



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

*Evaluation of two guidelines for the management of hyperbilirubinemia in newborn babies weighing less than 2,000 g*

Maria das Graças C. Leite<sup>1</sup>, Fernando P. Facchini<sup>2</sup>

### Resumo

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

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

**Resultados:** No grupo precoce, 20% dos pacientes ultrapassaram 10 mg/dl de bilirrubina transcutânea, contra 60% no tardio. A maior média diária de bilirrubina transcutânea no grupo precoce foi de 6,6 mg/dl, no sétimo dia; no grupo tardio, foi de 8,6 mg/dl no segundo dia de vida. A mediana das horas de fototerapia usadas no grupo precoce foi de 96 (mínimo de 96 e máximo de 156 horas), e no tardio, de 51 horas (mínimo de 0 e máximo de 120 horas). Nenhum paciente necessitou de mudança de tratamento (fototerapia dupla ou exsanguíneotransfusão).

**Conclusão:** O uso da fototerapia precoce para neonatos com peso abaixo de 2.000 g é mais seguro que o tratamento tardio se considerada a manutenção de níveis abaixo de 10 mg/dl como satisfatórios.

*J Pediatr (Rio J). 2004;80(4):285-90: Fototerapia, hiperbilirrubinemia, icterícia em prematuros.*

### Introdução

A icterícia neonatal é caracterizada pela coloração amarela da pele dos recém-nascidos em consequência de elevação da bilirrubinemia acima de 5-7 mg/dl<sup>1,2</sup>. Dois

### Abstract

**Objective:** To evaluate the use of two phototherapy guidelines for the treatment of hyperbilirubinemia in newborn babies weighing less than 2,000 g.

**Methods:** Eighty-one newborn infants with birth weight less than 2,000 g were studied. They were divided in two groups: the "early" group, which started phototherapy 12 hours after birth, undergoing treatment for at least 96 hours; and the "late" group, which received phototherapy whenever the transcutaneous bilirubin reached 8 mg/dl and phototherapy suspended when bilirubin levels fell to 5 mg/dl. The following factors were analyzed: maintenance of transcutaneous bilirubin levels below 10 mg/dl, mean value of daily transcutaneous bilirubin, the highest transcutaneous bilirubin value and the period it first occurred, and duration of treatment.

**Results:** In the early group, 20% of all patients showed transcutaneous bilirubin level higher than 10 mg/dl compared to 60% of patients in the late group. The highest daily mean rate of transcutaneous bilirubin in the early group was 6.6 mg/dl, which happened on the 7th day. In the late group, it was 8.6 mg/dl on the 2nd day after birth. The median duration of phototherapy treatment used in the early group was 96 hours (minimum of 96 and maximum of 156 hours) and in the late group, 51 hours (minimum of zero and maximum of 120 hours). None of the babies needed changes in the treatment (double phototherapy or exchange transfusion).

**Conclusion:** The use of early phototherapy treatment for babies weighing less than 2,000 g is safer when compared to the late group, considering satisfactory the maintenance of transcutaneous bilirubin levels below 10 mg/dl.

*J Pediatr (Rio J). 2004;80(4):285-90: Phototherapy, hyperbilirubinemia, preterm jaundice.*

terços dos recém-nascidos desenvolvem icterícia na primeira semana de adaptação à vida extra-uterina. Uma série de situações, dentre as quais a prematuridade, pode fazer com que esses níveis cresçam exageradamente, extravasando para vários tecidos, inclusive o sistema nervoso central. A presença de grandes quantidades de bilirrubina por tempo prolongado pode lesar permanentemente estruturas como o globo pálido, núcleos subtalâmicos, hipocampo e núcleo óculo-motor, entre outras, dando origem ao chamado *ker-nicterus*<sup>3</sup>.

1. Mestre em Pediatria pela Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP.

2. Doutor; Professor, Dep. de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP.

Apoio financeiro: FAPESP.

Artigo submetido em 10.11.2003, aceito em 14.04.2004.

