Nesse limite de corte, a sensibilidade foi 91,8% (IC 95% 81,2-96,4), especificidade de 92,1% (IC 95% 85,9-95,8), valor preditivo positivo de 83,6% (IC 95% 72,1-91,3), valor preditivo negativo de 96,2% (IC 95% 91,0-98,1), acurácia de 92% (IC 95% 87,1-95,2) e AUC de 0,97 (IC 95% 0,97-0,99). Para o aparelho Bilicare®, o melhor ponto de corte foi de

$\geq 12,0$ mg/dl (associado com maior probabilidade de BT ≥ 14 mg/dl). Nesse limite de corte, a sensibilidade foi de 91,2% (IC 95% 75,2-97,7), especificidade de 86,7% (80,4-91,3), valor preditivo positivo de 58,5% (44,2-71,6), valor preditivo negativo de 97,9% (93,7-99,5), acurácia de 87,5% (IC 95% 81,9-91,6) e AUC de de 0,96 (IC 95% 0,93-0,98). **Conclusão:** Em recém-nascidos com 35 semanas ou mais de idade gestacional os índices de correlação da BT plasmática apresentados pelos aparelhos JM-105® e Bilicare® foram muito fortes, com acurácia diagnóstica elevada para os limites de corte de 11,0 e 12,0 mg/dl, respectivamente. Acima desse ponto de corte, o valor da BT deve ser confirmado por dosagem sanguínea.

Palavras-chave: Recém-nascido; Icterícia Neonatal; Hiperbilirrubinemia; Estudo de Validação.

ABSTRACT

Introduction: Jaundice is one of the most common problems in newborns. Transcutaneous bilirubin assessment provides quick, painless measurements without blood spoliation. **Objective:** To compare transcutaneous total bilirubin dosages using the JM-105® and BiliCare® devices with plasma dosages using the AG® model bilirubinometer and to establish reliability limits. **Methods:** Diagnostic validation study. We evaluated 200 paired sampled from 189 newborns with gestational age ≥ 35 weeks admitted to the CAISM – Unicamp well-baby nursery and those who were followed up at the Neonatology outpatient clinic. Descriptive maternal and neonatal variables were assessed to characterize the sample. Pearson's correlation coefficients were applied, and for the analysis of agreement, the intraclass correlation coefficient (ICC) was calculated and, after obtaining cut-off points using the ROC curve for the new devices, the rates of sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, accuracy, and area under the curve (AUC) were calculated. **Results:** The mean bilirubin values obtained for the transcutaneous devices and for serum total bilirubin (9.82, 9.86 and 9.86 mg/dl, respectively) were similar. There was a significant positive correlation between the JM105 device and transcutaneous bilirubin (Pearson's correlation coefficient of $r=0.9323$ - $p<0.0001$), as well as for the Bilicare® device ($r=0.9101$; ($p<0.0001$). The Bland-Altman method showed significant agreement between the two methods. Related to JM-105®, the mean difference of total bilirubine compared to that obtained in the serum bilirubinometer was 0.04 ± 1.51 (95% CI -2,91 to +2,99 mg/dl) – intraclass correlation coefficient $ICC=0.93$ (IC 95 % 0.91 -0.95); $P<0.001$. Reated to BiliCare®, the mean difference of total bilirubine was 0.008 ± 1.72 (95% CI -3,37 to 3,38) - $ICC=0.90$ (95% CI 0.88-0.93); $P<0.001$. Evaluating several ROC curves, the best cut-off point value using JM105® was 11 mg/dl (associated to find a value of 12 mg/dl in serum bilirubin). At this point, the sensibility rate was 91.8% (95% CI 81.2-96.4), specificity 92.1% (CI 95% 85.9-95.8), positive predictive value 83.6% (95% CI 72.1-91.3), negative predictive value 96.2% (95% CI 91.0-98.1), accuracy 92% (95% CI 87.1-952) e AUC 0.97 (95% CI 0.97-0.99). For the transcutaneous method using the Bilicare® device, the best cut-off point was 12mg/dl (associated to find a value of 14 mg/dl in serum bilirubin). At this cutt-off limit, the sensibility rate was 91.2% (95% CI 75.2-97.7), specificity 86.7% (80.4-91.3), positive predictive value 58.5% (44.2-71.6), negative predictive value 97.9% (95% CI 93.7-99.5), accuracy 87.5% (95% CI

81.9-91.6) and AUC of 0.96 (95 CI 0.93-0.98). **Conclusion:** In newborns with 35 weeks or more of gestational age, the correlation index and the diagnostic accuracy by JM-105® and Bilicare® bilirubin transcutaneous devices were high. Above the cutoff point of 11 .0 and 12.0 mg/dl, respectively, the total bilirubin value must be confirmed by blood measurement.

Key words: infant, Newborn; Jaundice, Neonatal; Hyperbilirrubinemia; Validation Study.

SUMÁRIO

	Página
Introdução	10
Objetivos	19
Participantes e métodos	20
Processamento e análise de dados	25
Resultados	26
Discussão	37
Referências	45
Anexos	52

1- INTRODUCAO

1.1 Icterícia – aspectos gerais

A icterícia é um dos problemas clínicos mais comuns no período neonatal. Ela traduz clinicamente a hiperbilirrubinemia, frequente nesse momento da vida. No entanto, os termos icterícia e hiperbilirrubinemia não devem ser utilizados como sinônimos. A icterícia é um termo semiológico utilizado para definir a coloração amarelada da pele e do tecido celular subcutâneo, e ela é consequente ao aumento da concentração de bilirrubina sérica. Já a hiperbilirrubinemia é conceituada como um valor de bilirrubina total (BT) plasmática elevado, com padrão de normalidade dos valores estabelecidos de acordo com a idade pós-natal¹.

No período neonatal, na maioria das situações, a icterícia decorre de um aumento da fração indireta da bilirrubina e apresenta uma evolução benigna, como descrito a seguir. Embora ictericos, a maioria dos recém-nascidos (RN) não apresenta, em geral, nenhum outro sinal agravante ao seu estado de saúde. No entanto, essas crianças devem ser avaliadas com cuidado e preocupação porque a bilirrubina indireta pode causar danos ao sistema nervoso central, a depender dos níveis de BT e da presença de outros fatores de risco envolvidos na neurotoxicidade da bilirrubina².

A cor mais amarelada da pele devido à icterícia costuma aparecer quando os valores de BT atingem níveis séricos superiores a 4 a 5 mg/dL. Isso comumente ocorre em aproximadamente 60 a 70% dos recém-nascidos a termo (RNT) e atinge uma taxa mais elevada, cerca de 80%, nos recém-nascidos prematuros (RNPT) durante a primeira semana de vida. De modo interessante, em cerca de 20% dos recém-nascidos em aleitamento materno exclusivo, a icterícia pode se prolongar e permanecer por três a quatro semanas. Nessa situação, em cerca de 30 a 40% dos RNs, ocorre níveis de BT maior ou igual a 5 mg/dL^{3,4}.

A bilirrubina é resultado do produto final do catabolismo da protoporfirina de ferro, denominada heme. A fonte principal de heme é a hemoglobina circulante, responsável por 75% do total de BT produzida pelo organismo. O grupo heme também pode ser proveniente do metabolismo da mioglobina, de

outras proteínas e de enzimas hepáticas. A partir da ação da hemeoxigenase, a heme é transformada em biliverdina, à qual sofre a ação da biliverdina redutase e é transformada em bilirrubina. Esta é chamada de bilirrubina indireta (BI) ou não conjugada pois precede à conjugação hepática. Por sua natureza lipofílica e não hidrossolúvel em pH normal do sangue ela é transportada no plasma ligada à albumina e sofre conjugação com o ácido glicurônico no fígado. Importante destacar que por sua natureza lipofílica, ela cruza facilmente as membranas plasmáticas biológicas, tais como aquelas presentes na placenta, no hepatócito e nos neurônios. Uma vez no interior do hepatócito, a proteína ligandina liga-se a bilirrubina, impedindo o seu retorno para a circulação.

Uma vez conjugada, a bilirrubina é chamada de direta, por reagir rapidamente com o reagente diazo na reação de Van den Bergh⁵. Assim, a molécula se torna hidrossolúvel e é excretada pelas vias biliares para a luz intestinal e, em pequena fração, na urina. No intestino, ela sofre a ação da flora intestinal, é transformada em urobilinogênio e a seguir eliminada nas fezes. Eventualmente, ela pode ser novamente desconjugada na luz intestinal pela ação da enzima betaglicuronidase. A bilirrubina é reabsorvida pela mucosa intestinal, ligando-se novamente à albumina plasmática e retorna ao fígado para novo processo de conjugação. Este fenômeno é conhecido como recirculação entero-hepática da bilirrubina, e é um fator importante na elevação dos níveis sanguíneos de bilirrubina no período neonatal.

Como detalhado a seguir, além da circulação entero-hepática mais ativa, outros fatores referentes ao metabolismo da bilirrubina podem explicar a alta frequência de icterícia no RN de termo saudável, tais como a sobrecarga de bilirrubina ao hepatócito devido a relativa massa eritrocitária maior, a menor capacidade de captação hepática, uma deficiência transitória na glicuronização e na excreção hepática da bilirrubina⁶.

Fetos humanos possuem altas concentrações de hemoglobina necessária para o transporte efetivo de oxigênio. No entanto, logo após o nascimento, com o início da respiração pulmonar, e considerando que a vida média das hemácias fetais é menor do que a dos adultos, os RNs apresentam uma alta carga de hemoglobina para ser convertida em bilirrubina e excretada no período pós-natal

imediatos⁷. Isso se traduz em aumento da oferta de grupos heme e formação de biliverdina e bilirrubina a ser conjugada pelo fígado.

Especialmente nos primeiros dias de vida do RN, a captação hepática de bilirrubina se encontra insuficiente por deficiência de ligandina, principal proteína carreadora de bilirrubina para dentro do hepatócito. Além disso, ao nascimento, a atividade da enzima difosfato-uridil-glucuroniltransferase (UGT1A1), responsável pela conjugação hepática de bilirrubina, é menor que 1% daquela encontrada em adultos, porém apresenta uma normalização progressiva da atividade entre 6 a 14 semanas^{6,9}.

O aumento da circulação entero-hepática de bilirrubina é provocado pela flora intestinal escassa, o que ocasiona uma diminuição da conversão de mono e diglicuronídeos de bilirrubina em urobilinogênio e pela maior atividade da enzima betaglicuronidase na mucosa intestinal nesse período. Deste modo, ocorre uma taxa significativa de desconjugação da bilirrubina, à qual retorna ao hepatócito pelos vasos mesentéricos portais, constituindo-se a circulação entero-hepática de bilirrubina, que no adulto, ocorre em taxas mínimas⁸.

Deste modo, como resultado da dificuldade em vários aspectos do metabolismo da bilirrubina, e seu acúmulo no sangue, a icterícia se torna comum no período neonatal e a denominada icterícia fisiológica é resultado desse processo. Tipicamente, ela se caracteriza por hiperbilirrubinemia que ocorre após as 24 horas de vida, com pico máximo da BT entre o terceiro e o quinto dia pós-natal e prolongando-se na primeira semana pós-natal. A concentração de BT atinge seu pico máximo. A intensidade do pico de BT varia entre as populações de RNT saudáveis, a depender da etnia, do tipo de alimentação e de fatores genéticos.

De modo ilustrativo, um estudo brasileiro avaliou a história natural da hiperbilirrubinemia em 223 RNTs saudáveis amamentados ao seio materno e multiétnico -46% brancos, 34% pardos e 20% negros. As crianças apresentaram um valor médio de BT ao redor de 5,5 mg/dL entre o terceiro e o quinto dias de vida. A seguir, a coorte de crianças apresentou queda progressiva nos níveis de BT, e com 12 dias de vida os valores estavam abaixo do valor considerado como visível clinicamente (3 mg/dL). Para caracterização de hiperbilirrubinemia,

definido por valores acima do percentil 95, este correspondeu ao valor de BT de 12 mg/dL entre o terceiro e o quinto dias de vida, e ao valor de BT de 8,5 mg/dL no 12º dia de vida¹⁰.

No entanto, outras condições associadas à doença, presentes ainda no período neonatal, podem produzir elevações importantes dos níveis de bilirrubina. Nessas situações os níveis de bilirrubina podem atingir níveis preocupantes e podem ser lesivos ao sistema nervoso central, ocasionando o quadro de encefalopatia bilirrubínica, como abordado na seção seguinte.

1.2 Icterícia – riscos

Uma série de fatores no período perinatal podem agravar ou sobrepor-se à icterícia fisiológica do RN e causar grandes elevações na bilirrubinemia, como doenças hemolíticas por incompatibilidade sanguínea materno-fetal, deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase, policitemia, reabsorção de sangue extravascular, tais como os presentes no cefalo-hematoma e outras coleções hemorrágicas, a perda ponderal excessiva relacionada à oferta insuficiente de leite materno, a doenças associadas à deficiência da glicuronização hepática como as síndromes de Crigler- Najjar e de Gilbert, e ainda a própria prematuridade.

A encefalopatia bilirrubínica é secundária à impregnação de células nervosas pela bilirrubina e caracteriza-se exame anatomopatológico pela coloração amarelada dos núcleos da base, e nesse aspecto é denominada *Kernicterus*. Os primeiros relatos de *Kernicterus* foram feitos em 1995 por Byers em RNs com níveis séricos elevados de BT ocasionados pela doença hemolítica Rh grave¹¹ e posteriormente ele foi descrito em RNPT doentes, com níveis sanguíneos menores de BT, entre 8 a 12 mg/dl^{12,13}. Entretanto, a sua ocorrência em RNT sem hemólise com níveis inferiores a 25 mg/dl é rara^{14,15}.

Com a melhoria da assistência materna e neonatal, a taxa de encefalopatia bilirrubínica tem diminuído nos países de alta renda e sua incidência varia de 0,6 a 2,7 casos para 100.000 nascidos vivos. Nos países de baixa e média renda, no entanto, ela ainda é preocupante e apresenta uma incidência cerca de 100 vezes maior⁶.

Clinicamente, a encefalopatia bilirrubínica é classificada em uma síndrome neurológica aguda e outra crônica. Na forma aguda, as manifestações clínicas iniciais são inespecíficas, confundindo-se com outras condições neonatal. A forma aguda se caracteriza por letargia, recusa alimentar, perda do reflexo de Moro e hipotonia. Em poucos dias, a criança se torna hipertônica, com retroarqueamento importante do pescoço e tronco, choro estridente e agudo e, comumente hipertermia. Se não devidamente tratada, a doença pode evoluir para morte. Após a recuperação, a maioria dos RNS evolui para a forma crônica, caracterizada por espasticidade assimétrica, coreoatetose, hipoacusia, paralisia ocular, disartria e retardo mental¹⁶. Apesar da sua evolução grave e com sequelas neurológicas permanentes, a encefalopatia bilirrubínica é prevenível.

Deste modo, os elementos de prevenção da doença consistem em parte pelo controle dos níveis de bilirrubina, o que inclui o uso da fototerapia no momento oportuno e por tempo adequado e, eventualmente, na falha da fototerapia, a exsanguineotransfusão. Assim, baseado na previsão de hiperbilirrubinemia significativa, realizada pela representação gráfica de nomogramas baseados no valor da bilirrubina e nas horas de vida do RN, é possível a identificação das crianças de risco de hiperbilirrubinemia e a instituição de acompanhamento próximo e de fototerapia¹⁷. Assim, o manejo adequado do RN, com vigilância dos valores e a intervenção precoce podem impedir o aparecimento de níveis elevados e preocupantes da BT e, deste modo, evitar sua manifestação mais grave.

