UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

ANNA PAULA DIONIZIO DA SILVA CAMPELO

Nível de bilirrubina em neonatos como indicador de risco para deficiência auditiva

BAURU
2020

ANNA PAULA DIONIZIO DA SILVA CAMPELO

Nível de bilirrubina em neonatos como indicador de risco para deficiência auditiva

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências no Programa de Fonoaudiologia, na área de concentração Processos e Distúrbios da Comunicação.

Orientadora: Profa. Dra. Kátia de Freitas Alvarenga

BAURU
2020

Campelo, Anna Paula Dionizio da Silva
Nível de bilirrubina em neonatos como indicador de risco para deficiência auditiva / Anna Paula Dionizio da Silva Campelo. -- Bauru, 2020.
106 p. : il. ; 31 cm.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, 2020.

Orientadora: Profa. Dra. Kátia de Freitas Alvarenga

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Anna Paula Dionizio da Silva Campelo

Data:

Comitê de Ética da FOB-USP
CAAE: 14971219.0.0000.5417
Data: 11/09/2019

ERRATA

FOLHA DE APROVAÇÃO

DEDICATÓRIA

A quem me dedicou toda sua vida e me ensinou o valor da educação, da pesquisa e da cultura. Com muito amor e gratidão, dedico este trabalho à minha mãe, ***Francisca Eliane da Silva Campelo***.

AGRADECIMENTOS

Sou grata a ***Deus*** e a ***Nossa Senhora***, que primeiro inspiraram em meu coração o sonho de realizar uma pós-graduação em uma universidade de excelência, e me conduziram nessa caminhada.

Aos meus pais, ***Francisco José*** e ***Eliane Campelo***, que confiam na minha capacidade e apoiam todos os meus sonhos, e que apesar de três mil km em distância física, as palavras de apoio, de conforto e de amor nunca permitiram que nos afastássemos.

À ***Profa. Dra. Kátia de Freitas Alvarenga***, de forma muito especial, agradeço a honra e privilégio de ser sua aluna, agradeço todos os momentos de aprendizado e convivência. Sou admiradora incondicional da sua trajetória como mulher e profissional na área da Audiologia, na qual possui uma contribuição imensurável. A senhora me inspira desde o período da graduação nas primeiras palestras que acompanhei sobre diagnóstico audiológico infantil com sua riqueza de detalhes e a capacidade de trazer algo de novo mesmo em temas bastante debatidos. Sou grata em poder vê-la em prática exercendo o seu dom da docência, e a sua experiência da pesquisa, por cada ensinamento pessoal e profissional e por toda a compreensão nesse período.

Ao meu companheiro ***Douglas Matos***, que logo compreendeu a importância e desafios da pós-graduação, se empenhou em me ajudar com tudo ao seu alcance, e não se cansou de me ouvir falar sobre bilirrubina todo esse tempo.

Aos meus amigos conquistados no período do mestrado, que caminharam ao meu lado durante a pós-graduação, dividindo as aflições e conquistas. Agradeço especialmente aos meus amigos ***Rodolpho Camargo***, ***Gabriele de Luccas***, ***Maria Carolina*** e ***Larissa Carneiro*** que me acompanharam de perto e conhecem cada passo deste trabalho.

Aos meus familiares e amigos que deixei em Natal-RN, mas permanecem acompanhando minha trajetória com amor, agradeço por todo apoio. Em especial, agradeço a médica ***Patricia Trindade***, agora residente em pediatria, que se dispôs a compartilhar conhecimentos e materiais com muito carinho, e a fonoaudióloga ***Kaliany Thaliny***, que é uma incentivadora incondicional.

Às minhas preceptoras da Divisão de Saúde Auditiva do HRAC/USP*:* ***Eliane Techi***, ***Tyuana Sassi***, ***Andrea Marangoni***, ***Adriana Sampaio***, ***Juliana Chaves***, ***Marisa Paranhos*** *e* ***Glaucia Raineri*** que são exemplo e inspiração pra mim na área da Audiologia, com quem tive o privilégio de conviver durante o período de residência.

À bibliotecária ***Cybelle de Assumpção Fontes*** que me auxiliou no processo de Revisão da Literatura, e por quem eu construí grande admiração e carinho.

À Maternidade Santa Isabel por permitir a realização da pesquisa, e de forma especial agradeço a gerente administrativa ***Doraci Aparecida de Oliveira Motta*** e a fonoaudióloga ***Ma. Adna Maressa Amaral***.

A todos os ***participantes e seus familiares*** que fizeram parte da pesquisa por permitirem a realização deste trabalho.

À ***Faculdade de Odontologia de Bauru/Universidade de São Paulo*** e ao Departamento de Fonoaudiologia, aos professores, colegas e funcionários que fizeram parte dessa jornada.

A ***todos*** que contribuíram direta ou indiretamente para realização deste trabalho.

“Não andeis, pois, inquietos, dizendo: Que comeremos, ou que beberemos, ou com que nos vestiremos?
Porque todas estas coisas os gentios procuram. Decerto vosso Pai celestial bem sabe que necessitais de todas estas coisas;
Mas, buscai primeiro o reino de Deus, e a sua justiça, e todas estas coisas vos serão acrescentadas.”