Os prematuros, particularmente, estão expostos a essa patologia devido a vários fatores, tais como: baixos níveis de albumina<sup>4</sup>; ligação bilirrubina-albumina menos estável<sup>5</sup>; glucuronização hepática reduzida<sup>6</sup>; barreira hematoquímica imatura<sup>7</sup>; a própria hiperbilirrubinemia; patologias associadas, como asfixia, infecções, hipercarbia e hiperosmolaridade, que aumentam a permeabilidade da barreira<sup>7,8</sup>; e a metabolização da bilirrubina no sistema nervoso central via oxidação, que está pouco desenvolvida nos prematuros<sup>9</sup>.

Não existe consenso entre os especialistas com relação aos níveis de bilirrubinemia que poderiam lesar o prematuro. Existem relatos de ocorrência de *kernicterus* em níveis muito baixos nesses neonatos. Parece prudente evitar que essas crianças sejam expostas a níveis muito mais altos que os fisiológicos<sup>10</sup>. Níveis inferiores a 10 mg/dl parecem oferecer certa segurança, embora saibamos que outros fatores certamente colaboram no aparecimento do *kernicterus* em pré-termos.

A fototerapia tem sido a modalidade de tratamento mais utilizada nos últimos 30 anos em prematuros<sup>11</sup>, não só por sua eficiência, mas também pela ausência de efeitos colaterais graves. Dois tipos de tratamento têm sido amplamente empregados: o "profilático", que seria melhor denominado de precoce (pois não previne o aparecimento de icterícia), que é instituído nas primeiras 12 a 24 horas de vida e perdura em geral por 96 horas, e o "terapêutico" ou tardio, iniciado a partir de um determinado nível de bilirrubinemia até que valores mais baixos sejam alcançados. Ambos apresentam vantagens e inconvenientes, tanto que até hoje não há consenso quanto à utilização de um ou outro.

As dosagens de bilirrubinas plasmáticas evoluíram consideravelmente, miniaturizando-se, simplificando-se e tornando-se não-invasivas e mais baratas.

Ao utilizar novos métodos não-invasivos de dosagem de bilirrubinemia e aparelhos de fototerapia bastante eficientes, este trabalho visa comparar o esquema precoce e o tardio de manejo de recém-nascidos menores que 2.000 g icterícios, avaliando qual a modalidade mais satisfatória de tratamento, com menor exposição a níveis elevados de bilirrubinemia, menor custo e maior comodidade no tratamento desses pacientes.

## Métodos

Trata-se de um ensaio clínico controlado, randomizado, que foi desenvolvido no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher (CAISM) e no Hospital Estadual de Sumaré (HES), instituições públicas terciárias ligadas à Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Foi avaliada a bilirrubinemia de 81 neonatos, nascidos consecutivamente entre os dias 31 de julho e 02 de novembro de 2001, com peso inferior a 2.000 g, que foram divididos aleatoriamente em dois grupos, sendo a alocação feita mediante sorteio realizado nas primeiras 12 horas de vida. Foram excluídos os neonatos que apresentaram qualquer evidência de hemólise, caracterizada por doença hemolítica por incompatibilidade de Rh ou por antígeno raro, com teste de Coombs indireto positivo no plasma materno ou teste de Coombs

direto positivo no recém-nascido<sup>12</sup>; doença hemolítica por incompatibilidade ABO, com bilirrubinemia indireta maior que 8 mg/dl nas primeiras 24 horas de vida e reticulocitose segundo os critérios de Blanchette & Zipursky<sup>13</sup>; deficiência de G6PD; máis-formações; obstruções intestinais; colestase; infecções congênitas; uso materno ou neonatal de fenobarbital; nível de bilirrubina transcutânea acima de 15 mg/dl em qualquer idade, pela necessidade de mudança de tratamento (fototerapia dupla ou exsanguineotransfusão). Onze pacientes foram excluídos: 10 por óbito e um por ter apresentado teste de Coombs direto positivo.

