Claudio Ribeiro Aguiar

Influência dos níveis séricos de bilirrubina sobre a ocorrência e a evolução da sepse neonatal em recém-nascidos pré-termo com idade gestacional menor que 36 semanas

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Pediatria

Orientador: Prof. Dr. José Lauro Araújo Ramos

**SÃO PAULO
2007**

Claudio Ribeiro Aguiar

**Influência dos níveis séricos de bilirrubina sobre a ocorrência e a
evolução da sepse neonatal em recém-nascidos pré-termo com idade
gestacional menor que 36 semanas**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Pediatria

Orientador: Prof. Dr. José Lauro Araújo Ramos

**SÃO PAULO
2007**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Aguiar, Claudio Ribeiro

Influência dos níveis séricos de bilirrubina sobre a ocorrência e a evolução da sepse neonatal em recém-nascidos pré-termo com idade gestacional menor que 36 semanas / Claudio Ribeiro Aguiar. -- São Paulo, 2007.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Pediatria.

Área de concentração: Pediatria.

Orientador: José Lauro Araújo Ramos.

Descritores: 1.Bilirrubina 2.Sepse 3.Prematuro 4.Recém-nascido 5.Antioxidantes
6.Estresse oxidativo 7.Estudos de coortes

USP/FM/SBD-146/07

Dedicatória

Aos meus pais,

Pedro Moacyr e Andreína,

cuja ausência ainda muito me dói,

pelo exemplo de amor, retidão e responsabilidade.

À minha filha Andréa,

Às minhas netas Julia e Maísa,

À minha esposa Carmen,

Meus amores!

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Lauro Araújo Ramos,

idealizador e mentor desse estudo. Sua sabedoria, competência e bom senso tornaram possível a elaboração dessa tese. Esteve sempre presente, preocupado e envolvido na solução dos problemas enfrentados por esse seu orientando. Tudo isso e mais sua amizade, paciência e gentileza me tornaram um de seus maiores admiradores.

Ao Prof. Dr. Ciro João Bertoli,

que, com amizade, abrindo portas e auxiliando no encontro de caminhos, incentivou-me a voltar a ser aluno e enfrentar os desafios e dificuldades da pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Luiz Fernando Costa Nascimento,

que, com dedicação e amizade, muito contribuiu para a realização do projeto e para a execução da análise estatística desse estudo.

À Prof^a. Dr^a. Karin Argenti Simon-Giavarotti

À Prof^a. Dr^a. Virginia Berlanga Campos Junqueira

pelo esforço e desprendimento na realização das dosagens da carbonil proteína.

À Dr^a. Beatriz Correa Sampaio Leger,

À Dr^a. Roselea Fernandes S. Moreira,

À Dr^a. Maria Isabel Ferreira Gomes Pereira,

colegas e amigas de muitos anos. Esta tese não teria se tornado realidade sem a ajuda e o apoio de vocês.

À Dr.^a Marta Darakjian Tavares

À Dr.^a Terezinha Mansur Kobbaz

colegas e amigas mais recentes, também de grande importância para a realização desse estudo.

Aos médicos plantonistas das UTI Neonatais do HSL e do HUT,

que com boa vontade muito auxiliaram na coleta dos dados e na logística do estudo.

Aos residentes do HUT,

em particular o Dr. Décio Amaral Nogueira e a Dr.^a Anna Carolina Boni Prolim, que foram de grande ajuda na logística do estudo e na coleta de dados.

À Enf^a. Maria Aparecida Mateus,

À Enf^a. Ilma de Souza Moraes Lazarini Silveira,

À Enf^a. Mariana Damas Pyles,

e a todas as enfermeiras, técnicas e auxiliares de enfermagem do HSL e do HUT, que contribuíram para a coleta do material, para a organização e a logística do estudo.

À Dr^a. Iracema Marques Vieira Hirtsch,

e a toda equipe do Hemonúcleo de Taubaté, pela inestimável ajuda no preparo e na conservação do material para posterior análise.

Às equipes dos laboratórios clínicos do HUT e do HSL,

em especial à técnica Ana Maria Cortez, pela ajuda no preparo do material e na realização das análises.

À Prof^a. Dr^a. Marilza B. Correa,

pela gentileza e desprendimento na revisão dos aspectos químicos envolvidos na tese.

À Prof^a. Maria do Carmo Souza de Almeida,

pela competente revisão do português e pela paciência em refazê-la a cada nova versão da tese.

À Bibliotecária Mariza Kazue Umetsu,

pela forma gentil e simpática com que se propôs a fazer a revisão das referências bibliográficas.

À Maria Lucia Barros

que, com competência, amizade e paciência cuidou dos aspectos de ordem administrativa, de logística, de informática e da editoração. Sem sua ajuda a elaboração dessa tese teria sido muito mais difícil.

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver) Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação, 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO.....	001
1.1 Efeitos tóxicos do oxigênio – reação oxidativa	002
1.1.1 História.....	002
1.1.2 Química e fisiopatologia da reação oxidativa.....	004
1.2 Defesas antioxidantes.....	007
1.2.1 A bilirrubina como antioxidante.....	009
1.3 Efeito protetor da bilirrubina	011
1.3.1 Estudos em animais.....	011
1.3.2 Estudos no homem.....	012
1.4 Estresse oxidativo e sepse.....	014
1.5 Justificativa.....	015
1.6 Hipótese.....	016
2 OBJETIVOS.....	017
2.1 Objetivo geral.....	018
2.2 Objetivos específicos.....	018
3. MÉTODOS.....	020
3.1 Casuística.....	021
3.1.1 Local do Estudo.....	021
3.1.2 Critérios de Inclusão.....	022
3.1.3 Critérios de exclusão.....	022

3.1.4	Caracterização da população estudada.....	022
3.2	Metodologia.....	023
3.2.1	Crítérios para o diagnóstico de sepse.....	025
3.2.2	Dosagens da bilirrubina e da carbonil proteína.....	026
3.2.3	Estatística.....	028
4	RESULTADOS.....	029
5	DISCUSSÃO.....	049
5.1	Considerações finais.....	055
6	CONCLUSÃO.....	057
7	ANEXOS.....	059
8	REFERÊNCIAS.....	087

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Porcentagem
<	Menor
≤	Menor ou igual
>	Maior
≥	Maior ou igual
χ^2	Qui quadrado
AIG	Adequado para a idade gestacional
AMP	Adenosina monofosfato
BR	Bilirrubina
BT	Bilirrubina total
BV	Biliverdina
CP	Carbonil proteína
c/	Com
Cu	Cobre
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DNPH	Dinitrofenilhidrazina
DP	Desvio padrão
e ⁻	Eletron
EC	Extracelular
ELISA	Enzima-imunoensaio
Fe	Ferro
g	Grama
GIG	Grande para a idade gestacional
H ₂ O	Água
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
IC	Intervalo de confiança
MDA	Malondialdeído
mg/dL	Miligrama por decilitro
mg/L	Miligrama por litro
Mn	Manganês
n	Tamanho da amostra
ñ	Não
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotidio fosfato

nmol/mg prot.	Nanomoles por miligrama de proteína.
O ₂	Oxigênio molecular
O ₂ [•]	Radical superóxido
OH [•]	Radical hidroxila
ONOO [•]	Radical peroxidonitrito
p	Nível de significância estatística
PCR	Proteína C reativa
PIG	Pequeno para a idade gestacional
RNA	Ácido ribonucleico
RR	Risco Relativo
ROC	Receiving Operating Characteristic
ROP	Retinopatia da prematuridade
sem	Semanas
SOD	Superoxidodesmutase
SUS	Sistema Único de Saúde
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
Zn	Zinco

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Curva ROC: identificação do ponto de inflexão (valor de corte da bilirrubina).....	039
Figura 2 – Curvas padrão <i>bilirrubina/idade em dias</i> pacientes com e sem sepse	046
Figura 3- Correlação <i>carbonil proteína / bilirrubina</i>	047

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Peso e idade gestacional na população estudada.....	030
Tabela 2 - Características da população estudada.....	031
Tabela 3 - Características da população estudada.....	031
Tabela 4 - Microorganismos identificados nas hemoculturas de pacientes com sepse.....	032
Tabela 5 - Tabela 5 - Diferenças entre as médias dos valores de bilirrubina total (BT) nos 36 pacientes que desenvolveram sepse (confirmada e provável) e nos 17 pacientes que não desenvolveram sepse.....	033
Tabela 6 - Diferenças entre as médias dos valores de bilirrubina total (BT) nos 24 pacientes que desenvolveram sepse confirmada por hemocultura e nos 17 pacientes que não desenvolveram sepse.....	034
Tabela 7 - Diferenças entre as médias dos valores de bilirrubina total (BT) nos 21 pacientes que desenvolveram sepse grave (com choque, meningite ou óbito) e nos 17 pacientes que não desenvolveram sepse.....	035
Tabela 8 - Diferenças entre as médias dos valores de bilirrubina total nos 16 pacientes que desenvolveram choque séptico e nos 17 pacientes que não desenvolveram sepse.....	036
Tabela 9 - Diferenças entre as médias dos valores de bilirrubina total nos 09 pacientes que desenvolveram sepse com meningite e nos 17 pacientes que não desenvolveram sepse.....	037
Tabela 10 - Diferenças entre as médias dos valores de bilirrubina	

total nos 11 pacientes que foram a óbito devido a sepse e nos 17 pacientes que não desenvolveram sepse.....	038
Tabela 11 – Peso de nascimento e idade gestacional: comparação entre grupo exposto e não exposto a níveis de bilirrubina com 3 dias $\geq$ 10 mg/dL.....	040
Tabela 12 – Características da população estudada: comparação entre grupo exposto e não exposto a níveis de bilirrubina com 3 dias $\geq$ 10mg/dL.....	041
Tabela 13 – Características da população estudada: comparação entre grupo exposto e não exposto a níveis de bilirrubina com 3 dias $\geq$ 10mg/dL.....	042
Tabela 14 - Total de casos de sepse: comparação entre pacientes expostos a níveis de bilirrubina com 3 dias $\geq$ 10mg/dL e pacientes não expostos.....	043
Tabela 15 - Sepse confirmada por hemocultura: comparação entre pacientes expostos a níveis de bilirrubina com 3 dias $\geq$ 10mg/dL e pacientes não expostos	043
Tabela 16 - Sepse grave (com choque, meningite ou óbito por sepse): Comparação entre pacientes expostos a níveis de bilirrubina com 3 dias $\geq$ 10mg/dL e pacientes não expostos.....	044
Tabela 17 - Sepse grave (choque séptico): comparação entre pacientes expostos a níveis de bilirrubina com 3 dias $\geq$ 10mg/dL e pacientes não expostos.....	044
Tabela 18 - Sepse grave (meningite): comparação entre pacientes expostos a níveis de bilirrubina com 3 dias $\geq$ 10mg/dL e pacientes não expostos.....	045

Tabela 19 - Sepses grave (óbitos): comparação entre pacientes expostos a níveis de bilirrubina com 3 dias $\geq$ 10mg/dL e pacientes não expostos.....	045
--	-----

Tabela 20 – comparação dos níveis máximos de carbonil proteína entre os pacientes com as diversas formas de sepse e pacientes sem sepse.....	048
--	-----

RESUMO

Aguiar, CR. Influência dos níveis séricos de bilirrubina sobre a ocorrência e a evolução da sepse neonatal em recém-nascidos pré-termo com idade gestacional menor que 36 semanas (tese). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.

INTRODUÇÃO: nos recém-nascidos, diversos componentes das defesas antioxidantes têm se mostrado deficientes. A bilirrubina possui potente ação antioxidante podendo compensar a deficiência dos demais componentes. Essa ação é potencializada pela biliverdina redutase. Esse estudo teve como objetivo identificar o efeito protetor da bilirrubina sobre a sepse neonatal em recém nascidos prematuros. **MÉTODOS:** estudo de coorte realizado em duas UTI neonatais. Participaram recém-nascidos com idade gestacional inferior a 36 semanas e peso de nascimento entre 750 e 1750 g. As determinações da bilirrubina e da carbonil proteína fizeram-se: a) ao nascimento b) com três dias c) com sete dias e d) com 14 dias de vida. Utilizou-se o teste t de Student nas comparações entre médias. Com as medidas de bilirrubina com três dias foi construída curva ROC. O ponto de inflexão dessa curva separou um grupo exposto a níveis altos de outro (controle) com níveis baixos de bilirrubina. Determinou-se Risco Relativo e intervalo de confiança de 95%. Para variáveis categóricas, utilizou-se o teste do Qui quadrado. A significância estatística foi $\alpha=5\%$. **RESULTADOS:** o estudo incluiu 53 pacientes. Sepse foi confirmada por hemocultura em 24 pacientes (45,3%). Foram 12 (22,6%) os pacientes com sepse clínica perfazendo 36 (67,9%) pacientes com todas formas de sepse. Sepse grave foi diagnosticada em 21 pacientes (39,6%). Nas comparações entre os valores de bilirrubina nos pacientes que apresentaram cada uma das três formas de sepse e nos pacientes sem sepse houve diferença

significante na maioria das situações. Não houve diferença significativa nas medidas ao nascimento em todas as formas de sepse e nas medidas aos 14 dias para os pacientes com sepse grave. Ótimos resultados estatísticos ocorreram nas comparações com três dias de vida entre pacientes com sepse comprovada e pacientes sem sepse com $p=0,0009$. O ponto de inflexão da curva ROC, com bilirrubina em 9,8mg% separou os pacientes em grupo exposto e não exposto. Comparação quanto à presença ou não de sepse entre os grupos mostrou diferença estatisticamente significativa, considerando-se cada uma das formas de sepse analisadas. Para sepse confirmada encontrou-se $RR=0,39$ (IC95% 0,22-0,71) e $p=0,0008$. Nas curvas padrão para bilirrubina, houve diferença significativa entre as áreas das duas curvas, com os pacientes sem sepse apresentando área maior. A correlação entre os valores máximos de bilirrubina e os valores máximos da carbonil proteína foi inversa e estatisticamente significativa ($p=0,016$). A diferença entre os valores da carbonil proteína nos pacientes com cada uma das formas de sepse analisadas e os dos pacientes sem sepse, não atingiu significância estatística. O conjunto dos resultados do estudo mostra uma relação estatisticamente significativa entre níveis mais elevados de bilirrubina e menor incidência e gravidade da sepse neonatal e uma correlação significativa entre bilirrubina e carbonil proteína. **CONCLUSÃO:** maiores níveis séricos de bilirrubina protegem os prematuros da ocorrência e gravidade da sepse devido as suas propriedades antioxidantes.

Descritores: bilirrubina, sepse, recém-nascido, prematuro, estresse oxidativo, antioxidantes, estudos de coortes.

SUMMARY

Aguiar, CR. Influence of serum bilirubin levels on the occurrence and course of neonatal sepsis in preterm infants younger than 36 gestational age weeks. (Thesis) Sao Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.

INTRODUCTION: several components of the antioxidative defenses are deficient in the newborn. Bilirubin is a potent antioxidant and can counterbalance the deficiency of those components. This antioxidant action is potencialized by biliverdin reductase. The present study aimed at identifying the protective effect of bilirubin on neonatal sepsis in premature babies. **METHODS:** cohort study, carried out in two neonatal intensive care unities. Newborns younger than 36 gestational age weeks and birth weight between 750 and 1750g were included in the study. Bilirubin and protein carbonyl measurements were performed: a) at birth, b) at day three, c) at day seven, d) at day fourteen. Student *t* test was used for mean comparisons. Bilirubin measurements at day three were used to build a ROC curve. The inflection point of this curve separated the high bilirubin from the low bilirubin group. Relative risk and 95% confidence interval were determined. Chi-square test was applied for categorical variables and the significance level was set at $\alpha=5\%$. **RESULTS:** fifty-three patients were included in the study. Twenty-four patients (45.3%) had proven sepsis, twelve (22.6%) had clinical sepsis, totaling 36 (67.9%) patients with all forms of sepsis and 21 (39.6%) patients with severe sepsis. Comparisons between bilirubin values in patients with each form of sepsis and patients without sepsis showed significant differences in most of the situations. There was no statistically significant difference in birth measures in all forms of sepsis as well as in day 14 measurements for severe sepsis. Very good statistical results were found on day three comparisons between proven sepsis and no sepsis patients $p=0.0009$. The

ROC curve inflection point, with bilirubin level at 9.8 mg%, identified an exposed and a non-exposed group. Comparisons regarding the presence of sepsis between groups showed a statistically significant difference, considering each of the analyzed sepsis forms. For proven sepsis RR=0.39 (95%CI 0.22-0.71) p=0.0008. Bilirubin curves showed a significant difference between the areas of the two curves, with patients without sepsis displaying a larger area. The correlation between bilirubin maximum values and protein carbonyl maximum values was inverse and significant (p=0.016). The difference regarding protein carbonyl values between patients with each form of sepsis and patients without sepsis did not reach statistical significance. These results show a statistical significant relation between higher bilirubin levels and a lower incidence and severity of neonatal sepsis and a significant correlation between bilirubin and protein carbonyl. CONCLUSION: higher bilirubin levels protect premature babies from the occurrence and severity of sepsis due to its antioxidative properties.

