

# Influência do local de avaliação na mensuração da bilirrubina transcutânea

Influence of assessment site in measuring transcutaneous bilirubin

Cristiane Maria da Conceição<sup>1</sup>, Maria Fernanda Pellegrino da Silva Dornaus<sup>1</sup>, Maria Aparecida Portella<sup>1</sup>, Alice D'Agostini Deutsch<sup>1</sup>, Celso Moura Rebello<sup>1</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Verificar a influência do local da mensuração da bilirrubina transcutânea (fronte ou esterno) na reprodutibilidade dos resultados, quando comparada à bilirrubina plasmática. **Métodos:** Estudo tipo coorte incluindo 58 recém-nascidos a termo sem doença hemolítica. Foram realizadas determinações transcutâneas na frente (a meia distância entre a raiz do couro cabeludo e a glabella, iniciando do lado esquerdo em direção ao direito, realizando determinações consecutivas, separadas por 1cm) e no esterno (cinco mensurações iniciando da fúrcula até o apêndice xifoide, com determinações consecutivas, separadas por 1cm), utilizando o equipamento Bilicheck® (SpectRx Inc, Norcross, Geórgia, Estados Unidos). Foram calculadas as correlações e a concordância entre ambos os métodos, e a bilirrubina plasmática. **Resultados:** Foi encontrada forte correlação linear tanto entre a determinação na frente quanto no esterno, com nível sérico de bilirrubina ( $r=0,704$ ;  $p<0,01$  e  $r=0,653$ ;  $p<0,01$ , respectivamente). Houve correspondência dos valores médios de bilirrubina transcutânea aferidos no esterno ( $9,9\pm 2,2\text{mg/dL}$ ) com os valores plasmáticos ( $10,2\pm 1,7\text{mg/dL}$ ), porém ambos diferiram dos valores medidos na frente ( $8,6\pm 2,0\text{mg/dL}$ ), com  $p<0,05$ . **Conclusão:** Em recém-nascidos a termo sem doença hemolítica, a mensuração da bilirrubina transcutânea realizada no esterno apresenta maior acurácia em relação à mensuração na frente, quando comparada à bilirrubina sérica.

**Descritores:** Bilirrubina; Icterícia neonatal/diagnóstico; Recém-nascido

## ABSTRACT

**Objective:** To investigate the influence of the site of measurement of transcutaneous bilirubin (forehead or sternum) in reproducibility of results as compared to plasma bilirubin. **Methods:** A cohort study including 58 term newborns with no hemolytic disease. Transcutaneous measurements were performed on the forehead (halfway between the headline and the glabella, from the left toward

the right side, making consecutive determinations, one-centimeter apart) and the sternum (five measurements, from the suprasternal notch to the xiphoid process with consecutive determinations, one-centimeter apart) using Bilicheck® (SpectRx Inc, Norcross, Georgia, USA). The correlation and agreement between both methods and plasma bilirubin were calculated. **Results:** There was a strong linear correlation between both determinations of serum bilirubin at the forehead and sternum ( $r=0.704$ ;  $p<0.01$  and  $r=0.653$ ;  $p<0.01$ , respectively). There was correspondence of the mean values of transcutaneous bilirubin measured on the sternum ( $9.9\pm 2.2\text{mg/dL}$ ) compared to plasma levels ( $10.2\pm 1.7\text{mg/dL}$ ), but both differ from the values measured on the forehead ( $8.6\pm 2.0\text{mg/dL}$ ),  $p<0.05$ . **Conclusion:** In newborn term infants with no hemolytic disease, measuring of transcutaneous bilirubin on the sternum had higher accuracy as compared to serum bilirubin measurement on the forehead.