No grupo precoce, os recém-nascidos foram submetidos à fototerapia com 12 horas de vida, independentemente de sua bilirrubinemia, assim permanecendo até decorridas 96 horas. No grupo tardio, a fototerapia era iniciada somente quando a bilirrubinemia atingia 8 mg/dl e retirada quando caía para níveis de 5 mg/dl ou menos. A primeira dosagem de bilirrubinemia foi feita antes do início da fototerapia nos dois grupos e diariamente durante 7 dias, através do método transcutâneo Bilicheck (SpectRx Inc.-Norcross, Geórgia, EUA), na região frontal, que era protegida com uma fita de papel aluminizado antes que o paciente iniciasse a fototerapia. Para a calibração, era utilizada uma cápsula (Bilical) para cada dosagem, segundo recomendação do fabricante.

Periodicamente, a título de controle das dosagens efetuadas pelo Bilicheck, era feita coleta de sangue capilar e realizada a espectrofotometria direta pelo bilirrubinômetro Unistat (Leica). Foi preparado um padrão calibrador de bilirrubina contendo 25,9±0,98 mg/dl, segundo recomendação do *Joint Committee Report*<sup>14,15</sup>, sendo que o bilirrubinômetro era diariamente calibrado com o padrão óptico que acompanha o aparelho e, logo a seguir, com este padrão calibrador em triplicata, para a checagem de sua confiabilidade.

Para a fototerapia, foram usados oito aparelhos FANEM Mod 007, equipados com sete lâmpadas fluorescentes azuis especiais marca Philips TL20W/52, com faixa espectral de 400 a 540 nm e pico de emissão em 450 nm. O aparelho foi colocado a 1 cm da parte superior da cúpula da incubadora, sendo que a irradiância espectral foi medida com um radiômetro especialmente destinado à pesquisa, fabricado pela International Light (IL 1700), calibrado de acordo com as normas do *U.S. National Institute of Standards and Technology*, dotado de um filtro SED 033/tblu, com resposta na faixa espectral de 345 a 530 nm e pico em 460 nm. A irradiância foi medida em nove pontos distintos no nível da bandeja da incubadora para o cálculo da irradiância espectral média, segundo técnica recomendada<sup>16,17</sup>. A irradiância espectral média usada foi medida após 200 horas de uso das lâmpadas, obtendo-se uma média de 14,4 µW/cm<sup>2</sup>/nm. As lâmpadas foram utilizadas tolerando-se um decréscimo máximo de 20% na irradiância espectral média aferida por ocasião do início de seu uso<sup>18</sup>.

As variáveis estudadas foram: valor do pico de bilirrubinemia, valor médio dos níveis diários de bilirrubinemia, medidos em mg/dl, e duração da fototerapia, medida em horas. As variáveis de controle para verificação de alea-

torização nos grupos foram: prematuridade (idade gestacional < 37 semanas), peso de nascimento, adequação da idade gestacional, sexo, raça, tipo de parto, filho prévio com icterícia, diabetes e tabagismo (> 3 cigarros/dia) maternos, tocotraumatismo, policitemia (ht > 65%), anóxia perinatal (Apgar de 5º min < 5), sepse, hipoglicemia (glicemia < 40 mg/dl), hemorragia periintraventricular, hipoxemia ( $pO_2$  < 50 mmHg), acidose metabólica (pH < 7,20), síndrome do desconforto respiratório, presença de jejum, tipo de alimentação enteral e uso de nutrição parenteral.

Setenta recém-nascidos foram necessários para a realização deste estudo, baseando-se este cálculo na ocorrência prévia relatada por Brown<sup>19</sup>. Os resultados foram inseridos em um banco de dados através do programa Epi-Info versão 6, e a análise estatística foi feita pelo programa SAS versão 8.02. As curvas da bilirrubinemia foram feitas nos dois grupos e, através da análise de variância para medidas repetidas, as diferenças entre os grupos foram testadas. Foi feito um *box-plot* com as horas de fototerapia usadas nos dois grupos e, através do teste de Wilcoxon, foi testada a diferença entre os grupos. O nível de significância admitido foi  $\alpha = 0,05$ .

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, tendo sido obtida autorização escrita dos pais para a inclusão dos pacientes no estudo (termo de consentimento livre e esclarecido).

## Resultados

Foram analisadas 23 variáveis de controle (Tabela 1) entre as referentes às mães e aos respectivos recém-nascidos, mostrando que os dois grupos são aparentemente homogêneos.