1.3 Icterícia – avaliação, acompanhamento e tratamento

A primeira descrição em documento técnico da icterícia no RN data do final do século XVIII. A observação visual é um recurso valioso, porém, a capacidade de médicos e enfermeiros em estabelecer o diagnóstico de icterícia varia amplamente e a estimativa visual de correlação dos verdadeiros níveis de bilirrubina com a intensidade e extensão da icterícia pode não ser confiável e certamente pode levar a erros¹⁸. A correta inspeção do RN para uma adequada visualização correta da icterícia depende, em grande parte, da experiência do médico ou do enfermeiro em reconhecer a coloração e sua intensidade e extensão, da cor e pigmentação da pele da criança e da luminosidade do

ambiente. A avaliação clínica tende a subestimar o valor da BT em pele mais escura e em ambiente muito claro e a superestimar o nível de BT em locais com pouca luz.

Deste modo e especialmente em RNs com valor de BI ≥ 12 mg/dl, a avaliação clínica não é suficiente para detectar os corretamente os RNs com icterícia mais expressiva. Nesta situação, recomenda-se, então, a dosagem da bilirrubina sérica total (BST).

O exame padrão ouro para dosagem sérica da bilirrubina é a cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC). Entretanto, o uso rotineiro da HPLC é dificultado pelo fato de ser um método complexo, de alto custo e que demanda tempo na execução do teste. Assim, outros métodos de dosagem sérica da bilirrubina foram desenvolvidos, tal como a espectrofotometria direta, e apresentam precisão diagnóstica comparável e com mais facilidade de uso^{19,20}. Como detalharemos a seguir, uma alternativa é utilizar os dispositivos não invasivos para determinação da bilirrubina transcutânea e que fornecem uma estimativa válida de níveis de BST²¹.

Os aparelhos de espectrofotometria direta tem o inconveniente de utilizar volumes de sangue elevados, ao menos 0,5 ml de sangue, e tem um tempo de execução razoável, o que dificulta o manejo de crianças que necessitam de seguimento próximo e coletas seriadas. Deste modo, bilirrubinômetros que utilizam volumes mínimos (capilares heparinizados) e que executam a dosagem em cerca de 5 minutos são úteis nessa situação. No Brasil, o fotômetro analisador de bilirrubina AG® (Oildef® – Ribeirão Preto – Brasil) é desses aparelhos e trata-se de um equipamento de bancada para análise de taxa de bilirrubina em RNs utilizando processo de espectrofotometria. Através da leitura de dois comprimentos de ondas de 455nm e 575nm respectivamente, ele mede a absorvância da bilirrubina em termos quantitativos, fornecendo digitalmente, sua taxa em miligramas por decilitros (mg/dl) do soro ou plasma.

O icterômetro Ingram® é uma peça de plástico transparente sobre a qual são pintadas cinco tiras transversas de tonalidades diferentes de amarelo. O instrumento é pressionado contra o nariz, e a cor amarelada da pele é equiparada à tira apropriada, estabelecendo, assim, um escore de icterícia²².

Contudo, esse icterômetro não consegue corrigir variações decorrentes da pigmentação da pele, tornando-o um dispositivo menos preciso no processo de triagem e já não é mais utilizado na prática clínica.

Como abordado previamente, a identificação correta dos RNs de risco de apresentar para hiperbilirrubinemia significativa ou grave e, por consequência, um risco aumento de encefalopatia bilirrubínica, é essencial no manejo da icterícia neonatal, atualmente realizada com a utilização de nomogramas específicos, baseados em horas de vida. O nomograma de Buthani é o mais difundido, indicado por importantes organizações pediátricas, e presente nas diretrizes da Academia Americana de Pediatria (AAP), da Sociedade Canadense de Pediatria, do NICE - *National Institute for Health and Care Excellence* britânico, pelas recomendações da Sociedade Francesa de Neonatologia, assim como nas recomendações constantes no documento técnico sobre a icterícia neonatal do Departamento de Neonatologia da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP)^{23,24,25}.

A estratificação de risco com base no nomograma de Bhutani permite a avaliação dos níveis de bilirrubina em relação à idade pós-natal em horas. Os RNs são classificados em zonas de risco - alto, intermediário-alto, intermediário-baixo e baixo risco - conforme a possibilidade de atingir valores significativos de bilirrubina. A zona de baixo risco, abaixo do percentil 40, indica um risco muito baixo de hiperbilirrubinemia, exigindo apenas monitoramento clínico padrão. A zona de risco intermediário-baixo, entre os percentis 40 e 75, requer vigilância cuidadosa, especialmente se houver fatores de risco adicionais. Na zona de risco intermediário-alto, com valores entre os percentis 75 e 95), o risco de progressão é elevado, necessitando de avaliações regulares breves e possível intervenção, como fototerapia. Já a zona de alto risco, com valores acima do percentil 95, indica a necessidade de acompanhamento rigoroso para evitar complicações graves. Aproximadamente 40% dos recém-nascidos estão na zona de baixo risco, 25% a 35% estão na zona de risco intermediário-baixo, 8% a 12% estão na zona de risco intermediário-alto e 2% a 4% encontram-se na zona de alto risco, onde o risco de necessitar fototerapia é maior^{23,26,27}.

Em relação ao tratamento da hiperbilirrubinemia neonatal significativa é realizada nos dias atuais com a fototerapia de alta intensidade, quando indicada

em momento oportuno e por tempo correto. Os fatores que afetam a eficácia da fototerapia em reduzir os níveis de BT são a superfície corpórea exposta, o comprimento de onda e a irradiância (intensidade) da fototerapia²⁸. Em casos graves, quando os níveis de bilirrubina excedem os limites críticos e há risco elevado de encefalopatia bilirrubínica, a exsanguineotransfusão é indicada²⁹.

O mecanismo de ação da fototerapia é a conversão da bilirrubina em fotoisômeros mais polares, denominados de lumirrubina, os quais podem ser excretados sem necessidade de conjugação hepática.

1.3 Icterícia – avaliação transcutânea

O dispositivo transcutâneo Minolta Air Shields® foi o primeiro aparelho eletrônico a ser comercializado para determinação da bilirrubina transcutânea. Nesse instrumento e seus sucessores – os modelos JM-102® JM- 103®; e JM-105® - quando se aplica uma pressão com o aparelho sobre a pele, geralmente no esterno ou na frente do RN, esta pressão é transmitida a um fotossensor e uma luz estroboscópica é gerada por um tubo de xenônio. A luz passa através de um filamento de fibra óptica, penetrando a pele branqueada e o tecido subcutâneo. A luz refletida retorna através de um segundo feixe de fibra óptica até o módulo espectrofotométrico, onde a intensidade da cor amarelada, corrigida para a hemoglobina, é medida e apresentada.

No medidor original, esse número era apresentado como unidade arbitrária – o índice de bilirrubina transcutânea (BTc). O modelo mais novo, o JM-105®, exibe um valor de bilirrubina que corresponde estreitamente ao nível de BST analisado. O medidor de icterícia JM-105® utiliza dois comprimentos de onda e um duplo sistema de caminho óptico. O princípio da operação inclui a formação de dois feixes, um dos quais atinge apenas as áreas mais superficiais do tecido subcutâneo, enquanto o outro penetra as camadas mais profundas da pele. As diferenças entre as densidades ópticas são detectadas por fotocélulas azuis e verdes. A medição da bilirrubina acumulada primariamente nos tecidos subcutâneos mais profundos tem a finalidade de diminuir o efeito de outros pigmentos cutâneos, como a melanina e a hemoglobina³⁰. Essa tecnologia tem por objetivo corrigir as variações decorrentes da pigmentação da pele, que antigos icterômetros não podiam discriminar.

Outro dispositivo transcutâneo, o Bilicheck®, emprega múltiplos comprimentos de onda e mede a TcB ao utilizar todo o espectro de luz visível (380 a 760 nm) refletida pela pele. A absorção da hemoglobina, da melanina e o efeito da espessura da derme são isolados matematicamente, enquanto a absorção da luz pela bilirrubina no leito capilar e nos tecidos subcutâneos é isolada por subtração espectral.

Recentemente, um novo bilirrubinômetro, denominado Bilicare® foi desenvolvido pela *Natus Medical Incorporation* (EUA). Ele mede os níveis de BTc na pele da orelha do RN, através de uma presilha, sem compressão. O instrumento também utiliza dois comprimentos de onda (verde e azul) na sua avaliação. No entanto, diferentemente do JM-105®, o qual usa o piscar da lâmpada de xenônio embutida para promover a difusão da luz e para ser absorvida na pele e retorna ao sensor ao final. No Bilicare®, a lâmpada utilizada é de diodo emissor de luz (*light emitting diode* - LED) e a luz transmitida através do tecido é captada com o sensor no lado de recepção^{31,32}.

Devido à facilidade das medições da BTc, podem-se obter medidas repetidas durante a permanência do RN no alojamento conjunto. A representação gráfica de medidas seriadas fornecerá uma boa indicação sobre a ocorrência de elevação dos níveis de BTc, cruzando os percentis, portanto, exigindo acompanhamento mais estreito. Embora a medição da BTc forneça uma boa estimativa dos níveis de BST, os níveis de BTc, como qualquer outra medida laboratorial, não devem ser considerados isoladamente, e tampouco não se devem tomar decisões críticas com base numa única determinação.

O BiliCheck®, o JM-105®, bem como o Bilicare® apresentam um nível aceitável de acurácia diagnóstica, particularmente quando utilizados como triagem para classificar os RNs em uma categoria de risco para acompanhamento, ou como indicação para determinação dos níveis de BST. Em algumas populações, as medições da TcB podem não ser capazes de identificar o nível preciso de bilirrubina com grau aceitável de acurácia³³, como na população de prematuros e em RNs negros. Essa precisão nas medições da BTc pode ser questionada, sobretudo, diante de uma população multiétnica com fatores genéticos contribuindo para risco moderado de hiperbilirrubinemia. Hoje em dia, provavelmente não é aconselhável basear-se por completo nas

medições da BTc como substituto das determinações da BST, mas essas medidas certamente podem ser úteis de diversas maneiras.

Em um estudo feito no Brasil na Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), foi realizada a comparação entre a dosagem transcutânea de bilirrubina pelo Bilichek® e a plasmática, encontrando-se um ponto de corte para utilizá-lo com segurança³⁴. Contudo, o equipamento não está mais disponível no mercado nacional, permanecendo em uso o aparelho JM-105®.

Porém, para este aparelho não se estabeleceu localmente um limite preciso de sua correlação com a BST, limitando o serviço de neonatologia da Unicamp a utilizar ainda o ponto de corte do Bilicheck®. Em uma revisão sistemática na busca na literatura – realizado pelo pesquisador Rafael Oliveira do Nascimento - sobre a acurácia diagnóstica da BTc em RN ≥ 35 semanas de idade gestacional durante a primeira semana de vida, evidenciou-se que o aparelho JM 105® foi analisado em apenas um artigo, enquanto o aparelho Bilicare® foi analisado em dois artigos.

Deste modo, o objetivo do presente trabalho é comparar as dosagens transcutâneas com o uso do JM-105® - atualmente em uso na unidade neonatal do CAISM - Unicamp – e o novo aparelho Bilicare®, disponível no Brasil, em experimentação neste serviço neonatal, com as dosagens plasmáticas de bilirrubina pelo fotômetro analisador de bilirrubina AG® e estabelecer limites de corte apropriados, propiciando uma melhor estratégia de identificação de RNS de risco de hiperbilirrubinemia significativa e um seguimento adequados. Além disso, como dito anteriormente, são poucos os estudos comparativos no mundo para esses aparelhos e, ainda, vale ressaltar a característica multiétnica de nossa população, o que poderia levar ao questionamento da validação desses padrões de comparação para o nosso cenário.

2- OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Comparar as dosagens de bilirrubina transcutânea pelos aparelhos JM-105® e Bilicare® em recém-nascidos com idade gestacional ≥ 35 semanas com as dosagens plasmáticas de bilirrubina total e estabelecer limites de confiabilidade dos dois aparelhos de dosagem transcutânea.

2.2 Objetivos específicos

- I. Determinar o índice de correlação do nível sérico de bilirrubina com o aparelho JM-105® em RN com 35 semanas ou mais de idade gestacional com a dosagem plasmática de bilirrubina total.
- II. Determinar o índice de correlação do nível sérico de bilirrubina com o aparelho Bilicare® em RN com 35 semanas ou mais de idade gestacional com a dosagem plasmática de bilirrubina total.
- III. Avaliar a acurácia diagnóstica e os limites de corte de confiabilidade da dosagem transcutânea pelos aparelhos JM-105® e Bilicare®.

3- PARTICIPANTES E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Estudo de validação diagnóstica.

3.2 Tamanho amostral

Para o cálculo do tamanho amostral para estimativa de sensibilidade populacional do bilirrubinômetro transcutâneo JM-105® e Bilicare® utilizou-se a fórmula de estimativa de proporção de um estudo descritivo com variável qualitativa categórica, fixando o nível de significância alfa ou erro do tipo I em 5% ($\alpha=0.05$) (ou intervalo de confiança de 95%) e o erro amostral em 5% ($d=0.05$). O resultado obtido de acordo com a estimativa da taxa de sensibilidade de dosagem transcutânea publicada por Leite *et al.* (2007) de 88,2%, mostrou um tamanho amostral de $n=160$ amostras pareadas.

3.3 Seleção de participantes

Critérios de inclusão

Foram incluídas 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 nas primeiras horas de vida, bem como aqueles que, após a alta, foram acompanhadas ambulatorialmente no programa de seguimento de crianças com risco de hiperbilirrubinemia, denominado Programa de Alta com Retorno Rápido Agendado – PARRA – desenvolvido no próprio hospital.

O ambulatório denominado Programa de Alta com Retorno Rápido Agendado – PARRA - funciona diariamente no período da tarde no prédio da maternidade do CAISM-Unicamp. Todos os RNs do alojamento conjunto são avaliados para a detecção de icterícia clinicamente e com auxílio do bilirrubinômetro transcutâneo JM105® e, caso o valor exceda 14,0 mg/dl, realiza-se a determinação do valor plasmático, considerando-se sempre o valor mais elevado. Os valores da bilirrubina total são plotados na curva de referência de Bhutani e o acompanhamento após a alta é proposto para todos os RN segundo os percentis de risco:

- RN com valores de bilirrubina total acima do percentil 95 (zona de risco alto): retorno em 24 horas ou permaneceram internados para novo controle em 24 horas.

- RN com valores de bilirrubina total entre os percentis 76-95 (zona de risco intermediário alto): retorno em 48 horas

- RN com valores de bilirrubina total 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 bilirrubina total, com retornos agendados entre 24 a 72 horas, conforme os níveis de bilirrubinemia e percentis de risco. 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.

Critérios de exclusão

Foram considerados critérios de exclusão:

Crianças submetidas à fototerapia durante a internação e a não autorização dos pais em participar da pesquisa.

3.4 Variáveis e conceitos

Foram avaliadas as variáveis descritivas maternas e neonatais descritas a seguir.

3.4.1 Variáveis maternas

1- Idade: idade em anos completos de vida referida pela paciente no momento do parto. Foi avaliada como variável contínua e posteriormente categorizada em ≤ 18 anos.

2- Paridade: número de gestações apresentadas, exceto a atual. Foi avaliada como variável contínua.

3- Cor: conforme a paciente se autodeclarar: branca, preta, parda, oriental ou indígena. Para algumas comparações, as categorias preta e parda foram agrupadas.