Descriptors: bilirubin, sepsis, premature infant, newborn infant, oxidative stress, antioxidants, cohort studies.

1 INTRODUÇÃO

1- Introdução

1.1 Efeitos tóxicos do oxigênio – reação oxidativa

1.1.1 História

Os efeitos tóxicos do oxigênio foram percebidos por Lavoisier, logo após a descoberta desse gás na atmosfera (apud Binger *et al.*, 1927). Esses efeitos tóxicos foram confirmados por Bert em 1878 que relatou que o oxigênio em altas concentrações, é um “poderoso veneno” provocando convulsões e morte em pardais, animais de laboratório, insetos e vermes (apud Knight, 1998). Em 1927, Binger *et al.* publicaram estudo em que concluíram que o oxigênio administrado em concentrações superiores a 70% era nocivo para diversos animais de laboratório, provocando lesões pulmonares que foram definidas como “edema hemorrágico”.

O primeiro relato de uma reação com produção de radicais livres (oxiradicais) foi feito por Fenton, em 1894, que descreveu a dissociação do peróxido de hidrogênio em radicais hidroxila numa reação catalisada pelo íon ferro, descrição complementada cerca de 30 anos depois por Haber-Weiss. (apud Knight, 1998).

No recém-nascido os efeitos tóxicos do oxigênio foram descritos pela primeira vez, no final da década de 40, quando implicados na gênese da fibroplasia retrolental; problema que, naquele momento provocava uma verdadeira “epidemia” de cegueira pelo uso abusivo de oxigênio em prematuros (Patz *et al.*, 1952 ;Lanman *et al.*, 1954). Essa relação de causa e efeito levou ainda alguns anos para ser confirmada (Kinsey e Hemphill, 1955). Quase duas décadas mais tarde o oxigênio era citado na etiologia da displasia broncopulmonar no prematuro (Northway, 1967) e na síndrome do desconforto respiratório agudo do adulto (Soloway *et al.*, 1968).

Outro marco histórico relacionado a essa questão foi a descrição por Mc Cord e Fridovich, em 1969 da superoxidodesmutase (SOD), enzima participante dos sistemas de defesa antioxidante, o que foi de suma importância para a compreensão dos mecanismos de ação dos radicais reativos relacionados ao oxigênio (radicais livres ou oxiradicais) e de seus efeitos biológicos.

1.1.2 Química e fisiopatologia da reação oxidativa

Os radicais livres possuem um elétron desemparelhado em sua órbita externa. São formados a partir de um átomo neutro, pela adição ou pela perda de um elétron. Quando o radical é gerado a partir do oxigênio é chamado oxiradical (Pilcher, 2002).

Os oxiradicais são produzidos em condições normais pelo metabolismo aeróbico, e essa produção pode ser até cinco vezes maior quando ocorre oferta aumentada de oxigênio ao recém-nascido (Pilcher, 2002).

Os principais oxiradicais no meio interno são: o radical superóxido ($O_2^{\bullet}$) e o radical hidroxila ($OH^{\bullet}$), resultado da dissociação de peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Também fazem parte desse grupo o óxido nítrico e o radical peroxinitrito ($ONOO^{\bullet}$) (Hogg, 1998).

Cada célula do organismo tem o potencial de gerar o radical superóxido pela redução do oxigênio molecular, ou seja, pela adição de um elétron ao O_2 , e esse é o ponto inicial da formação dos radicais reativos relacionados ao oxigênio (Bhattacharyya *et al.*, 2004).

O radical superóxido pode ser formado nas hemácias pela oxidação da hemoglobina, ou em outros tecidos pela ação de enzimas, como a citocromo P 450 redutase e a xantina oxidase, entre outras. Sua produção também pode ser desencadeada pela ação de fagócitos na chamada explosão oxidativa, numa reação catalisada pela NADPH oxidase (Bhattacharyya *et al.*, 2004). O superóxido pode também ser produzido pela

ação de endotoxinas (Brigham *et al.*, 1987; Bhattacharyya *et al.*, 2004) que ativam o sistema enzimático da xantina, metabolizando o AMP (Adenosina Mono Fosfato) produzindo ácido úrico e oxiradicais (Metinko, 1998). Radiações ionizantes podem levar à formação do radical superóxido e alguns autores sugeriram que a fototerapia pode também induzir a formação de oxiradicais (Hulea *et al.*, 1996; Gathwala e Sharma, 2002), o que não foi confirmado por Kaplan (2005).

A partir do radical superóxido, outros radicais reativos podem ser produzidos. Assim, duas moléculas do superóxido, reagem com dois átomos de hidrogênio, numa reação espontânea ou catalisada pela enzima superoxidodesmutase, formando o peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Este, por sua vez, numa reação catalisada pelo íon Fe^{2+} , transforma-se em radicais hidroxila ($OH^\bullet$), o mais reativo dos oxiradicais. Nessa reação, conhecida como reação de Fenton, o Fe^{2+} cede um de seus elétrons e passa a Fe^{3+} (Hogg, 1998).

O radical superóxido pode também reagir com o óxido nítrico, que, além de outras funções, é um dos mediadores do choque séptico. O óxido nítrico, embora intrinsecamente estável, reage facilmente com outros radicais livres, formando novos e mais potentes oxiradicais como o peroxidonitrito ($ONOO^\bullet$), (Hogg, 1998).

Os efeitos nocivos dos oxiradicais são hoje reconhecidos como determinantes ou coadjuvantes importantes na gênese de diversos processos patológicos humanos. Nos recém-nascidos, destacam-se, entre eles, a retinopatia da prematuridade (Kinsey e Hemphill, 1955), a displasia

broncopulmonar (Northway *et al.*, 1967), a hemorragia Intra e periventricular (Brion *et al.*, 2004) e a lesão cerebral pós-asfixia (Southorn e Powes, 1988). Os oxiradicais têm participação também na sepse (Seema *et al.*, 1999) e no choque séptico (Novelli, 1997). Em adultos, a reação oxidativa vem também sendo implicada na etiologia de doenças cardiovasculares, no câncer, em doenças autoimunes e no envelhecimento (Hogg, 1998).

Os oxiradicais são eletrofílicos e altamente reativos. Atacam substâncias com alta densidade de elétrons, como compostos celulares nitrogenados (proteínas, aminoácidos, RNA, DNA), substâncias com dupla ligação entre átomos de carbono (ácidos graxos poliinsaturados e fosfolípidos) ou enzimas celulares com grupos sulfidril, todos altamente vulneráveis à oxidação (Spragg, 1991; Knight, 1998). Essas reações alteram a função da célula, podendo provocar sua lise. Dentre as alterações observadas, tem-se a peroxidação lipídica em membranas celulares e organelas, desnaturação protéica e enzimática, despolimerização de polissacarídeos, oxidação do DNA e desestabilização da estrutura celular e intersticial (Davies e Delsignore, 1987; Novelli, 1997; Bhattacharyya *et al.*, 2004). Os oxiradicais também agem de forma indireta, aumentando a susceptibilidade de proteínas às enzimas proteolíticas (Davies, 1987) ou inativando a enzima alfa1 antitripsina, permitindo a ação destrutiva das proteases liberadas por leucócitos ativados (Johnson, 1979). O radical hidroxila resultante da explosão oxidativa nos neutrófilos, pode provocar lesão celular, agregação plaquetária, coagulação intravascular disseminada,

inibição da respiração mitocondrial e desencadear a peroxidação lipídica (Bhattacharyya *et al.*, 2004).

A proteína oxidada, carbonil proteína, (CP) é um dos marcadores da reação oxidativa (Davies e Delsignore, 1987), e sua determinação no plasma (Buss *et al.*, 1997; Winterboun *et al.*, 2000) ou em aspirados pulmonares (Gladstone e Levine, 1994; Varsila *et al.*, 1995) pode indicar e quantificar a agressão oxidativa a proteínas e enzimas celulares. A peroxidação lipídica pode ser identificada pela determinação do malondialdeído (MDA), (Schlenzig *et al.*, 1993), identificando a agressão a membranas celulares.

1.2 Defesas antioxidantes

O organismo humano dispõe de defesas antioxidantes que o protegem em situações de produção normal de oxirradicais, mas podem ser suplantadas em momentos de estresse oxidativo, quando quantidades excessivas de oxirradicais são produzidas. Essas defesas podem ser divididas em enzimáticas e não enzimáticas. As enzimáticas são constituídas principalmente pela superoxidodesmutase (Mc Cord e Fridovich, 1969), a catalase (Kono e Fridovich, 1982) e o sistema glutathione redutase / glutathione peroxidase (Ross *et al.*, 1985). As defesas antioxidantes não enzimáticas são constituídas principalmente pela vitamina C, pela Vitamina E e pelo

precursor da Vitamina A, o beta caroteno (Knight, 1998). Ainda entre os antioxidantes não enzimáticos são citados: a albumina (Halliwell, 1988), o ácido úrico (Kaur e Halliwell, 1990), a taurina e a hipotaurina (Arouma *et al.*, 1988). Também têm efeito protetor antioxidante algumas proteínas de fase aguda (Halliwell e Gutteridge, 1990) como a ceruloplasmina, a ferritina, a haptoglobina e a hemopexina, que atuam como quelantes de metais de transição, principalmente o ferro e o cobre que têm ação oxidante.

A ação protetora dos diversos elementos do sistema de defesa antioxidante está bem estudada (Metinko, 1998). A enzima superoxidodismutase (SOD), em qualquer de suas três formas (MnSOD, Cu/ZnSOD e EC SOD), catalisa a redução do íon superóxido ($O_2^{\bullet}$) a peróxido de hidrogênio (H_2O_2). A catalase e o sistema enzimático do *glutation/ glutathione peroxidase* transformam o peróxido de hidrogênio em oxigênio e água.

Os componentes antioxidantes não enzimáticos atuam transformando os radicais livres em produtos menos reativos ou quelando metais de transição, como o ferro, que seriam essenciais na formação do altamente tóxico radical hidroxila.

1.2.1 A bilirrubina como antioxidante

Stocker *et al.*, (1987a) demonstraram *in vitro* que a bilirrubina (BR) e, sua precursora, a biliverdina (BV), possuem potente ação antioxidante. A bilirrubina é consumida no processo sofrendo oxidação, revertendo a forma de sua precursora, a biliverdina. A bilirrubina neutraliza o radical peróxido doando um átomo de hidrogênio ligado ao carbono 10 de seu anel tetrapirrólico. Stocker estava curioso com o fato de que, em mamíferos, ao contrário do que acontece com aves, anfíbios e répteis, a biliverdina, produto do catabolismo do heme e possuindo baixa toxicidade, sofre uma transformação, com grande custo energético, pela ação da biliverdina redutase. O produto dessa reação, a bilirrubina, é uma substância considerada tóxica e aparentemente sem qualquer vantagem fisiológica em relação a sua precursora. Além disso, a elevação dos níveis de bilirrubina no recém-nascido nos primeiros dias de vida, é um processo praticamente universal, ocorrendo em todos os indivíduos desse grupo. A partir desses fatos, Stocker (1987a) sugere a relevância dessa transformação do ponto de vista evolutivo, porque o novo produto, a bilirrubina, passaria a exercer um

efeito benéfico como antioxidante. Esse efeito antioxidante foi também demonstrado quando a bilirrubina estava ligada à albumina (Stocker., *et al* 1987b; Neuzil e Stocker, 1994), mesmo após sofrer conjugação com o ácido glicurônico e ser eliminada com a bile para o intestino (Kääpa *et al.*, 1997).

Essa capacidade antioxidante da bilirrubina foi confirmada por Belanger *et al.*, (1997) os quais mostraram que recém-nascidos submetidos à exsanguineotransfusão tiveram considerável redução na capacidade antioxidante total do plasma devido à retirada mecânica da bilirrubina. Drury *et al.*, em 1998, também mostraram relação entre a capacidade antioxidante total do plasma e os níveis de bilirrubina. Em 1999, Kiely *et al.*, mostraram que a bilirrubina e outros antioxidantes de baixo peso molecular são encontrados em maiores concentrações no cordão umbilical do que no plasma materno e contribuem para a maior resistência do sangue do cordão ao estresse oxidativo.

No recém-nascido, principalmente no prematuro (Golpinatam *et al.*, 1994) e naquele com hipóxia perinatal (Hara *et a.*, 1999; Wijinberger *et al.*, 2003), a maioria das defesas antioxidantes está pouco desenvolvida, podendo torná-lo mais susceptível às doenças provocadas pelo estresse oxidativo. O aumento nos níveis de bilirrubina que ocorre sistematicamente nos primeiros dias de vida do recém-nascido supre essas deficiências melhorando o nível de suas defesas antioxidantes (Wiedemann *et al.*, 2003; Kumar *et al.*,2007).

Atualmente, a ação antioxidante da bilirrubina, nos tecidos, está bem estabelecida, tendo-se demonstrado ser ela capaz de neutralizar oxiradicais

em quantidade milhares de vezes superior (Doré *et al.*, 1999 ; Sedlak e Snyder, 2004). Isso ocorre porque a biliverdina, resultante da oxidação da bilirrubina pelos oxiradicaís, é rapidamente reconvertida em bilirrubina pela biliverdina redutase, fechando um ciclo e disponibilizando-a novamente para sua ação antioxidante (Baranano *et al.*, 2002).

1.3 Efeito protetor da bilirrubina

1.3.1 Estudos em animais

Em 1995, Dennery *et al.* mostraram, de maneira convincente, que a bilirrubina protege ratos recém-nascidos das lesões provocadas por oxiradicaís. Ele comparou o efeito da hiperóxia sobre animais ictéricos e não ictéricos, todos provenientes de uma mesma ninhada, mostrando que a peroxidação lipídica e a lesão oxidativa de proteínas são significativamente menores nos animais ictéricos. Estudos mais recentes mostram também que a administração endovenosa de bilirrubina, a indução do aumento de sua produção ou a perfusão de tecidos com soluções desse pigmento, protege os ratos e seus órgãos de lesões provocadas por estresse oxidativo no coração (Clark *et al.*, 2000), pulmão (Wang *et al.*, 2002), fígado (Kato *et al.*, 2003), intestino (Ceran *et al.*, 2001; Hammerman, *et al.*, 2002) e endotélio vascular no sistema nervoso central (Basuroy *et al.*, 2006).