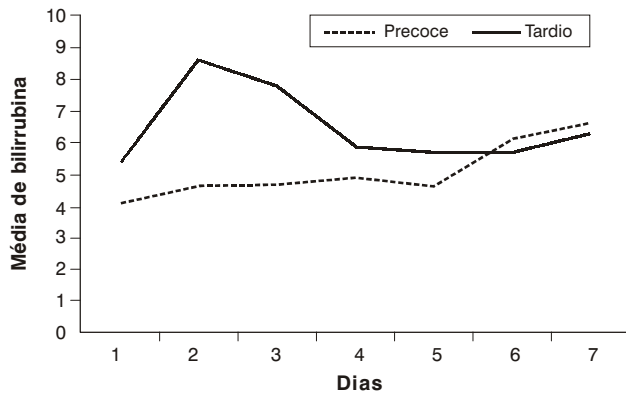
A bilirrubinemia atingiu ou ultrapassou 10 mg/dl em sete recém-nascidos do grupo precoce (20%) e em 21 do grupo tardio (60%) ( $p = 0,0015$ ).

A bilirrubinemia média atingida nos dois grupos foi analisada do primeiro ao sétimo dia de vida, sendo elaborado um gráfico (Figura 1) ilustrando as curvas da bilirrubina total (BT) média dos dois grupos. A maior média de BT no grupo precoce foi de 6,6 mg/dl e ocorreu no último dia da pesquisa. No grupo tardio, a maior média (8,6 mg/dl) ocorreu no segundo dia de vida, sendo

**Tabela 1** - Distribuição dos recém-nascidos menores que 2.000 g nos grupos precoce e tardio segundo as variáveis de controle

Variável	Precoce		Tardio	
	n (35)	%	n (35)	%
Mãe fumante (> 3 cigarros/dia)	5	14,3	7	20,0
Mãe diabética	0	0,0	1	2,9
Parto cesáreo	26	74,3	24	68,6
Filho prévio icterico	3	8,6	3	8,6
Sexo masculino	21	60,0	16	45,7
Raça branca	24	68,6	23	65,7
Prematuridade (IG < 37 semanas)	35	100,0	33	94,3
Prematuros com IG < 34 semanas	27	77,1	26	74,3
Peso de nascimento > 1.500 g	16	45,7	15	42,9
Pequenos para idade gestacional	17	48,6	13	37,1
Apgar de 5º minuto = 5	0	0,0	1	2,9
Tocotraumatismo	5	14,3	5	14,3
Hipoglicemia (glicemia < 40 mg/dl)	3	8,6	0	0,0
Policitemia (ht > 65%)	8	22,9	5	14,3
Síndrome do desconforto respiratório	15	42,9	10	28,6
Sepse	5	14,3	2	5,7
Hemorragia periintraventricular	0	0,0	2	5,7
Acidose metabólica (pH < 7,20)	2	5,7	4	11,4
Hipoxemia ( $pO_2$ < 50 mmHg)	5	14,3	8	22,9
Presença de jejum	3	8,6	3	8,6
Alimentação	7	20,0	10	28,6
Uso de nutrição parenteral	25	71,4	22	62,8
Uso de fórmula infantil	30	85,7	29	82,8

IG = idade gestacional.



**Figura 1** - Curvas da BT média nos grupos precoce e tardio

$p < 0,01$  (Tabela 2). Em relação aos valores absolutos, o maior nível de BT atingido no grupo precoce foi de 13 mg/dl, e no tardio, 14,6 mg/dl.