4- Tipo de parto: forma como foi finalizado o parto, considerando-se a via. Foram admitidas duas categorias: vaginal e cesárea.

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

3.4.2 Variáveis neonatais

1- Peso ao nascer: considerado o primeiro peso de um recém-nascido vivo obtido logo após o nascimento. Foi avaliada como variável contínua e expressa em gramas.

2- Idade gestacional: avaliada como o número de semanas de gestação, medida, preferencialmente, pela data da última menstruação (se ciclo regular), pela ecografia precoce (realizada até 12-14 semanas de gestação) e pelo método de Capurro se não havia informação dos outros indicadores. Foi avaliada em semanas completas como variável contínua.

3- Estado nutricional ao nascimento: relação do peso ao nascer com a idade gestacional, avaliada pela curva de crescimento Intergrowth¹². Foram admitidas três categorias: adequado para idade gestacional (AIG), pequeno para idade gestacional (AIG) e grande para idade gestacional (GIG).

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

5-Sexo: foi definido por masculino e feminino.

6- Idade pós-natal: correspondeu a idade em horas, calculada a partir do nascimento até o momento da avaliação pelo bilirrubinômetro transcutâneo.

7- Icterícia clínica: foi definida pela presença de cor amarelada da pele à inspeção do recém-nascido e caracterizada como sim e não.

3.5 Testes e exames

Todos os recém-nascidos com 35 semanas ou mais de idade gestacional internados na enfermaria de Alojamento Conjunto, foram avaliados próximos ao momento da alta hospitalar, por indicação clínica de icterícia clínica ou não, bem como os que foram acompanhados ambulatorialmente após a alta, com a dosagem transcutânea de bilirrubina pelos aparelhos JM-105® (Equipamento medidor de icterícia, Dräger Medical Systems, Inc., USA) e Bilicare® (Equipamento medidor de icterícia, Gerium Medical LTD., Israel), e pela dosagem sérica de bilirrubina total pelo bilirrubinômetro AG® (bilirrubinômetro, Olidef CZ Ind e Com de aparelhos hospitalares LTDA, Brasil). Os aparelhos transcutâneos JM- 105® e Bilicare® são registrados na ANVISA, sob o número 10407379016 e 80701360003, respectivamente. O bilirrubinômetro AG® é registrado na ANVISA sob o número 10227180034.

A medição pelo aparelho de medida transcutânea de bilirrubina, JM-105® - que já se encontra em uso na Unidade - é feita com uma leve compressão do aparelho perpendicularmente à frente do recém-nascido, sendo realizadas três medidas, tendo como resultado a média dessas. O aparelho é calibrado diariamente pela manhã, segundo as recomendações do fabricante.

A medição pelo aparelho de medida transcutânea de bilirrubina, Bilicare®, foi realizada conforme orientações do fabricante, encaixando-se o dispositivo na orelha, sem necessidade de compressão. Foram realizadas três medidas, tendo como resultado a média dessas. O aparelho é calibrado diariamente pela manhã.

Não houve avaliação da bilirrubinemia transcutânea na área esternal.

A realização da dosagem sérica de bilirrubina feita pelo bilirrubinômetro AG® (Olidef®), o qual também já se encontra em uso na Unidade, é feita por meio da coleta de três capilares heparinizados de amostra de sangue arterializado do calcanhar previamente aquecido. Esses capilares são protegidos da luz ambiente, envolvidos em folha de alumínio e, após centrifugação, submetidos à avaliação espectrofotométrica direta da BT. Ambos os processos são realizados no bilirrubinômetro AG®, segundo as orientações do fabricante.

A realização dos testes e a calibração com os padrões testes foram realizados no Laboratório de Patologia Clínica Especializada no CAISM.

O tempo decorrido entre a coleta sanguínea para a dosagem sérica e as medidas transcutâneas não excedeu 30 minutos. Os valores de bilirrubina tanto transcutâneo e sérico foram expressos em mg/dl e corresponderam à média das três medidas realizadas.

A coleta da bilirrubina sérica dos recém-nascidos incluídos foi realizada no momento da coleta de sangue da triagem neonatal (“teste do pezinho”), ou por alguma indicação clínica, especificamente, icterícia precoce, aumento da intensidade e/ou extensão da icterícia em relação ao dia anterior, ou valor elevado de bilirrubina total na avaliação transcutânea. As amostras foram obtidas por punção de calcanhar por lanceta e aquecimento do local por fricção, ou eventualmente por punção venosa, quando havia indicação de coleta de outros exames laboratoriais, sempre precedidas por administração oral de solução de sacarose a 25%. As amostras obtidas das crianças em seguimento ambulatorial foram obtidas apenas naquelas que apresentavam indicação clínica de coleta de bilirrubina sérica total. À época da coleta das amostras, o limite de corte utilizado para obtenção de bilirrubina total sérica era de 14 mg/dl, obtida por estudo prévio local, mas com análise realizada por outro aparelho transcutâneo (Bilicheck®). Não foi coletada amostra sanguínea exclusivamente para a realização do estudo.

A coleta sanguínea de bilirrubina foi realizada pelos enfermeiros e técnicos de enfermagem do Alojamento Conjunto e do ambulatório no PARRA.

As medidas transcutâneas de bilirrubina feitas com os dispositivos JM-105® e Bilicare® foram realizadas pelo pesquisador e auxiliar de pesquisa.

3.6 Instrumentos para coleta de dados

No anexo 1 encontra-se a ficha de coleta de dados na qual foram anotados os valores de bilirrubina transcutânea e sérica e as variáveis clínicas analisadas, data e horário de nascimento; idade gestacional ao nascimento; idade pós-natal à avaliação dos bilirrubinômetros; classificação do recém-nascido em FIG, AIG ou GIG; sexo; cor, da mãe; nome da mãe; registro hospitalar da mãe e do recém-nascido.

3.7 Coleta de dados

Os dados foram coletados pelo pesquisador nos prontuários médicos arquivados no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do CAISM-Unicamp.

3.8 Acompanhamento dos participantes

Não se aplica.

3.9 Critérios para descontinuação

Retirada da autorização dos pais após a inclusão no estudo.

4. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS

Os dados contidos na ficha elaborada foram revisados e digitados posteriormente em programa de Excel.

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 quartis, de acordo com a distribuição de normalidade dos valores.

Para cada aparelho transcutâneo, foi calculado o coeficiente de correlação de Pearson (r) e o coeficiente de determinação (r^2). Para a avaliação da concordância, foi confeccionado o gráfico de Bland-Altman, com obtenção da diferença de valores entre os aparelhos, comparados com o valor da bilirrubina total determinada pelo bilirrubinômetro, e expressos por média e desvio padrão e coeficiente de correlação intraclassa (ICC) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

Para avaliar a acurácia diagnóstica de cada aparelho transcutâneo foram construídas curvas *receiver operating characteristic* (ROC) seriadas, e as dosagens plasmáticas de bilirrubina pelo bilirrubinômetros AG® serviram como padrão de referência, buscando-se um ponto de corte confiável nas dosagens de bilirrubina transcutânea com o uso dos aparelhos JM-105® e o aparelho Bilicare®. Desse modo, foram obtidos os valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos, acurácia e área sob a curva (AUC) para cada aparelho.

A análise estatística dos dados foi efetuada no programa computacional *The SAS System for Windows (Statistical Analysis System) - SAS Institute Inc, 2002-2008, Cary, NC, USA.*

O nível de significância aceito foi de $p < 0,05$.

5.RESULTADOS

Foram avaliadas 200 amostras pareadas em 189 recém-nascidos em amostras consecutivas. Em nove recém-nascidos houve duas coletas e em um houve coleta de três amostras, motivadas por indicação clínica. Não houve nenhuma recusa materna em participar da pesquisa. Em relação às mães, a mediana de idade foi de 278 (23-34) anos, e mediana de número de gestações de 2 (1 -3) e mais da metade (55,5%) tiveram parto vaginal. Os recém-nascidos apresentaram uma mediana de idade gestacional e de peso ao nascer de 38 (37 -39) semanas e 3165 (2812 -3432) gramas, respectivamente, com leve predominância para o sexo masculino (55%) e a maioria (80%) eram adequados para idade gestacional. Da amostra total de recém-nascidos, 37 (18,5%) eram prematuros (tabela 1).

No momento da coleta, 185 (92,5%) recém-nascidos possuíam icterícia clínica e a média de horas de vida da coleta foi $66,4 \pm 32$ horas.

Tabela 1: Análise descritiva da população segundo as variáveis maternas e neonatais.

	Frequência absoluta	Percentual (%)
VARIÁVEIS MATERNAS		
Idade (anos)		
< 20	21	10,5
20-29	98	49
30-39	74	37
>= 40	7	3,5
Cor		
Branca	131	65,5
Parda	56	28
Preta	13	6,5
Diabetes mellitus	50	25
Parto cesárea	91	45,5

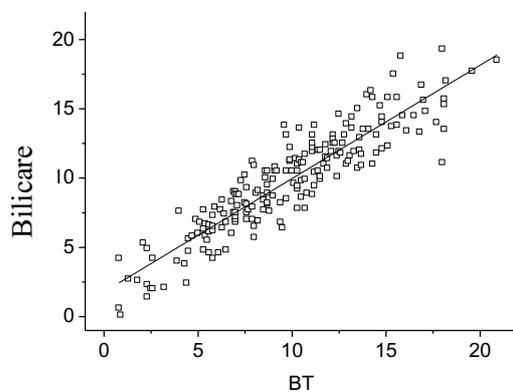
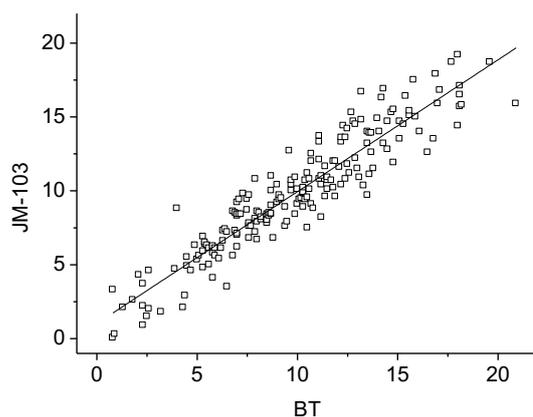
VARIÁVEIS NEONATAIS

Idade gestacional (semanas)

35	12	6
36	25	12,5
37	26	13
38	42	21
39	57	28,5
40	23	11,5
41	15	7,5
Sexo masculino	110	55
Estado Nutricional		
Adequado	160	80
Grande	23	11,5
Pequeno	17	8,5
Icterícia	185	92,5

Em relação aos valores de dosagem de bilirrubina total avaliada pelos dois aparelhos transcutâneos e pelo bilirrubinômetro, observou-se que a média dos três valores de bilirrubina total obtidos no JM®, no Bilicare® e no bilirrubinômetro foram semelhantes: 9,82, 9,86 e 9,86 mg/dl, respectivamente. Valores de bilirrubina total variaram de 0,8 a 20,9 mg/dl e valores ≥ 15 mg/dl constituíram 11,5% da amostra (23).

Como visto pelos gráficos 1 e 2, houve correlação significativa positiva entre o aparelho JM e a bilirrubina transcutânea, com coeficiente de relação de Pearson de $r=0.93$ ($p<0.0001$). Assim como também houve correlação significativa positiva da bilirrubina total com o aparelho Bilicare, $r=0.91$. ($p<0.0001$). Em ambos, o coeficiente de determinação dos modelos entre a bilirrubina total sérica e a determinada pelo JM-105 e pelo BiliCare foram de 0,87 e 0,82, respectivamente.



Gráficos 1 e 2: Análise de correlação entre os níveis de bilirrubina transcutânea

Ao analisar-se a concordância entre os métodos, verificado pelo método de Bland-Altman, verificou-se que houve concordância significativa entre os métodos pelos dois aparelhos, conforme verificado no gráfico 3. Para o JM105®, a média de diferença de dosagens comparado com a dosagem do bilirrubinômetro foi $0,04 \pm 1,51$ (IC 95% de -2,91 a +2,99 mg/dl), com coeficiente de correlação intraclassa ICC=0.93 (IC 95% 0.91 - 0.95); $P < 0.001$.

Para o BiliCare®, a média de diferença de dosagens comparado com a dosagem do bilirrubinômetro foi $0,008 \pm 1,72$ (IC 95% de -3,37 a 3,38), com coeficiente de correlação intraclassa ICC=0.90 (IC 95% de 0,88 a 0,93); $P < 0.001$.

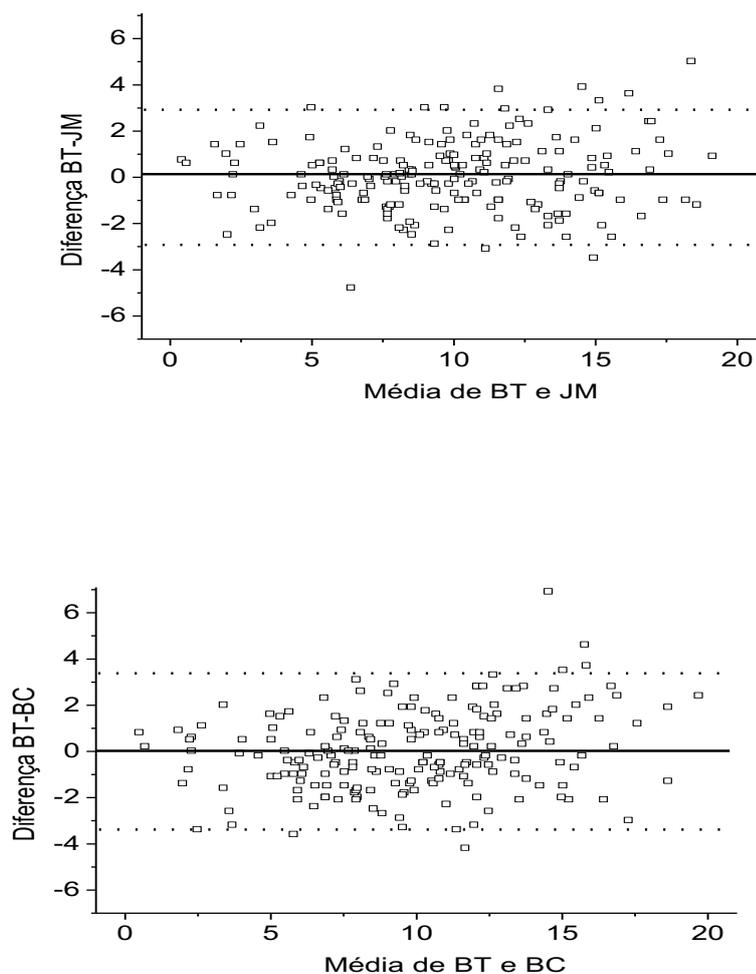
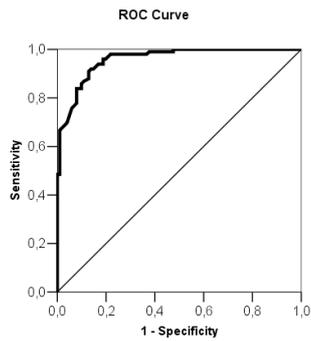


Gráfico 3: Análise de concordância e coeficiente de correlação intraclassa (ICC) entre os níveis de bilirrubina transcutânea e sérica para os dois aparelhos (JM-105® -JM e BiliCare® - BC) determinados pelo método de Bland-Altman.