1.3.2 Estudos no homem

A comprovação indireta da ação antioxidante da bilirrubina no recém-nascido foi sugerida pela hipótese do consumo aumentado desse pigmento em patologias caracterizadas pelo estresse oxidativo. Heiman *et al.*, em 1989, em estudo retrospectivo, mostraram que, em prematuros com formas graves de retinopatia da prematuridade (graus III ou IV), os níveis de bilirrubina são significativamente menores do que em controles. Benaron e Bowen em 1991, mostraram que, em patologias relacionadas com o estresse oxidativo (doenças respiratórias, doenças circulatórias, na asfixia e na sepse), a velocidade de aumento da bilirrubina é menor que em controles. Johnson, em 1991, publicou pequeno estudo retrospectivo em que também conclui que recém nascidos com marcadores de infecção (alfa 1 antitripsina) elevados no sangue do cordão têm menor velocidade de aumento da bilirrubina. Hegyi *et al.*, em 1994, encontraram que recém-nascidos com doenças relacionadas com o estresse oxidativo (enterocolite necrosante, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular e retinopatia da prematuridade) têm menores picos de bilirrubina, idades maiores no momento do pico máximo de bilirrubina, menor incidência de pico de bilirrubina maior que 10 mg/dL e que 15 mg/dL, e menor velocidade de elevação da bilirrubina. Em 1998, Yeo *et al.*, em estudo com prematuros de peso de nascimento inferior a 800g, mostraram que baixos níveis plasmáticos de bilirrubina se associam a maior déficit visual devido a ROP, o que foi atribuído a menor proteção conferida por essa substância. Por outro

lado, Boyton e Boyton, em 1989, Gatton *et al.*, em 1991; Fauchere *et al.*, em 1994; Romeo *et al.*, em 1994; Teng *et al.*, em 1997; De Jonge *et al.*, em 1999 e Milner *et al.*, em 2003, também em estudos retrospectivos, não encontraram evidências de que a bilirrubina protegesse os recém-nascidos de formas graves de ROP. A falta detecção de proteção conferida pela bilirrubina nos casos de ROP tem sido atribuído ao fato de que essa doença se instala mais tardiamente, num momento em que os níveis de bilirrubina já se encontram normais há algumas semanas. Além disso, ocorrem alterações na microcirculação da retina, prejudicando o fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, o aporte de bilirrubina ao local onde exerceria sua ação protetora (Gatton *et al.*, 1991).

Em pacientes adultos, também existe evidência da ação protetora da bilirrubina. Estudos de coorte mostraram relação inversa entre níveis de bilirrubina e incidência ou gravidade de doença coronariana (Breimer *et al.*, 1995; Djoussé *et al.*, 2001; Djoussé *et al.*, 2003). Em 2002, Vitek *et al.*, estudando pacientes ictericos portadores de síndrome de Gilbert, encontraram menor incidência de doença coronariana do que em pacientes não ictericos e sugeriram que essa diferença é devida à hiperbilirrubinemia crônica, que aumentaria a capacidade antioxidante do soro. Também foi demonstrada relação inversa entre níveis plasmáticos de bilirrubina e ocorrência de doença vascular periférica (Ishizaka *et al.*, 2001; Novotny e Vitek, 2003; Erdogan *et al.*, 2006), o que se atribuiu à ação antioxidante dessa substância. Um estudo epidemiológico na Bélgica também

demonstrou menor risco de câncer e menor mortalidade em pacientes com maiores níveis de bilirrubina (Temme *et al.*, 2001).

1.4 Estresse oxidativo e sepse

A participação dos oxiradicais na fisiopatogenia da sepse e do choque séptico vem sendo sugerida desde a década de 80, quando Simons *et al.*, (1987) e posteriormente Jackson *et al.*, (1989), em estudos em animais, mostraram aumento de produção de oxiradicais após estímulo com endotoxinas. O aumento de produção dos oxiradicais foi também detectado como resposta a diversos mediadores da sepse e do choque séptico como o Fator de Necrose Tumoral (Yamauchi *et al.*, 1990; Lloyd *et al.*, 1993; Basuroy *et al.*, 2006), a Interleucina 1 (Meier *et al.*, 1989) e as endotelinas (Huribal *et al.*, 1994). Também foi detectado, na sepse, consumo excessivo de substâncias antioxidantes como a vitamina C (Borrelli *et al.*, 1996), a vitamina E (Brion *et al.*, 2004) e a bilirrubina (Benaron e Bowen, 1991). Altos níveis de marcadores bioquímicos da lesão oxidativa também são identificados em pacientes com choque séptico (Ospici *et al.*, 1983; Otani *et al.*, 2001; Chuang *et al.*, 2006).

Estudos em animais mostram que a administração de antioxidantes parece ter efeito protetor na sepse e no choque (Bitterman *et al.*, 1988; Brackett *et al.*, 1991; Falsini *et al.*, 1994; Moch *et al.*, 1995; Ritter *et al.*, 2004). O óxido nítrico, além de ser ele próprio um oxiradical, é também um

mediador da reação inflamatória e sua inibição pela L arginina, mostra-se benéfica no choque séptico em animais (Kilbourn *et al.*, 1990).

O efeito protetor da inibição do óxido nítrico também é sugerido em humanos (Petros *et al.*, 1991; Lorente *et al.*, 1993). Também em humanos, Spies *et al.*, (1994) mostraram, em estudo prospectivo randomizado e duplo cego, que o uso do antioxidante N-acetilcisteína, em altas doses, provoca uma melhora da evolução clínica quando administrado no início da sepse, antes que as lesões provocadas pelos oxirradicais tenham se tornado irreversíveis.

1.5 Justificativa

A sepse é um dos mais importantes componentes da morbidade e da mortalidade neonatais, principalmente nos prematuros, nos quais sua incidência é muito grande, superando 40% em recém-nascidos de muito baixo peso (Leone *et al.*, 2001). Os efeitos nocivos da sepse são, ao menos em parte, provocados pela ação tóxica de oxirradicais, produzidos por leucócitos ativados e por endotoxinas (Brigham *et al.*, 1987). A bilirrubina, um potente agente antioxidante, está normalmente presente em níveis elevados no sangue dos recém-nascidos nos primeiros dias de vida, (Stocker *et al.*, 1987 Gopinathan *et al.*, 1994; Belanger *et al.*, 1997; Drury *et al.*, 1998; Doré *et al.*, 1999; Sedlak e Snyder, 2004; Kumar *et al.*, 2007), mantendo-se assim por pelo menos duas semanas nos recém-nascidos pré-

termo (Ramos *et al.*, 2002). Esses dados permitem que se especule sobre um possível efeito protetor exercido pela ação antioxidante da bilirrubina contra a ocorrência de doenças que tenham o estresse oxidativo em sua fisiopatogenia, como a sepse neonatal.

1.6 Hipótese

Os níveis de bilirrubina, que se mantém elevados no recém-nascido pré-termo durante as duas primeiras semanas de vida, podem exercer, devido à sua ação antioxidante, um efeito protetor em relação às possíveis lesões oxidativas que acompanham a sepse neonatal.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Identificar o possível efeito protetor da bilirrubina, devido a sua ação antioxidante, sobre a sepse neonatal, em prematuros com idade gestacional menor que 36 semanas, durante os primeiros 14 dias de vida.

2.2 Objetivos específicos

Em recém-nascidos pré-termo, com idade gestacional inferior a 36 semanas, durante as duas primeiras semanas de vida:

- analisar a associação entre o nível de bilirrubina e a presença e gravidade da sepse neonatal;

- descrever a correlação entre os níveis de bilirrubina e os da carbonil proteína;
- analisar a associação entre os níveis da carbonil proteína com a presença e gravidade da sepse neonatal.

3 MÉTODOS

3. 1 Casuística

3.1.1 Local do Estudo

O estudo foi realizado nos hospitais onde estão instaladas as duas Unidades de Terapia Intensiva Neonatais da cidade de Taubaté, cidade com cerca de 300.000 habitantes, situada no Vale do Paraíba, Estado de São Paulo.

Os hospitais envolvidos no estudo foram: a) Hospital Universitário, que atende principalmente a pacientes da rede pública, dispondo da única maternidade da cidade credenciada ao Sistema Único de Saúde (SUS) e que é referência para gestações de alto risco na região; b) Hospital São Lucas, hospital privado, que atende principalmente a pacientes de diversos planos de saúde.

3.1.2 Critérios de Inclusão

Participaram do estudo todos os recém-nascidos atendidos nas duas UTI neonatais, com menos de 36 semanas de idade gestacional e peso de nascimento compreendido entre 750 e 1750 g, nascidos entre junho de 2005 e fevereiro de 2006 e cujos partos tenham ocorrido naqueles dois hospitais.

3.1.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo recém-nascidos que apresentaram infecções congênitas, malformações maiores, síndromes genéticas ou cromossômicas, isoimunização Rh ou morte por outro motivo que não por sepse neonatal.

3.1.4 Caracterização da população estudada

A população foi caracterizada e analisada quanto a: sexo (masculino ou feminino), peso de nascimento (anotado em gramas), idade gestacional (pela data da última menstruação ou pelo método *New Ballard*), adequação do crescimento intra-uterino (recém-nascidos classificados em adequados, pequenos ou grandes para a idade gestacional pela classificação de Lubchenco), via do parto (operatório ou vaginal), gemelaridade (presença ou

ausência), nota do boletim de Apgar com um e cinco minutos de vida (classificada como igual ou inferior a três ou normal), ruptura prolongada de membranas (presença ou ausência de bolsa rota há mais de 18 horas), febre materna durante o trabalho de parto (presença ou ausência de temperatura axilar igual ou superior a 38 graus Celsius), corticoterapia antenatal (curso completo de Betametasona ou Dexametasona até uma semana antes do parto), acesso venoso profundo (presença ou ausência), assistência ventilatória (presença ou ausência), fototerapia (presença ou ausência), nutrição parenteral prolongada (presença ou ausência) e doença hemolítica (presença ou ausência).

3.2 Metodologia

Estudo prospectivo de coorte dinâmica. A variável independente foi o nível de bilirrubina sérica total. As variáveis dependentes foram a presença ou ausência de sepse comprovada por hemocultura, a presença ou ausência de qualquer forma de sepse (incluindo-se aqui os casos de sepse clínica ou provável), a presença ou ausência das formas graves de sepse (acompanhada de choque séptico, meningite ou levando ao óbito) e os valores da carbonil proteína plasmática.

O estudo foi realizado entre o nascimento e o décimo quarto dia de vida, ou até o óbito dos pacientes, quando esse ocorreu em consequência de sepse.

As determinações da bilirrubina sérica e da carbonil proteína plasmática, fizeram-se: a) ao nascimento (sangue do cordão ou colhido dentro da primeira hora de vida); b) com três dias de vida (entre 72 e 96 horas); c) com sete dias de vida (entre 168 e 192 horas vida); d) com quatorze dias de vida (logo após 336 horas de vida). Procurou-se, sempre que possível, obter sangue no momento da colheita para os exames das rotinas estabelecidas nos serviços envolvidos. Outras determinações dos níveis de bilirrubina realizadas a critério do médico atendente não foram utilizadas neste estudo. Para cada paciente construiu-se uma curva *bilirrubina total/idade em dias* e avaliou-se a área sob a curva, como indicador do conteúdo de bilirrubina (Hegyi *et al.*, 1994; Fauchere *et al.*, 1994), valor este que foi utilizado em paralelo com o valor de pico da bilirrubina (bilirrubina máxima) e com o valor de bilirrubina total nos quatro momentos previstos no protocolo (ao nascimento, com três, sete e 14 dias de vida) nos estudos comparativos. Construiu-se também duas curvas padrão para bilirrubina: uma para o grupo de crianças que não desenvolveu sepse e outra para o grupo com sepse, que foram analisadas e comparadas. Na elaboração das curvas padrão, utilizou-se a média dos valores de bilirrubina em cada momento previsto no protocolo do estudo (nascimento, três dias, sete dias e 14 dias de vida) para pacientes com sepse e pacientes sem sepse separadamente.

O estudo foi iniciado depois de obtido o aval das comissões de ética médica e de pesquisa das instituições envolvidas (Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São

Paulo, Hospital Universitário de Taubaté e Hospital São Lucas de Taubaté). Os pacientes foram incluídos no estudo após a obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido dos responsáveis.

O tratamento e os cuidados administrados aos recém-nascidos incluídos no estudo foram decididos livremente pelos médicos assistentes, seguindo as normas dos serviços envolvidos, sem qualquer modificação induzida pela inclusão do paciente na pesquisa.

3. 2.1 Critérios para o diagnóstico de sepse

A triagem para o diagnóstico de sepse neonatal (Almeida e Bentlin, 2003) foi feita quando houve suspeita clínica (sensação de que “a criança não vai bem”) (Krebs *et al.*, 2002), eventualmente acompanhada de outros sinais. Quando a suspeita foi confirmada por hemocultura (Kurlat *et al.*, 1989), foi dado o diagnóstico de sepse comprovada. O diagnóstico de sepse clínica ou provável foi feito quando os sinais clínicos foram acompanhados pelas seguintes alterações laboratoriais: alterações no número total de leucócitos (leucocitose ou leucopenia, tomando-se como referência os valores de Monroe *et al.*, (1979) e Mouzinho *et al.*, (1994), escore de Rodwell igual ou superior a 3 (Rodwell *et al.*, 1988) medida da Proteína C Reativa (Otsuji *et al.*, 1982) acima de 10 mg/L. A caracterização de sepse com evolução grave (ACCP/SCCM,1992; Hayden,1994; Mangia e Carvalho,2005; Goldstein *et al.*, 2005) se fez quando o quadro infeccioso

levou ao óbito ou quando se acompanhou de choque, caracterizado pela necessidade de reanimação com fluidos (expansão com soro fisiológico) ou de drogas vasoativas em altas doses (Dopamina ou Dobutamina em dose igual ou superior a 10 microgramas/kg/minuto) em crianças com sinais clínicos de choque (Carcillo *et al.*, 2002) (mau estado geral, pele fria, pálida ou mosqueada, enchimento capilar lento, pulsos periféricos reduzidos ou oscilantes, oligúria e eventualmente hipotensão). Sepses de evolução grave também foi diagnosticada quando houve diagnóstico de meningite, (Mangia e Carvalho, 2005) caracterizado por cultura de líquido positiva ou alterações na citologia ou bioquímica líquóricas (Sarff *et al.*, 1976) (número de leucócitos acima de 29 por mm³, com mais que 60% de polimorfonucleares, proteinorraquia superior a 150 mg/dL e glicorraquia inferior a 55% da glicemia).

As culturas para germes aeróbios e anaeróbios, hemograma completo, medida da Proteína C Reativa e exame do líquido foram realizadas nos laboratórios dos respectivos hospitais sempre que ocorreu suspeita clínica de sepsis.

3.2.2 Dosagens da bilirrubina e da carbonil proteína

A determinação da bilirrubina sérica se fez por ensaio colorimétrico, pelo princípio da diazotização da bilirrubina (reação de Ehrlich), pelo método de Van den Bergh modificado por Malloy e Evelyn (Miller *et al.*, 1998)

utilizando-se um espectrofotômetro automático com leitura em comprimento de onda de 540nm. As análises foram realizadas nos laboratórios dos respectivos hospitais por técnico treinado e as dosagens realizadas em duplicata. Após a separação do soro, a presença de hemólise ou de hiperlipemia nas amostras foi avaliada para evitar-se erro provocado por esses possíveis interferentes. As amostras de sangue venoso foram coletadas e protegidas da luz.

Dosagem plasmática da proteína oxidada (carbonil proteína) se fez por ELISA (Buss *et al.*, 1997). A quantidade no plasma foi medida pela detecção de carbonilas protéicas por enzima-imunoensaio. A amostra foi incubada com dinitrofenilhidrazina (DNPH) que reage com as carbonilas protéicas e, em seguida, incubada com anticorpo anti-DNPH. A adição de estreptavidina e peroxidase resulta na formação de cor e as absorbâncias foram medidas utilizando-se filtro de 490 nm. A quantidade de carbonil proteína é calculada pela comparação com uma curva padrão. Essas medidas foram realizadas no laboratório do Centro de Estudos do Envelhecimento da Disciplina de Geriatria do Departamento de Medicina da UNIFESP. As amostras, após a colheita, tiveram o plasma separado, foram conservadas em congelador com temperatura de 70° C negativos e, posteriormente, transportadas em gelo seco até o laboratório.

3.2.3 Estatística

O teste *t* de Student foi utilizado para a análise das comparações entre os níveis de bilirrubina e da carbonil proteína com as diversas formas de sepse (sepse comprovada, total de casos de sepse, sepse de evolução grave e seus três componentes).

Com as dados obtidos, foi construída a curva ROC (*Receiving Operating Characteristic*) (Armitage e Berry, 1994). O ponto de inflexão dessa curva foi utilizado para a identificação do nível de bilirrubina que determinou o ponto de corte para determinação do grupo de estudo (pacientes expostos a níveis mais altos de bilirrubina) e do grupo controle (níveis mais baixos de bilirrubina). A análise estatística envolveu a determinação do Risco Relativo (RR) com o intervalo de confiança de 95% (IC 95%) na comparação entre os pacientes expostos e os não expostos a níveis mais altos de bilirrubina quanto à presença ou não de sepse (tanto comprovada pela hemocultura como o número total de casos) e quanto à ocorrência de sepse grave e de seus três componentes.