**Keywords:** Bilirubin; Jaundice, neonatal/diagnosis; Infant, newborn

## INTRODUÇÃO

A maioria dos recém-nascidos (RN) desenvolve icterícia na primeira semana de vida, ocorrendo em até 92% dos RN a termo e pré-termo tardio.<sup>(1)</sup> A ocorrência de níveis séricos elevados de bilirrubina por tempo prolongado pode lesar permanentemente estruturas do Sistema Nervoso Central, como o globo pálido, núcleos subtalâmicos, hipocampo e núcleo oculomotor, entre outros, dando origem ao kernicterus.<sup>(2)</sup>

A indicação da fototerapia para o tratamento da icterícia no RN dependerá do nível sérico de bilirrubina, da presença de incompatibilidade sanguínea, do peso, e das idades cronológica e gestacional, além da presença de comorbidades associadas.<sup>(3)</sup> Nesse sentido, a Academia Americana de Pediatria tem recomendado

<sup>1</sup> Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Celso Moura Rebello – Avenida Albert Einstein, 627, bloco D, 7ª andar – Morumbi – CEP: 05652-000 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 2151-2738 – E-mail: celsomr@einstein.br

Data de submissão: 4/2/2013 – Data de aceite: 2/12/2013

Conflitos de interesse: não há.

DOI: 10.1590/S1679-45082014AO2711

que todo RN seja avaliado com dosagem de bilirrubina antes da alta hospitalar e que essa dosagem seja reavaliada nos primeiros dias após a alta.<sup>(4)</sup>

As dosagens invasivas de bilirrubina demandam coleta de sangue, com uma série de inconvenientes, como dificuldades técnicas na punção venosa, demora na obtenção de resultados, desconforto provocado pela dor<sup>(5,6)</sup> e estresse dos pais,<sup>(7)</sup> sendo importante minimizar não apenas a quantidade de sangue que o RN perde em coletas de sangue, mas também reduzir o número de coletas ao mínimo possível.<sup>(8)</sup>

Neste sentido, no início da década de 1980 foram desenvolvidas técnicas não invasivas (transcutâneas) de determinação de bilirrubina que minimizam os inconvenientes da coleta de sangue. Os primeiros equipamentos desenvolvidos apenas correlacionavam a intensidade da cor amarela da pele com a bilirrubinemia, sofrendo interferência de uma série de fatores, como a quantidade de melanina, de hemoglobina e tecido conjuntivo.<sup>(5)</sup>

Nos últimos anos, uma nova geração de equipamentos para dosagem transcutânea de bilirrubina foi produzida<sup>(6)</sup>. Eles diferem dos modelos anteriores por possuírem tecnologia baseada em microespectrometria, que permite a determinação da densidade óptica da bilirrubina, da hemoglobina e da melanina na camada subcutânea da pele do RN. A remoção dos fatores que interferem na determinação da bilirrubina resulta na mensuração de sua densidade óptica nos capilares e tecidos subcutâneos com maior acurácia,<sup>(6)</sup> permitindo substituir a dosagem plasmática pela determinação transcutânea.<sup>(9)</sup> Essa técnica foi estudada no nosso meio, tendo sido demonstrada boa correlação entre a bilirrubina sérica e a transcutânea,<sup>(10)</sup> inclusive em uma população multirracial.<sup>(11)</sup> Recentemente uma meta-análise reuniu os resultados de 21 estudos que compararam a bilirrubina transcutânea com a bilirrubina sérica em prematuros, confirmando a acurácia dessa técnica também nessa população de RN.<sup>(12)</sup>

Por outro lado, a mensuração da bilirrubina pode sofrer influência do local da aferição: região da frente ou do esterno.<sup>(13)</sup> A literatura apresenta resultados conflitantes, tendo sido demonstrado em RN a termo que a mensuração transcutânea na frente e no esterno são equivalentes.<sup>(10,14-16)</sup> Ademais, a mensuração no esterno resulta em níveis de bilirrubina mais elevados do que na frente.<sup>(17-19)</sup>

## OBJETIVO

Verificar a influência do local da mensuração da bilirrubina transcutânea, frente ou esterno, na reprodutibilidade dos resultados, quando comparada à bilirrubina plasmática.