Para avaliação da acurácia dos dois aparelhos transcutâneos, foram analisados os pontos de corte de cada aparelho para se verificar qual o melhor limites de corte para se indicar a dosagem sérica de bilirrubina. Para tal realizou-se análises da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic curve*) com valores de BT pelo bilirrubinômetro fixadas nos níveis de 10, 11, 12, 13, 14 e 15 mg/dl, conforme pode ser visto nas figuras 1 e 2, a seguir,



Bilirrubina sérica em 10

Área sob a curva: 0.959 (EP: 0.012); **P<0.001**

IC95%: (0.936; 0.982)

Ponto de Corte: **JM ≥ 9.48**

JM BT10

Frequency,

Percent ,

Row Pct ,

Col Pct ,<10 ,>=10 , Total

-----+-----+-----+

<9.48 , 87 , 8 , 95

, 43.50 , 4.00 , 47.50

, **91.58** , 8.42 ,

, **86.14** , 8.08 ,

-----+-----+-----+

>=9.48 , 14 , 91 , 105

, 7.00 , 45.50 , 52.50

, 13.33 , **86.67** ,

, 13.86 , **91.92** ,

-----+-----+-----+

Total 101 99 200

50.50 49.50 100.00

SENSIBILIDADE (IC95%): 91.92% (84.24; 96.19)

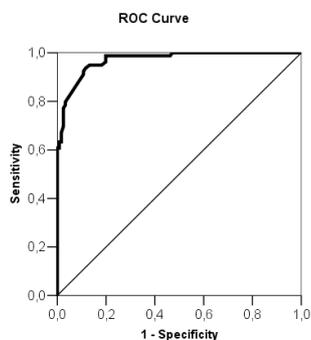
ESPECIFICIDADE (IC95%): 86.14% (77.50; 91.94)

VALOR PREDITIVO POSITIVO (IC95%): 86.67% (78.31; 92.26)

VALOR PREDITIVO NEGATIVO (IC95%): 91.58% (83.61; 96.03)

ACURÁCIA (IC95%): 89.00% (83.62; 92.83)

TESTE QUI-QUADRADO: X2=122.15; GL=1; **P<0.001**



Bilirrubina sérica em 11

Área sob a curva: 0.970 (EP: 0.010); **P<0.001**

IC95%: (0.951; 0.990)

Ponto de Corte: **JM ≥ 10.15**

JM BT11

Frequency,

Percent ,

Row Pct ,

Col Pct ,<11 ,>=11 , Total

-----+-----+-----+

<10.15 , 107 , 5 , 112

, 53.50 , 2.50 , 56.00

, **95.54** , 4.46 ,

, **88.43** , 6.33 ,

-----+-----+-----+

>=10.15 , 14 , 74 , 88

, 7.00 , 37.00 , 44.00

, 15.91 , **84.09** ,

, 11.57 , **93.67** ,

-----+-----+-----+

Total 121 79 200

60.50 39.50 100.00

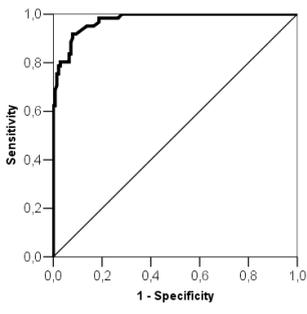
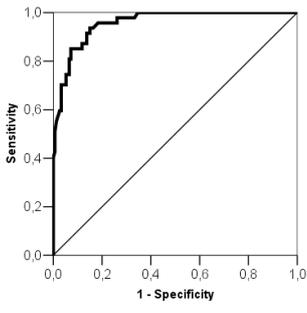
SENSIBILIDADE (IC95%): 93.67% (85.21; 97.65)

ESPECIFICIDADE (IC95%): 88.43% (81.03; 93.30)

VALOR PREDITIVO POSITIVO (IC95%): 84.09% (74.40; 90.72)

VALOR PREDITIVO NEGATIVO (IC95%): 95.54% (89.38; 98.34)

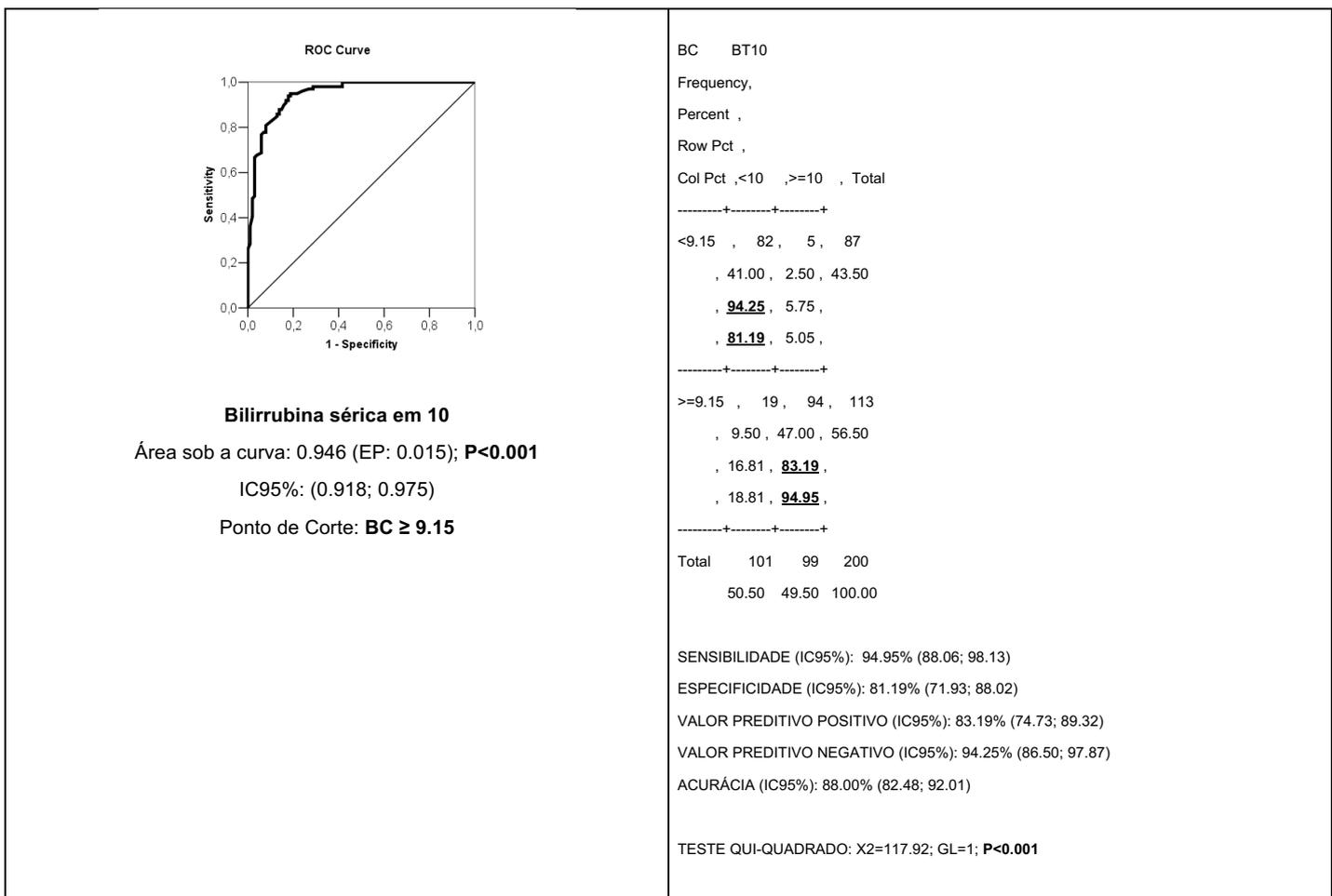
ACURÁCIA (IC95%): 90.50% (85.35; 94.03)

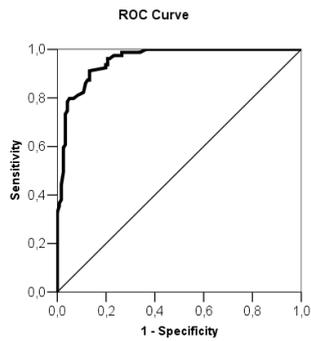
	TESTE QUI-QUADRADO: X2=130.75; GL=1; P<0.001
<p style="text-align: center;">ROC Curve</p>  <p style="text-align: center;">Bilirrubina sérica em 12</p> <p>Área sob a curva: 0.975 (EP: 0.009); P<0.001</p> <p>IC95%: (0.958; 0.992)</p> <p>Ponto de Corte: JM ≥ 11.05</p>	<p>JM BT12</p> <p>Frequency, Percent , Row Pct , Col Pct ,<12 , ≥12 , Total</p> <pre> -----+-----+-----+ <11.05 , 128 , 5 , 133 , 64.00 , 2.50 , 66.50 , 96.24 , 3.76 , , 92.09 , 8.20 , -----+-----+-----+ ≥11.05 , 11 , 56 , 67 , 5.50 , 28.00 , 33.50 , 16.42 , 83.58 , , 7.91 , 91.80 , -----+-----+-----+ Total 139 61 200 69.50 30.50 100.00 </pre> <p>SENSIBILIDADE (IC95%): 91.80% (81.17; 96.94)</p> <p>ESPECIFICIDADE (IC95%): 92.09% (85.95; 95.79)</p> <p>VALOR PREDITIVO POSITIVO (IC95%): 83.58% (72.10; 91.13)</p> <p>VALOR PREDITIVO NEGATIVO (IC95%): 96.24% (91.00; 98.61)</p> <p>ACURÁCIA (IC95%): 92.00% (87.11; 95.21)</p> <p>TESTE QUI-QUADRADO: X2=133.93; GL=1; P<0.001</p>
<p style="text-align: center;">ROC Curve</p>  <p style="text-align: center;">Bilirrubina sérica em 13</p> <p>Área sob a curva: 0.957 (EP: 0.013); P<0.001</p> <p>IC95%: (0.931; 0.983)</p> <p>Ponto de Corte: JM ≥ 11.05</p>	<p>JM BT13</p> <p>Frequency, Percent , Row Pct , Col Pct ,<13 , ≥13 , Total</p> <pre> -----+-----+-----+ <11.05 , 130 , 3 , 133 , 65.00 , 1.50 , 66.50 , 97.74 , 2.26 , , 84.97 , 6.38 , -----+-----+-----+ ≥11.05 , 23 , 44 , 67 , 11.50 , 22.00 , 33.50 , 34.33 , 65.67 , , 15.03 , 93.62 , -----+-----+-----+ Total 153 47 200 76.50 23.50 100.00 </pre> <p>SENSIBILIDADE (IC95%): 93.62% (81.44; 98.34)</p> <p>ESPECIFICIDADE (IC95%): 84.97% (78.09; 90.04)</p> <p>VALOR PREDITIVO POSITIVO (IC95%): 65.67% (52.97; 76.56)</p> <p>VALOR PREDITIVO NEGATIVO (IC95%): 97.74% (93.05; 99.42)</p>

	<p>ACURÁCIA (IC95%): 87.00% (81.35; 91.18)</p> <p>TESTE QUI-QUADRADO: X2=99.67; GL=1; P<0.001</p>
<div data-bbox="331 360 638 698" data-label="Figure"> </div> <p>Bilirrubina sérica em 14</p> <p>Área sob a curva: 0.974 (EP: 0.010); P<0.001</p> <p>IC95%: (0.955; 0.992)</p> <p>Ponto de Corte: JM ≥ 12.55</p>	<p>JM BT14</p> <p>Frequency,</p> <p>Percent ,</p> <p>Row Pct ,</p> <p>Col Pct ,<14 ,>=14 , Total</p> <p>-----+-----+</p> <p><12.55 , 148 , 1 , 149</p> <p>, 74.00 , 0.50 , 74.50</p> <p>, 99.33 , 0.67 ,</p> <p>, 89.16 , 2.94 ,</p> <p>-----+-----+</p> <p>>=12.55 , 18 , 33 , 51</p> <p>, 9.00 , 16.50 , 25.50</p> <p>, 35.29 , 64.71 ,</p> <p>, 10.84 , 97.06 ,</p> <p>-----+-----+</p> <p>Total 166 34 200</p> <p>83.00 17.00 100.00</p> <p>SENSIBILIDADE (IC95%): 97.06% (82.95; 99.85)</p> <p>ESPECIFICIDADE (IC95%): 89.16% (83.16; 93.27)</p> <p>VALOR PREDITIVO POSITIVO (IC95%): 64.71% (50.00; 77.20)</p> <p>VALOR PREDITIVO NEGATIVO (IC95%): 99.33% (95.76; 99.96)</p> <p>ACURÁCIA (IC95%): 90.50% (85.35; 94.03)</p> <p>TESTE QUI-QUADRADO: X2=110.42; GL=1; P<0.001</p>
<div data-bbox="331 1323 638 1662" data-label="Figure"> </div> <p>Bilirrubina sérica em 15</p> <p>Área sob a curva: 0.962 (EP: 0.013); P<0.001</p> <p>IC95%: (0.937; 0.987)</p> <p>Ponto de Corte: JM ≥ 12.55</p>	<p>JM BT15</p> <p>Frequency,</p> <p>Percent ,</p> <p>Row Pct ,</p> <p>Col Pct ,<15 ,>=15 , Total</p> <p>-----+-----+</p> <p><12.55 , 149 , 0 , 149</p> <p>, 74.50 , 0.00 , 74.50</p> <p>, 100.00 , 0.00 ,</p> <p>, 84.18 , 0.00 ,</p> <p>-----+-----+</p> <p>>=12.55 , 28 , 23 , 51</p> <p>, 14.00 , 11.50 , 25.50</p> <p>, 54.90 , 45.10 ,</p> <p>, 15.82 , 100.00 ,</p> <p>-----+-----+</p> <p>Total 177 23 200</p> <p>88.50 11.50 100.00</p> <p>SENSIBILIDADE (IC95%): 100.00% (82.19; 100.00)</p> <p>ESPECIFICIDADE (IC95%): 84.18% (77.77; 89.06)</p>

	VALOR PREDITIVO POSITIVO (IC95%): 45.10% (31.38; 59.55) VALOR PREDITIVO NEGATIVO (IC95%): 100.00% (96.87; 100.00) ACURÁCIA (IC95%): 86.00% (80.23; 90.34) TESTE QUI-QUADRADO: X ² =75.93; GL=1; P<0.001
--	---

Figura 1. Resultados da análise da curva ROC para bilirrubina transcutânea pelo JM105®.