Foi analisada também a correlação (Pearson) entre os níveis de bilirrubina e os da carbonil proteína.

Para as variáveis categóricas utilizou-se o teste do Qui quadrado (Mantel-Haenszel ou teste exato de Fisher quando necessário).

A significância estatística adotada foi $\alpha = 5\%$. Os dados foram compilados e analisados através dos programas epi-info 6.04 e 3.3.2, Origin® e SPSS versão 10.0.

4 RESULTADOS

A amostragem analisada no estudo incluiu 53 pacientes: 37 da UTI neonatal do Hospital Universitário e 16 recém-nascidos do Hospital São Lucas. Registros individuais, com os dados completos de cada paciente, estão no anexo A.

A caracterização da população estudada quanto ao peso de nascimento, à idade gestacional, à adequação do crescimento intra-uterino, à ocorrência de pontuação do boletim de Apgar igual ou abaixo de três com um e cinco minutos de vida, ao sexo e à via do parto, está nas tabelas 1 e 2. Outras características relacionadas a fatores de risco para infecção e estresse oxidativo estão na tabela 3.

Tabela 1 – Peso e idade gestacional na população estudada.

Característica	Mediana	Média	DP	Amplitude
Peso ao nascer (g)	1420	1369	249,11	800 -1725
Idade gestacional (semanas)	31	30	2,07	26 -34

Tabela 2- Características da população estudada.

Característica	(n)	Frequência (%)
AIG	38	71,7
PIG	13	24,5
GIG	02	3,8
Apgar 1' ≤ 3	6	11,3
Apgar 5' ≤ 3	2	3,8
Sexo masculino	23	43,4
Sexo feminino	30	56,6
Parto operatório	35	66
Parto vaginal	18	34

AIG, PIG, GIG: adequado, pequeno ou grande para a idade gestacional

Tabela 3 – Características da população estudada.

Característica	(n)	Frequência (%)
Gemelaridade	11	20,8
Corticoide antenatal	19	35,9
Febre materna	03	5,8
Ruptura de membrana > 18 h	07	13,2
Doença hemolítica	0	0
Nutrição parenteral	42	79,2
Acesso venoso central	41	77,4
Assistência ventilatória	24	45,3
Uso de O ₂ $\geq 40\%$	25	47,2
Fototerapia	43	81,1

Sepse confirmada por hemocultura foi identificada em 24 pacientes (45,3%). Os microorganismos identificados estão descritos na tabela 4. Em um paciente foram isoladas bactérias de duas diferentes espécies. Foram 12 (22,6%) os pacientes que receberam diagnóstico de sepsis clínica, perfazendo 36 pacientes (67,9%) com sepsis em qualquer de suas formas (total de casos de sepsis). Sepsis de evolução grave foi diagnosticada em 21 pacientes (39,6%): 16 (30,2%) com choque séptico, 9 (17%) com meningite e 11 pacientes (20,7%) faleceram por sepsis. A soma desses três últimos percentuais ultrapassa o percentual de pacientes com sepsis de evolução grave, pois muitos pacientes apresentaram mais de um critério de sepsis grave.

Tabela 4 - Microorganismos identificados nas hemoculturas de pacientes com sepsis.

	n	%
<i>Staphylococcus coagulase-negativos</i>	06	24
<i>Staphylococcus aureus</i>	05	20
<i>Klebsiella sp</i>	04	16
<i>Escherichia coli</i>	04	16
<i>Pseudomonas</i>	02	08
<i>Acinetobacter</i>	02	08
<i>Enterobacter</i>	01	04
<i>Candida</i>	01	04
Total	25	100

A tabela 5 mostra a comparação dos valores médios de bilirrubina total entre os pacientes que vieram a apresentar qualquer forma de sepse durante o período do estudo e os pacientes que evoluíram sem sepse, nas diversas situações previstas no protocolo da pesquisa.

Tabela 5 - Diferenças entre as médias dos valores de bilirrubina total (BT) nos 36 pacientes que desenvolveram sepse (confirmada e provável) e nos 17 pacientes que não desenvolveram sepse.

Bilirrubina total (BT)	Presença ou ausência de sepse (n)	Média BT mg/dL (DP)	p*
Ao nascimento			
Com sepse	33	3,24 (1,11)	0,117
Sem sepse	17	3,86 (1,59)	
Com 3 dias			
Com sepse	35	10,13 (3,02)	0,0021
Sem sepse	17	12,95 (2,75)	
Com 7 dias			
Com sepse	29	5,74 (2,64)	0,0023
Sem sepse	15	8,39 (2,38)	
Com 14 dias			
Com sepse	21	3,65 (3,02)	0,029
Sem sepse	15	5,83 (2,55)	
Valor máximo			
Com sepse	36	10,23 (2,86)	0,0012
Sem sepse	17	13,06 (2,67)	
Área sob a curva			
Com sepse	17	7,23 (2,48)	0,0002
Sem sepse	14	10,86 (2,10)	

* = pelo teste "t" de Student

Pode-se observar que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com sepse e sem sepse, nas comparações feitas com três dias, com sete dias, com 14 dias, com o valor máximo de bilirrubina e com a área sob a curva bilirrubina/idade. Por outro lado, não houve diferença

estatisticamente significativa entre as médias de bilirrubina total do grupo com sepse e do grupo sem sepse nas medidas realizadas ao nascimento.

A tabela 6 apresenta os resultados da comparação da média dos níveis de bilirrubina total entre os pacientes que apresentaram sepse confirmada por hemocultura e os pacientes que não apresentaram sepse, nas diversas situações previstas no protocolo do estudo.

Tabela 6 - Diferenças entre as médias dos valores de bilirrubina Total (BT) nos 24 pacientes que desenvolveram sepse confirmada por hemocultura e nos 17 pacientes que não desenvolveram sepse.

Bilirrubina total (BT)	Presença ou ausência de sepse (n)	Média BT mg/dL (DP)	p*
Ao nascimento			
Com sepse	22	3,21 (1,15)	0,15
Sem sepse	17	3,86 (1,59)	
Com 3 dias			
Com sepse	23	9,64 (2,96)	0,0009
Sem sepse	17	12,95 (2,75)	
Com 7 dias			
Com sepse	20	5,89 (2,91)	0,01
Sem sepse	15	8,39 (2,38)	
Com 14 dias			
Com sepse	16	3,03 (2,45)	0,004
Sem sepse	15	5,83 (2,55)	
Valor máximo			
Com sepse	24	9,65 (2,90)	0,0004
Sem sepse	17	13,06 (2,67)	
Área sob a curva			
Com sepse	13	7,16 (2,73)	0,0006
Sem sepse	14	10,86 (2,10)	

* = pelo teste "t" de Student

Aqui também se observa que a diferença entre as médias dos valores de bilirrubina total foi estatisticamente significativa com três dias, com sete

dias, com 14 dias, com o valor máximo de bilirrubina e com a área sob a curva bilirrubina/idade; e não foi significativo no exame realizado ao nascimento.

A tabela 7 mostra a comparação da média das bilirrubinas entre os pacientes com diagnóstico de sepse grave e os pacientes sem sepse.

Tabela 7 - Diferenças entre as médias dos valores de bilirrubina Total (BT) nos 21 pacientes que desenvolveram sepse grave (com choque, meningite ou óbito) e nos 17 pacientes que não desenvolveram sepse.

Bilirrubina total (BT)	Presença ou ausência de sepse (n)	Média BT mg/dL (DP)	p*
Ao nascimento			
Sepse grave	19	3,58 (1,25)	0,57
Sem sepse	17	3,86 (1,59)	
Com 3 dias			
Sepse grave	20	9,90 (3,35)	0,005
Sem sepse	17	12,95 (2,75)	
Com 7 dias			
Sepse grave	15	5,69 (2,21)	0,003
Sem sepse	15	8,39 (2,38)	
Com 14 dias			
Sepse grave	09	3,58 (3,32)	0,075
Sem sepse	15	5,83 (2,55)	
Valor máximo			
Sepse grave	21	9,95 (3,20)	0,003
Sem sepse	17	13,06 (2,67)	
Área sob a curva			
Sepse grave	6	7,29 (2,20)	0,003
Sem sepse	14	10,86 (2,10)	

* = pelo teste "t" de Student

Aqui verifica-se que a diferença da média das bilirrubinas no grupo com sepse grave e no grupo sem sepse é estatisticamente significativa com três dias, com sete dias, com o valor máximo de bilirrubina e com a área sob a curva e não foi significativa nas medidas ao nascimento e com 14 dias.

Nas tabelas 8, 9 e 10 temos a comparação da média das bilirrubinas entre os pacientes que não desenvolveram sepse e os pacientes que apresentaram cada um dos três componentes da sepse grave: choque, meningite ou óbito por sepse.

Tabela 8 - Diferenças entre as médias dos valores de bilirrubina total nos 16 pacientes que desenvolveram choque séptico e nos 17 pacientes que não desenvolveram sepse.

Bilirrubina total (BT)	Presença ou ausência de sepse (n)	Média (DP)	p*
Ao nascimento			
Choque séptico	16	3,49 (1,21)	0,45
Sem sepse	17	3,86 (1,59)	
Com 3 dias			
Choque séptico	15	9,54 (3,50)	0,004
Sem sepse	17	12,95 (2,75)	
Com 7 dias			
Choque séptico	12	5,58 (2,15)	0,004
Sem sepse	15	8,39 (2,38)	
Com 14 dias			
Choque séptico	5	4,31 (4,27)	0,34
Sem sepse	15	5,83 (2,55)	
Valor máximo			
Choque séptico	16	9,57 (3,32)	0,002
Sem sepse	17	13,06 (2,67)	
Área sob a curva			
Choque séptico	5	7,09 (2,41)	0,004
Sem sepse	14	10,86 (2,10)	

* = pelo teste "t" de Student

Tabela 9 - Diferenças entre as médias dos valores de bilirrubina total nos 09 pacientes que desenvolveram sepse com meningite e nos 17 pacientes que não desenvolveram sepse.

Bilirrubina total (BT)	Presença ou ausência de sepse (n)	Média (DP)	p*
Ao nascimento			
Sepse c/ meningite	7	3,76 (1,54)	0,89
Sem sepse	17	3,86 (1,59)	
Com 3 dias			
Sepse c/ meningite	9	10,18 (1,99)	0,01
Sem sepse	17	12,95 (2,75)	
Com 7 dias			
Sepse c/ meningite	8	4,69 (2,39)	0,002
Sem sepse	15	8,39 (2,38)	
Com 14 dias			
Sepse c/ meningite	6	2,53 (1,59)	0,005
Sem sepse	15	5,83 (2,55)	
Valor máximo			
Sepse c/ meningite	9	10,27 (1,91)	0,01
Sem sepse	17	13,06 (2,67)	
Área sob a curva			
Sepse c/ meningite	3	6,27 (2,38)	0,004
Sem sepse	14	10,86(2,10)	

* = pelo teste "t" de Student

Tabela 10 - Diferenças entre as médias dos valores de bilirrubina total nos 11 pacientes que foram a óbito devido à sepse e nos 17 pacientes que não desenvolveram sepse.

Bilirrubina Total (BT)	Presença ou ausência de sepse (n)	Média (DP)	p*
Ao nascimento			
Óbito por sepse	11	3,49 (0,94)	0,49
Sem sepse	17	3,86 (1,59)	
Com 3 dias			
Óbito por sepse	10	10,42 (4,15)	0,067
Sem sepse	17	12,95 (2,75)	
Com 7 dias			
Óbito por sepse	6	6,21 (1,98)	0,063
Sem sepse	15	8,39 (2,38)	
Com 14 dias			
Óbito por sepse	0	_____	_____
Sem sepse	15		
Valor máximo			
Óbito por sepse	11	10,0 (4,17)	0,025
Sem sepse	17	13,06 (2,67)	
Área sob a curva			
Óbito por sepse	0	_____	_____
Sem sepse	14		

* = pelo teste "t" de Student

Em relação à ocorrência de choque séptico (tabela 8), observa-se que houve diferença estatisticamente significativa nas medidas de bilirrubina realizadas com três dias, com sete dias, com o valor máximo de bilirrubina e com a área sob a curva; e a diferença não foi significativa nas medidas realizadas ao nascimento e com 14 dias. Nos pacientes que apresentaram sepse acompanhada de meningite (tabela 9), as diferenças foram

estatisticamente significantes em todas as situações, exceto nas medidas ao nascimento. Nos pacientes que vieram a falecer por sepse (tabela 10), encontramos diferença estatisticamente significativa na comparação com os valores máximos de bilirrubina, e não houve significância nas comparações realizadas com as medidas obtidas ao nascimento, com três dias e com sete dias de vida. As comparações não puderam ser realizadas com 14 dias de vida e com a área sob a curva.

Com os resultados dos valores de bilirrubina obtidos com três dias de vida nas comparações entre pacientes com sepse confirmada por hemocultura e pacientes sem sepse, foi construída curva ROC (Receiving Operating Characteristic). (Figura 1).

Figura 1 - Curva ROC: identificação do ponto de inflexão (valor de corte da bilirrubina).

O ponto de inflexão da curva ocorreu no paciente com nível sérico de bilirrubina situado em 9,8mg/dL. Esse foi o ponto de corte utilizado para separar a amostra em dois grupos: pacientes com bilirrubina total com três dias de vida abaixo de 9,8mg/dL (grupo não exposto) e aqueles com BT com três dias de vida acima de 9,8mg/dL (grupo exposto). Os dois grupos somam 52 pacientes, pois não houve medida de bilirrubina com três dias de vida em um recém-nascido.

A comparação entre os dois grupos quanto à suas características, é mostrada nas tabelas 11, 12 e 13. Houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação ao peso de nascimento; com o grupo exposto apresentando maior peso que o não exposto. Não houve diferença significativa em relação a nenhuma outra característica avaliada.

Tabela 11 – Peso de nascimento e idade gestacional: comparação entre grupo exposto e não exposto a níveis de bilirrubina com 3 dias ≥ 10 mg/dL.

	Mediana	Média	DP	Amplitude	p*
Peso ao nascer (g)					
exposto (31)	1485	1444	214	845 - 1705	0,007
não exposto (21)	1315	1255	264	800 - 1725	
Idade gestacional (sem)					
exposto (31)	32	31,1	1,97	27 - 34	0,12
não exposto (21)	30	30,2	2,17	26 - 34	

*: pelo teste “t” de Student,
 não exposto:não exposto

Tabela 12 – Características da população estudada: comparação entre grupo exposto e não exposto a níveis de bilirrubina com 3 dias $\geq 10\text{mg/dL}$.

	n	Frequência (%)	p*
AIG			
exposto (31)	24	77,4	0,23
ñ exposto (21)	13	61,9	
PIG			
exposto (31)	6	19,3	0,25
ñ exposto (21)	7	33,3	
GIG			
exposto (31)	1	3,2	0,26
ñ exposto (21)	1	4,7	
Apgar 1' < 3			
exposto (31)	4	12,9	0,95
ñ exposto (21)	2	9,5	
Apgar 5' ≤ 3			
exposto (31)	2	6,5	0,35
ñ exposto (21)	0	0	
Sexo Masculino			
exposto (31)	14	45,2	0,87
ñ exposto (21)	9	42,9	
Sexo Feminino			
exposto (31)	17	54,8	0,87
ñ exposto (21)	12	57,1	
Parto Vaginal			
exposto (31)	8	25,8	0,10
ñ exposto (21)	10	47,6	
Parto operatório			
exposto (31)	23	74,2	0,10
ñ exposto (21)	11	52,4	

* : χ^2

ñ exposto:não exposto

Tabela 13 – Características da população estudada: comparação entre grupo exposto e não exposto a níveis de bilirrubina com 3 dias $\geq$ 10mg/dL.

	n	Frequência (%)	p*
Gemelaridade			
exposto (31)	6	19,4	0,74
ñ exposto(21)	4	19,0	
Corticóide Antenatal			
exposto (31)	10	32,2	0,66
ñ exposto(21)	8	38,1	
Febre Materna			
exposto (31)	2	6,5	0,73
ñ exposto(21)	1	4,8	
Ruptura de membrana > 18 h			
exposto (31)	4	12,9	0,95
ñ exposto(21)	2	9,5	
Doença hemolítica			
exposto (31)	0	0	——
ñ exposto(21)	0	0	
Nutrição parenteral			
exposto (31)	23	74,2	0,27
ñ exposto (21)	19	90,5	
Uso de O2 $\geq$ 40%			
exposto (31)	13	41,9	0,28
ñ exposto(21)	12	57,1	
Assistência ventilatória			
exposto (31)	11	35,5	0,12
ñ exposto(21)	12	57,1	
Acesso venoso central			
exposto (31)	21	67,7	0,12
ñ exposto(21)	19	90,5	
Fototerapia			
exposto (31)	27	87,1	0,52
ñ exposto(21)	16	76,2	

* : χ^2

ñ exposto:não exposto

As tabelas 14, 15 e 16 mostram a comparação entre o grupo exposto e não exposto, bem como os Riscos Relativos com os respectivos intervalos de confiança de 95%, para o total de casos de sepse, para os casos de sepse confirmada por hemocultura e para aqueles com diagnóstico de sepse grave. As tabelas 17, 18 e 19 mostram o mesmo estudo estatístico para cada um dos três componentes de sepse grave (choque, meningite e óbito).