## MÉTODOS

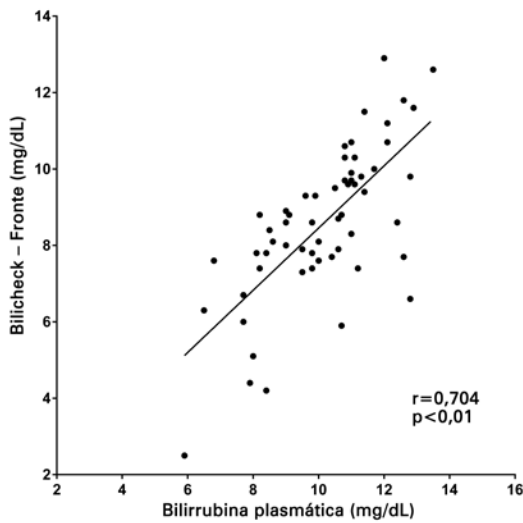
Após a aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa (REF CEP/Einstein 08/896), foi realizado um estudo prospectivo do tipo coorte incluindo RN a termo, saudáveis, nascidos no Hospital Israelita Albert Einstein, um hospital privado de nível terciário do município de São Paulo (SP), no período de abril a setembro de 2009. Foram incluídos RN com idade gestacional  $\geq 37$  semanas com  $< 72$  horas de vida, sendo excluídos os RN com doença hemolítica, anormalidades na pele ou tratamento prévio com fototerapia. Icterícia por doença hemolítica foi definida como de aparecimento precoce (nas primeiras 48 horas de vida), ou com avaliação laboratorial não compatível com icterícia fisiológica (ocorrência de reticulocitose, teste de Coombs ou eluato positivos). Após a obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido dos pais ou responsável legal, foram realizadas determinações de bilirrubina transcutânea nos RN, com indicação clínica de coleta de bilirrubina plasmática, conforme a avaliação de rotina do neonatologista.

Imediatamente após a coleta da bilirrubina plasmática, foram realizadas, sempre pela mesma pesquisadora, determinações de bilirrubina transcutânea na frente e no esterno, utilizando o equipamento Bilicheck® (SpectRx Inc, Norcross, Geórgia, Estados Unidos). O aparelho foi calibrado antes de cada avaliação, de acordo com as instruções do fabricante, para garantir a acurácia das mensurações.<sup>(20)</sup> Para cada determinação, o aparelho foi posicionado na pele do RN, e cinco aferições individuais em diferentes pontos resultaram em um resultado. Na frente, as cinco mensurações foram realizadas a meia distância entre a raiz do couro cabeludo e a glabella, iniciando do lado esquerdo em direção ao lado direito, separadas por 1cm. No esterno, foram realizadas cinco mensurações, iniciando na fúrcula até o apêndice xifoide, com determinações consecutivas, separadas por 1cm.

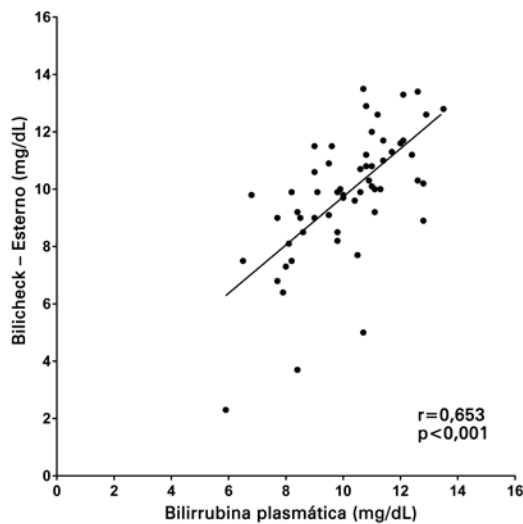
A análise estatística foi realizada por meio do cálculo do coeficiente de correlação de Pearson para ambas as determinações transcutâneas em relação às determinações plasmáticas, sendo, a seguir, construído o gráfico de Bland-Altman para a avaliação das concordâncias e, finalmente, Análise de Variância simples (*one-way ANOVA*) para comparação de médias, com *Student-Newman-Keuls* como pós-teste discriminatório. O tamanho da amostra calculado foi de 50 RN, considerando-se diferença de médias a ser detectada da ordem de 1,0mg/dL, com desvio padrão esperado de 2,4mg/dL,<sup>(17)</sup> poder de teste de 0,80 e nível de significância de 0,05. Para a análise estatística, foi utilizado o software *Sigma Stat*, versão 2.0.