Bilirrubina sérica em 11

Área sob a curva: 0.954 (EP: 0.013); **P<0.001**

IC95%: (0.929; 0.980)

Ponto de Corte: **BC ≥ 10.60**

BC BT11

Frequency,

Percent ,

Row Pct ,

Col Pct ,<11 ,>=11 , Total

<10.60	105	7	112
	52.50	3.50	56.00
	<u>93.75</u>	6.25	
	<u>86.78</u>	8.86	

>=10.60	16	72	88
	8.00	36.00	44.00
	18.18	<u>81.82</u>	
	13.22	<u>91.14</u>	

Total	121	79	200
	60.50	39.50	100.00

SENSIBILIDADE (IC95%): 91.14% (82.04; 96.06)

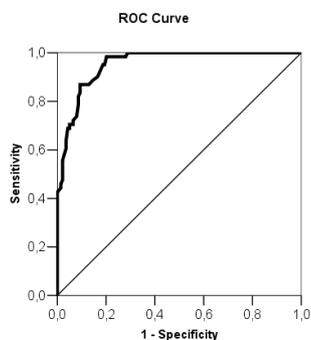
ESPECIFICIDADE (IC95%): 86.78% (79.12; 92.02)

VALOR PREDITIVO POSITIVO (IC95%): 81.82% (71.85; 88.94)

VALOR PREDITIVO NEGATIVO (IC95%): 93.75% (87.09; 97.23)

ACURÁCIA (IC95%): 88.50% (83.05; 92.42)

TESTE QUI-QUADRADO: X2=117.76; GL=1; **P<0.001**



Bilirrubina sérica em 12

Área sob a curva: 0.954 (EP: 0.013); **P<0.001**

IC95%: (0.929; 0.979)

Ponto de Corte: **BC ≥ 10.60**

BC BT12

Frequency,

Percent ,

Row Pct ,

Col Pct ,<12 ,>=12 , Total

<10.60	111	1	112
	55.50	0.50	56.00
	<u>99.11</u>	0.89	
	<u>79.86</u>	1.64	

>=10.60	28	60	88
	14.00	30.00	44.00
	31.82	<u>68.18</u>	
	20.14	<u>98.36</u>	

Total	139	61	200
	69.50	30.50	100.00

SENSIBILIDADE (IC95%): 98.36% (90.02; 99.91)

ESPECIFICIDADE (IC95%): 79.86% (72.03; 85.99)

VALOR PREDITIVO POSITIVO (IC95%): 68.18% (57.28; 77.48)

VALOR PREDITIVO NEGATIVO (IC95%): 99.11% (94.40; 99.95)

ACURÁCIA (IC95%): 85.50% (79.67; 89.92)

	TESTE QUI-QUADRADO: X2=105.26; GL=1; P<0.001																																																				
<div data-bbox="331 293 639 629" data-label="Figure"> </div> <p data-bbox="355 685 600 707">Bilirrubina sérica em 13</p> <p data-bbox="261 723 695 748">Área sob a curva: 0.942 (EP: 0.016); P<0.001</p> <p data-bbox="373 763 584 788">IC95%: (0.911; 0.972)</p> <p data-bbox="346 804 611 828">Ponto de Corte: BC ≥ 10.60</p>	<p data-bbox="842 293 943 315">BC BT13</p> <p data-bbox="842 331 927 353">Frequency,</p> <p data-bbox="842 369 911 392">Percent ,</p> <p data-bbox="842 407 911 430">Row Pct ,</p> <p data-bbox="842 445 1066 468">Col Pct ,<13 ,>=13 , Total</p> <table border="1" data-bbox="842 472 1066 898"> <tr> <td colspan="4">-----+-----+-----+</td> </tr> <tr> <td><10.60</td> <td>, 112,</td> <td>0,</td> <td>112</td> </tr> <tr> <td></td> <td>, 56.00,</td> <td>0.00,</td> <td>56.00</td> </tr> <tr> <td></td> <td>, 100.00,</td> <td>0.00,</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>, 73.20,</td> <td>0.00,</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">-----+-----+-----+</td> </tr> <tr> <td>>=10.60</td> <td>, 41,</td> <td>47,</td> <td>88</td> </tr> <tr> <td></td> <td>, 20.50,</td> <td>23.50,</td> <td>44.00</td> </tr> <tr> <td></td> <td>, 46.59,</td> <td>53.41,</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>, 26.80,</td> <td>100.00,</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">-----+-----+-----+</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>153</td> <td>47</td> <td>200</td> </tr> <tr> <td></td> <td>76.50</td> <td>23.50</td> <td>100.00</td> </tr> </table> <p data-bbox="842 947 1214 969">SENSIBILIDADE (IC95%): 100.00% (90.59; 100.00)</p> <p data-bbox="842 981 1209 1003">ESPECIFICIDADE (IC95%): 73.20% (65.33; 79.88)</p> <p data-bbox="842 1014 1302 1037">VALOR PREDITIVO POSITIVO (IC95%): 53.41% (42.51; 64.01)</p> <p data-bbox="842 1048 1326 1070">VALOR PREDITIVO NEGATIVO (IC95%): 100.00% (95.87; 100.00)</p> <p data-bbox="842 1081 1158 1104">ACURÁCIA (IC95%): 79.50% (73.10; 84.73)</p> <p data-bbox="842 1153 1222 1176">TESTE QUI-QUADRADO: X2=78.19; GL=1; P<0.001</p>	-----+-----+-----+				<10.60	, 112,	0,	112		, 56.00,	0.00,	56.00		, 100.00 ,	0.00,			, 73.20 ,	0.00,		-----+-----+-----+				>=10.60	, 41,	47,	88		, 20.50,	23.50,	44.00		, 46.59,	53.41 ,			, 26.80,	100.00 ,		-----+-----+-----+				Total	153	47	200		76.50	23.50	100.00
-----+-----+-----+																																																					
<10.60	, 112,	0,	112																																																		
	, 56.00,	0.00,	56.00																																																		
	, 100.00 ,	0.00,																																																			
	, 73.20 ,	0.00,																																																			
-----+-----+-----+																																																					
>=10.60	, 41,	47,	88																																																		
	, 20.50,	23.50,	44.00																																																		
	, 46.59,	53.41 ,																																																			
	, 26.80,	100.00 ,																																																			
-----+-----+-----+																																																					
Total	153	47	200																																																		
	76.50	23.50	100.00																																																		
<div data-bbox="331 1256 639 1592" data-label="Figure"> </div> <p data-bbox="355 1648 600 1671">Bilirrubina sérica em 14</p> <p data-bbox="261 1686 695 1711">Área sob a curva: 0.959 (EP: 0.014); P<0.001</p> <p data-bbox="373 1727 584 1751">IC95%: (0.931; 0.987)</p> <p data-bbox="346 1767 611 1792">Ponto de Corte: BC ≥ 12.05</p>	<p data-bbox="842 1256 943 1279">BC BT14</p> <p data-bbox="842 1294 927 1317">Frequency,</p> <p data-bbox="842 1332 911 1355">Percent ,</p> <p data-bbox="842 1370 911 1393">Row Pct ,</p> <p data-bbox="842 1408 1066 1431">Col Pct ,<14 ,>=14 , Total</p> <table border="1" data-bbox="842 1435 1066 1861"> <tr> <td colspan="4">-----+-----+-----+</td> </tr> <tr> <td><12.05</td> <td>, 144,</td> <td>3,</td> <td>147</td> </tr> <tr> <td></td> <td>, 72.00,</td> <td>1.50,</td> <td>73.50</td> </tr> <tr> <td></td> <td>, 97.96,</td> <td>2.04,</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>, 86.75,</td> <td>8.82,</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">-----+-----+-----+</td> </tr> <tr> <td>>=12.05</td> <td>, 22,</td> <td>31,</td> <td>53</td> </tr> <tr> <td></td> <td>, 11.00,</td> <td>15.50,</td> <td>26.50</td> </tr> <tr> <td></td> <td>, 41.51,</td> <td>58.49,</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>, 13.25,</td> <td>91.18,</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">-----+-----+-----+</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>166</td> <td>34</td> <td>200</td> </tr> <tr> <td></td> <td>83.00</td> <td>17.00</td> <td>100.00</td> </tr> </table> <p data-bbox="842 1910 1203 1933">SENSIBILIDADE (IC95%): 91.18% (75.19; 97.69)</p> <p data-bbox="842 1944 1211 1966">ESPECIFICIDADE (IC95%): 86.75% (80.41; 91.33)</p> <p data-bbox="842 1977 1302 2000">VALOR PREDITIVO POSITIVO (IC95%): 58.49% (44.18; 71.58)</p> <p data-bbox="842 2011 1310 2033">VALOR PREDITIVO NEGATIVO (IC95%): 97.96% (93.69; 99.47)</p>	-----+-----+-----+				<12.05	, 144,	3,	147		, 72.00,	1.50,	73.50		, 97.96 ,	2.04,			, 86.75 ,	8.82,		-----+-----+-----+				>=12.05	, 22,	31,	53		, 11.00,	15.50,	26.50		, 41.51,	58.49 ,			, 13.25,	91.18 ,		-----+-----+-----+				Total	166	34	200		83.00	17.00	100.00
-----+-----+-----+																																																					
<12.05	, 144,	3,	147																																																		
	, 72.00,	1.50,	73.50																																																		
	, 97.96 ,	2.04,																																																			
	, 86.75 ,	8.82,																																																			
-----+-----+-----+																																																					
>=12.05	, 22,	31,	53																																																		
	, 11.00,	15.50,	26.50																																																		
	, 41.51,	58.49 ,																																																			
	, 13.25,	91.18 ,																																																			
-----+-----+-----+																																																					
Total	166	34	200																																																		
	83.00	17.00	100.00																																																		

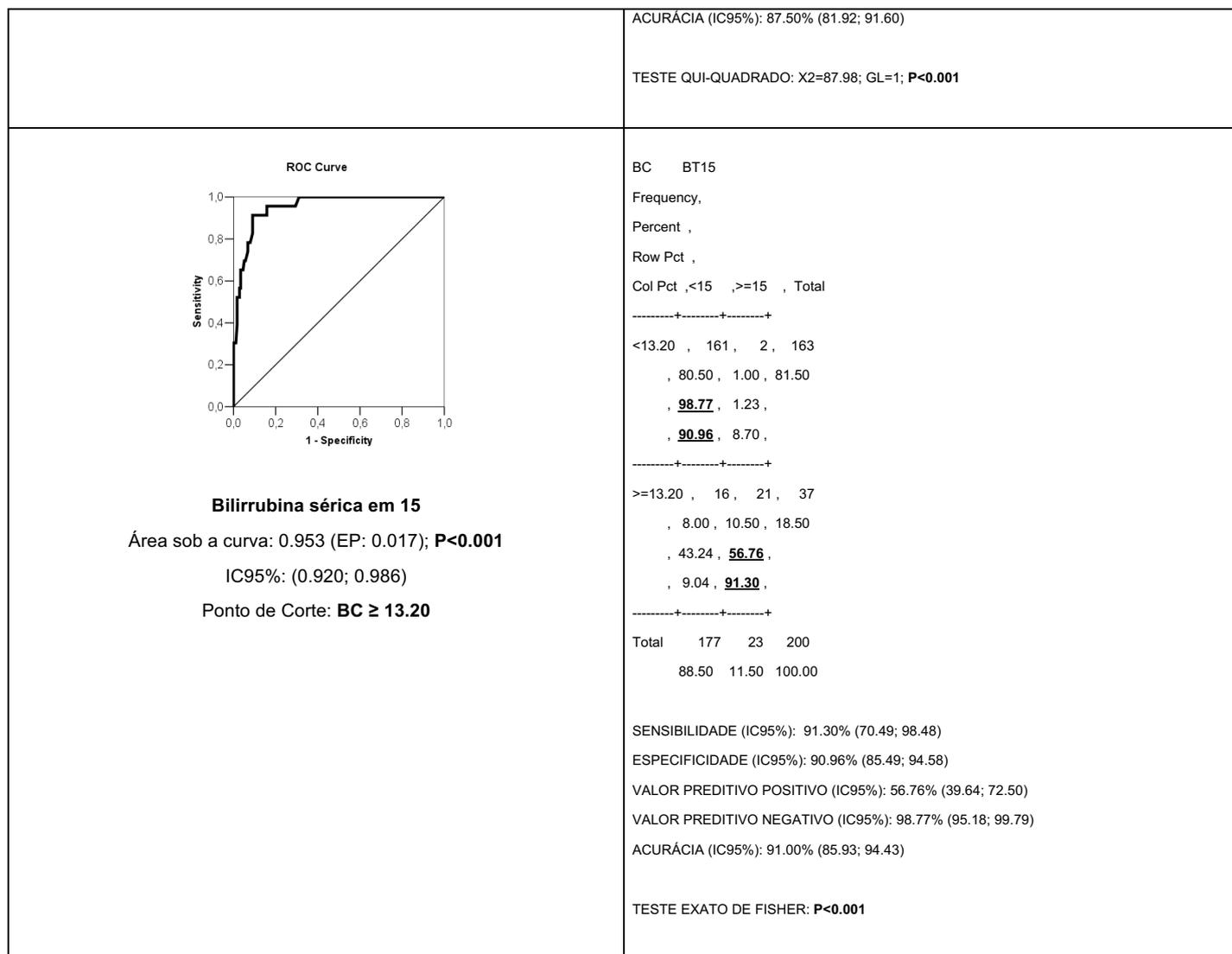


Figura 2. Resultados da análise da curva ROC para bilirrubina transcutânea pelo BiliCare®.

Como pode ser observado nas figuras 1, para o método transcutâneo determinado pelo aparelho JM-105, o melhor ponto de corte e que obteve a melhor taxa de área sobre a curva (AUC) foi o valor $\geq 11,0$ mg/dl e que foi associado com maior probabilidade de BT ≥ 12 mg/dl. Nesse limite de corte, a sensibilidade foi 91,8% (IC 95% 81,2 a 96,4), especificidade de 92,1% (IC 95% 85,9 a 95,8), valor preditivo positivo de 83,6% (IC 95% 72,1 a 91,3), valor preditivo negativo de 96,2% (IC 95% 91,0 a 98,1) e acurácia de 92% (IC 95% 87,1 a 95,2) e AUC de 0,97 (erro padrão 0,009) e intervalo de confiança de 95% de 0,968 a 0,99).

Do mesmo modo, na figura 2, pode ser observado que, para o método transcutâneo determinado pelo aparelho Bilicare®, o melhor ponto de corte associado com maior probabilidade de BT ≥ 14 foi de $\geq 12,0$ mg/dl. Nesse limite de corte, a sensibilidade foi de 91,2% (IC 95% 75,2 a 97,7), especificidade de 86,7% (80,4 a 91,3), valor preditivo positivo de 58,5% (44,2 a 71,6), valor preditivo negativo de 97,9% (93,7 a 99,5), acurácia de 87,5% (IC 95% 81,9 a 91,6) e AUC de 0,96 (erro padrão 0,014) e intervalo de confiança de 95% variando 0,93 a 0,98.

6.DISCUSSÃO

Os resultados deste trabalho mostram que houve uma correlação muito alta ($r > 0,90$) entre as dosagens transcutâneas dos aparelhos JM-105® e Bilicare® e a dosagem plasmática de BT, além de apresentar uma taxa de concordância significativa entre os métodos.

A mensuração da bilirrubina total é um dos exames mais frequentemente solicitados no RN. A dosagem sérica de bilirrubina, entretanto, apresenta vários inconvenientes por se tratar de um método invasivo, doloroso e que demanda custo financeiro e tempo. Outro inconveniente importante a se destacar é que, por vezes, são necessárias dosagens seriadas, à qual contribui para a espoliação sanguínea, uma situação especialmente preocupante em RNPT e de baixo peso. Para minimizar este dano, métodos não invasivos têm sido propostos e estudados.^{21,35}

Especialmente em níveis mais baixos de bilirrubinemia, essa correlação foi mais significativa. Este fato traz algumas considerações. Por um lado, os valores menores de BT representam a maior parte dos valores encontrados na prática clínica diária, notadamente quando os aparelhos são usados para a triagem à alta hospitalar. Aqui se tem a segurança de que os valores são realmente muito baixos e a chance de o RN desenvolver hiperbilirrubinemia é praticamente zero, como demonstrado pelo nomograma de Bhutani²⁷. Por outro lado, a dispersão ocorrida em valores mais elevados de BT traz a preocupação dos resultados falso negativos. Porém, a determinação dos valores de corte minimizou essa chance pois a partir do encontro de tais valores pelos aparelhos transcutâneos, eles deverão ser confirmados por dosagem da BT sérica.