Tabela 14 - Total de casos de sepse: comparação entre pacientes expostos a níveis de bilirrubina com 3 dias $\geq$ 10mg/dL e pacientes não expostos.

	Com sepse n	Sem sepse n
BT $\geq$ 10mg/dL	16	15
BT < 10mg/dL	19	02
RR= 0,57 (IC 95% 0,39 – 0,82) p=0,003		

Tabela 15 - Sepse confirmada por hemocultura: comparação entre pacientes expostos a níveis de bilirrubina com 3 dias $\geq$ 10mg/dL e pacientes não expostos.

	Com sepse (Hemocultura) n	Sem sepse n
BT $\geq$ 10mg/dL	08	15
BT < 10mg/dL	15	02
RR= 0,39 (IC 95% 0,22 – 0,71) p=0,0008		

Tabela 16 - Sepses grave (com choque, meningite ou óbito por sepsis): comparação entre pacientes expostos a níveis de bilirrubina com 3 dias $\geq 10\text{mg/dL}$ e pacientes não expostos.

	Sepses grave n	Sem sepsis n
BT $\geq 10\text{mg/dL}$	09	15
BT $< 10\text{mg/dL}$	11	02
RR= 0,44 (IC 95% 0,25 – 0,78) p=0,007		

Tabela 17 - Sepses grave (choque séptico): comparação entre pacientes expostos a níveis de bilirrubina com 3 dias $\geq 10\text{mg/dL}$ e pacientes não expostos.

	Sepses c/ choque n	Sem sepsis n
BT $\geq 10\text{mg/dL}$	06	15
BT $< 10\text{mg/dL}$	09	02
RR= 0,35 (IC 95% 0,17 – 0,73) p= 0,005		

TABELA 18 - Sepse grave (meningite): comparação entre pacientes expostos a níveis de bilirrubina com 3 dias $\geq 10\text{mg/dL}$ e pacientes não expostos.

	Sepse c/ meningite n	Sem sepse n
BT $\geq 10\text{mg/dL}$	04	15
BT $< 10\text{mg/dL}$	05	02
RR= 0,29 (IC 95% 0,11 – 0,79) p =0,02		

Tabela 19 - Sepse grave (óbitos): comparação entre pacientes expostos a níveis de bilirrubina com 3 dias $\geq 10\text{mg/dL}$ e pacientes não expostos.

	Sepse c/ óbito n	Sem sepse n
BT $\geq 10\text{mg/dL}$	06	15
BT $< 10\text{mg/dL}$	04	02
RR= 0,43 (IC 95% 0,18 –1,04) p= 0,11		

A determinação do Risco Relativo (RR), com os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) para a comparação dos dois grupos (exposto e não exposto), mostrou que houve diferença estatisticamente significativa, considerando-se o total de casos de sepse (tabela 14), bem como considerando apenas os casos de sepse confirmada por hemocultura (tabela 15). As diferenças foram também estatisticamente significantes para sepse

grave (tabela 16) e para dois de seus componentes: sepse acompanhada de choque (tabela 17) e sepse com meningite (tabela 18). Por outro lado, a diferença não atingiu significância estatística na comparação com os casos de óbito por sepse (tabela 19).

As duas curvas padrão apresentadas na figura 2 (pacientes com sepse e pacientes sem sepse) apresentaram desenho semelhante, com valores inicialmente baixos, subindo até atingir um pico com três dias de vida; e, a partir daí, valores decrescentes até o décimo quarto dia de vida. Houve diferença estatisticamente significativa entre as áreas das duas curvas analisadas, com a curva dos pacientes sem sepse apresentando área maior.

Figura 2 - Curvas padrão *bilirrubina/idade em dias* pacientes com e sem sepse.

Área sob a curva pacientes com sepse (n=24) : 18,515

Área sob a curva pacientes sem sepse (n=17) : 26,185

p=0,0071

A correlação entre os valores máximos de bilirrubina total e da carbonil proteína para cada paciente, é mostrada na figura 3.

Figura 3- Correlação *carbonil proteína/ bilirrubina* (33 pacientes).

A correlação (Pearson) entre os valores máximos de carbonil proteína e de bilirrubina para cada paciente (figura 3), apresentou valor negativo e estatisticamente significativo, com $r = -0,41$ e $p = 0,016$.

A tabela 20 mostra as comparações dos níveis máximos da carbonil proteína entre os pacientes sem sepse e pacientes com as diversas formas de sepse analisadas.

Tabela 20 – Comparação dos níveis máximos de carbonil proteína entre os pacientes com as diversas formas de sepse e pacientes sem sepse.

	Presença ou ausência de sepse (n)	CP máxima nmol/mg prot. (DP)	p*
Sem Sepse	13	0,36 (0,21)	
Sepse total	21	0,47 (0,34)	0,31
Sepse confirmada	15	0,48 (0,36)	0,33
Sepse grave	9	0,45 (0,27)	0,41
Sepse c/ choque	6	0,54 (0,29)	0,15
Sepse c/ meningite	4	0,46 (0,34)	0,49
Óbito p/ sepse	2	0,24 (0,07)	0,41

* = pelo teste “t” de Student, comparação com pacientes sem sepse

Os resultados, apresentados na tabela 20 mostram que não houve significância estatística nas comparações dos níveis máximos da CP entre os pacientes sem sepse com os de nenhuma das formas de sepse estudadas.

9 DISCUSSÃO

Atingimos ao final do estudo uma amostragem de 53 pacientes, número superior ao de 43 pacientes, calculado como mínimo para se conseguir detectar uma diferença de pelo menos 15%, estimando-se uma prevalência da sepse de 47% (Stoll *et al.*, 1996a; Stoll *et al.*, 1996b)

A prevalência de sepse encontrada neste estudo (68%) está de acordo com os valores encontrados em estudo multicêntrico brasileiro, em que foram detectados números de até 82% (Leone *et al.*, 2001). Os agentes etiológicos encontrados nos casos de sepse confirmada por hemocultura coincidem com os dados da literatura, com predomínio dos estafilococos seguidos das bactérias gram negativas, notadamente a *Klebsiella* e a *Escherichia coli* (Stoll *et al.*, 1996a; Stoll *et al.*, 1996b; Machado *et al.*, 2001; Cezario *et al.*, 2004).

As comparações entre a média dos valores de bilirrubina dos pacientes que apresentaram sepse e os que não a apresentaram, em cada uma das três situações analisadas (total de casos de sepse, sepse

diagnosticada por hemocultura, e sepse grave), mostraram diferenças estatisticamente significantes na maioria das análises; os pacientes sem sepse apresentaram médias significativamente maiores de bilirrubina sérica com três dias de vida, com sete dias, com quatorze dias, como também nas comparações com o valor máximo de bilirrubina e com a área sob a curva *bilirrubina/idade em dias*. Os resultados estatísticos mais significativos ocorreram nas análises realizadas com 3 dias de vida, com os valores máximos de bilirrubina e com a área sob a curva, todos com $p < 0,01$. Quando observamos as comparações nessas três situações, utilizando o diagnóstico de sepse confirmada por hemocultura, a significância estatística é ainda maior com $p < 0,001$. Esses resultados mostram, de forma clara que pacientes sem sepse tiveram maiores níveis de bilirrubina naqueles momentos. Por outro lado, as diferenças dos níveis de bilirrubina entre pacientes com e sem sepse não foram estatisticamente significantes nas comparações realizadas ao nascimento para todas as formas de sepse analisadas, e com 14 dias para sepse grave.

Quando cada um dos componentes da sepse grave (meningite, choque e óbito) foi analisado isoladamente, verificou-se que houve diferenças estatisticamente significantes na maioria das situações (exceto nos casos de óbito por sepse em que só houve significância estatística na comparação feita com o valor máximo de bilirrubina) e novamente falta de significância ao nascimento em todas as situações (choque, meningite e óbito). Os resultados estatísticos menos expressivos nessas situações (componentes da sepse grave) são provavelmente devidos ao pequeno

número de casos incluídos com cada um daqueles diagnósticos. A falta de significância estatística encontrada nas comparações realizadas com as medidas de bilirrubina ao nascimento para todas as formas de sepse e com 14 dias para sepse grave, pode ter ocorrido porque, nesses momentos, a bilirrubina não estava em nível próximo a 10mg%, que é o valor que se mostrou protetor neste estudo. Outra possível explicação para a falta de significância nas análises realizadas ao nascimento é que essas dosagens tenham sido superestimadas devido a eventuais problemas na coleta de sangue de cordão, com maior chance de hemólise. Essa hipótese é apoiada pelo fato de que as médias de bilirrubina ao nascimento, encontradas no estudo são superiores a 3 mg/dL, quando os valores descritos na literatura estão entre 1,4 e 1,9 mg/dL (Maisels, 1999).

Construiu-se uma curva ROC, utilizando os valores de bilirrubina com três dias de vida e considerando a sepse diagnosticada por hemocultura, pois, com essa associação ocorreram, resultados dentre os mais relevantes do ponto de vista estatístico. Essa curva apresentou uma inflexão bem definida no ponto correspondente ao paciente com 9,8 mg/dL de bilirrubina total, mostrando ser este o valor, a partir do qual há diferença evidente na ocorrência de sepse. Com essa informação, os pacientes do estudo foram divididos em dois grupos: um com níveis de bilirrubina de três dias igual ou maior que 10 mg/dL que foi o valor do primeiro paciente com bilirrubina maior que 9,8 mg/dL (grupo exposto); e outro com valores de bilirrubina inferiores a 10 mg/dL (grupo não exposto). Os dois grupos foram semelhantes quanto às diversas características analisadas, exceto quanto

ao peso de nascimento, que mostrou uma diferença significativa a favor do grupo exposto. Esse último fato não parece ter influenciado os resultados, pois não houve diferença entre os grupos na idade gestacional, como também não houve diferença nos demais fatores de risco infeccioso ou de estresse oxidativo estudados.

A análise estatística dos dois grupos (exposto ou não exposto a altos níveis de bilirrubina) em relação à presença de sepse, mostra, por outro ângulo, uma relação inversa entre níveis de bilirrubina e ocorrência de sepse. O grupo exposto a maiores níveis de bilirrubina apresentou menos sepse, com forte significância estatística nas três situações analisadas (total de casos de sepse, sepse diagnosticada por hemocultura e sepse grave). A análise de cada componente isolado de sepse grave (choque, meningite e óbito) só não mostrou significância no caso dos óbitos, em que o intervalo de confiança de 95% ultrapassou a unidade em alguns centésimos. A análise estatística dos casos de choque séptico e de meningite encontrou forte significância, mostrando que, também aqui, maiores níveis de bilirrubina foram acompanhados de menor ocorrência dessas complicações da sepse.

As curvas padrão *bilirrubina/dias de vida*, para pacientes com sepse e pacientes sem sepse, também mostraram resultados semelhantes. Os valores de todos os pontos da curva de pacientes sem sepse foram maiores do que os da curva dos pacientes com sepse. . Na curva para pacientes sem sepse, verificou-se que mesmo a última medida (14 dias) permaneceu mais elevada, com valor superior ao da medida ao nascimento. A área da curva dos pacientes sem sepse foi significativamente maior que a de pacientes

com sepse, mostrando, também aqui, que maiores valores de bilirrubina seguiram-se de menor ocorrência de sepse.

Esse conjunto de resultados está de acordo com a hipótese do estudo, de que níveis mais altos de bilirrubina podem proteger o recém-nascido da sepse. Esses resultados das análises estatísticas, mostrando menores níveis de bilirrubina em neonatos com sepse, entretanto, estão em desacordo com o conceito largamente aceito e difundido de que sepse é uma das causas de hiperbilirrubinemia. Por outro lado, esses resultados, além de confirmarem a hipótese do estudo, coincidem com os resultados de Benaron e Bowen em 1991, e de Hegyi e colaboradores, em 1994, que mostraram que maior prevalência de doenças relacionadas ao estresse oxidativo ocorre em pacientes com menores valores de bilirrubina. Esses resultados estão também de acordo com o estudo de Kumar *et al* em 2007, mostrando que recém-nascidos com hiperbilirrubinemia apresentam menos estresse oxidativo. Concordam também com os de estudos em pacientes adultos em que níveis mais baixos de bilirrubina se acompanham de maior prevalência de doenças relacionadas com estresse oxidativo, notadamente doenças cardiovasculares (Breimer *et al*, 1995; Vitek *et al* 2002; Djoussé *et al*, 2003; Erdogan *et al.*, 2006). Coincidem também com resultados de estudos em animais (Ritter *et al.*, 2004) e em humanos adultos (Spies *et al* 1994) em que a administração de antioxidantes protegeu contra os efeitos da sepse.

A correlação entre valores do marcador da reação oxidativa, a carbonil proteína, com os valores de bilirrubina, foi negativa e

estatisticamente significativa, mostrando que pacientes com mais bilirrubina apresentaram menos estresse oxidativo. Entretanto, a comparação dos valores máximos de CP, entre os pacientes com sepse e aqueles sem sepse, mostrou valores menores nos pacientes com as diversas formas de sepse (exceto nos óbitos por sepse); mas sem alcançar significância estatística, diferentemente do encontrado por Winterbourn (2000) que mostrou que, em pacientes adultos, a CP foi um bom marcador do estresse oxidativo na fase inicial da sepse.

Esses resultados menos significativos nas comparações realizadas com a carbonil proteína em pacientes com e sem sepse podem ser explicados, porque a reação oxidativa não foi suficientemente intensa para ser detectada com o tamanho da amostra, ou porque a CP medida por ELISA não foi um eficiente marcador da reação oxidativa na sepse neonatal.

5.1 Considerações finais

Em resumo, o conjunto dos resultados do estudo mostrou, com clareza, uma relação estatisticamente significativa entre níveis mais elevados de bilirrubina e menor incidência e gravidade de sepse neonatal. Mostrou também uma correlação negativa e significativa entre os valores de bilirrubina e do marcador da reação oxidativa, a carbonil proteína. Esses resultados indicam que a bilirrubina exerceu um papel protetor contra a

sepsis neonatal e que essa proteção ocorreu por sua ação antioxidante. Outras evidências apóiam a hipótese da proteção antioxidante conferida pela bilirrubina, entre elas o reconhecimento da capacidade da biliverdina redutase de reciclar muito rapidamente a bilirrubina, disponibilizando-a novamente para sua ação antioxidante (Baranano, 2002; Sedlak *et al*, 2004). Ainda apoiando a hipótese que a bilirrubina tem efeito protetor contra doenças oxidativas, estudos em animais mostram que a infusão ou a indução da produção de bilirrubina protege eficientemente diversos tecidos da agressão oxidativa (Dennery *et al.*, 1995; Clark *et al*, 2000; Hammerman *et al*, 2002; Wang *et al*, 2002; Kato *et al*, 2003; Gonzales *et al*, 2006; Basuroy *et al.*, 2006); e estudos no homem, mostraram que a capacidade antioxidante do plasma em recém-nascidos depende dos níveis de bilirrubina (Belanger *et al.*, 1997; Kiely *et al.*, 1999; Wiedeman *et al.*, 2003; Kumar *et al.*, 2007).