**RESULTADOS**

Foi estudado um total de 58 RN, com peso de nascimento de  $3221 \pm 402$ g (média  $\pm$  desvio padrão) idade gestacional de  $38,4 \pm 1,2$  semanas, boletim de Apgar de  $9,0 \pm 0,3$  no 1º minuto e de  $10,0 \pm 0,0$  no 5º minuto. Todos os RN eram da raça branca, e as determinações foram realizadas com  $1,8 \pm 0,9$  dias de vida. Um total de 94,8% dos RN estudados nasceu de parto cesáreo e 5,2% de parto normal. Observou-se boa correlação linear tanto entre a determinação transcutânea de bilirrubina realizada na frente e o nível sérico ( $r=0,704$ ;  $p<0,01$ ), como entre a determinação transcutânea realizada no esterno e o nível sérico ( $r=0,653$ ;  $p<0,01$ ) (Figuras 1 e 2). As diferenças dos resultados entre as

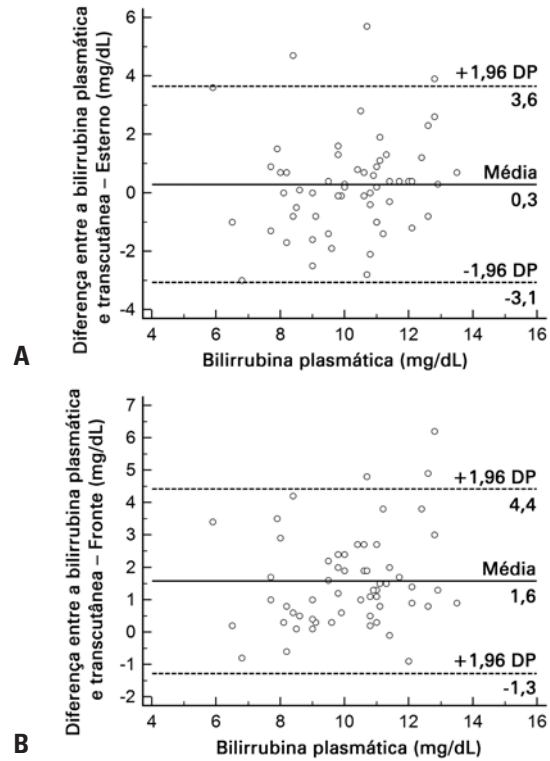


**Figura 1.** Correlação linear entre a determinação transcutânea na frente e o nível sérico de bilirrubina total



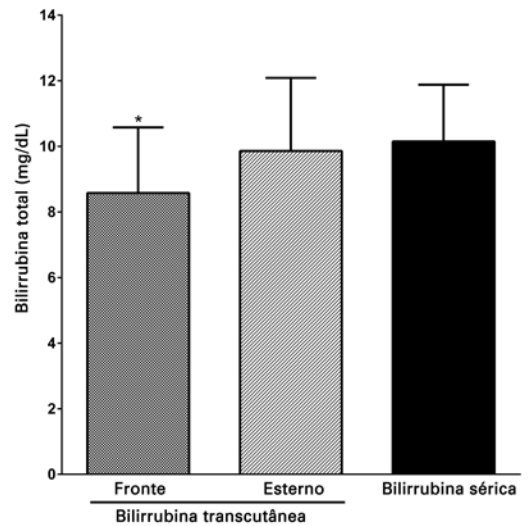
**Figura 2.** Correlação linear entre a determinação transcutânea no esterno e o nível sérico de bilirrubina total

determinações transcutâneas na frente e no esterno e a bilirrubina total sérica são mostradas nas figuras 3A e 3B. A média das diferenças entre as determinações transcutâneas realizadas no esterno e as bilirrubinas



DP: desvio padrão.