Mateus 6:31-33

RESUMO

O objetivo do estudo foi analisar a hiperbilirrubinemia como critério para a realização do protocolo de risco na triagem auditiva neonatal (TAN) e no monitoramento auditivo em recém-nascidos (RN) a termos e prematuros com Apgar alterado, baixo peso e/ou internação na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN). Realizou-se estudo observacional, transversal e retrospectivo. Foram incluídos 554 neonatos divididos em dois grupos: G1, composto por 373 recém-nascidos a termo apresentando hiperbilirrubinemia apenas no período neonatal; e G2, composto por 181 neonatos prematuros com hiperbilirrubinemia, podendo ter um ou mais dos seguintes indicadores de risco associados: pontuação Apgar alterada; peso inferior a 1500 g; mais que cinco dias de permanência na UTIN. Foram excluídos neonatos com outros fatores de risco diretamente relacionados ao desenvolvimento de deficiência auditiva. Foram coletados os dados dos prontuários de uma maternidade referentes às condições de nascimento, características clínicas, intervenções realizadas e resultados do primeiro exame de bilirrubina total (BT) e bilirrubina indireta (BI) e do pico de BT e BI. Realizou-se análise estatística descritiva, sendo determinado o percentual de ocorrência para cada variável qualitativa e determinados os valores de mediana, percentil 5 e 95 e valores mínimo e máximo das variáveis quantitativas. Para a estatística inferencial, na análise dos valores de bilirrubina e das características da fototerapia, utilizou-se o teste U de Mann-Whitney de amostras independentes; na análise das características clínicas e do tratamento assumido, utilizou-se o teste qui-quadrado. Na análise dos resultados da TAN, utilizou-se o teste U de Mann-Whitney de amostras independentes, e por fim, o teste de Exato de Fisher para verificar a associação das variáveis categóricas e resultado de falha. Adotou-se nível de significância de ≤0,05. Os resultados apontaram as medidas do primeiro exame de BT com mediana de 10,15 mg/dL e 9,66 mg/dL, e de P95 de 15,49 mg/dL e 15,23 mg/dL para os grupos 1 e 2 respectivamente, e o pico de BT teve mediana de 12,42 mg/dL e 12,68 mg/dL, e P95 de 18,08 mg/dL e 17,65 mg/dL, na mesma ordem. No teste da TAN, foram observadas taxas de encaminhamento para reteste de 2,4% no G1 e de 3,3% no G2, e no reteste foi encontrada taxa de encaminhamento para avaliação audiológica de 0,5% em ambos os grupos. Quanto aos resultados de passa e falha na TAN, não houve diferença significante quanto à ocorrência do tipo de parto, sexo, presença de incompatibilidade sanguínea Rh e ABO, deficiência de G6PD e realização de fototerapia em ambos os grupos. Os níveis de BT e BI no primeiro exame e no momento do pico não diferiram entre os RN com resultado passa e falha na TAN-teste em ambos os grupos. Concluiu-se que níveis de bilirrubina no período neonatal abaixo dos valores recomendados para indicação da exsanguinotransfusão não estão diretamente relacionados ao resultado falha na TAN em neonatos a termo e prematuros tardios. Recomenda-se, portanto, classificar como critério de risco apenas a hiperbilirrubinemia com exsanguinotransfusão.

Palavras-chave: Hiperbilirrubinemia. Icterícia. Perda auditiva. Bilirrubina. Recém-Nascido.

ABSTRACT

Bilirubin level in neonates as a risk indicator for hearing loss

This study aimed to analyze hyperbilirubinemia as a criterion for performing the risk protocol in Newborn Hearing Screening (NHS) and auditory monitoring in full-term and preterm newborns (NB) with altered Apgar score, low weight, and/or hospitalization in a neonatal intensive care unit (NICU). This is an observational, cross-sectional, retrospective study, and 554 newborns were divided into two groups: Group 1 (G1), with 373 full-term newborns who have hyperbilirubinemia during the neonatal period only; and group 2 (G2), with 181 premature neonates who have hyperbilirubinemia and may have one or more of the following associated risk indicators: has altered Apgar score; weighs less than 1500 g; spent more than five days in the NICU. Neonates with other risk factors directly related to hearing loss development were excluded. Data from the records at a maternity hospital were collected regarding birth conditions, clinical characteristics, interventions performed, and results of the first examination of total bilirubin (TB) and indirect bilirubin (IB) as well as peak TB and IB. Descriptive statistical analysis was performed, and the percentage of occurrence for each qualitative variable was determined. The median, fifth and ninety-fifth percentiles, and minimum and maximum values of the quantitative variables were also determined. For inferential statistics, the Mann-Whitney U test of independent samples was used to analyze bilirubin values and phototherapy characteristics; the chi-square test was used to analyze clinical characteristics and adopted treatment. The NHS results were analyzed by using the independent-samples Mann-Whitney U test. Finally, Fisher's exact test was used to check the association of categorical variables and failure results. A significance level of ≤0.05 was adopted. The results pointed the first BT exam measurements with a median of 10.15 mg/dL and 9.66 mg/dL, and P95 of 15.49 mg/dL and 15.23 mg/dL for groups 1 and 2 respectively; the peak BT had a median of 12.42 mg/dL and 12.68 mg/dL, and P95 of 18.08 mg/dL and 17.65 mg/dL in the same order. The NHS test showed retest referral rates of 2.4% in G1 and 3.3% in G2; a referral rate for audiological evaluation was found in retest after 0.5% failure in both groups. Regarding NHS pass and fail results, there was no significant difference in both groups regarding the type of delivery, gender, presence of Rh and ABO incompatibility, G6PD deficiency, and phototherapy. TB and IB levels at the first exam and at peak time did not differ between NB with pass and fail results in the NHS test in both groups. To conclude, bilirubin levels in the neonatal period below the recommended values for indicating exchange transfusion are not directly related to the result of failed NHS tests in term neonates and late preterm newborns. Therefore, it is recommended that only hyperbilirubinemia with exchange transfusion be classified as a risk criterion.

Keywords: Hyperbilirubinemia. Jaundice. Hearing Loss. Bilirubin. Infant, Newborn.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1 - Esquematização do metabolismo da bilirrubina **26**

Figura 2 - Gráfico da bilirrubina total sérica (mg/dL) para indicação de fototerapia em recém-nascidos com 35 ou mais semanas de idade gestacional conforme o nível de risco **29**

Figura 3 - Gráfico da bilirrubina total sérica (mg/dL) para indicação de exsanguinotransfusão em recém-nascidos com 35 ou mais semanas de idade gestacional conforme o nível de risco **29**

Figura 4 - Tabela da bilirrubina total sérica (mg/dL) para indicação de fototerapia e exsanguinotransfusão em recém-nascidos com menos de 34 semanas de idade gestacional de acordo com o peso ao nascer **30**

Figura 5 - Registro do resultado na tela do equipamento **57**

Figura 6 - Descrição dos resultados da triagem auditiva teste e reteste nos Grupos 1 e 2 ..... **67**

QUADRO

Quadro 1 - Descrição dos estudos que correlacionam o nível sérico de bilirrubina total com os resultados da avaliação audiológica **41-45**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Análise estatística descritiva das características clínicas dos neonatos dos Grupos 1 e 2, quanto ao tipo de parto, sexo, presença de incompatibilidade sanguínea materno-fetal do sistema Rh e ABO, teste de Coombs direto e enzima G6PD. Teste qui-quadrado de independência e teste exato de Fisher para comparar os grupos G1 e G2 de acordo com as variáveis estudadas **65**

Tabela 2 - Análise estatística descritiva dos níveis de bilirrubina total, bilirrubina indireta, pico bilirrubina total e pico bilirrubina indireta nos Grupos 1 e 2. Resultado do teste U de Mann-Whitney ao comparar os grupos G1 e G2..... **66**

Tabela 3 - Análise estatística descritiva quanto ao tempo de início e duração da fototerapia nos Grupos 1 e 2. Resultado do teste U de Mann-Whitney na análise comparativa entre os grupos **66**