6 CONCLUSÃO

Por este estudo, a análise das comparações estatísticas entre valores de bilirrubina em pacientes com e sem sepse e suas complicações, permite concluir que recém-nascidos prematuros com maiores níveis de bilirrubina apresentam menor incidência de sepse e que esta, se instalada, cursa com menor gravidade.

Pode-se também concluir, pela análise da correlação entre os níveis de bilirrubina e do marcador da reação oxidativa, a carbonil proteína, que essa proteção ocorreu pelas propriedades antioxidantes da bilirrubina.

Os resultados das comparações dos valores da carbonil proteína entre os pacientes com e sem sepse, mostrou uma tendência a maiores valores do marcador nos pacientes sépticos, mas sem alcançar significância estatística, o que sugere que, neste estudo, a CP não foi um marcador eficiente do estresse oxidativo na sepse neonatal.

Anexo A - Dados individuais dos pacientes envolvidos no estudo

Paciente nº	01	Hospital	HU	Sexo	FEM	Peso de nascimento	1695	Idade gestacional	32
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	NÃO	O2 = > 40%	NÃO						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	05.23	BT 3d	19.50	BT 7d	.	BT 14d	02.90	BT Max	19.50
								Área sob a curva BT/Idade	.
CP máxima	.								
Sepse confirmada	NÃO	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	NÃO				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – seps clínica

Paciente nº	02	Hospital	HU	Sexo	MAS	Peso de nascimento	1390	Idade gestacional	29
Via do parto	NOR	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	SIM	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	SIM	O2 = > 40%	SIM						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	.	BT 3d	12.80	BT 7d	07.54	BT 14d	.	BT Max	12.80
								Área sob a curva BT/Idade	.
CP máxima	0.373								
Sepse confirmada	NÃO	Sepse Clin	SIM	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – seps clínica

Paciente nº	03	Hospital	HU	Sexo	MAS	Peso de nascimento	0995	Idade gestacional	26
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	SIM	O2 = > 40%	SIM						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	02.19	BT 3d	06.16	BT 7d	08.67	BT 14d	01.72	BT Max	08.67
CP máxima	0.357							Área sob a curva BT/Idade	07.437
Sepse confirmada	SIM	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsis clínica

Paciente nº	04	Hospital	HU	Sexo	FEM	Peso de nascimento	1070	Idade gestacional	29
Via do parto	NOR	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	SIM	O2 = > 40%	NÃO						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	02.30	BT 3d	08.93	BT 7d	05.42	BT 14d	00.94	BT Max	08.93
CP máxima	0.335							Área sob a curva BT/Idade	06.219
Sepse confirmada	SIM	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	SIM	Choque	SIM	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsis clínica

Paciente nº	05	Hospital	HU	Sexo	FEM	Peso de nascimento	1655	Idade gestacional	33
Via do parto	NOR	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	SIM	Corticosteroide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	NÃO	Nutrição parenteral	NÃO		
Assistência ventilatória	NÃO	O2 = > 40%	NÃO						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	03.89	BT 3d	13.70	BT 7d	07.77	BT 14d	02.60	BT Max	13.70
CP máxima	0.314							Área sob a curva BT/Idade	09.682
Sepse confirmada	NÃO	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	NÃO				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	06	Hospital	HU	Sexo	FEM	Peso de nascimento	1575	Idade gestacional	33
Via do parto	NOR	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	SIM	Corticosteroide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	NÃO	Nutrição parenteral	NÃO		
Assistência ventilatória	NÃO	O2 = > 40%	NÃO						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	04.40	BT 3d	13.00	BT 7d	09.33	BT 14d	03.90	BT Max	13.00
CP máxima	0.951							Área sob a curva BT/Idade	10.836
Sepse confirmada	NÃO	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	NÃO				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	07	Hospital	HU	Sexo	MAS	Peso de nascimento	1660	Idade gestacional	33
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	NÃO		
Assistência ventilatória	NÃO	O2 = > 40%	NÃO						
Fototerapia	NÃO	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	04.18	BT 3d	11.20	BT 7d	.	BT 14d	.	BT Max	11.20
								Área sob a curva BT/Idade	.
CP máxima	.								
Sepse confirmada	NÃO	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	NÃO				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepse clínica

Paciente nº	08	Hospital	HU	Sexo	FEM	Peso de nascimento	1415	Idade gestacional	30
Via do parto	NOR	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	NÃO	O2 = > 40%	NÃO						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	04.28	BT 3d	16.90	BT 7d	06.67	BT 14d	06.96	BT Max	16.90
								Área sob a curva BT/Idade	11.602
CP máxima	0.464								
Sepse confirmada	NÃO	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	NÃO				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepse clínica

Paciente nº	09	Hospital	HU	Sexo	MAS	Peso de nascimento	1705	Idade gestacional	32
Via do parto	NOR	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	SIM		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	SIM	Acesso venoso central	NÃO	Nutrição parenteral	NÃO		
Assistência ventilatória	NÃO	O2 => 40%	NÃO						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	02.80	BT 3d	11.90	BT 7d	11.10	BT 14d	05.45	BT Max	11.90
								Área sob a curva BT/Idade	11.862
CP máxima	0.337								
Sepse confirmada	NÃO	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	NÃO				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 => 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepse clínica

Paciente nº	10	Hospital	HU	Sexo	MAS	Peso de nascimento	1460	Idade gestacional	36
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	NÃO	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	NÃO	O2 => 40%	NÃO						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	.	BT 3d	11.10	BT 7d	06.20	BT 14d	02.91	BT Max	11.10
								Área sob a curva BT/Idade	.
CP máxima	.								
Sepse confirmada	SIM	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	SIM	Choque	NÃO	Meningite	SIM	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 => 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepse clínica

Paciente nº	11	Hospital	HU	Sexo	FEM	Peso de nascimento	1665	Idade gestacional	31
Via do parto	NOR	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	SIM		
Febre Materna	SIM	RPM > 18H	SIM	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	NÃO	O2 = > 40%	NÃO						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	02.80	BT 3d	10.90	BT 7d	02.85	BT 14d	00.49	BT Max	10.90
								Área sob a curva BT/Idade	05.289
CP máxima	0.943								
Sepse confirmada	NÃO	Sepse Clin	SIM	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	12	Hospital	HU	Sexo	MAS	Peso de nascimento	1315	Idade gestacional	30
Via do parto	NOR	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	SIM	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	SIM	O2 = > 40%	NÃO						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	01.93	BT 3d	09.60	BT 7d	03.50	BT 14d	01.30	BT Max	09.60
								Área sob a curva BT/Idade	05.453
CP máxima	0.843								
Sepse confirmada	SIM	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	13	Hospital	HU	Sexo	MAS	Peso de nascimento	1100	Idade gestacional	30
Via do parto	NOR	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	SIM	Corticosteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	SIM	O2 = > 40%	SIM						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	05.20	BT 3d	07.65	BT 7d	05.75	BT 14d	.	BT Max	07.65
								Área sob a curva BT/Idade	.
CP máxima	.								
Sepse confirmada	NÃO	Sepse Clin	SIM	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	SIM	Choque	SIM	Meningite	NÃO	Óbito	SIM		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	14	Hospital	HU	Sexo	FEM	Peso de nascimento	1370	Idade gestacional	31
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	NÃO		
Assistência ventilatória	NÃO	O2 = > 40%	NÃO						
Fototerapia	NÃO	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	05.93	BT 3d	08.72	BT 7d	.	BT 14d	05.10	BT Max	08.72
								Área sob a curva BT/Idade	.
CP máxima	0.393								
Sepse confirmada	SIM	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	SIM	Choque	NÃO	Meningite	SIM	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	15	Hospital	HU	Sexo	FEM	Peso de nascimento	0890	Idade gestacional	29
Via do parto	NOR	Adequação crescimento intra uterino	PIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	SIM		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	SIM	O2 = > 40%	SIM						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	03.44	BT 3d	04.53	BT 7d	.	BT 14d	.	BT Max	04.53
								Área sob a curva BT/Idade	.
CP máxima	.								
Sepse confirmada	SIM	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	SIM	Choque	SIM	Meningite	NÃO	Óbito	SIM		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	16	Hospital	HU	Sexo	FEM	Peso de nascimento	1470	Idade gestacional	34
Via do parto	NOR	Adequação crescimento intra uterino	PIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	SIM		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	NÃO	O2 = > 40%	NÃO						
Fototerapia	NÃO	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	02.10	BT 3d	08.73	BT 7d	02.92	BT 14d	01.34	BT Max	08.73
								Área sob a curva BT/Idade	04.904
CP máxima	0.492								
Sepse confirmada	SIM	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	17	Hospital	HU	Sexo	MAS	Peso de nascimento	0845	Idade gestacional	28
Via do parto	NOR	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	SIM	O2 = > 40%	NÃO						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	02.44	BT 3d	10.50	BT 7d	.	BT 14d	.	BT Max	10.50
								Área sob a curva BT/Idade	.
CP máxima	.								
Sepse confirmada	NÃO	Sepse Clin	SIM	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	SIM	Choque	SIM	Meningite	NÃO	Óbito	SIM		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	18	Hospital	HU	Sexo	FEM	Peso de nascimento	1220	Idade gestacional	29
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	NÃO	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	NÃO	O2 = > 40%	SIM						
Fototerapia	NÃO	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	03.36	BT 3d	15.20	BT 7d	.	BT 14d	.	BT Max	15.20
								Área sob a curva BT/Idade	.
CP máxima	.								
Sepse confirmada	NÃO	Sepse Clin	SIM	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	SIM	Choque	SIM	Meningite	NÃO	Óbito	SIM		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	19	Hospital	HU	Sexo	FEM	Peso de nascimento	1485	Idade gestacional	29
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	SIM	O2 = > 40%	SIM						
Fototerapia	NÃO	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	03.00	BT 3d	13.80	BT 7d	03.80	BT 14d	04.00	BT Max	13.80
								Área sob a curva BT/Idade	06.439
CP máxima	.								
Sepse confirmada	SIM	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	20	Hospital	HU	Sexo	FEM	Peso de nascimento	1725	Idade gestacional	32
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	SIM	Corticosteróide antenatal	SIM		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	NÃO	O2 = > 40%	NÃO						
Fototerapia	NÃO	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	01.92	BT 3d	08.30	BT 7d	01.29	BT 14d	00.70	BT Max	08.30
								Área sob a curva BT/Idade	03.636
CP máxima	0.957								
Sepse confirmada	SIM	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	SIM	Choque	SIM	Meningite	SIM	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	21	Hospital	SL	Sexo	MAS	Peso de nascimento	1560	Idade gestacional	31
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	SIM	Acesso venoso central	NÃO	Nutrição parenteral	NÃO		
Assistência ventilatória	NÃO	O2 = > 40%	NÃO						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	02.72	BT 3d	06.73	BT 7d	06.67	BT 14d	06.19	BT Max	06.73
								Área sob a curva BT/Idade	08.126
CP máxima	1.453								
Sepse confirmada	SIM	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsé clínica

Paciente nº	22	Hospital	SL	Sexo	FEM	Peso de nascimento	1155	Idade gestacional	30
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	SIM	O2 = > 40%	SIM						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	04.21	BT 3d	14.90	BT 7d	08.83	BT 14d	.	BT Max	14.90
								Área sob a curva BT/Idade	.
CP máxima	.								
Sepse confirmada	NÃO	Sepse Clin	SIM	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	SIM	Choque	SIM	Meningite	SIM	Óbito	SIM		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsé clínica

Paciente nº	23	Hospital	SL	Sexo	MAS	Peso de nascimento	1570	Idade gestacional	34
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	PIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	NÃO	O2 = > 40%	NÃO						
Fototerapia	NÃO	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	03.98	BT 3d	15.45	BT 7d	07.70	BT 14d	.	BT Max	15.45
CP máxima	0.297							Área sob a curva BT/Idade	.
Sepse confirmada	NÃO	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	NÃO				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsis clínica

Paciente nº	24	Hospital	SL	Sexo	FEM	Peso de nascimento	1540	Idade gestacional	32
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	SIM	Corticosteróide antenatal	SIM		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	NÃO	O2 = > 40%	SIM						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	02.43	BT 3d	12.10	BT 7d	07.80	BT 14d	06.46	BT Max	12.10
CP máxima	0.442							Área sob a curva BT/Idade	10.424
Sepse confirmada	NÃO	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	NÃO				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsis clínica

Paciente nº	25	Hospital	SL	Sexo	FEM	Peso de nascimento	1620	Idade gestacional	32
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	SIM	Corticosteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	NÃO	O2 = > 40%	SIM						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	02.35	BT 3d	11.95	BT 7d	08.32	BT 14d	07.02	BT Max	11.95
CP máxima	0.442							Área sob a curva BT/Idade	10.853
Sepse confirmada	NÃO	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	NÃO				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	26	Hospital	SL	Sexo	MAS	Peso de nascimento	1625	Idade gestacional	32
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	SIM	Corticosteróide antenatal	SIM		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	NÃO	O2 = > 40%	NÃO						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	03.50	BT 3d	12.70	BT 7d	11.78	BT 14d	03.69	BT Max	12.70
CP máxima	0.328							Área sob a curva BT/Idade	11.930
Sepse confirmada	SIM	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	27	Hospital	SL	Sexo	FEM	Peso de nascimento	1485	Idade gestacional	32
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	SIM	Corticoesteróide antenatal	SIM		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	SIM	O2 = > 40%	SIM						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	07.50	BT 3d	11.10	BT 7d	12.52	BT 14d	03.77	BT Max	12.52
									Área sob a curva BT/Idade
CP máxima	0.389								12.285
Sepse confirmada	NÃO	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	NÃO				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsis clínica

Paciente nº	28	Hospital	SL	Sexo	FEM	Peso de nascimento	1705	Idade gestacional	32
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticoesteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	NÃO	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	NÃO	O2 = > 40%	NÃO						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	01.60	BT 3d	09.86	BT 7d	05.90	BT 14d	10.38	BT Max	10.38
									Área sob a curva BT/Idade
CP máxima	0.200								09.996
Sepse confirmada	NÃO	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	NÃO				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsis clínica

Paciente nº	29	Hospital	SL	Sexo	MAS	Peso de nascimento	1395	Idade gestacional	34
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	PIG	Generalidade	NÃO	Corticosteroide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	SIM	O2 = > 40%	SIM						
Fototerapia	NÃO	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	04.95	BT 3d	05.15	BT 7d	06.70	BT 14d	09.15	BT Max	09.15
								Área sob a curva BT/Idade	08.927
CP máxima	0.808								
Sepse confirmada	NÃO	Sepse Clin	SIM	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	SIM	Choque	SIM	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	30	Hospital	SL	Sexo	MAS	Peso de nascimento	1400	Idade gestacional	32
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteroide antenatal	SIM		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	SIM	O2 = > 40%	NÃO						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	02.05	BT 3d	08.50	BT 7d	07.15	BT 14d	08.75	BT Max	08.75
								Área sob a curva BT/Idade	09.750
CP máxima	0.591								
Sepse confirmada	SIM	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	SIM	Choque	SIM	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	31	Hospital	SL	Sexo	FEM	Peso de nascimento	1425	Idade gestacional	34
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	PIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	NÃO	O2 = > 40%	NÃO						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	03.20	BT 3d	12.75	BT 7d	12.40	BT 14d	09.27	BT Max	12.75
CP máxima	0.370							Área sob a curva BT/Idade	14.210
Sepse confirmada	NÃO	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	NÃO				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	32	Hospital	SL	Sexo	MAS	Peso de nascimento	1195	Idade gestacional	29
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	SIM	Corticosteróide antenatal	SIM		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	SIM	O2 = > 40%	SIM						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	02.75	BT 3d	09.19	BT 7d	05.30	BT 14d	08.00	BT Max	09.19
CP máxima	0.265							Área sob a curva BT/Idade	08.747
Sepse confirmada	NÃO	Sepse Clin	SIM	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	33	Hospital	SL	Sexo	MAS	Peso de nascimento	1550	Idade gestacional	28
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	GIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	SIM		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	NÃO		
Assistência ventilatória	NÃO	O2 = > 40%	SIM						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	03.89	BT 3d	14.70	BT 7d	08.60	BT 14d	06.59	BT Max	14.70
CP máxima	0.309							Área sob a curva BT/Idade	11.835
Sepse confirmada	SIM	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepse clínica