**Figura 3.** Gráficos de Bland-Altman realizados com as diferenças dos resultados entre as determinações transcutâneas no esterno e a bilirrubina plasmática (A), e entre as determinações transcutâneas realizadas na frente e a bilirrubina plasmática (B)



\* $p<0,05$  x todos os outros grupos

**Figura 4.** Valores de bilirrubina aferidos na frente, no esterno e no plasma. Valores em média  $\pm$  desvio padrão (DP)

plasmáticas foi de 0,3mg/dL, valor inferior ao encontrado nas diferenças entre as determinações realizadas na frente e as correspondentes bilirrubinas plasmáticas (1,6mg/dL). A comparação entre as médias dos valores de bilirrubina encontrados na frente, no esterno, assim como a correspondente bilirrubina sérica é mostrada na figura 4. Houve correspondência dos valores aferidos no esterno com os valores plasmáticos, porém ambos diferiram dos valores medidos na frente ( $p < 0,05$ ).

## DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo verificar, em RN a termo e sem doença hemolítica, a influência do local de mensuração da bilirrubina transcutânea na acurácia dos resultados. A principal contribuição deste estudo foi a de acrescentar, com dados obtidos em nosso meio, informação a um assunto que a literatura internacional mostra resultados não homogêneos e, por vezes, conflitante.

A acurácia da determinação da bilirrubina transcutânea em relação à bilirrubina sérica foi demonstrada recentemente por meio de uma meta-análise que reuniu dados de 3.527 pacientes publicados em 21 estudos, sendo que, em 16 estudos, a determinação foi realizada na frente, em 10 no esterno e em 3 no abdome.<sup>(12)</sup> Nossos dados demonstram que a avaliação realizada no esterno tem uma boa correlação com a determinação sérica, ao contrário da aferição realizada na frente. Possivelmente em decorrência da exposição contínua à luz ambiente, a medição da bilirrubina em áreas não cobertas por roupas, como a região da face, pode apresentar valores de bilirrubina mais baixos. Vários autores procuraram relacionar o local da mensuração transcutânea da bilirrubina (frente, esterno, dorso, joelho ou pé) com a precisão dos resultados,<sup>(13)</sup> sendo que as medidas realizadas na frente e no esterno apresentaram melhor correlação com a bilirrubina sérica.<sup>(6,17,21,22)</sup> Tal qual os resultados do presente estudo, Maisels et al. encontraram melhor correlação com a bilirrubina sérica quando as determinações transcutâneas foram realizadas no esterno ( $r=0,953$ ) em relação às determinações feitas na frente ( $r=0,914$ ).<sup>(18)</sup> De modo semelhante aos nossos resultados, uma revisão publicada em 2009, incluindo 13 estudos que abordavam a influência do local da mensuração sobre o resultado da bilirrubina transcutânea, concluiu que o esterno apresenta uma boa correlação com a bilirrubina sérica. No entanto, em seis estudos desta revisão, não foram observadas diferenças entre as leituras realizadas na frente e no esterno, e, em dois estudos, as leituras realizadas na frente foram mais confiáveis do que as realizadas no esterno.<sup>(13)</sup>

Em outro estudo, a determinação transcutânea da bilirrubina realizada na frente sofreu influência do choro, sendo encontrados menores valores entre os RN que estavam chorando no momento da aferição.<sup>(23)</sup> No nosso estudo, os RN não choravam no momento da medida.