Tabela 4 - Descrição dos resultados da TAN teste e reteste nos Grupos 1 e 2. teste qui-quadrado de independência e teste exato de Fisher na análise comparativa entre os grupos G1 e G2, ao considerar os resultados da triagem auditiva neonatal, etapas teste e reteste **68**

Tabela 5 - Análise estatística descritiva das características clínicas dos neonatos dos Grupos 1 e 2, de acordo com o resultado da triagem auditiva - teste, quanto ao tipo de parto, presença de incompatibilidade sanguínea materno-fetal do sistema Rh e ABO, teste de Coombs direto e enzima G6PD. Os resultados do teste qui-quadrado de independência e teste exato de Fisher ao comparar os neonatos com resultados passa e falha na triagem auditiva - teste, intragrupos (G1 e G2), de acordo com as variáveis estudadas **70**

Tabela 6 - Análise estatística descritiva dos níveis de bilirrubina total, bilirrubina indireta, pico bilirrubina total e pico bilirrubina indireta em ambos os grupos, de acordo com o resultado da triagem auditiva - teste. Resultado do teste U de Mann-Whitney ao comparar os neonatos com resultados passa e falha na triagem auditiva - teste, nos grupos G1 e G2, de acordo com as variáveis estudadas..... **71**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

B/A	bilirrubina/albumina
BD	bilirrubina direta
BI	bilirrubina indireta
BT	bilirrubina total
BTF	bilirrubina total e frações
CCE	células ciliadas externas
COMUSA	Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva
DASN	Deficiência auditiva sensorioneural
dBnNA	Decibel nível de audição normatizado
dBNA	Decibel nível de audição
ENA	Espectro da Neuropatia Auditiva
EOE	Emissões Otoacústicas Evocadas
EOEPD	Emissões Otoacústicas Evocadas Produto de Distorção
EOE-t	Emissões Otoacústicas Evocadas por Transientes
EST	Exsanguinotransfusão
FFR	*Frequency-Following Response*
g/dL	grama por decilitro
G1	Grupo 1
G2	Grupo 2
G6PD	enzima glicose-6-fosfato desidrogenase
IG	idade gestacional
IRDA	Indicador de Risco para Deficiência Auditiva
mg/dL	miligrama por decilitro
MSI	Maternidade Santa Isabel
PEATE	Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico
PEATE-a	Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico Automático
RAEE	Resposta Auditiva de Estado Estável
RN	recém-nascido
TAN	triagem auditiva neonatal
TANU	triagem auditiva neonatal universal
UTIN	unidade de terapia intensiva neonatal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO **15**
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA **23**
2.1 METABOLISMO DA BILIRRUBINA **25**
2.2 HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL **27**
3 REVISÃO DE LITERATURA **33**
4 OBJETIVO **47**
5 MATERIAIS E MÉTODOS **51**
5.1 SELEÇÃO DA CASUÍSTICA **53**
5.1.1 Critérios de inclusão **54**
5.1.2 Critérios de exclusão **54**
5.2 CASUÍSTICA **55**
5.3 MATERIAL E MÉTODO **56**
5.3.1 Triagem Auditiva Neonatal Universal **56**
5.3.2 Avaliação da icterícia **58**
5.3.3 Processo de diagnóstico audiológico **59**
5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA **60**
6 RESULTADOS **63**
6.1 PROGRAMA DE TRIAGEM AUDITIVA NEONATAL **67**
6.2 DESCRIÇÃO DE CASO **72**
7 DISCUSSÃO **73**
8 CONCLUSÃO **83**
REFERÊNCIAS **87**
APÊNDICES **95**
ANEXOS **101**

1

Introdução

1 INTRODUÇÃO

A hiperbilirrubinemia é definida pela concentração sérica de moléculas de bilirrubina indireta – BI (ou não-conjugada) ou bilirrubina direta – BD (conjugada) no sangue maior que 1,5 mg/dL (desde que esta última represente mais que 10% do valor de bilirrubina total – BT sérica). Quando a concentração sérica de bilirrubina total (que é a soma das duas frações citadas) excede o nível de 5 mg/dL é possível observar sintomas de icterícia, caracterizada pela coloração amarelada da pele e/ou conjuntivas, e se trata da principal manifestação clínica da hiperbilirrubinemia neonatal. Essa condição é frequente no período neonatal, estando presente em até aproximadamente 85% dos recém-nascidos (RNs) devido a um processo fisiológico (BRASIL, 2014; ENK; ANDRES; ENK, 2017).

Contudo, alguns neonatos podem apresentar níveis muito mais elevados da bilirrubina, e esta fração indireta pode tornar-se neurotóxica e desencadear manifestações da encefalopatia bilirrubínica. Inicialmente os RNs apresentam a fase aguda da doença, identificada como encefalopatia bilirrubínica aguda, com sintomas de letargia, hipotonia e sucção débil por até semanas. Quando não tratada, pode surgir ainda hipertonia com hipertermia e choro agudo e de forte intensidade, podendo progredir para a fase de encefalopatia bilirrubínica crônica, denominada kernicterus[1], em que há lesão irreversível das células nervosas, com Paralisia Cerebral Atetóide grave, Espectro da Neuropatia Auditiva (ENA), paresia vertical do olhar, displasia dentária e, ocasionalmente, deficiência mental ou até óbito (ENK; ANDRES; ENK, 2017).

A encefalopatia bilirrubínica é uma patologia evitável na maioria das vezes, e com uso de práticas clínicas rigorosas de monitoramento e tratamento com fototerapia e/ou exsanguinotransfusão (EST), quando necessário, é possível reduzir a incidência e gravidade do kernicterus (ALKÉN *et al.*, 2019). No entanto, devido à alta sensibilidade do sistema auditivo à neurotoxicidade induzida pela bilirrubina, sintomas auditivos podem surgir em níveis de bilirrubina sérica inferiores aos necessários para suscitar os demais sintomas da encefalopatia bilirrubínica, principalmente na presença

[1] Neste estudo o termo Kernicterus será designado apenas para a forma crônica da doença, com sequelas clínicas permanentes resultantes da neurotoxicidade da bilirrubina (AAP, 2004; BRASIL, 2014).

de prematuridade, baixo peso ao nascimento e a síndrome hipóxico-isquêmica perinatal (JOHNSTON *et al.*, 1967; NÚÑEZ-BATALLA *et al.*, 2008; AMIN *et al.*, 2017).