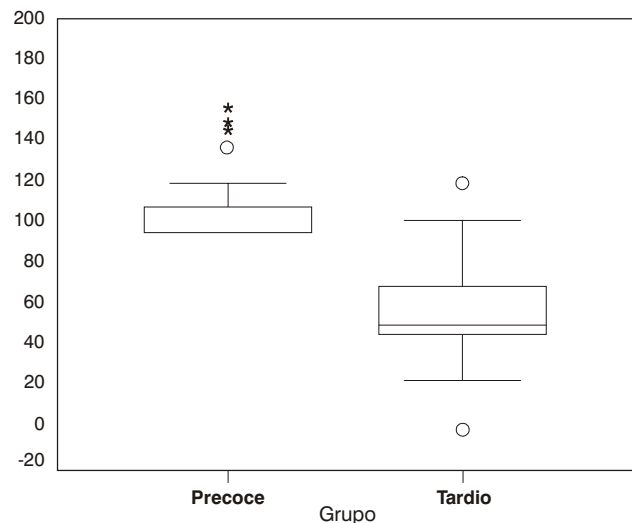
As horas totais de fototerapia usadas nos dois grupos estão representadas na Figura 2, sendo visualizados os percentis 25, 50 (mediana) e 75. No grupo precoce, a mediana foi de 96 horas de fototerapia, coincidindo com o valor mínimo, sendo que o valor máximo foi de 156 horas. No grupo tardio, a mediana foi de 51 horas, sendo que apenas um recém-nascido não necessitou de fototerapia por não ter atingido 8 mg/dl de bilirrubinemia. A utilização máxima de fototerapia, nesse grupo, foi de 120 horas.

### Discussão

Nosso trabalho confirma que a utilização do tratamento precoce diminuiu sensivelmente o número de recém-nascidos com menos de 2.000 g que ultrapassou 10 mg/dl como valor máximo na primeira semana de vida. Em termos percentuais, essa diferença é bastante expressiva ( $p < 0,01$ ), pois o fato ocorreu em apenas 20% desses neonatos, em comparação com 60% dos tratados no esquema tardio, contrariando trabalhos anteriormente publicados<sup>20,21</sup>. Os valores médios de bilirrubinemia se mantiveram mais baixos no grupo precoce, tendendo a se igualar e levemente sobrepujar os do grupo tardio no sexto e sétimo dias de vida.

Neste último grupo, já no segundo dia, a média alcançou valores superiores aos indicativos de tratamento, ao passo que, no precoce, os níveis de 8 mg/dl não foram, em média, atingidos. Novamente, tais valores contrastam com os verificados por Curtis-Cohen et al.<sup>20</sup> em 1985.

Esta diferença de eficácia talvez possa ser explicada pelo fato de que, em tais trabalhos, embora se tenha esperado um nível de bilirrubinemia (5 mg/dl) para iniciar a fototerapia, esse nível ocorreu muito próximo ao início do grupo precoce, mascarando a ascensão por nós encontrada no segundo e terceiro dias. A utilização de aparelhos fototerápicos com eficiente irradiância espectral média<sup>16,22,23</sup> determinou a permanência dos níveis muito próximos aos do grupo precocemente tratado no trabalho de



Teste de Wilcoxon,  $p < 0,01$ .

**Figura 2** - Avaliação das horas de fototerapia nos grupos precoce e tardio. Esta figura representa os percentis 25, 50 (mediana) e 75 das horas totais de fototerapia usados nos dois grupos. Conforme convencionado na metodologia do trabalho, no grupo precoce, mediana, percentil 25 e valor mínimo se confundem, sendo que o valor máximo foi de 156 horas. No grupo tardio, a mediana foi de 51 horas, sendo que apenas um recém-nascido não necessitou de fototerapia por não ter atingido 8 mg/dl de bilirrubinemia. A utilização máxima de fototerapia nesse grupo foi de 120 horas

**Tabela 2** - Avaliação diária da média de BT (e desvio padrão) nos grupos precoce e tardio (em mg/dl)

	1º dia	2º dia	3º dia	4º dia	5º dia	6º dia	7º dia
Grupo* precoce	4,1±1,38	4,6±1,93	4,7±2,54	4,9±2,26	4,6±1,82	6,1±2,31	6,6±2,84
Grupo* tardio	5,3±1,56	8,6±2,08	7,8±2,61	5,9±2,43	5,7±2,75	5,7±2,37	6,3±2,93