Em discordância com o presente estudo, Bertini e Rubaltelli demonstraram que a precisão das determinações transcutâneas, quando realizadas na frente e esterno, são comparáveis, porém as determinações realizadas no esterno são, em média, de 0,8 a 0,9mg/dL mais elevadas.<sup>(10)</sup> De modo semelhante, foi demonstrado que a média das leituras de bilirrubina transcutânea realizadas no tronco foi 0,4mg/dL maior do que a dosagem sérica, enquanto a leitura na frente foi 0,3mg/dL (5mol/L) menor que a dosagem sérica. Os autores concluem que as dosagens séricas e as leituras transcutâneas mostraram valores aproximados, porém, depois da alta hospitalar, as leituras na frente subestimaram os valores em 5%. Os autores recomendam usar a leitura no tronco para estimar a bilirrubinemia.<sup>(15)</sup>

Resultados semelhantes aos do presente estudo foram encontrados em um grupo de 345 RN, no qual foi encontrado uma melhor correlação entre a bilirrubina sanguínea e a mensuração transcutânea realizada no esterno do que a realizada na frente.<sup>(19)</sup> Embora a acuidade seja semelhante para mensuramentos na região frontal ou sobre o esterno, a correlação é maior na última, possivelmente em razão da exposição da cabeça à luz natural.<sup>(24)</sup>

De modo divergente aos resultados deste estudo, em nosso meio, um grupo de 44 RN, com idade gestacional média de  $35,1 \pm 3,4$  semanas e peso ao nascimento médio de  $2.151 \pm 889$ g, sendo 73% da raça branca, foi analisado entre o segundo e o terceiro dias de vida. Os autores não observaram diferenças entre o nível sérico de bilirrubina e os níveis de bilirrubina transcutânea avaliados em áreas cobertas da frente e do esterno 24 horas após o início da fototerapia.<sup>(16)</sup>

O presente estudo apresenta algumas fragilidades, incluindo uma amostra relativamente pequena, formada exclusivamente por RN a termo da raça branca e sem doença hemolítica. A inclusão de RN apenas da raça branca ocorreu de uma maneira não intencional, por ocasião do recrutamento dos pacientes, resultando em uma amostragem diferente da encontrada na população brasileira. No entanto, esse fato não compromete de maneira significativa as conclusões. É importante, contudo, salientar que a influência do local de aferição da bilirrubina transcutânea (frente ou esterno) na bilirrubina sérica deve ser avaliada também em RN de outras raças prematuros e na presença de doença hemolítica, antes de se generalizar as conclusões para esses grupos.

## CONCLUSÃO

Em RN a termo da raça branca e sem doença hemolítica, a mensuração da bilirrubina transcutânea realizada no esterno apresenta maior acurácia em relação à mensuração na fronte, quando comparada à bilirrubina sérica.