Neonatos (com idade gestacional igual ou superior a 34 semanas) com nível sérico de BT superior a 20 mg/dL podem apresentar desde sintomas agudos (reversíveis) da neurotoxicidade induzida pela bilirrubina, detectados por alterações na morfologia ou ausência de resposta no exame de Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE), até alterações crônicas, como principalmente o ENA, além de deficiência auditiva de grau leve a profundo, incluindo a perda auditiva sensorioneural de altas frequências (ISKANDER *et al.*, 2014; OLUSANYA, 2015; AMIN *et al.*, 2016, 2017). Em neonatos prematuros (28 a 32 semanas de idade gestacional) foram identificadas alterações no PEATE com nível médio de BT de 10,2 mg/dL (AMIN *et al.*, 2001). Entretanto, apesar em menor escala, mesmo em níveis moderadamente elevados (a partir de 16 mg/dL) foram relatadas alterações auditivas decorrentes da hiperbilirrubinemia neonatal (SHEYKHOLESLAMI; KAGA, 2000).

A toxicidade da bilirrubina afeta seletivamente os núcleos auditivos do tronco encefálico e também pode danificar o nervo auditivo e os gânglios espirais que contêm os corpos celulares dos neurônios auditivos primários. Consequentemente, a escassez de neurônios de grande calibre prejudica o processamento temporal da informação auditiva, que é pré-requisito para a sincronia neural (VLASTARAKOS *et al.*, 2008).

O ENA apresenta um quadro clínico audiológico variável, com destaque para a presença de funcionalidade de células ciliadas externas (CCE) demonstrada pelo registro das Emissões Otoacústicas Evocadas (EOE) e/ou microfonismo coclear e, uma resposta neural alterada observada na ausência ou registro muito comprometido do reflexo acústico e dos Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico (PEATE) (STARR *et al.*, 1996; BERLIN *et al.*, 2010). Com consequência, normalmente observa-se um importante atraso na aquisição e desenvolvimento da linguagem oral, repercutindo no desempenho escolar, convívio social e posterior inserção no mercado de trabalho. Estes fatores afetam além da própria criança, sua família e comunidade, tornando imprescindível sua identificação e tratamento precoces para favorecer o período sensível de neuroplasticidade (SHARMA; NASH; DORMAN, 2009; SHARMA; CAMPBELL, 2011; ALVARENGA *et al.*, 2012; CARDON; SHARMA, 2013).

Para a identificação precoce das perdas auditivas congênitas, a triagem auditiva neonatal (TAN) demonstra ser a principal ferramenta, o que justifica a sua realização de forma universal, ou seja, todos os recém-nascidos vivos devem ser submetidos independente de existir indicador de risco ou não para a perda auditiva.

No protocolo de baixo-risco, é indicado o exame de Emissões Otoacústicas Evocadas por Transientes (EOE-t) que registra a atividade fisiológica das células ciliares externas da cóclea. No protocolo de alto-risco, é recomendado a pesquisa do PEATE que reflete a atividade elétrica no nervo auditivo até o tronco encefálico, em resposta à estimulação. Desta forma, é possível concluir que, o PEATE é o método indicado para a triagem auditiva de neonatos com risco, como no caso da hiperbilirrubinemia, pois só assim, o ENA será passível de identificação ao nascimento (JCIH, 2019).

Desde 1982, o Joint Committee on Infant Hearing (JCIH, 1982) considera a hiperbilirrubinemia neonatal com indicação para exsanguinotransfusão como um Indicador de Risco para Deficiência Auditiva (IRDA). Nesse caso, neonatos com dosagem sérica de BT com recomendação para o tratamento com exsanguinotransfusão serão submetidos ao protocolo de alto-risco, e os demais RNs ictéricos com valores de BT insuficiente para a recomendação da exsanguinotransfusão, que não receberam tratamento ou que foram tratados apenas com fototerapia, serão classificados no protocolo de baixo-risco (JCIH, 1982, 2019).

Entretanto, estudos relataram a presença de alterações auditivas mesmo na presença de níveis moderados de bilirrubina (SHEYKHOLESLAMI; KAGA, 2000), além da principal indicação do tratamento da hiperbilirrubinemia neonatal (fototerapia ou exsanguinotransfusão) classicamente basear-se no nível sérico de BT que, isoladamente, tem valor limitado como preditor da toxicidade bilirrubínica e kernicterus (WATCHKO; TIRIBELLI, 2013). Em alguns países em desenvolvimento, a incidência de icterícia neonatal grave (com nível de BT de 20 mg/dL ou mais) pode chegar a ser até aproximadamente 100 vezes mais alta do que em país desenvolvido, geralmente devido à dificuldade de realizar a triagem adequada para icterícia neonatal; de medir os níveis séricos de BT rapidamente; alta prevalência de condições clínicas de risco para hiperbilirrubinemia; atrasos nos encaminhamentos e dificuldades para estabelecer o tratamento (BHUTANI *et al.*, 2013; WATCHKO; TIRIBELLI, 2013).

No Brasil, o Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva – COMUSA (LEWIS *et al.*, 2010) e as Diretrizes de Atenção da Triagem Auditiva Neonatal (BRASIL, 2012), classificam a hiperbilirrubinemia como IRDA, independente do valor de concentração sérica de BT. Neste contexto, Guia de Atenção à Saúde do Recém-Nascido do Ministério da Saúde classifica como hiperbilirrubinemia concentração sérica de BI ou BD a partir de 1,5 mg/dL, desde que essa última represente mais que 10% do valor da BT (BRASIL, 2014). Assim, é possível constatar divergências entre as recomendações do JCIH (2019), o COMUSA (LEWIS *et al.*, 2010) e as Diretrizes de Atenção a Triagem Auditiva Neonatal (BRASIL, 2012) quanto ao protocolo de TAN nos casos de hiperbilirrubinemia. Enquanto internacionalmente o Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico Automático (PEATE-a) é indicado apenas nos casos com hiperbilirrubinemia associado a exsanguinotransfusão, em nível nacional este procedimento deve ser realizado sempre nos casos de hiperbilirrubinemia independente do nível de concentração sérica BT. A principal problemática não refere-se ao procedimento a ser utilizado, mas com o fato de haver o consenso da necessidade de monitoramento auditivo de neonatos de risco, ou seja, a classificação assumida no momento da TAN irá refletir nos serviços de saúde auditiva, que terá a responsabilidade de realizar a avaliação audiológica periódica em crianças que não talvez não tenham sido expostas à níveis tóxicos da bilirrubina.