Paciente nº	34	Hospital	SL	Sexo	FEM	Peso de nascimento	1455	Idade gestacional	30
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	SIM		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	NÃO	O2 = > 40%	NÃO						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	01.65	BT 3d	12.10	BT 7d	.	BT 14d	08.50	BT Max	12.10
CP máxima	0.140							Área sob a curva BT/Idade	.
Sepse confirmada	NÃO	Sepse Clin	SIM	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepse clínica

Paciente nº	35	Hospital	SL	Sexo	FEM	Peso de nascimento	1515	Idade gestacional	32
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	NÃO	O2 => 40%	NÃO						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	01.98	BT 3d	11.65	BT 7d	07.70	BT 14d	07.17	BT Max	11.65
								Área sob a curva BT/Idade	10.437
CP máxima	0.150								
Sepse confirmada	NÃO	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	NÃO				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 => 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	36	Hospital	SL	Sexo	FEM	Peso de nascimento	0935	Idade gestacional	27
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	NÃO	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	SIM	O2 => 40%	SIM						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	04.58	BT 3d	13.40	BT 7d	09.78	BT 14d	08.42	BT Max	13.40
								Área sob a curva BT/Idade	12.804
CP máxima	0.157								
Sepse confirmada	NÃO	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	NÃO				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 => 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	37	Hospital	HU	Sexo	FEM	Peso de nascimento	1215	Idade gestacional	28
Via do parto	NOR	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	NÃO	O2 = > 40%	SIM						
Fototerapia	NÃO	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	03.00	BT 3d	07.60	BT 7d	03.60	BT 14d	02.00	BT Max	07.60
								Área sob a curva BT/Idade	05.260
CP máxima	.								
Sepse confirmada	NÃO	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	NÃO				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	38	Hospital	HU	Sexo	MAS	Peso de nascimento	1420	Idade gestacional	31
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	SIM		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	NÃO	Nutrição parenteral	NÃO		
Assistência ventilatória	NÃO	O2 = > 40%	SIM						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	03.40	BT 3d	12.70	BT 7d	06.80	BT 14d	04.00	BT Max	12.70
								Área sob a curva BT/Idade	09.290
CP máxima	0.231								
Sepse confirmada	NÃO	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	NÃO				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	39	Hospital	HU	Sexo	FEM	Peso de nascimento	0800	Idade gestacional	28
Via do parto	NOR	Adequação crescimento intra uterino	PIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	SIM		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	SIM	O2 = > 40%	SIM						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	04.40	BT 3d	04.10	BT 7d	05.60	BT 14d	.	BT Max	05.60
								Área sob a curva BT/Idade	.
CP máxima	.								
Sepse confirmada	SIM	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	SIM	Choque	SIM	Meningite	NÃO	Óbito	SIM		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	40	Hospital	HU	Sexo	MAS	Peso de nascimento	1325	Idade gestacional	32
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	NÃO	O2 = > 40%	SIM						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	02.70	BT 3d	07.70	BT 7d	01.80	BT 14d	01.20	BT Max	07.70
								Área sob a curva BT/Idade	03.990
CP máxima	.								
Sepse confirmada	SIM	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	41	Hospital	HU	Sexo	FEM	Peso de nascimento	1555	Idade gestacional	34
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	PIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	NÃO	Nutrição parenteral	NÃO		
Assistência ventilatória	NÃO	O2 = > 40%	NÃO						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	06.80	BT 3d	15.40	BT 7d	08.50	BT 14d	07.20	BT Max	15.40
								Área sob a curva BT/Idade	12.495
CP máxima	.								
Sepse confirmada	NÃO	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	NÃO				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepse clínica

Paciente nº	42	Hospital	HU	Sexo	FEM	Peso de nascimento	1125	Idade gestacional	30
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	SIM		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	SIM	O2 = > 40%	NÃO						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	02.30	BT 3d	11.50	BT 7d	08.40	BT 14d	.	BT Max	11.50
								Área sob a curva BT/Idade	.
CP máxima	0.282								
Sepse confirmada	SIM	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	SIM	Choque	SIM	Meningite	NÃO	Óbito	SIM		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepse clínica

Paciente nº	43	Hospital	HU	Sexo	MAS	Peso de nascimento	1220	Idade gestacional	31
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	SIM	O2 = > 40%	SIM						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	03.20	BT 3d	14.20	BT 7d	03.00	BT 14d	02.00	BT Max	14.20
CP máxima	0.264							Área sob a curva BT/Idade	06.930
Sepse confirmada	NÃO	Sepse Clin	SIM	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	SIM	Choque	SIM	Meningite	SIM	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	44	Hospital	HU	Sexo	MAS	Peso de nascimento	1320	Idade gestacional	28
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	SIM		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	NÃO	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	SIM	O2 = > 40%	NÃO						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	02.80	BT 3d	15.50	BT 7d	.	BT 14d	.	BT Max	15.50
CP máxima	0.190							Área sob a curva BT/Idade	.
Sepse confirmada	SIM	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	SIM	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	SIM		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	45	Hospital	HU	Sexo	FEM	Peso de nascimento	1050	Idade gestacional	30
Via do parto	NOR	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	SIM	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	SIM	O2 = > 40%	SIM						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	05.80	BT 3d	09.30	BT 7d	06.10	BT 14d	.	BT Max	09.30
								Área sob a curva BT/Idade	.
CP máxima	.								
Sepse confirmada	SIM	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	SIM	Choque	SIM	Meningite	SIM	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	46	Hospital	HU	Sexo	MAS	Peso de nascimento	1350	Idade gestacional	27
Via do parto	NOR	Adequação crescimento intra uterino	GIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	SIM	O2 = > 40%	NÃO						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	02.40	BT 3d	09.70	BT 7d	10.10	BT 14d	.	BT Max	10.10
								Área sob a curva BT/Idade	.
CP máxima	0.154								
Sepse confirmada	SIM	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	47	Hospital	HU	Sexo	FEM	Peso de nascimento	1455	Idade gestacional	31
Via do parto	NOR	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	SIM		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	NÃO	O2 => 40%	SIM						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	03.70	BT 3d	09.30	BT 7d	02.70	BT 14d	01.30	BT Max	09.30
CP máxima	0.224	Área sob a curva BT/Idade							
Sepse confirmada	SIM	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 => 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	48	Hospital	HU	Sexo	MAS	Peso de nascimento	1330	Idade gestacional	32
Via do parto	NOR	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	SIM	RPM > 18H	SIM	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	SIM	O2 => 40%	NÃO						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	.	BT 3d	11.50	BT 7d	03.20	BT 14d	01.30	BT Max	11.50
CP máxima	.	Área sob a curva BT/Idade							
Sepse confirmada	SIM	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	SIM	Choque	NÃO	Meningite	SIM	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 => 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	49	Hospital	HU	Sexo	FEM	Peso de nascimento	1455	Idade gestacional	31
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	SIM	Corticosteróide antenatal	SIM		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	SIM	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	NÃO		
Assistência ventilatória	SIM	O2 = > 40%	NÃO						
Fototerapia	NÃO	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	04.30	BT 3d	.	BT 7d	.	BT 14d	.	BT Max	04.30
CP máxima	.							Área sob a curva BT/Idade	.
Sepse confirmada	SIM	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	SIM	Choque	SIM	Meningite	NÃO	Óbito	SIM		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	50	Hospital	HU	Sexo	FEM	Peso de nascimento	1170	Idade gestacional	32
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	NÃO	O2 = > 40%	SIM						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	03.60	BT 3d	08.20	BT 7d	09.00	BT 14d	01.40	BT Max	09.00
CP máxima	0.232							Área sob a curva BT/Idade	08.260
Sepse confirmada	SIM	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	SIM	Choque	NÃO	Meningite	SIM	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsse clínica

Paciente nº	51	Hospital	HU	Sexo	FEM	Peso de nascimento	0805	Idade gestacional	28
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	PIG	Generalidade	SIM	Corticosteróide antenatal	SIM		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	SIM	O2 = > 40%	SIM						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	03.30	BT 3d	09.00	BT 7d	03.90	BT 14d	.	BT Max	09.00
								Área sob a curva BT/Idade	.
CP máxima	.								
Sepse confirmada	NÃO	Sepse Clin	SIM	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	SIM	Choque	SIM	Meningite	SIM	Óbito	SIM		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepse clínica

Paciente nº	52	Hospital	HU	Sexo	MAS	Peso de nascimento	1575	Idade gestacional	34
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	SIM	Nutrição parenteral	SIM		
Assistência ventilatória	SIM	O2 = > 40%	SIM						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	02.60	BT 3d	11.30	BT 7d	04.80	BT 14d	.	BT Max	11.30
								Área sob a curva BT/Idade	.
CP máxima	.								
Sepse confirmada	NÃO	Sepse Clin	SIM	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	SIM	Choque	SIM	Meningite	SIM	Óbito	SIM		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em gramas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepse clínica

Paciente nº	53	Hospital	HU	Sexo	MAS	Peso de nascimento	1565	Idade gestacional	32
Via do parto	CES	Adequação crescimento intra uterino	AIG	Generalidade	NÃO	Corticosteróide antenatal	NÃO		
Febre Materna	NÃO	RPM > 18H	NÃO	Acesso venoso central	NÃO	Nutrição parenteral	NÃO		
Assistência ventilatória	NÃO	O2 = > 40%	SIM						
Fototerapia	SIM	Doença Hemolítica	NÃO						
BT nasc.	03.60	BT 3d	12.50	BT 7d	05.00	BT 14d	.	BT Max	12.50
CP máxima	.							Área sob a curva BT/idade	.
Sepse confirmada	SIM	Sepse Clin	NÃO	Sepse Total	SIM				
Sepse Grave	NÃO	Choque	NÃO	Meningite	NÃO	Óbito	NÃO		

HU – Hospital Universitário SL – Hospital São Lucas MAS – masculino FEM – feminino Peso de nascimento em grammas Idade gestacional em semanas CES – cesárea NOR – normal AIG, PIG, GIG – adequado, pequeno ou grande para idade gestacional RPM > 18H – tempo de ruptura de membranas maior que 18 horas O2 = > 40% - fração inspirada de oxigênio igual ou maior que 0,4 BT nasc – bilirrubina total ao nascimento em mg/dL BT 3d,7d,14d bilirrubina total com 3, 7 ou 14 dias de vida em mg/dL BT Max – valor máximo de bilirrubina total entre os quatro momentos em mg/dL BT/ Idade – bilirrubina total/ idade em dias CP máxima – valor máximo da carbonil proteína em nmol/mg de proteína Sepse Clin – sepsis clínica

8 REFERÊNCIAS

Almeida MFB, Bentlin MR. Seps e meningite bacteriana: o recém-nascido de muito baixo peso. In: Costa HPF, Marba ST. *O recém-nascido de muito baixo peso*. São Paulo: Atheneu; 2003. p.279-310.

American College of Chest Physicians. Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20:864-74.

Armitage P, Berry G. *Statistical methods in medical research*. 3rd ed. London: Blackwell Science; 1994.

Arouma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler J. The antioxidant action of taurine, hypotaurine and their metabolic precursors. *Biochem J*. 1988;256:251-5.

Baranano DE, Rao M, Ferris CD, Zinder SH. Biliverdin reductase: a major physiologic cytoprotectant. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:16093-8.

Basuroy S, Bhattacharya S, Tcheranova D, Qu Y, Regan RF, Leffer CW, Parfenova H. HO-2 provides endogenous protection against oxidative stress

and apoptosis caused by TNF-alpha in cerebral vascular endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006;291:C897-908.

Belanger S, Lavoie JC, Chessex P. Influence of bilirubin on the antioxidant capacity of plasma in newborn infants. *Biol Neonate*. 1997;71:233-8.

Benaron DA, Bowen FW. Variations of initial serum bilirubin rise in newborn infants with type of illness. *Lancet*. 1991;338:78-81.

Bhattacharyya J, Bisvas S, Datta AG. Mode of action of endotoxin: role of free radicals and antioxidants. *Curr Med Chem*. 2004;11:359-68.

Binger CAL, Faulkner JM, Moore RI. Oxygen poisoning in mammals. *J Exp Med*. 1927;45:849-64.

Bitterman H, Aoki N, Lefer AM. Anti-shock effects of human superoxide dismutase in splanchnic artery occlusion (SAO) shock. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1988;188:265-71.

Borrelli E, Roux-Lombard P, Grau GE, Girardin E, Ricou B, Dayer J, Suter PM. Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk. *Crit Care Med*. 1996;24:392-7.

Boynton BR, Boynton CA. Retinopathy of prematurity and bilirubin. *N Engl J Med*. 1989;321:193-4.

Brackett DJ, Lerner MR, Wilson MF. Dimethyl sulfoxide antagonizes hypotensive metabolic and pathologic responses induced by endotoxin. *Circ Shock*. 1991;33:156-63.

Breimer LH, Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. Serum bilirubin and risk of ischemic heart disease in middle-aged British men. *Clin Chem*. 1995;41:1504-8.

Brigham KL, Meyrick B, Berry LC, Repine JE. Antioxidants protect cultured bovine lung endothelial cells from injury by endotoxin. *J Appl Physiol*. 1987;63:840-50.

Brion LP, Bell EF, Raghuveer TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2004.

Buss H, Chan TP, Sluis KB, Domigan NM, Winterbourn CC. Protein carbonyl measurement by a sensitive ELISA method. *Free Radic Biol Med*. 1997;23:361-6.

Carcillo JA, Fields AI, Comitê de Força-Tarefa. Parâmetros de prática clínica para suporte hemodinâmico a pacientes pediátricos e neonatais em choque séptico. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78:449-66.

Ceran C, Sönmez K, Türkyilmaz Z, Demirogullari B, Dursun A, Düzgün E, Basaklar AC, Kale N. Effect of bilirubin in ischemia/ reperfusion injury on rat small intestine. *J Pediatr Surg*. 2001;36:1764-7.

Cezario RC, Ribas RM, Abdallah VOS, Carneiro CL, Gontijo Filho PP. Infecção e colonização por bacilos Gram-negativos em neonatos internados em Berçário de Alto Risco do Hospital da Universidade Federal de Uberlândia: etiologia, fenótipos de resistência e fatores de risco. *Braz. J. Microbiol*. 2004;35:193-8.

Clark JE, Foresti R, Sarathchandra P, Kaur H, Green CJ, Motterlini R. Heme oxygenase-1-derived bilirubin ameliorates postischemic myocardial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278:H643-51.

Chuang CC, Shiesh SC, Chi CH, Tu YF, Hor LI, Shieh CC, Chen MF. Serum total antioxidant capacity reflects severity of illness in patients with severe sepsis. *Crit Care*. 2006;10:R36.

Davies KJ. Protein damage and degradation by oxygen radicals. I. General aspects. *J Biol Chem*. 1987;262:9895-901.

Davies KJ, Delsignore ME. Protein damage and degradation by oxygen radicals. III. Modification of secondary and tertiary structure. *J Biol Chem*. 1987;262:9908-13.

De Jonge MH, Khuntia A, Maisels J, Babdagi A. Bilirubin levels and severe retinopathy of prematurity in infants with estimated gestational ages of 23 to 26 weeks. *J Pediatr*. 1999;135:102-4.

Dennerly PA, McDonagh AF, Spitz DR, Rodgers PA, Stevenson DK. Hyperbilirubinemia results in reduced oxidative injury in neonatal Gunn rats exposed to hyperoxia. *Free Radic Biol Med*. 1995;19:395-404.

Djoussé L, Levy D, Cupples LA, Evans JC, D'Agostinho RB, Ellison RC. Total serum bilirubin and risk of cardiovascular disease in the Framingham offspring study. *Am J Cardiol*. 2001;87:1196-200.

Djoussé L, Rothman KJ, Cupples LA, Levy D, Ellison RC. Effect of serum albumin and bilirubin on the risk of myocardial infarction (the Framingham Offspring Study). *Am J Cardiol*. 2003;91:485-8.

Doré S, Takahashi M, Ferris CD, Zakhary R, Hester LD, Guastella D, Snyder SH. Bilirubin, formed by activation of heme oxygenase-2, protects neurons against oxidative stress injury. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:2445-50.

Drury JA, NycYk JA, Baines M, Cooke RW. Does total antioxidant status relate to outcome in very preterm infants? *Clin Sci*. 1998;94:197-201.