## REFERÊNCIAS

- Keren R, Tremont K, Luan X, Cnaan A. Visual assessment of jaundice in term and late preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94(5):F317-22.
- Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glick S, et al. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2004;114(1):e130-53.
- Facchini FP, Mezzacappa MA, Rosa IR, Mezzacappa Filho F, Netto AA, Marba ST. Acompanhamento da icterícia neonatal em recém-nascidos de termo e prematuros tardios. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(4):313-8.
- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2004;114(1):297-316.
- Facchini FP. Avaliação da variabilidade da dosagem transcutânea de bilirrubina pelo Bilicheck em neonatos. *Rev Paul Pediatr.* 2006;24(2):149-54.
- Boo NY, Ishak S. Prediction of severe hyperbilirubinaemia using the Bilicheck transcutaneous bilirubinometer. *J Paediatr Child Health.* 2007;43(4):297-302.
- Elias LS, Guinsburg R, Peres CA, Balda RC, Santos AM. Disagreement between parents and health professionals regarding pain intensity in critically ill neonates. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84(1):35-40.
- Ebbesen F, Rasmussen LM, Wimberley PD. A new transcutaneous bilirubinometer, Bilicheck, used in the neonatal intensive care unit and the maternity ward. *Acta Paediatr.* 2002;91(2):203-11.
- Lodha R, Dorari AK, Jatana V, Paul VK. Non-invasive estimation of total serum bilirubin by multi-wavelength spectral reflectance in neonates. *Indian Pediatr.* 2000;37(7):771-5.
- Bertini G, Rubaltelli FF. Non invasive bilirubinometry in neonatal jaundice. *Semin. Neonatol.* 2002;7(2):129-33.
- Raimondi F, Lama S, Landolfo F, Sellitto M, Borrelli AC, Maffucci R, et al. Measuring transcutaneous bilirubin: a comparative analysis of three devices on a multiracial population. *BMC Pediatr.* 2012;12:70.
- Nagar G, Vandermeer B, Campbell S, Kumar M. Reliability of Transcutaneous Bilirubin Devices in Preterm Infants: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2013;132(5):871-81. Review.
- El-Beshbishi SN, Shattuck KE, Mohammad AA, Petersen JR. Hyperbilirubinemia and Transcutaneous Bilirubinometry. *Clin Chem.* 2009;55(7):1280-7.
- Leite MG, Granato V, Facchini FP, Marba ST. Comparação entre a dosagem transcutânea e plasmática de bilirrubina. *J Pediatr (Rio J).* 2007; 83(3):283-6.
- Poland RL, Hartenberger C, McHenry H, Hsi A. Comparison of skin sites for estimating serum total bilirubin in in-patients and out-patients: chest is superior to brow. *J Perinatol.* 2004;24(9):541-3.
- Povaluk P, Shwetz EA, Kliemann R. Comparative study between plasma and transcutaneous bilirubin measurements in newborns. *Rev Paul Pediatr.* 2011;29(1):6-12.
- Rubaltelli F, Gourley G, Loskamp N. Transcutaneous Bilirubin Measurement: A multicenter evaluation of a new device. *Pediatrics.* 2001;107(6):1264-71.
- Maisels MJ, Ostrea EM Jr, Touch S, Clune SE, Cepeda E, Kring E, et al. Evaluation of a new transcutaneous bilirubinometer. *Pediatrics.* 2004;113(6):1628-35.
- Wong CM, van Dijk PJ, Laing IA. A comparison of transcutaneous bilirubinometers: SpectRx BiliCheck versus Minolta AirShields. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;87 (2):F137-40.
- Children's Medical Ventures. Respirationics. BiliChek® Noninvasive bilirubin analyzer: suggested usage protocol [Internet]. 2006 [cited 2014 Feb 7]. Available from: <http://www.olusummedikal.com/bili/33.pdf>
- Tan KL, Dong F. Transcutaneous bilirubinometry during and after phototherapy. *Acta Paediatr.* 2003;92(3):327-31.
- Randberg LL, Roll EB, Nilsen LT, Christensen T, Svaasand LO. In vivo spectroscopy of jaundiced newborn skin reveals more than a bilirubin index. *Acta Paediatr.* 2005;94(1):65-71.
- Kazmierczak S, Bhutani V, Gourley G, Kerr S, Lo S, Robertson A, et al. Transcutaneous bilirubin testing. In: Nichols JH, editors. Evidence-Based Practice for Point-of-Care Testing - The National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines. Washington; 2006. p.5-12.
- Quintas C, Silva A. Icterícia neonatal [Internet]. In: Consensos Nacionais em Neonatologia. Seção de Neonatologia. Coimbra: Sociedade Portuguesa de Pediatria[citado 2013 Nov 12]. Disponível em: [http://www.spp.pt/UserFiles/File/Consensos\\_Nacionais\\_Neonatologia\\_2004/Ictericia\\_Neonatal.pdf](http://www.spp.pt/UserFiles/File/Consensos_Nacionais_Neonatologia_2004/Ictericia_Neonatal.pdf)