Estudos demonstraram que os riscos de desenvolver as alterações descritas como ENA aumentam proporcionalmente ao nível de bilirrubina (AKINPELU; WAISSBLUTH; DANIEL, 2013; ISKANDER *et al*., 2014). Ao considerar que países em desenvolvimento apresentam uma maior incidência de hiperbilirrubinemia grave (nível sérico de BT superior a 20 mg/dL) e kernicterus em relação aos países desenvolvidos, é possível considerar que há maior probabilidade de haver alterações auditivas decorrentes da toxicidade bilirrubínica nestes países.

No Brasil, a triagem auditiva neonatal universal (TANU) é obrigatória em todos os hospitais e maternidades desde 2010 (BRASIL, 2010), e as diretrizes do Ministério da Saúde (BRASIL, 2012) orientam a realização do monitoramento auditivo em todos os neonatos com IRDA, na idade de 7 a 12 meses, a partir de avaliação audiológica em Serviço de Atenção à Saúde Auditiva na Alta Complexidade ou Centro de Reabilitação (CER), além do acompanhamento periódico nas consultas do puerpério da atenção primária. Estes atendimentos são realizados dentro do Sistema

Único de Saúde (SUS) orientados pela Política Nacional de Atenção à Saúde Auditiva (BRASIL, 2004) e a Rede de Cuidados à Pessoa com Deficiência.

Desta forma, é fundamental garantir a identificação de neonatos afetados pela neurotoxicidade auditiva pela bilirrubina durante a TANU, evitando a ocorrência de falso-negativos, assim como, seu acompanhamento subsequente sem gerar ônus aos serviços de saúde.

2

Fundamentação Teórica

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

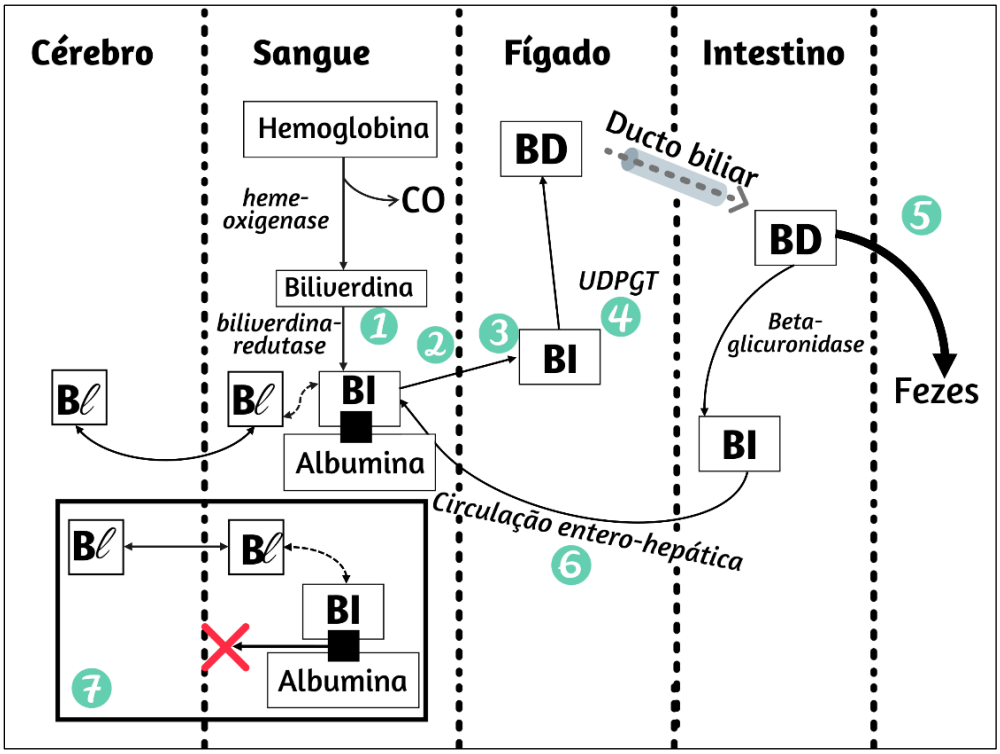
O capítulo de fundamentação teórica possui a finalidade de apresentar os conceitos básicos necessários para a compreensão da fisiopatologia da neurotoxicidade induzida pela bilirrubina e suas relações com o sistema auditivo.

2.1 METABOLISMO DA BILIRRUBINA

A bilirrubina é um produto catabólico produzido diariamente pelo corpo humano, em sua maioria (cerca de 75%), pela degradação da hemoglobina presente nas hemácias senis principalmente nas células reticuloendoteliais (ou sistema mononuclear fagocitário) do baço e do fígado. A outra fração (cerca de 25%), advém da destruição de produtos da eritropoiese ineficaz na medula óssea e do *turnover* de hemoproteínas como mioglobina e os citocromos, encontradas nos tecidos corporais (JOHN; PRATT, 2017; PERLMAN; VOLPE, 2018).

Em seu principal processo de produção (Figura 1 – item 1), as hemácias senis são fagocitadas pelas células reticuloendoteliais, degradando a hemoglobina contida nestas células. Esta primeira reação é catalisada pela enzima heme-oxigenase, e resulta na liberação de monóxido de carbono (que é excretado pelo pulmão), ferro (reutilizado) e de biliverdina. A segunda reação é catalisada pela enzima biliverdina-redutase, convertendo a biliverdina em bilirrubina. Esta bilirrubina formada, denominada não-conjugada ou indireta, é praticamente insolúvel em água e, portanto, para ser transportada no sangue deve ser solubilizada. Para tanto, ocorre sua ligação (forte, porém reversível) com a albumina para ser transportada no plasma sanguíneo (Figura 1 – item 2) até o fígado, onde ocorre a captação hepática (Figura 1 – item 3), em que a bilirrubina indireta (não-conjugada) dissocia-se da albumina e atravessa membrana plasmática dos hepatócitos (GREGORY; MARTIN; CLOHERTY, 2015; JOHN; PRATT, 2017; PERLMAN; VOLPE, 2018).

Figura 1 - Esquematização do metabolismo da bilirrubina



Fonte: Tradução livre de Shapiro (2003).

CO= Monóxido de carbono; **BI=** bilirrubina indireta; **BL=** bilirrubina livre; **BD=** bilirrubina direta. **1.** Produção da bilirrubina a partir da degradação da hemoglobina; **2.** Transporte da BI ligada à albumina no sangue; **3.** Captação hepática – a bilirrubina indireta, mas não a albumina, é captada pelos hepatócitos; **4.** Conjugação da bilirrubina; **5.** Excreção da BD nas fezes; **6.** Circulação êntero-hepática – a enzima beta-glicuronidase hirolisa a BD, transformando-a em BI, que é reabsorvida e retorna ao fígado novamente para ser conjugada; **7.** A BI é praticamente insolúvel em água em PH neutro estando sua maior parte ligada à albumina. Portanto, existe pouca BI em sua forma não ligada ou livre. Contudo, apenas a bilirrubina livre (e não a BI ligada à albumina) penetra o Sistema Nervoso Central e é responsável pela neurotoxicidade.