Erdogan D, Gullu H, Yildirim E, Tok D, Kirbas I, Ciftci O, Baycan ST, Muderrisoglu H. Low serum bilirubin levels are independently and inversely related to impaired flow-mediated vasodilation and increased carotid intima-media thickness in both men and women. *Atherosclerosis*. 2006;184:431-7.

Falsini S, Cellai MP, Angiolini P, Cavuta M, Novelli GP. Glutathione ridotto e L-cisteina nello shock endotossinico nel ratto. *Minerva Anestesiol*. 1994;60:413-8.

Fauchere JC, Méier-Gibbons FE, Koerner F, Bossi E. Retinopathy of prematurity and bilirubin- no clinical evidence for a beneficial role of bilirubin as a physiological anti-oxidant. *Eur J Pediatr*. 1994;153:358-62.

Gathwala G, Sharma S. Phototherapy induces oxidative stress in premature neonates. *Indian J Gastroenterol*. 2002;21:153-4.

Gaton DD, Gold J, Axer-Siegel R, Wielunsky E, Naor N, Nissenkorn I. Evaluation of bilirubin as possible protective factor in the prevention of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 1991;75:532-4.

Gladstone IM, Levine RL. Oxidation of proteins in neonatal lungs. *Pediatrics*. 1994;93:764-8.

Goldstein B, Giroir B, Rondolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference:

Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit care Med*. 2005;6:2-8.

Gonzales S, Perez MJ, Perazzo JC, Tomaro ML. Antioxidant role of heme oxygenase-1 in prehepatic portal hypertensive rats. *World J Gastroenterol*. 2006;12:4149-55.

Gopinathan V, Miller NJ, Milner AD, Rice-Evans CA. Bilirubin and ascorbate antioxidant activity in neonatal plasma. *FEBS Lett*. 1994;349:197-200.

Halliwell B. Albumin-an important extracellular antioxidant? *Biochem Pharmacol*. 1988;37:569-71.

Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys*. 1990;280:1-8.

Hammerman C, Goldschmidt D, Caplan MS, Kaplan M, Bromiker R, Eidelman AI, Gartner LM, Hochman A. Protective effect of bilirubin in ischemia-reperfusion injury in the rat intestine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35:344-9.

Hara K, Yamashita S, Fujisawa A, Ishiwa S, Ogawa T, Yamamoto Y. Oxidative stress in newborn infants with and without asphyxia as measured by plasma antioxidants and free fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257:244-8.

Hayden WR. Sepsis terminology in pediatrics. *J Pediatr*. 1994;124:657-8.

Hegyí T, Goldie E, Hiatt M. The protective role of bilirubin in oxygen-radical diseases of the preterm infant. *J Perinatol*. 1994;14:296-300.

Heyman E, Ohlsson A, Girschek P. Retinopathy of prematurity and bilirubin. *N Engl J Med*. 1989;320:256.

Hogg NI. Free Radicals in Disease. *Semin Reprod Endocrinol*. 1998;16:241-8.

Hulea SA, Smith TL, Wasowicz E, Kummerow FA. Bilirubin sensitized photooxidation of human plasma low density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta*. 1996;1304:197-209.

Huribal M, Kumar R, Cunningham ME, Sumpio BE, McMillen MA. Endothelin-stimulated monocyte supernatants enhance neutrophil superoxide production. *Shock*. 1994;1:184-7.

Ishizaka N, ishizaka Y, Takahashi E, Yamakado M, Hashimoto H. High serum bilirubin level is inversely associated with the presence of carotid plaque. *Stroke*. 2001;32:580-3.

Jackson SK, Stark JM, Rowlands CC, Evans JC. Electron spin resonance detection of oxygen-centred radicals in murine macrophages stimulated with bacterial endotoxin. *Free Radic Biol Med*. 1989;7:165-70.

Johnson AM. Bilirubin in newborn infants. *Lancet*. 1991;338:512-3.

Johnson D, Travis J. The oxidative inactivation of human alpha-1 – proteinase inhibitor. Further evidence for methionine at the reactive center. *J Biol Chem*. 1979;254:4022-6.

Kääpä P, Kytölä J, Soukka H, Ahotupa M. Human meconium has potent antioxidative properties. *Biol Neonate*. 1997;72:71-5.

Kaplan M, Gold V, Hammerman C, Hochman A, Goldschmidt D, Vreman HJ, Stevenson DK. Phototherapy and photo-oxidation in premature neonates. *Biol Neonate*. 2005;87:44-50.

Kato Y, Shimazu M, Kondo M, Uchida K, Kumamoto Y, Wakabayashi G, Kitajima M, Suematsu MI. Bilirubin rinse: A simple protectant against the rat liver graft injury mimicking heme oxygenase-1 preconditioning. *Hepatology*. 2003;38:364-73.

Kaur H, Halliwell B. Action of biologically-relevant oxidizing species upon uric acid. Identification of uric acid oxidation products. *Chem Biol Interact*. 1990;73:235-47.

Kiely M, Morrissey PA, Cogan PF, Kearney PJ. Low molecular weight plasma antioxidants and lipid peroxidation in maternal and cord blood. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53:861-4.

Kilbourn RG, Jubran A, Gross SS, Griffith OW, Levi R, Adams J, Lodato RF. Reversal of endotoxin-mediated shock by NG-methyl-L-arginine, an inhibitor of nitric oxide synthesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990;172:1132-8.

Kinsey VE, Hemphill FM. Etiology of retrolental fibroplasia and preliminary report of a cooperative study of retrolental fibroplasia. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1955;59:15-24.

Knight JA. Free radicals: their history and current status in aging and disease. *Ann Clin Lab Sci*. 1998;28:331-46.

Kono Y, Fridovich I. Superoxide radical inhibits catalase. *J Biol Chem*. 1982;257:5751-4.

Krebs VLJ, Ceccon MEJR, Feferbaum R. Sepsis no período neonatal. In: Marcondes E, Vaz FAC, Ramos JLA, Okay Y. *Pediatria básica Tomo I*. 9a ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p.560-3.

Kumar A, Pant P, Basu S, Rao GR, Khanna HD. Oxidative stress in neonatal hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr*. 2007;53:69-71.

Kurlat I, Stoll BJ, McGowan JE. Time to positivity for detection of bacteremia in neonates. *J Clin Microbiol*. 1989;27:1068-71.

Lanman JT, Guy LP, Dancis J. Retrolental fibroplasia and oxygen therapy. *JAMA*. 1954;155:223-26.

Leone CR, Sadeck LSR, Vaz FA, Almeida FFB, Draque CM, Guinsburg R, Marba S, Neto AA, Martinez FE, Pinhata MM, Lopes JMA, Bonfim OO, Procianny RS, Benjamin AC, Petean CE, Prigenzi MLH, Fiori RM, Fiori JHL. Brazilian Neonatal Research Network (BNRN): very low birth weight infant (VLBW) infant morbidity and mortality. *Pediatr Res*. 2001;49:405A P2327.

Lloyd SS, Chang A K, Taylor FB, Janzen EG, McCay PB. Free radicals and septic shock in primates: the role of tumor necrosis factor. *Free Radic Biol Med*. 1993;14:223-42.

Lorente JA, Landin L, De pablo R, Renes E, Liste D. L-arginine pathway in the sepsis syndrome. *Crit Care Med*. 1993;21:1287-95.

Machado JKK, Feferbaum R, Diniz EMA, Okay TS, Ceccon MEJ, Vaz FAC. Monitoring the treatment of sepsis with vancomycin in term newborn infants. *Rev. Hosp. Clin*. 2001;56:17-24.

Maisels MJ. Jaundice. In: Avery GB; Fletcher MA; MacDonald MG. *Neonatology: pathophysiology and management of the newborn*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p.765-819.

Mângia CMF, Carvalho WB. Atualização no diagnóstico e tratamento sepse grave e choque séptico em pediatria. *Temas de Pediatria*. 2005;81:5-66.

McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). *J Biol Chem*. 1969;244:6049-55.

Meier B, Radeke HH, Selle S, Younes M, Sies H, Resch K, Habermehl GG. Human fibroblasts release reactive oxygen species in response to interleukin-1 or tumor necrosis factor- α . *Biochem J*. 1989;263:539-45.

Metinko AP. Neonatal pulmonary host defense mechanisms. In: Polin RA, Fox WW. *Fetal and neonatal physiology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p.2040-82.

Miller O, Gonçalves RR. *Laboratório para o clínico*. 8a ed. São Paulo: Atheneu; 1998.

Milner JD, Aly HZ, Ward LB, El- Mohandes A. Does elevated peak bilirubin protect from retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Perinatol*. 2003;23:208-11.

Moch D, Schröppel B, Schoenberg MH, Schulz HJ, Thorab FC, Marzinzang M, Hedlund BE, Bruckner UB. Protective effects of hydroxyethyl starch-deferoxamine in early sepsis. *Shock*. 1995;4:425-32.

Monroe BL, Weinberhg AG, Rosengeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr*. 1979;95:89-98.

Mouzinho A, Rosenfeld CR, Sanchez PJ, Risser R. Revised reference ranges for circulating neutrophils in very-low-birth-weight neonates. *Pediatrics*. 1994;94:76-82.

Neuzil J, Stocker R. Free and albumin-bound bilirubin are efficient co-antioxidants for alpha-tocopherol, inhibiting plasma and low density lipoprotein lipid peroxidation. *J Biol Chem*. 1994;269:16712-9.

Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967;276:357-68.

Novelli GP. Role of free radicals in septic shock. *J Physiol Pharmacol*. 1997;48:517-27.

Novotny L, Vitek L. Inverse relationship between serum bilirubin and atherosclerosis in men: a meta-analysis of published studies. *Exp Biol Med*. 2003;228:568-71.

Ospici P, Cannistraci M, Foschi A, Corbucci GG, Candiani A, Gasparetto A. Studio sul comportamento della malondialdeide plasmatica e tissutale in soggetti in stato di shock. *Acta Anaesth Ital*. 1983;34:867-72.

Otani K, Shimizu S, Chijiwa K, Yamaguchi K, Kuroki S, Tanaka M. Increased urinary excretion of bilirubin oxidative metabolites in septic patients: a new marker for oxidative stress in vivo. *J Surg Res*. 2001;96:44-9.

Otsuji S, Shibata H, Umeda M. Turbidimetric immunoassay of serum C-reactive protein. *Clin Chem*. 1982;28:2121-4.

Patz A, Hoeck LE, DeLa Cruz E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasias. *Am J Ophthalmol*. 1952;35:1248-53.

Petros A, Bennett D, Vallance P. Effect of nitric oxide synthase inhibitors on hypotension in patients with septic shock. *Lancet*. 1991;338:1557-8.

Pilcher J. Free radicals. *Neonatal Netw*. 2002;21:33-7.

Ramos JLA, Vaz FC, Araújo MK, Deutsch AD. Icterícia do recém-nascido. In: Marcondes E; Vaz FC; Ramos JLA; Okay Y. *Pediatria básica. Tomo I*. 9a ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p.466-78.

Ritter C, Andrades ME, Reinke A, Menna-Barreto S, Moreira JC, Dal-Pizzol F. Treatment With N- acetylcysteine plus deferoxamine protects rats against oxidative stress and improves survival in sepsis. *Crit Care Med*. 2004;32:342-9.

Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr*. 1988;112:761-7.

Romeo MG, Tina LG, Scuderi A, Di Pietro M, Caracciolo M, Distefano G. Variations of blood bilirubin levels the newborn with and without retinopathy of prematurity (ROP). *Pediatr Med Chir*. 1994;16:59-62.

Ross D, Norbeck K, Moldéus P. The generation and subsequent fate of glutathionyl radicals in biological systems. *J Biol Chem*. 1985;260:15028-32.

Sarff LD, Platt LH, McCracken GH. Cerebrospinal fluid evaluation in neonates: comparison of high-risk infants with and without meningitis. *J Pediatr*. 1976;88:473-7.

Schlenzig JS, Bervoets K, von Loewenich V, Böhles H. Urinary malondialdehyde concentration in preterm neonates: is there a relationship to disease entities of neonatal intensive care? *Acta Paediatr*. 1993;82:202-5.

Sedlak TW, Snyder SH. Bilirubin benefits: cellular protection by a biliverdin reductase antioxidant cycle. *Pediatrics*. 2004;113:1776-82.

Seema, Kumar R, Mandal RN, Tandon A, Randhawa VS, Mehta G, Batra S, Ray GN, Kapoor AK. Serum TNF-alpha and free radical scavengers in neonatal septicemia. *Indian J Pediatr*. 1999;66:511-6.

Simons RK, Maier RV, Lennard ES. Neutrophil function in a rat model of endotoxin-induced lung injury. *Arch Surg*. 1987;122:197-203.

Soloway HB, Castillo Y, Martin Jr AM. Adult hyaline membrane disease: relationship to oxygen therapy. *Ann Surg*. 1968;937-45.

Southorn PA, Powes G. Free radicals in medicine. II. Involvement in Human Disease. *Mayo Clin Proc*. 1988;63:390-408.

Spragg RG. DNA strand break formation following exposure of bovine pulmonary artery and aortic endothelial cells to reactive oxygen products. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1991;4:4-10.

Spies CD, Reinhart K, Witt I, Meier-Hellmann A, Hannemann L, Bredle DL, Schaffartzik W. Influence of n-acetylcysteine on indirect indicators of tissue oxygenation in septic shock patients: results from a prospective, randomized, double-blind study. *Crit Care Med*. 1994;22:1738-46.

Stocker R, Glazer AN, Ames BN. Antioxidant activity of albumin-bound bilirubin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987;84:5918-22.

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

Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, Fanaroff AA, Lemons JA, Donovan EF, Oh W, Stevenson DK, Ehrenkranz RA, Papile LA, Verter Wright LL. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr*. 1996;129:72-80.

Stoll BJ; Gordon T; Korones SB; Shankaran S; Tyson JE; Bauer CR; Fanaroff AA; Lemons JA; Donovan EF; Oh W; Stevenson DK; Ehrenkranz RA; Papile LA; Verter J; Wright LL. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J pediatr*. 1996;129:63-71.

Temme EH, Zhang J, Schouten EG, Kesteloot H. Serum bilirubin and 10-year mortality risk in a Belgian population. *Cancer Causes Control*. 2001;12:887-94.

Teng RJ, Wu TJ, Yau KI. Retinopathy of prematurity in very-low-birthweight neonates: epidemiology and risk factors. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1997;38:370-4.

Varsila E, Pesonen E, Andersson S. Early protein oxidation in the neonatal lung is related to development of chronic lung disease. *Acta Paediatr*. 1995;84:1296-9.

Vitek L, Jirsa M, Brodanová M, Kalab M, Marecek Z, Danzing V, Novotny L, Kotal P. Gilbert syndrome and ischemic heart disease: a protective effect of elevated bilirubin levels. *Atherosclerosis*. 2002;160:449-56

Wang HD, Yamaya M, Okinaga S, Jia YX, Kamanaka M, Takahashi H, Guo LY, Ohnishi T, Sasaki H. Bilirubin ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:406-11.

Wiedemann M, Kontush A, Finckh B, Hellwege HH, Kohischütter A. Neonatal blood plasma is less susceptible to oxidation than adult plasma owing to is higher content of bilirubin and lower content of oxidizable fatty acids. *Pediatr Res*. 2003;53:843-9.

Wijnberger LD, Krediet TG, Visser Gh, van Bel, Egberts J. Early neonatal antioxidant capacity after preexisting impaired placental function. *Early Hum Dev*. 2003;71:111-6.

Winterbourn CC, Chan T, Buss IH, Inder TE, Mogridge N, Darlow BA. Protein carbonyls and lipid peroxidation products as oxidation markers in preterm infant plasma: associations with chronic lung disease and retinopathy and effects of selenium supplementation. *Pediatr Res*. 2000;48:84 -90.

Yamauchi N, Watanabe N, Kuriyama H, Neda H, Maeda M, Himeno T, Tsuji Y, Niitsu, Y. Suppressive effects of intracellular glutathione on hydroxyl radical production induced by tumor necrosis factor. *Int J Cancer*. 1990;46:884-8.

Yeo KL, Perlman M, Hao Y, Mullaney P. Outcomes of extremely premature infants related to their peak serum bilirubin concentrations and exposure to phototherapy. *Pediatrics*. 1998;102:1426-31.