Essa preocupação também esteve presente nos estudos de Maisels *et al* e de Bhutani *et al*, com avaliação de amostras com predomínio de valores baixos de BT, mostrando um elevado grau de concordância dos aparelhos JM103® e Bilicheck® com a dosagem laboratorial de BT.^{21,36} Em ambos os estudos, os autores chamam a atenção para a proporção baixa de valores de $BT \geq 15 \text{ mg/dl}$ encontrada (1,1 a 3,3%), e que assim necessitaria de outras avaliações mais detalhadas nessas situações. No estudo em discussão, a proporção de valores de $BT \geq 15 \text{ mg/dl}$ corresponderam a quatro a dez vezes mais que nos estudos citados, o que reforça o achado de que valores de BTc mais elevados devam ser confirmados por dosagem sérica da bilirrubina.

Outros autores também avaliaram populações com níveis maiores de bilirrubinemia e encontraram também maior dispersão do Bilicheck® com valores maiores de bilirrubinemia, especialmente quando os valores de BT são iguais ou ultrapassam valores acima de 15 mg/dl .^{37,38}

Como citado anteriormente, na prática clínica diária, a maioria das crianças em regime de alojamento conjunto ou nas consultas iniciais de seguimento ambulatorial apresentam dosagens de bilirrubina está abaixo de 14 mg/d . Tal fato foi bem estabelecido na avaliação brasileira de seguimento nos primeiros 12 dias de vida de 223 crianças pré-termo tardias e a termo, amamentadas exclusivamente ao seio, e avaliadas com o Bilicheck® o percentil 95 correspondeu ao valor de $8,9 \text{ mg/dl}$ com 24 horas de vida, apresentou um pico de $12,2 \text{ mg/dL}$ no quarto dia e diminuiu para $8,5 \text{ mg/dL}$ no 12º dia de vida.¹⁰

Um outro estudo brasileiro realizado no CAISM-Unicamp mostrou que, na avaliação de 1950 RNs pré-termo tardios e a termo com alta taxa de amamentação ao seio materno encaminhados para seguimento ambulatorial de icterícia a taxa encontrada de $BT \geq 15 \text{ mg/dl}$ foi de 5,8% (113 crianças).³⁹

No sentido de estabelecer rotinas no atendimento neonatal, tanto os documentos da diretriz da Academia Americana de Pediatria²⁶ como da Sociedade Brasileira de Pediatria²⁵ consideram que os instrumentos de mensuração de BTc possuem coeficientes elevados de correlação sérica até valores próximos a 15 mg/dL .

Além disso, o uso de aparelho de dosagem transcutâneo da bilirrubina, além de ser seguro, contribui ainda para uma redução de coletas de sangue para avaliação da BT. Em quatro avaliações, essa redução foi da magnitude de 20%; 40%, 55% e até de 58 a 79% nos vários estudos publicados.^{38,40-43}

Nesse sentido de ser um método seguro para triagem de icterícia à alta e avaliação de risco de desenvolvimento posterior de hiperbilirrubinemia, diversas sociedades pediátricas e organizações governamentais tem preconizado. A diretriz mais recente da Academia Americana de Pediatria²⁶ recomenda a triagem dos recém-nascidos para detecção de hiperbilirrubinemia entre 24 e 48 horas de vida ou no momento da alta hospitalar, se esta acontecer antes, com uso da BTc ou BT, associado a um sistema de acompanhamento ambulatorial específico (qualidade de evidência agregada nível C). Nesse mesmo sentido, as diretrizes da Sociedade Canadense de Pediatria²³ também recomendam o rastreamento em todos os recém-nascidos à alta ou com 72 horas de vida (Recomendação grau C).

O Manual de Orientação da Sociedade Brasileira de Pediatria, publicado em 2021, a respeito da hiperbilirrubinemia indireta no período neonatal,²⁵ comenta sobre o fato da avaliação da BTc ser um método de triagem útil, especialmente no momento da alta hospitalar e reforça que o profissional de saúde deve estar atento a quais RNs com icterícia poderão evoluir com valores mais elevados de bilirrubinemia, incluindo aqueles com valores transcutâneos nas zonas de risco intermediária alta e zona alto risco de Bhutani.²⁷ Porém, ressalta serem os aparelhos de mensuração de BTc como equipamentos importados de custo elevado e que a dosagem transcutânea da bilirrubina é um dos dois métodos usados para determinação do nível de BT na triagem neonatal.

Nesse sentido, é importante ressaltar que o bilirrubinômetro transcutâneo encontra-se na lista do Ministério da Saúde na Relação Nacional de Equipamentos e Materiais Permanentes financiáveis para o SUS (RENEM). Portanto, trata-se de equipamento que pode ser solicitado pelas secretarias de saúde dos municípios ou dos estados junto ao Ministério da Saúde⁴³.

Serviços de atendimento neonatal que usam o método de avaliação transcutânea rotineiramente para monitorização da bilirrubina antes da alta hospitalar apresentaram redução pela metade na incidência de

hiperbilirrubinemia significativa e diminuição do número de reinternação por icterícia em 2,5 vezes^{44,45}, o que demonstra clara melhoria na qualidade dos cuidados neonatais.

Tais fatos estão fortemente evidenciados em dois estudos brasileiros desenvolvidos no CAISM- Unicamp. O Serviço de Neonatologia utiliza o bilirrubinômetro transcutâneo desde 2000 na avaliação rotineira para icterícia e à alta hospitalar das crianças internadas no alojamento conjunto, encaminhando para o ambulatório aquelas de risco de desenvolvimento de hiperbilirrubinemia.

Na primeira avaliação do programa de atendimento ambulatorial de 2001 a 2005, a partir de um total de 11.259 RNs com idade gestacional ≥ 35 semanas, 2.452 (21,8%) foram encaminhados para acompanhamento, dos quais 87,2% (2.140) retornaram. Apenas oitenta RNs foram reinternados para fototerapia (3,7%), com resposta rápida ao tratamento e nenhuma exsanguineotransfusão. Do total de RNs reinternados, apenas dois recém-nascidos apresentaram nível ≥ 25 mg/dL e nenhum ≥ 30 mg/dl⁴⁶.

Na reavaliação do programa assistencial em 2013 e 2014, descrito por Giacomazzi *et al*, na avaliação de 4381 RNs PT tardios e a termo internados em regime de alojamento conjunto, e após avaliação de BTc à alta e quase a metade deles (1950 - 44,5%) puderam ser acompanhados ambulatorialmente. Com uma taxa de comparecimento de 90%, apenas 91 crianças (4,6%) foram reinternadas para fototerapia na primeira semana de vida. Também nesse estudo, nenhum caso de exsanguineotransfusão foi necessário e nenhuma criança atingiu valor superior a 23,9 mg/dl³⁹.

O aparelho utilizado nessas duas avaliações foi o Bilicheck®. No entanto, esse dispositivo de BTc não está mais disponível no Brasil. O Serviço de Neonatologia passou a utilizar então o JM-103® e, partir de 2019, o JM105®, e mais recentemente o Bilicare®. Porém, o limite de corte de segurança usado foi o determinado por umas das primeiras versões do Bilicheck® com uso de cápsula de calibração a cada mensuração. Assim, esse valor de 14,0 md/dl, apesar do alto índice de correlação com a dosagem sérica plasmática ($r=0,92$), ele foi aplicado em crianças de alojamento conjunto como em RNs pré-termo internados na unidade neonatal³⁴.

Assim, o estudo se propôs então a avaliar a acurácia diagnóstica desses dois novos aparelhos mensuradores de BTc e em busca inicial nos bancos de dados indexados de literatura médica encontramos apenas uma avaliação com uso do JM-105® e duas avaliações com o BiliCare®, considerando-se RNs com 35 semanas ou mais de idade gestacional. Todos os três foram realizados na Ásia, em populações tailandesas, indonésias e japonesas. A revisão sistemática pelo Biblioteca Cochrane publicada em 2023 a respeito da acurácia diagnóstica dos bilirrubinômetros transcutâneos na detecção da hiperbilirrubinemia em RNs examinou 23 artigos até agosto de 2022 e não analisou estudos que envolveram os dois aparelhos transcutâneos avaliados neste estudo.

O único estudo realizado com o JM-105® foi publicado por Kurnianto *et al* e avaliou 150 RNs indonésios, a maioria a termo e com menos de sete dias de vida, com avaliação frontal da BTC e comparadas com o a BT sérica dosada por diazorreagennte. comparou as medidas de BTc na região da frente de 150 RNs, detectadas pelo JM-105®, com a BTs feita pelo método diazorreagente. O coeficiente de correlação encontrado foi elevado ($r=0,89$ e $AUC =0,99$). No entanto, o limite de corte encontrado foi baixo, 5mg/dl.⁴⁸

Os dois estudos que usaram o Bilicare foram os publicados por Kitsomart *et al*⁴⁹ em 2016 e por Ohishi *et al*⁵⁰ em 2022. No primeiro, foram avaliadas 114 amostras pareadas de BTc em 93 RNs pré-termo tardios e a termo tailandeses com uma mediana de horas de vida na avaliação de 50,5 (IIQ34 – 72) horas. O teste de comparação da BT sérica foi realizado por espectrofotometria. A média de BT sérica foi de $9,2\pm 2,9$ mg/dl, com variação de 4,2 a 17,8 mg/dl e somente duas amostras apresentaram valores de 15,0 mg/dl ou mais⁴⁹.

Nesse estudo, o índice de correlação foi menor que o do estudo atual ($r=0,76$). Os indicadores diagnósticos apresentados foram próximos aos encontrados na avaliação presente. Para o valor de BT sérico de 10,0 mg/dl um valor de corte de BTc de 9,0 mg/dl apresentou sensibilidade de 97,5% e valor preditivo negativo de 95,4%. Para um valor de BT sérica $\geq 13,0$ mg/dl, um limite de corte de 12 ou 13 mg/gl apresentaram uma taxa de sensibilidade de 92,9% e uma valor preditivo negativo de 98,7%⁴⁹.

No estudo em crianças japonesas de Ohishi *et al*. os resultados se assemelham ao do nosso estudo, com uma avaliação realizada em uma amostra

populacional ampla, com 2788 RNs a termo saudáveis em ambiente de alojamento conjunto, com mensurações feitas no quarto dia de vida, tempo habitual de permanência de RNs saudáveis no país. As medidas de BT sérica variaram entre 1,6 e 24,3 mg/dl e a proporção de valores >15 mg/dl foi 9,5%. A diferença média de valores de BTc e BT sérica foi de -0.82 ± 1.45 mg/dL, com índice de correlação elevado ($r=0,86$). Os autores avaliaram a acurácia da BTc à medida que a BT sérica aumentava. Para tal, agruparam a diferença das medidas de BTc e BT sérica em classes de 2 mg/dl. A partir de um valor de BT sérica de 11 mg/dl, e especialmente, a partir de BT sérica de 15 mg/dl, a dissociação entre os pares aumentou e o valor transcutâneo de BT tende a ser menor que o obtido pelo BT sérica, resultado esse com repercussão clínica importante⁵⁰.

Um estudo com avaliação de RNs não asiáticos pelo BiliCare® foi publicado por Pratesi et al em 2016 em 458 RNs brancos próximos ao termo ou a termo. No entanto, o propósito principal da avaliação foi comparar os resultados da BTc entre o BiliCare® e o JM-103®. Observou-se que a média das diferenças de medidas entre os dois aparelhos transcutâneos diminuiu de acordo com os valores de BTc: baixos (< 8 mg/dL), moderados (8 – 12,9 mg/dL) e altos (≥ 13 mg/dL). Um dos achados do estudo foi o de que, apesar da boa correlação, o BiliCare® superestima a BTc para valores baixos e moderados e subestima para valores altos. Esse fato poderia levar a realização de dosagem séricas de bilirrubina desnecessárias nos casos menos graves e menos dosagens séricas nos casos mais graves, os quais justamente teriam maior necessidade³¹.

O único estudo que comparou os dois aparelhos testados no nosso estudo foi o publicado por Yamana *et al*. Os autores avaliaram o desempenho do BiliCare® em relação ao JM-105® e comparados com os valores de BT sérica. Como resultado, foi encontrado que os valores determinados pelo BiliCare® foram mais significativamente mais elevados que os apontados pelo JM-105 para valores de BT < 7 mg/dl, e, estatisticamente menores quando os valores de BT eram ≥ 15 mg/dl³².

Em vista dos achados do estudo atual, corroborado pelas avaliações realizadas por Kitsomart *et al* e Ohishi *et al*, a unidade passou a adotar os limites de corte obtidos no presente estudo. A diferença de - 2 a 3 mg/dl no valor da BTc

usada anteriormente poderia significar uma maior coleta de amostras de BT plasmática devido à redução do limite de corte. No entanto, não fizemos essa avaliação para avaliar a taxa de acréscimo.

Em relação ao local da mensuração da BTc, neste estudo foi utilizada a região frontal como referência e nenhuma mensuração foi realizada na pele da região esternal. Não se tratou de um viés de seleção pois a maioria das crianças avaliadas estavam hospitalizadas em Alojamento Conjunto e, portanto, não foram expostos ao sol diretamente, o que poderia diminuir o valor medido na frente, como observado por Poland *et al.*⁵¹. Vários estudos que avaliaram conjuntamente a mensuração na frente e no esterno mostram que os índices de correlação com os valores de BT sérica é, não prejudicando a sua acurácia quando realizada em apenas um sítio⁵²⁻⁵².

Como pontos positivos do estudo podemos registrar os seguintes pontos, não necessariamente na ordem de importância: em primeiro lugar, a sua realização se deu no cenário de alojamento conjunto para RNs próximo ao termo ou a termo, o qual representa o ambiente clínico mais comum onde a decisão de manejo da icterícia neonatal se põe em questão e demanda instrumentos clínicos e laboratoriais simples e efetivos para garantir um cuidado neonatal adequado. Em segundo lugar, o fato de ter sido a primeira avaliação brasileira dos dois aparelhos transcutâneo de mensuração da BT e ser multiétnico, e, assim, evitar o efeito da cor preta no desempenho dos aparelhos. O terceiro ponto a destacar é a proporção de RNs com valores de $BT \geq 15$ mg/dl foi maior que muitos estudos, permitindo uma avaliação melhor do comportamento da BTc nessa faixa de BT sérica.

Uma possível limitação do presente estudo foi a não inclusão de crianças submetidas à fototerapia pois, mesmo se tomando o cuidado de colocar um curativo protetor na frente do RN, de modo a proteger a pele do efeito da luz, eventualmente, esse curativo poderia ficar frouxo ou se soltar e conseqüentemente os valores encontrados não seriam os reais. Estudos que avaliaram BTc durante e após a fototerapia recomendaram um intervalo de cerca de 8 a 24 horas para haver novamente a correspondência entre as medidas transcutâneas e sérica^{56,57}.

Em conclusão, em RNs com 35 semanas ou mais de idade gestacional a o índice de correlação dos níveis séricos de bilirrubina total com os aparelhos JM-105® e Bilicare® foram elevados, com valores elevados de acurácia diagnóstica a partir dos limites de corte de 11,0 e 12,0 mg/dl, respectivamente. Acima desse ponto de corte, o valor de bilirrubina total deve ser confirmado por dosagem sanguínea.