ANOVA \*  $p < 0,01$

Curtis-Cohen et al.<sup>20</sup>. Se tivéssemos usado o mesmo critério para o grupo tardio, também não teríamos, muito provavelmente, encontrado diferença significativa entre os dois grupos testados. Quando os dois grupos foram divididos em subgrupos por peso (< 1.000 g, 1.000-1.500 g e > 1.500 g), em todos persistia nítida diferença de incidência de níveis maiores que 10 mg/dl, apesar do número de casos em cada subgrupo não permitir qualquer análise estatística. Por exemplo, no grupo precoce, havia quatro pacientes com peso menor que 1.000 g contra oito pacientes com este peso no grupo tardio, o que poderia influenciar a análise dos resultados caso ela fosse feita separadamente em cada subgrupo de peso. Existe consenso quanto ao fato de que prematuros e crianças de peso muito baixo estão sob maior risco de lesão por ação de níveis elevados de bilirrubina. Tais níveis não estão bem estabelecidos, devido à impossibilidade de comparação com grupos controle. Alguns trabalhos<sup>10,24,25</sup> preconizam a manutenção de níveis abaixo de 10 mg/dl sempre que possível. Tanto assim que indicam a realização de exsangüineotransfusões em neonatos com peso inferior a 1.000-1.250 g com níveis superiores a 10 mg/dl. Esta prática, ainda seguida por muitos serviços de neonatologia, além de ser economicamente onerosa, agrega alto risco ao tratamento dessas crianças<sup>26,27</sup>, sendo desejável a possibilidade de se prescindir da mesma, como ocorreu no presente trabalho.

Desta forma, achamos que, se pretendermos manter os níveis o mais próximo possível dos valores fisiológicos de neonatos a termo, o esquema precoce é o mais recomendável<sup>28</sup>. A hipótese de que a indicação tardia da fototerapia pudesse reduzir muito a quantidade de crianças tratadas não se confirmou, pois apenas um recém-nascido desse grupo pôde prescindir do tratamento. A utilização de fototerapia na grande maioria das crianças com indicação por níveis de bilirrubinemia também foi observada por Curtis-Cohen et al.

A duração do tratamento dos recém-nascidos do grupo precoce foi consideravelmente mais longa (96 *versus* 51 horas). Esses dados confirmam trabalho anteriormente publicado<sup>20</sup>. O prolongamento da fototerapia implica obviamente maior exposição aos efeitos colaterais da mesma. Entretanto, sabemos ser tais inconvenientes facilmente contornáveis<sup>29</sup>.

Analisando os custos dos dois esquemas, lembramos que, em relação ao prolongamento do tratamento fototerápico, não ocorrem custos adicionais no tempo de internação, visto que os neonatos com peso inferior a 2.000 g não costumam estar em condições de alta antes de decorridos 7 dias. O custo adicional das horas de fototerapia provavelmente será ultrapassado pelos custos das dosagens de BT usadas na monitorização do grupo tardio. Nos serviços que não dispõem de dosagens não-invasivas de bilirrubinemia, as colheitas repetidas de sangue acrescentam risco de infecção, além do desconforto da dor produzida pela coleta.

Concluindo, dada a precariedade do estabelecimento de diagnóstico de *kernicterus* com base em testes específicos e níveis seguros de bilirrubinemia e, mais ainda, sabendo da estreita relação entre níveis elevados e tempo de perma-

nência dos mesmos, julgamos que o esquema precoce de tratamento com fototerapia seja o mais indicado. Provavelmente, observados os níveis encontrados nas primeiras 24 horas de vida em ambos os grupos, não há justificativa para iniciar o tratamento, mesmo precoce, antes de decorridas 24 horas. Os custos resultantes da fototerapia prolongada, tanto em termos financeiros quanto de desconforto, parecem facilmente suportáveis.