Após entrar no hepatócito, a bilirrubina indireta se une a proteínas citoplasmáticas (principalmente a ligandina), sendo conduzida para o retículo endoplasmático liso, onde por meio da conjugação (Figura 1 – item 4) com o ácido glicurônico (reação catalisada pela enzima uridina difosfato glicuronosil transferase – UDPGT) se torna solubilizada, sendo denominada bilirrubina conjugada ou direta (GREGORY; MARTIN; CLOHERTY, 2015; JOHN; PRATT, 2017). A bilirrubina direta é então transportada dentro da bile para o intestino delgado, onde não é absorvida, mas sim degradada pelas bactérias intestinais, e é excretada (Figura 1 – item 5) principalmente nas fezes (PERLMAN; VOLPE, 2018). Além disso, a enzima β-glicuronidase presente no intestino hidrolisa prontamente parte da bilirrubina direta em bilirrubina indireta, que é então reabsorvida pelo trato gastrointestinal e transportada de volta ao fígado, através da circulação êntero-hepática (Figura 1 – item 6), para ser submetida novamente a conjugação (JOHN; PRATT, 2017; PERLMAN; VOLPE, 2018).

Vale ressaltar que a bilirrubina total (BT) sérica é uma combinação de bilirrubina direta (conjugada), que é atóxica, e indireta (não-conjugada). A parcela indireta da bilirrubina é encontrada predominantemente ligada à albumina para ser transportada na corrente sanguínea. Esta bilirrubina indireta ligada à albumina não entra no Sistema Nervoso Central e também é atóxica (Figura 1, item 7). Em contrapartida, a parcela de bilirrubina indireta não ligada à albumina, denominada bilirrubina livre, é lipossolúvel e é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica apresentando potencial neurotóxico (SHAPIRO, 2003; WATCHKO; TIRIBELLI, 2013).

2.2 HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL

A icterícia neonatal é uma das condições mais frequentes no período neonatal e geralmente reflete a adaptação do RN ao metabolismo da bilirrubina. O RN apresenta um menor tempo de vida média de suas hemácias (70-90 dias, em comparação a 120 dias do adulto), e a degradação destas células resulta proporcionalmente numa maior produção de bilirrubina (ENK; ANDRES; ENK, 2017). O processo de depuração e excreção da bilirrubina fetal ocorre através da placenta e fígado materno, passando a ser realizado pelo fígado neonatal na ocasião do nascimento. Uma vez que alguns processos fisiológicos hepáticos ainda estão em desenvolvimento, devido a menor capacidade de captação, conjugação e excreção hepática, ocorre o aumento do processo de circulação êntero-hepática, e consequentemente da circulação da bilirrubina indireta, causando a hiperbilirrubinemia indireta (WOLKOFF, 2017).

Estes eventos caracterizam a icterícia fisiológica, que é benigna e geralmente se manifesta após as primeiras 24 horas de vida. Classicamente é definida pelo aumento da concentração sérica da BT após o nascimento, atingindo seu pico médio por volta de 6 mg/dL (podendo chegar no máximo a 12,9 mg/dL) entre o terceiro e quinto dia de vida, com declínio após cerca de sete dias (BRASIL, 2014).

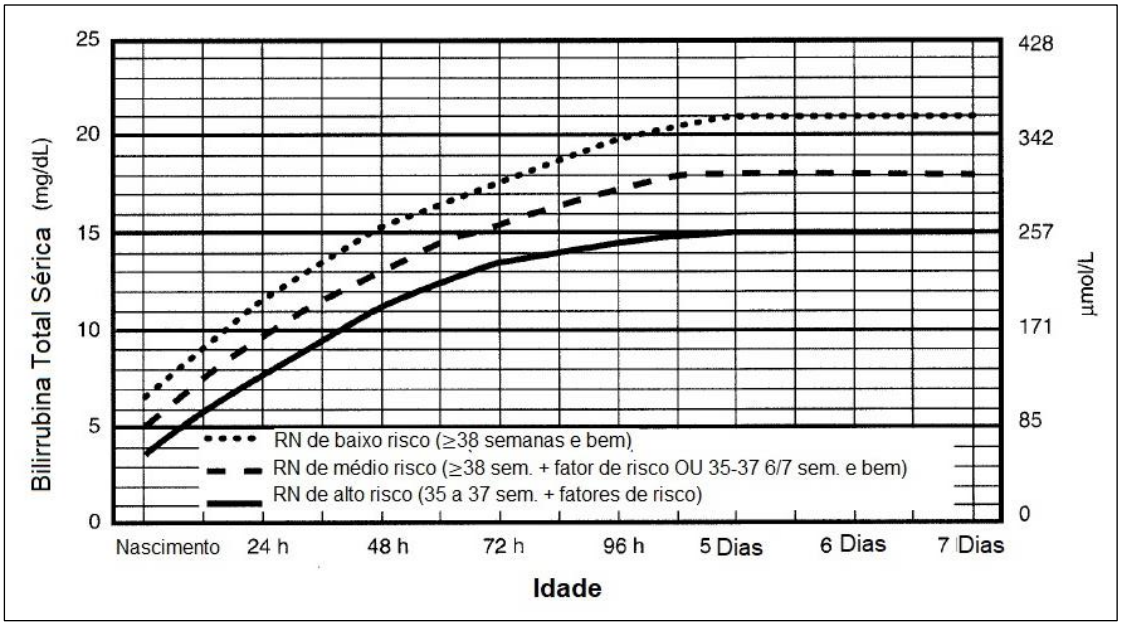
Uma pequena parte dos neonatos apresenta icterícia decorrente de um processo patológico evidenciado pelo aumento exacerbado dos níveis da bilirrubina indireta. Quando esta fração indireta não ligada à albumina (bilirrubina livre) atinge o Sistema Nervoso Central, o recém-nascido pode desenvolver desde a encefalopatia aguda por bilirrubina, com sintomas reversíveis, até as sequelas crônicas do kernicterus.