REFERÊNCIAS

1. Kaplan, M, Hammerman C. Transcutaneous bilirubinometry: taking the guesswork out of jaundice assessment. In: De Luca DG, Engle W, Jackson G, org. *Transcutaneous Bilirubinometry*. 1st ed. New York: Nova Science Publishers; 2013. p.1–4.
2. Hansen TW. Pioneers in the scientific study of neonatal jaundice and kernicterus. *Pediatrics*. 2000;106(2):E15.
3. Draque CM, Almeida MFB. icterícia do recém-nascido: o que há de novo. In: Procianny RS, Leone CR (organizadores). *PRORN Programa de Atualização em Neonatologia*. Ciclo 13. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2015. p.29–58.
4. Maisels MJ, Clune S, Coleman K, Gendelman B, Kendall A, McManus S, et al. The natural history of jaundice in predominantly breastfed infants. *Pediatrics*. 2014 Aug;134(2):e340-5. doi: 10.1542/peds.2013-4299.
5. Miller O. Bioquímica de sangue-Substâncias não eletrolíticas. In: Miller O. *Laboratório para o clínico*, 5^a ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1984. p.46.
6. Almeida MFB, Draque CM, Nader PJH. icterícia neonatal. in: Campos Júnior D, Burns DAR, Lopez FA. *Tratado de Pediatria*. 3^a ed. Barueri: Manole, 2014. p.1873–1886.
7. Kirk JM. Neonatal jaundice: a critical review of the role and practice of bilirubin analysis. *Ann Clin Biochem*. 2008 Sep;45(Pt 5):452-62. doi: 10.1258/acb.2008.008076.
8. Maisels MJ. Neonatal jaundice. *Pediatr Rev*. 2006 Dec;27(12):443-54. doi: 10.1542/pir.27-12-443.
9. Lauer BJ, Spector ND. Hyperbilirubinemia in the newborn. *Pediatr Rev*. 2011 Aug;32(8):341-9. doi: 10.1542/pir.32-8-341.
10. 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. doi: 10.1542/peds.2010-3878.

11. Hsia DY, Allen Jr FH, Gellis SS, Diamond LK. Erythroblastosis fetalis. VIII Studies of serum bilirubin in relation to kernicterus. *N Engl J Med* 1952; 247:668-71. doi: 10.1056/NEJM195210302471802.
12. Harris RC, Lucey JF, MacLean JR. Kernicterus in premature infants associated with low concentrations of bilirubin in the plasma. *Pediatrics*. 1958; 21:875-83.
13. Gartner LM, Snyder RN, Chabon RS, Bernstein J. Kernicterus: High incidence in premature infants with low serum bilirubin concentrations. *Pediatrics* 1970; 45(6):906-17.
14. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation of jaundice in the term newborn: a kinder, gentler approach. *Pediatrics* 1992;89:809-18.
15. Hansen TWR. The pathophysiology of bilirubin toxicity. In: Maisels MJ, Watchko JF. *Neonatal Jaundice*. The Netherlands: Harwood Academic Publishers, 2000. p.89-104.
16. Van Praagh R. Diagnosis of kernicterus in the neonatal period. *Pediatrics*. 1961 Dec;28:870-6. PMID: 13924616.
17. Kaplan M, Hammerman C. Transcutaneous Bilirubinometry: taking the guesswork out of jaundice assessment. In: De Luca DG, Engle W, Jackson G, Org. *Transcutaneous Bilirubinometry*. 1st ed. New York: Nova Science Publishers, 2013. p.1-4.
18. Davidson LT, Merritt KK, Weech AA. Hyperbilirubinemia in the newborn. *Am J Dis Child* 1941;61:958-980. doi:10.1001/archpedi.1941.02000110046005
19. Kazmierczak SC, Robertson AF, Catrou PG, Briley KP, Kreamer BL, Gourley GR. Direct spectrophotometric method for measurement of bilirubin in newborns: comparison with HPLC and an automated diazo method. *Clin Chem*. 2002 Jul;48(7):1096-7. PMID: 12089180.
20. Grohmann K, Roser M, Rolinski B, Kadow I, Müller C, Goerlach-Graw A, et al. Bilirubin measurement for neonates: comparison of 9 frequently used methods. *Pediatrics*. 2006 Apr;117(4):1174-83. doi: 10.1542/peds.2005-0590.
21. Maisels MJ, Ostrea EM Jr, Touch S, Clune SE, Cepeda E, Kring E, et al. Evaluation of a new transcutaneous bilirubinometer. *Pediatrics*. 2004 Jun;113(6):1628-35. doi: 10.1542/peds.113.6.1628.

22. Schumacher RE, Thornbery J, Gutcher GR. Transcutaneous bilirubinometry: A comparison of old and new methods. *Pediatrics* (1985) 76 (1): 10–14. Doi: 10.1542/peds.76.1.10
23. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks' gestation) - Summary. *Paediatr Child Health*. 2007;12(5):401-18. doi:10.1093/pch/12.5.401.
24. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant > or =35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics*. 2009 Oct;124(4):1193-8. doi: 10.1542/peds.2009-0329
25. Sociedade Brasileira de Pediatria. Manual de Orientação SBP. Departamento Científico de Neonatologia (2019-2021). Hiperbilirrubinemia indireta no período neonatal. Acesso em 01/08/2024. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/23176c-MO_Hiperbilirrubinemia_indireta_periodo_neo.pdf.
26. Kemper AR, Phelps DL, Calhoun B, Sosa C, Gandy S, Trapp E, et al. Clinical practice guideline revision: management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2022;150(3). :e2022058859. doi: 10.1542/peds.2022-058859
27. 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. doi: 10.1542/peds.103.1.6
28. Bhutani VK; Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2011 Oct;128(4):e1046-52. doi: 10.1542/peds.2011-1494.
29. Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med*. 2008 Feb 28;358(9):920-8. doi: 10.1056/NEJMct0708376.
30. Yasuda S, Itoh S, Isobe K, Yonetani M, Nakamura H, Nakamura M, et al. New transcutaneous jaundice device with two optical paths. *J Perinat Med*. 2003;31(1):81-8. doi: 10.1515/JPM.2003.012.

31. Pratesi S, Boni L, Tofani L, Berti E, Sollai S, Dani C. Comparison of the transcutaneous bilirubinometers BiliCare and Minolta JM-103 in late preterm and term neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Sep;29(18):3014-8. doi: 10.3109/14767058.2015.1113521.
32. Yamana K, Morioka I, Kurokawa D, Fukushima S, Nishida K, Ohyama S, et al. Evaluation of BiliCare™ transcutaneous bilirubin device in Japanese newborns. *Pediatr Int.* 2017 Oct;59(10):1058-1063. doi: 10.1111/ped.13364.
33. Schumacher RE. Transcutaneous bilirubinometry and diagnostic tests: "the right job for the tool". *Pediatrics.* 2002 Aug;110(2 Pt 1):407-8. doi: 10.1542/peds.110.2.407.
34. Leite MG, Granato VA, Facchini FP, Marba ST. Comparison of transcutaneous and plasma bilirubin measurement. *J Pediatr (Rio J).* 2007 May-Jun;83(3):283-6. doi: 10.2223/JPED.1619.
35. Szabo P, Wolf M, Bucher HU, Fauchère JC, Haensse D, Arlettaz R. Detection of hyperbilirubinaemia in jaundiced full-term neonates by eye or by bilirubinometer? *Eur J Pediatr.* 2004 Dec;163(12):722-7. doi: 10.1007/s00431-004-1533-7.
36. Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson LH. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial pre-discharge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2000 Aug;106(2):E17. doi: 10.1542/peds.106.2.e17
37. Engle WD, Jackson GL, Sendelbach D, Manning D, Frawley WH. Assessment of a transcutaneous device in the evaluation of neonatal hyperbilirubinemia in a primarily Hispanic population. *Pediatrics.* 2002 Jul;110(1 Pt 1):61-7. doi: 10.1542/peds.110.1.61.
38. Wong CM, Van Dijk PJ, Laing IA. A comparison of transcutaneous bilirubinometers: SpectRx BiliCheck versus Minolta Air Shields. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2002;87:F137-40.
39. Giacomazzi CR. 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 [mestrado]. Campinas:

- Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas; 2019.
40. Willems WA, Van den Berg LM, De Wit H, Molendijk A. Transcutaneous bilirubinometry with the Bilicheck in very premature newborn. *J Mater Fetal Neonatal Med* 2004;16(4):209-14.
 41. Samanta S, Tan M, Kissack C, Nayak S, Chittick R, Yoxall CW. The value of Bilicheck as a screening tool for neonatal jaundice in term and near-term babies. *Acta Paediatr* 2004;93(11):1486-90.
 42. De Luca D, Zecca E, De Turrís P, Barbato G, Marras M, Romagnoli C. Using Bilicheck for preterm neonates in a sub-intensive unit: Diagnostic usefulness and suitability. *Early Hum Dev* 2007;83:313-7.
 43. Ministério da Saúde. Fundo Nacional de Saúde. Equipamentos e materiais permanentes. Acesso em 07/08/2024. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/CGIN_Painel_Equipamentos/CGI_N_Painel_Equipamentos.html#GUIA01. Acesso em 20/09/2024.
 44. Eggert LD, Wiedmeier SE, Wilson J, Christensen RD. The effect of instituting a prehospital-discharge newborn bilirubin screening program in an 18-hospital health system. *Pediatrics*.2006;117(5):e855-e862.doi:10.1542/peds.2005-1338.
 45. Petersen JR, Okorodudu AO, Mohammad AA, Fernando A, Shattuck KE. Association of transcutaneous bilirubin testing in hospital with decreased readmission rate for hyperbilirubinemia. *Clin Chem*. 2005;51(3):540-544. doi:10.1373/clinchem.2004.037804.
 46. Facchini FP, Mezzacappa MA, Rosa IR, Mezzacappa Filho F, Aranha-Netto A, Marba ST. Follow-up of neonatal jaundice in term and late premature newborns. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(4):313-322.doi:10.2223/JPED.1676.
 47. Okwundu CI, Olowoyeye A, Uthman OA, Smith J, Wiysonge CS, Bhutani VK, et al. Transcutaneous bilirubinometry versus total serum bilirubin measurement for newborns. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 May 9;5(5):CD012660. doi: 10.1002/14651858.CD012660.pub2.
 48. Kurnianto A, Bermawi H, Darmawanti A, Bahar E. Transcutaneous bilirubinometry to estimate total serum bilirubin in neonatal jaundice.. Transcutaneous bilirubinometry to estimate total serum bilirubin in

- neonatal jaundice. *Paediatrica Indonesiana*. 2017;57(1):8–11. doi: 10.14238/pi57.1.2017.8-11.
49. Kitsommart R, Yangthara B, Wutthigate P, Paes B. Accuracy of transcutaneous bilirubin measured by the BiliCare device in late preterm and term neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016 Nov;29(22):3641-5. doi: 10.3109/14767058.2016.1140141.
50. Ohishi A, Kondo M, Fujita T, Baba T, Iijima S. Accuracy of transcutaneous bilirubin level measured by a JM-105 bilirubinometer. *Pediatr Neonatol*. 2023 Jan;64(1):32-37. doi: 10.1016/j.pedneo.2022.05.012.
51. Poland RL, Hartenberger C, McHenry H, Hsi A. Comparison of skin sites for estimating serum total bilirubin in in-patients and out-patients: chest is superior to brow. *J Perinatol*. 2004 Sep;24(9):541-3. doi: 10.1038/sj.jp.7211141.
52. Maisels MJ, Conrad S. Transcutaneous bilirubin measurements in full-term infants. *Pediatrics* 1982;70(3):464-7. [PMID: 7110821].
53. Mendoza-Chuctaya G, Ramos-Chuctaya KR, Maraza-Aquino EJ, Ruiz-Esquivel JE, Velazquez-Cordova LAS. Accuracy of transcutaneous bilirubin measurement in full-term newborns at 3400 meters above sea level. *Boletin medico del Hospital Infantil de Mexico* 2021;78(2):116-22. [PMID: 33591961]
54. Yaser A, Tooke L, Rhoda N. Interscapular site for transcutaneous bilirubin measurement in preterm infants: a better and safer screening site. *Journal of Perinatology* 2014;34(3):209-12. [DOI: 10.1038/jp.2013.167]
55. Boo NY, Ishak S. Prediction of severe hyperbilirubinaemia using the Bilicheck transcutaneous bilirubinometer. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2007;43(4):297-302. [DOI: 10.1111/j.1440-1754.2007.01062.x]
56. Grabenhenrich J, Grabenhenrich L, Bühner C, Berns M. Transcutaneous bilirubin after phototherapy in term and preterm infants. *Pediatrics*. 2014 Nov;134(5):e1324-9. doi: 10.1542/peds.2014-1677.

57. Juster-Reicher A, Flidel-Rimon O, Rozin I, Shinwell ES. Correlation of transcutaneous bilirubinometry (TcB) and total serum bilirubin (TsB) levels after phototherapy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Jul;28(11):1329-1331. doi: 10.3109/14767058.2014.953923.

8.ANEXOS

Anexo 1

Ficha de coleta de dados

DADOS MATERNOS	
Nome da mãe: _____	HC: _____
Endereço: _____	
Cidade: Campinas	Outra _____ UF ____
Telefones: () _____ Outro telefone contato: () _____	
Idade materna: ____ anos	
Cor: branca preta amarela parda indígena	
Morbidades	
Diabetes melito sim não	
Número de gestações ____ Número partos ____	

DADOS DO RECÉM-NASCIDO AC	
Nome: _____	HC ou Pré Matr.: _____
Data de Nascimento: __/__/__	Hora nascimento: _____
Data da alta: __/__/__	Hora da alta: _____
Peso de nascimento: _____	PIG AIG GIG
Idade gestacional:	
Capurro ____	
Pré-termo: sim não	
Sexo: masculino feminino	
Icterícia clínica sim não	
Idade pós-natal à avaliação: _____	
Bilirrubina TC - JM: ____mg/dL	
Bilirrubina TC - Bilicare: ____mg/dL	
Bilirrubina total ____mg/dL	

CONSULTA RN NO PARRA	
Data do retorno: __/__/__	
Tempo de vida _____	
Icterícia sim não	Bilirrubina TC - JM: ____mg/dL Bilirrubina TC - Bilicare: ____mg/dL Bilirrubina total ____mg/dL

Anexo 2

Autorização do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Comparação da dosagem de bilirrubina em recém-nascidos entre o método transcutâneo pelos aparelhos JM_z105® e BiliCare® e a dosagem de bilirrubina plasmática

Pesquisador: JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 20558619.2.0000.5404

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.681.924

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos apresentados para apreciação ética e das informações inseridas pelo Pesquisador Responsável do estudo na Plataforma Brasil. A icterícia é um dos problemas mais frequentes no período neonatal. Ela é a expressão clínica da hiperbilirrubinemia. Durante esse período, na maioria das vezes, a icterícia decorre de um aumento da fração indireta da bilirrubina e apresenta evolução benigna. Embora a maioria dos recém-nascidos tenha uma saúde perfeita nos demais aspectos, essas crianças nos causam preocupação porque a bilirrubina indireta é potencialmente tóxica para o sistema nervoso central. A primeira descrição científica documentada da icterícia neonatal apareceu no final do século XVIII. A observação visual é um recurso valioso, porém a capacidade dos médicos de estabelecer o diagnóstico de icterícia varia amplamente e a estimativa visual dos níveis reais de bilirrubina a partir do grau de icterícia pode não ser confiável e certamente pode levar a erros. A visualização da icterícia depende da experiência do profissional, da pigmentação da pele do recém-nascido e da luminosidade, sendo subestimada em pele pigmentada e em ambiente muito claro e prejudicada em locais com pouca luz. Apenas a estimativa clínica não é suficiente para detectar os pacientes com bilirrubina indireta maior ou igual a 12 mg/dl, recomendando-se a dosagem rotineira da bilirrubina sérica total (BST). Para a dosagem sérica da bilirrubina considera-se como