## Referências

1. Kramer LI. Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. *Am J Dis Child*. 1969;118:454-8.
2. Maisels MJ. Jaundice. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, editors. *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
3. Nilsen ST, Finne PH, Bergsjø P, Stamnes TO. Males with neonatal hyperbilirubinemia examined at 18 years of age. *Acta Paediatr Scand*. 1984;73:176-80.
4. Stern L, Denton RL. Kernicterus in small premature infants. *Pediatrics*. 1965;35:483-5.
5. Cashore WJ, Oh W, Brodersen R. Reserve albumin and bilirubin toxicity index in infant serum. *Acta Paediatr Scand*. 1983;72:415.
6. Kawade N, Onishi S. The prenatal and postnatal development of UDP-gluconyltransferase activity towards bilirubin and the effect of premature birth on this activity in the human liver. *Biochem J*. 1981;196:257-60.
7. Roger C, Koziel V, Vert P, Nehlig A. Autoradiographic mapping of local cerebral permeability to bilirubin in immature rats: effect of hyperbilirubinemia. *Pediatr Res*. 1996;39:64-71.
8. Levine RL, Fredericks WR, Rapoport SI. Entry of bilirubin into the brain due to opening of the blood-brain barrier. *Pediatrics*. 1982;69:255-59.
9. Hansen TWR, Allen JW. Bilirubin oxidizing activity in rat brain. *Biol Neonate* 1996;70:289-95.
10. Ives NK. Kernicterus in preterm infants; lest we forget (To turn on the lights). *Pediatrics*. 1992;90:757-9.
11. Maisels MJ. Phototherapy - 25 years later. In: Fanaroff AA, Klaus MH, editors. *The Year Book of Neonatal and Perinatal Medicine*. St Louis, MO: Mosby Year Book; 1996.
12. Coombs RR, Mourant AE, Race RR. *In vivo* isosensitisation of red cell in babies with haemolytic disease. *Lancet*. 1946;1:264-6.
13. Blanchette VS, Zipursky A. Assessment of anemia in newborn infants. *Clin Perinatol*. 1984;11:489-510.
14. Joint Committee Report. Recommendation on a uniform bilirubin standard. *Clin Chem*. 1962;8:405-7.
15. Doumas BT, Perry BW, Sasse EA, Straumfjord JV Jr. Standardization in bilirubin assays: evaluation of select methods and stability of bilirubin solutions. *Clin Chem*. 1973;19:984-93.
16. Levene MI. Uneven distribution of light in standard phototherapy. *Arch Dis Child*. 1980;55:398-408.
17. Eggert P, Stick C, Schröder H. On the distribution of irradiation intensity in phototherapy. Measurements of effective irradiance in an incubator. *Eur J Pediatr*. 1984;142:58-61.
18. Tan KL. Some aspects on management of neonatal jaundice in Singapore. *J Sing Paediatr Soc*. 1978;20:122-41.
19. Brown AK, Kim MH, Wu PYK, Bryla DA. Efficacy of phototherapy in prevention and management of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 1985;75 Suppl:393-400.
20. Curtis-Cohen M, Stahl GE, Costarino AT, Polin RA. Randomized trial of prophylactic phototherapy in the infant with very low birth weight. *J Pediatr*. 1985;107:121-4.
21. Cashore WJ. Bilirubin and jaundice in the micropremie. *Clin Perinatol*. 2000;27:171-9.
22. Raethel HA. Wavelengths of light producing photodecomposition of bilirubin in serum from a neonate with hyperbilirubinemia. *J Pediatr*. 1975;87:110-4.
23. Dicken P, Grant LJ, Jones S. An evaluation of the characteristics and performance of neonatal phototherapy equipment. *Physiol Meas*. 2000;21:493-503.
24. Ahlfors CE. Criteria for exchange transfusion in jaundiced newborns. *Pediatrics*. 1994;93:488-94.

25. Bryla DA. Development, design, and sample composition. *Pediatrics*. 1985;75 Suppl:387-92.
26. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics* [serial on line] 1997 May [cited 2001 Feb 21];99(5):[11 screens]. Available from: URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/99/5/e7>.
27. Tan KL, Phua KB, Ang PL. The mortality of exchange transfusions. *Med J Aust*. 1976;1:473-6.
28. Gartner LM. On the question of the relationship between breastfeeding and jaundice in the first 5 days of life. *Sem Perinatol*. 1994;18:502-9.
29. Wu PYK, Hodgman JA, Kirkpatrick BV, White Jr NB, Bryla DA. Metabolic aspects of phototherapy. *Pediatrics*. 1985; 75 Suppl:427-33.

Correspondência:  
Maria das Graças da Cunha Leite  
Rua Nacib Cury, 798/201  
CEP 38060-380 - Uberaba, MG  
Fone: (34) 3312.6369 – Fax: (34) 3332.7510  
E-mail: mgcleite@terra.com.br