Neste sentido, a presença de alguns fatores requer maior atenção no período neonatal. O valor de BT, antes da alta hospitalar, na zona de médio ou alto risco; prematuridade; aleitamento materno exclusivo, principalmente se houver dificuldade neste quesito, e perda de peso excessiva; icterícia nas primeiras 24 horas de vida; deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD); doença hemolítica por incompatibilidade Rh ou ABO; irmão com histórico de icterícia neonatal; descendência asiática e presença céfalo-hematoma são indicadores clínicos de risco para desenvolver níveis elevados de bilirrubina. Já a presença de doença hemolítica isoimune; deficiência de G6PD; asfixia; sepse; acidose e albumina <3,0 g/dL podem aumentar o risco de danos cerebrais em neonatos hiperbilirrubinêmicos (AAP, 2004; MAISELS *et al.*, 2009). A correta identificação destes fatores orienta a necessidade de avaliação complementar e indicação do tratamento.

A neurotoxicidade bilirrubínica afeta seletivamente os (a) gânglios da base, especialmente o *globus pallidus* e núcleos subtalâmicos e os (b) núcleos do tronco encefálico, principalmente auditivos (núcleos cocleares ventrais, colículo inferior e complexo olivar superior) e núcleos óculomotores. Outras áreas afetadas são (c) setor metabólico do hipocampo; (d) células Purkinje do córtex cerebelar e núcleos dentados cerebelares (SHAPIRO, 2005; WATCHKO, 2016). A principal característica da autópsia dos casos de kernicterus é a pigmentação amarela (ictérica) e evidência histopatológica de dano neuronal bilateral nos gânglios da base, especialmente o *globus pallidus* (JOHNSON; BHUTANI, 2011). Danos característicos na mesma região são evidenciados na ressonância magnética dos neonatos sobreviventes, além do núcleo subtalâmico (SHAPIRO, 2005).

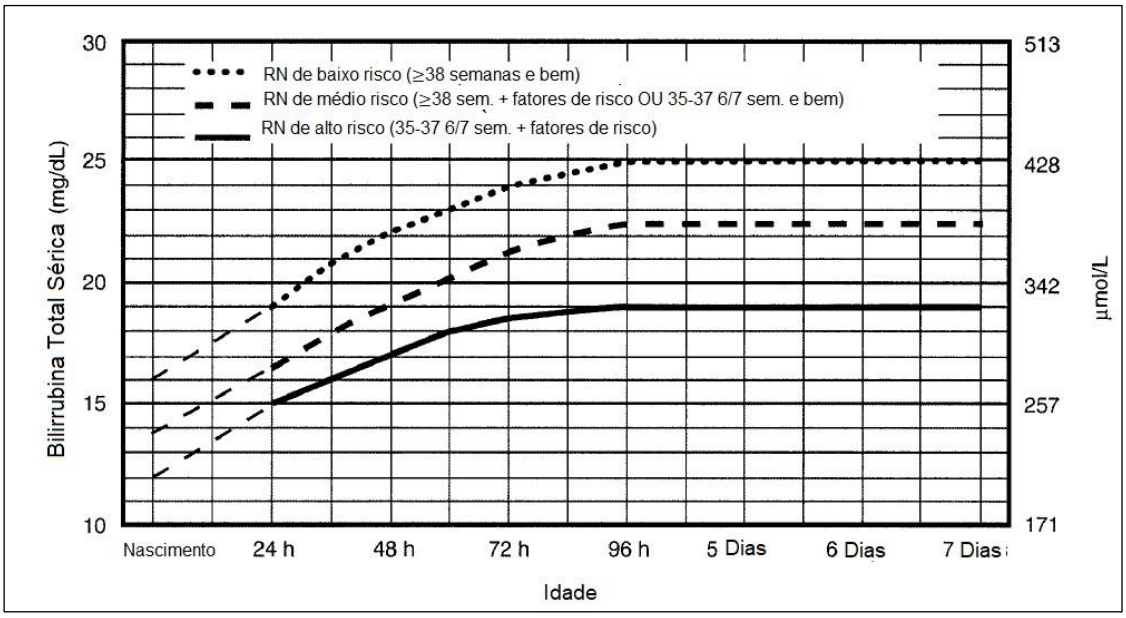
Com a finalidade de prevenir os danos da neurotoxicidade induzida pela bilirrubina a indicação tratamento dos neonatos hiperbilirrubinêmicos baseia-se convencionalmente nos níveis séricos de BT. Conforme a AAP (2004), neonatos com 35 semanas de idade gestacional (IG) ou mais, devem ser monitorados de acordo com o nível sérico de BT por hora de vida para indicação da fototerapia (Figura 2) ou exsanguinotransfusão – EST (Figura 3), considerando o nível de risco. Para RNs com 34 semanas ou menos de IG, o ministério da saúde brasileiro (BRASIL, 2014) orienta a indicação do tratamento baseada no nível de BT de acordo com o peso do neonato (Figura 4).

Figura 2 - Gráfico da bilirrubina total sérica (mg/dL) para indicação de fototerapia em recém-nascidos com 35 ou mais semanas de idade gestacional conforme o nível de risco



Fonte: Tradução livre de AAP (2004).
RN= recém-nascido.
Fatores de risco considerados: doença hemolítica; deficiência de G6PD; asfixia, letargia significante, instabilidade de temperatura; sepse; acidose ou albumina <3g/dL (se medida).

Figura 3 - Gráfico da bilirrubina total sérica (mg/dL) para indicação de exsanguinotransfusão em recém-nascidos com 35 ou mais semanas de idade gestacional conforme o nível de risco



Fonte: Tradução livre de AAP (2004).
RN= recém-nascido.
Fatores de risco considerados: doença hemolítica; deficiência de G6PD; asfixia, letargia significante, instabilidade de temperatura; sepse; acidose ou albumina <3g/dL (se medida).

Figura 4 - Tabela da bilirrubina total sérica (mg/dL) para indicação de fototerapia e exsanguinotransfusão em recém-nascidos com menos de 34 semanas de idade gestacional de acordo com o peso ao nascer

Peso ao nascer	Bilirrubina total (mg/dL)	
	Fototerapia	Exsanguineotransfusão
1.001 – 1.500 g	6 a 8	11 a 13
1.501 – 2.000 g	8 a 10	13 a 15
2.001 – 2.500 g	10 a 12	15 a 17

Fonte: BRASIL, 2014.

A hiperbilirrubinemia também pode ser definida pelo padrão de gravidade, baseado no pico do nível de BT em neonatos com mais de 72 horas de vida da seguinte forma: baixo-risco: <14 mg/dL; significante: >17 mg/dL; grave: >20 mg/dL; extrema: >25 mg/Dl; perigosa: >30 mg/dL (BHUTANI; JOHNSON-HAMERMAN, 2015).