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.681.924

exame padrão ouro a cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC). Entretanto a HPLC é um método complexo e de alto custo e que demanda tempo, impossibilitando seu uso rotineiro. Outros métodos de dosagem sérica da bilirrubina, quando comparados à HPCL, têm demonstrado valores próximos e acurácia adequada, como é o caso, por exemplo, da espectrofotometria direta. Uma outra alternativa é utilizar os dispositivos não invasivos para determinação da bilirrubina transcutânea e que fornecem uma estimativa válida de níveis de BST. O fotômetro analisador de bilirrubina AG® é um equipamento de bancada para análise de taxa de bilirrubina em pacientes recém-nascidos utilizando processo de espectrofotometria. Através da leitura de dois comprimentos de ondas de 455nm e 575nm respectivamente, ele mede a absorbância da bilirrubina em termos quantitativos, fornecendo digitalmente, sua taxa em miligramas por decilitros (mg/dl) do soro ou plasma. O icterômetro Ingram® é uma peça de plástico transparente sobre a qual são pintadas cinco tiras transversas de tonalidades diferentes de amarelo. O instrumento é pressionado contra o nariz, e a cor amarelada da pele é equiparada à tira apropriada, estabelecendo, assim, um escore de icterícia⁶. Contudo, esse icterômetro não consegue corrigir variações decorrentes da pigmentação da pele, tornando-o um dispositivo menos preciso no processo de triagem. O dispositivo transcutâneo de medição - Minolta Air Shields® - foi o primeiro aparelho eletrônico a ser comercializado para determinação da bilirrubina transcutânea. Com esse instrumento e seus sucessores (modelo JM-102®; JM-103®; e JM-105®), quando se aplica uma pressão com o aparelho sobre a pele, geralmente no esterno ou na frente do recém-nascido, esta pressão é transmitida a um fotossensor e uma luz estroboscópica é gerada por um tubo de xenônio. A luz passa através de um filamento de fibra óptica, penetrando a pele branqueada e o tecido subcutâneo. A luz refletida retorna através de um segundo feixe de fibra óptica até o módulo espectrofotométrico, onde a intensidade da cor amarelada, corrigida para a hemoglobina, é medida e apresentada. No medidor original, esse número era apresentado como unidade arbitrária – o índice de bilirrubina transcutânea (TcB). O modelo mais novo, o JM-105®, exibe um valor de bilirrubina que corresponde estreitamente ao nível de BST analisado. O medidor de icterícia JM-105®, utiliza dois comprimentos de onda e um duplo sistema de caminho óptico. O princípio da operação inclui a formação de dois feixes, um dos quais atinge apenas as áreas superficiais do tecido subcutâneo, enquanto o outro penetra as camadas mais profundas. As diferenças entre as densidades ópticas são detectadas por fotocélulas azuis e verdes. A medição da bilirrubina acumulada primariamente nos tecidos subcutâneos mais profundos deve diminuir a influência de outros pigmentos cutâneos, como melanina e hemoglobina. Essa tecnologia tem por objetivo corrigir as variações decorrentes da pigmentação da pele, que antigos icterômetros não

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.681.924

podiam discriminar. Outro dispositivo transcutâneo, o Bilicheck®, emprega múltiplos comprimentos de onda e mede a TcB ao utilizar todo o espectro de luz visível (380 a 760 nm) refletida pela pele. A absorção da hemoglobina, da melanina e o efeito da espessura da derme são isolados matematicamente, enquanto a absorção da luz pela bilirrubina no leito capilar e nos tecidos subcutâneos é isolada por subtração espectral. Recentemente, um novo bilirrubinômetro, denominado Bilicare® desenvolvido por Natus Medical Incorporation (EUA) mede os níveis de BTc na orelha do neonato. O Bilicare® também utiliza dois comprimentos de onda (verde e azul) porém difere do JM-105®, pois neste a lâmpada de xenônio embutida pisca, a luz é espalhada e absorvida na pele e, finalmente, retorna ao sensor. No Bilicare®, a lâmpada utilizada é de diodo emissor de luz (Light Emitting Diode - LED) e a luz transmitida através do tecido é captada com o sensor no lado de recepção, encaixando o dispositivo na orelha, sem necessidade de compressão. Devido à facilidade das medições da TcB, podem-se obter medidas repetidas durante a permanência do recém-nascido no alojamento conjunto. A representação gráfica de medidas seriadas fornecerá uma boa indicação sobre a ocorrência de elevação dos níveis de TcB, cruzando os percentis, portanto, exigindo acompanhamento mais estreito. Embora a medição da TcB forneça uma boa estimativa dos níveis de BST, os níveis de TcB, como qualquer outra medida laboratorial, não devem ser considerados isoladamente, e tampouco se devem tomar decisões críticas com base numa única determinação. O Bilicheck®, o JM-105®, bem como o Bilicare® apresentam um nível aceitável de acurácia diagnóstica, particularmente quando utilizados como triagem para classificar os recém-nascidos numa categoria de risco para acompanhamento, ou como indicação para determinação dos níveis de BST. Em algumas populações, as medições da TcB podem não ser capazes de identificar o nível preciso de bilirrubina com grau aceitável de acurácia¹⁰, como na população de prematuros e dos recém-nascidos de raça negra. Essa precisão nas medições da TcB pode ser questionada, sobretudo, diante de uma população multi-étnica com fatores genéticos contribuindo para risco moderado de hiperbilirrubinemia. Hoje em dia, provavelmente não é aconselhável basear-se por completo nas medições da TcB como substituto das determinações da BST, mas essas medidas certamente podem ser úteis de diversas maneiras. Em um estudo feito no Brasil foi realizada a comparação entre a dosagem transcutânea de bilirrubina pelo Bilicheck® e plasmática em serviços ligados à Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), encontrando-se um ponto de corte para utilizá-lo com segurança. Contudo, o equipamento não está mais disponível no mercado nacional, permanecendo em uso o aparelho JM-105®, mas sem estar estabelecido um limite preciso de sua correlação com a BST, limitando o Serviço a utilizar ainda o ponto de corte do Bilicheck®. O objetivo do presente trabalho é comparar dosagens transcutâneas

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.681.924

com o uso do JM-105® - atualmente em uso na Unidade – e o novo aparelho Bilicare®, disponível no Brasil, em experimentação no Serviço, com as dosagens plasmáticas de bilirrubina pelo fotômetro analisador de bilirrubina AG® e estabelecer novos limites de corte. Apesar de inúmeros estudos comparativos no mundo, vale ressaltar a característica multirracial de nossa população, levando ao questionamento da validação desses padrões de comparação para o nosso cenário.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Comparar as dosagens de bilirrubina transcutânea com o uso dos aparelhos JM-105® e Bilicare® em recém-nascidos com idade gestacional 35 semanas no serviço de Neonatologia do CAISM-UNICAMP - com as dosagens plasmáticas de bilirrubina total pelo bilirrubinômetro AG® (Olidef®) – Ribeirão Preto, 2013 - e estabelecer limites de confiabilidade dos dois aparelhos de dosagem transcutânea.

Objetivo Secundário:

I. Determinar o índice de correlação do nível sérico de bilirrubina com o aparelho JM-105® em RN com 35 semanas ou mais de idade gestacional com a dosagem plasmática de bilirrubina pelo bilirrubinômetro AG®.II. Determinar o índice de correlação do nível sérico de bilirrubina com o aparelho Bilicare® em RN com 35 semanas ou mais de idade gestacional com a dosagem plasmática de bilirrubina pelo bilirrubinômetro AG®.III. Avaliar possíveis diferenças de comportamento das dosagens de bilirrubina transcutânea/sérica com o uso dos aparelhos JM-105® e o aparelho Bilicare® e o bilirrubinômetro AG® em diferentes grupos quanto ao peso de nascimento, cor materna, idade gestacional e idade pós-natal.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Há riscos inerentes à punção de região calcânea para obtenção de amostra sanguínea. Não há riscos previsíveis adicionais.

Benefícios:

A pesquisa poderá trazer benefício comunitário pois, uma vez que se estabeleça um limite de confiança dos métodos de dosagem através da pele, a partir desse valor, faz-se importante a dosagem no sangue. Com essa determinação dos limites de confiança dos dois aparelhos testados os médicos poderão se orientar em relação à gravidade da icterícia e a necessidade ou não da coleta de sangue para dosagem de bilirrubina, o que pode gerar desconforto, gasto para o hospital e tempo de espera dos resultados.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.681.924

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é de responsabilidade de Jamil Pedro de Siqueira Caldas, com a participação de Rafael Oliveira do Nascimento.

Finalidade: Dissertação de Mestrado a ser apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas - Unicamp

O protocolo está bem escrito, detalhado e claro. A metodologia é adequada e factível. Variáveis maternas1-

Idade: idade em anos completos de vida referida pela paciente no momento do parto - variável contínua e posteriormente categorizada em menor e maior ou igual a 18 anos. 2- Paridade: número de gestações apresentadas, exceto a atual e abortamentos - como variável contínua.3- Cor: conforme a paciente se autodeclarar: branca, preta, parda, oriental ou indígena.4- Tipo de parto: vaginal e cesárea.5- Diabetes materno: intolerância à glicose ocorrendo na gestação atual ou pré-gestacional -sim e não. Variáveis neonatais - 1- Peso ao nascer: é o primeiro peso de um recém-nascido vivo obtido dentro de 24 horas do nascimento - variável contínua e expressa em gramas. 2- Idade gestacional: cálculo da idade gestacional medida pelo método de Capurro. Será avaliada em semanas completas - variável contínua. 3- Estado nutricional ou nascimento: relação do peso ao nascer com a idade gestacional, avaliada pela curva de crescimento Intergrowth12 -três categorias: adequado para idade gestacional (AIG), pequeno para idade gestacional (AIG) e grande para idade gestacional (GIG).4- RN pré-termo: será definido como aquele que nasce antes de iniciar a 37ª semana de gestação. Será categorizada como sim e não.5- Sexo: masculino e feminino. 6- Idade pós-natal: corresponde a idade em horas, calculadas a partir do nascimento até o momento da avaliação do bilirrubinômetro.7- Ictericia clínica: será definida pela presença de cor amarelada na pele à inspeção e caracterizada como sim e não. Testes e exames - Todos os recém-nascidos com 35 semanas ou mais de idade gestacional serão avaliados em algum momento antes da alta hospitalar por indicação clínica, bem como os que serão acompanhados ambulatorialmente após a alta, com a dosagem transcutânea de bilirrubina pelos aparelhos JM-105® (Equipamento medidor de icterícia, Dräger Medical Systems, Inc., USA) e Bilicare® (Equipamento medidor de icterícia, Gerium Medical LTD., Israel), e pela dosagem sérica de bilirrubina total pelo bilirrubinômetro AG® (bilirrubinômetro, Olidex CZ Ind e Com de aparelhos hospitalares LTDA, Brasil). Os aparelhos transcutâneos JM-105® e Bilicare® são registrados na ANVISA, sob o número 10407379016 e 80701360003, respectivamente. O bilirrubinômetro AG® é registrado na ANVISA sob o número 10227180034.A medição pelo aparelho de medida transcutanea de bilirrubina, JM-105® - que já se encontra em uso na Unidade - é feita com uma

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 3.681.924

leve compressão do aparelho perpendicularmente à frente do recém-nascido, sendo realizadas três medidas, tendo como resultado final a média dessas. O aparelho é calibrado diariamente pela manhã, segundo recomendações do fabricante. A medição pelo aparelho de medida transcutânea de bilirrubina, Bilicare®, será realizada conforme orientações do fabricante, encaixando-se o dispositivo na orelha, sem necessidade de compressão. Serão realizadas três medidas, tendo como resultado final a média dessas. O aparelho é calibrado diariamente pela manhã. A realização da dosagem sérica de bilirrubina feita pelo bilirrubinômetro AG® (Olidéf®), o qual também já se encontra em uso na Unidade, é feita por meio da coleta de 3 capilares heparinizados de amostra de sangue arterializado do calcanhar previamente aquecido. Esses capilares são protegidos da luz ambiente, envolvidos em folha de alumínio e, após centrifugação, submetidos a avaliação espectrofotométrica direta da bilirrubina total. Ambos os processos realizados no bilirrubinômetro AG® conforme fabricante e calibração específica no CAISM. O tempo decorrido entre a coleta sanguínea para a dosagem sérica e as medidas transcutâneas não deverá exceder 30 minutos. Os valores de bilirrubina tanto transcutâneo e sérico serão expressos em mg/dl e corresponderão a média das 3 medidas realizadas. A coleta da bilirrubina sérica dos recém-nascidos incluídos será realizada no momento da coleta do teste do pezinho ou outra indicação médica.

Critério de Inclusão: Serão incluídas 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 nas primeiras horas de vida, bem como aqueles que após a alta tiveram acompanhamento ambulatorial da bilirrubinemia no PARRA. O período estimado a ser avaliado, considerando esse tamanho amostral, será de cerca de 30 dias.

Critério de Exclusão:

Crianças submetidas à fototerapia serão excluídas para acompanhamento posterior; e não autorização dos pais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Além do relatório de pesquisa, foi encaminhada a folha de rosto da CONEP assinada pela pesquisadora e complementada por autorização do Diretor Executivo/Superintendente do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti CAISM/UNICAMP. No TCLE a linguagem é clara. Consta o título completo da pesquisa e o nome dos pesquisadores responsáveis. A justificativa da necessidade da pesquisa está clara. Há a descrição dos procedimentos envolvidos. São descritos possíveis riscos e benefícios da participação na pesquisa. Está explicado como será feito o acompanhamento. Está claro o direito de recusa, e que a recusa não acarretará em consequências para o participante da pesquisa. Está claro que haverá confidencialidade dos dados. Está claro que

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.681.924

o TCLE será elaborado em duas vias, e que o participante irá receber uma delas. Há dados do CEP, e formas de contato com o pesquisador. Há campo para a rubrica do participante e do pesquisador nas páginas do TCLE, e estas estão numeradas. Há dados sobre ressarcimentos e indenização por possíveis danos decorrentes da pesquisa. Consta o Termo de Responsabilidade do Pesquisador, no qual o mesmo assegura ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Com relação às pendências apontadas na submissão anterior:

- Solicita-se que sejam citados possíveis riscos decorrentes da pesquisa no TCLE: Pendência atendida.
- O pesquisador deve garantir no TCLE o acompanhamento, assistência integral e orientação, conforme o caso, enquanto necessário, de forma inteiramente gratuita, em caso de danos decorrentes da participação na pesquisa: Pendência atendida.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

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

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.681.924

adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1423071.pdf	31/10/2019 16:41:02		Aceito
Outros	CartarespostaCEP31102019.docx	31/10/2019 16:40:45	JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLERafael31102019.docx	31/10/2019 16:40:08	JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS	Aceito
Outros	AssinaturasRafaelNascimento.pdf	06/09/2019 12:10:12	JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetomestrado.pdf	06/09/2019 12:09:49	JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS	Aceito
Outros	parecercircunstaciadocaism.pdf	06/09/2019 12:05:17	JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.681.924

Outros	Aprovacaocalsm.pdf	06/09/2019 12:04:37	JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	06/09/2019 12:00:04	JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	06/09/2019 11:58:50	JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	06/09/2019 11:55:55	JAMIL PEDRO DE SIQUEIRA CALDAS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 04 de Novembro de 2019

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br