O nível de BT é tradicionalmente utilizado para classificação e indicação de tratamento nos casos de hiperbilirrubinemia neonatal, porém, esse nível, isoladamente, possui valor limitado na predição da neurotoxicidade bilirrubínica. A BT está predominantemente ligada à albumina, sendo que é a fração não ligada (bilirrubina livre) que é neurotóxica. Consequentemente, o nível de bilirrubina livre parece ser um indicador mais confiável de neurotoxicidade. Devido a medição laboratorial geralmente não estar disponível clinicamente, medidas alternativas têm sido sugeridas para estimar seu valor. A proporção de BT (mg/dL) e albumina sérica (g/dL) se correlaciona com o nível de bilirrubina livre em neonatos, e tem sido citada nos estudos, porém sua utilização não tem apresentado vantagens sobre o uso da BT (WATCHKO; TRIBELLI, 2013).

Apesar do avanço nas tecnologias para diagnóstico e tratamento, casos de kernicterus continuam ocorrendo mesmo em países desenvolvidos como Dinamarca; Reino Unido; Canadá; Estados Unidos e Suécia com uma incidência que varia de 0,8-2,2 a cada 100.000 nascidos vivos (EBBESEN *et al.*, 2005; MANNING *et al.*, 2007; SGRO *et al.*, 2012; KUZNIEWICZ *et al.*, 2014; ALKÉN *et al.*, 2019).

No contexto dos países de baixa e média renda, estimativas globais para hiperbilirrubinemia neonatal e doença hemolítica para o ano de 2010 indicaram uma prevalência do Kernicterus de 73 a cada 100.000 nascidos vivos, nas regiões da

Europa Oriental/Ásia Central, América Latina, África Subsaariana e Sul da Ásia, em comparação a uma prevalência de 10 a cada 100.000 nascidos vivos nos países de alta renda. A falta de protocolos normatizados para classificação e tratamento da hiperbilirrubinemia, além das falhas nos sistemas de gerenciamento e documentação dos casos de icterícia dificulta a análise e comparação dos dados dos países em desenvolvimento (BHUTANI *et al.*, 2013).

3

Revisão de Literatura

3 REVISÃO DE LITERATURA

A via auditiva é particularmente sensível a toxicidade induzida pela bilirrubina. Em níveis elevados, a substância afeta seletivamente o núcleo coclear do tronco encefálico, podendo também danificar o nervo auditivo e os neurônios do gânglio espiral que contém os corpos celulares dos neurônios auditivos primários. Consequentemente, a escassez de neurônios de grande calibre prejudica o processamento temporal da informação auditiva, que é pré-requisito para a sincronia neural (VLASTARAKOS *et al.,* 2008).

A cóclea a princípio parece não ser afetada, porém, em revisão de literatura Olds e Oghalai (2015) além de descreverem outras regiões afetadas do tronco encefálico, o que incluem o complexo olivar superior, núcleo do lemnisco lateral e colículo inferior, sugeriram que pode ocorrer dano coclear decorrente da lesão ao nervo auditivo ou núcleos do tronco encefálico em virtude da perda da conexão necessária para a manutenção da função coclear.

Estudos apontaram que o nível de bilirrubina livre, ou seja, bilirrubina indireta não ligada à albumina, no plasma sanguíneo está significativamente associada à toxicidade bilirrubínica auditiva crônica em lactentes com hiperbilirrubinemia grave, e é um preditor mais confiável da incidência do ENA do que o nível de BT e razão bilirrubina/albumina (B/A) (AMIN *et al*., 2017; XU *et al*., 2019). No entanto, sua testagem laboratorial ainda não está amplamente disponível na rotina hospitalar.

O uso isolado da razão B/A não apresentou associação significante com o desenvolvimento da toxicidade auditiva crônica decorrente da bilirrubina, assim como não ofereceu vantagem na predição da neurotoxicidade em relação ao uso do nível de BT (SALUJA *et al*., 2010; ISKANDER *et al*., 2014; AMIN *et al*., 2017). Contudo, Iskander *et al*. (2014) recomendaram o uso da razão B/A como um recurso complementar na identificação de neonatos com neurotoxicidade em um baixo nível de BT, devido à baixa concentração de albumina sérica, mas estes foram descritos como casos raros.

O limiar da bilirrubina que afeta o sistema auditivo não é estabelecido pois sua neurotoxicidade depende além da complexa interação entre o nível e a duração

da exposição do sistema nervoso, das características celulares inatas e individuais de predisposição ou proteção contra a lesão neuronal induzida pela bilirrubina (WATCHKO; TIRIBELLI, 2013).

O nível sérico de BT acima de 20 mg/dL é amplamente considerado perigoso para o sistema nervoso central em desenvolvimento (OLDS; OGHALAI, 2015) e neonatos com concentração sérica de BT superior a 35 mg/dL são mais propensos a desenvolver deficiência auditiva sensorioneural (WICKREMASINGHE *et al*., 2015). Entretanto, a ocorrência de ENA relacionada a neurotoxicidade bilirrubínica é relatada mesmo em níveis séricos inferiores a 16 mg/dL (ESMAEILNIA *et al*., 2019), e além disso, prematuros são mais suscetíveis às manifestações auditivas da hiperbilirrubinemia, mesmo em níveis mais baixos de BT (OLDS; OGHALAI, 2015). Portanto, é necessário direcionar atenção para as questões auditivas em neonatos ictéricos mesmo com níveis sérios de BT inferiores as recomendações para tratamento.

Devido a vulnerabilidade do sistema auditivo à toxicidade bilirrubínica, o exame do PEATE pode ser utilizado como um bom preditor das sequelas neurológicas da bilirrubina em comparação aos exames de eletroencefalograma de amplitude integrada (aEEG) e ressonância magnética, com sensibilidade de 83,3% e especificidade de 74,1%, respectivamente, para prever alterações neurológicas (YUAN *et al.,* 2019).

Outros exames também podem ser utilizados para identificar alterações auditivas decorrentes da bilirrubina. Em avaliação do sistema olivococlear medial eferente de neonatos com hiperbilirrubinemia, com níveis de BT compatíveis com a indicação para fototerapia ou EST, sem alterações otorrinolaringológicas ou no PEATE, o exame de supressão das EOE apontou valores significativamente inferiores em comparação ao grupo controle sem hiperbilirrubinemia, indicando que podem ocorrer alterações sutis no sistema olivococlear medial eferente em neonatos com icterícia, na ausência de outras complicações, que impliquem futuramente na discriminação e compreensão da fala em ambientes ruidosos (KARABULUT *et al.*, 2019).

No estudo de Musacchia *et al*. (2020), o exame *Frequency-Following Response* (FFR) apresentou menor amplitude de resposta em neonatos com níveis moderados de BT transcutânea (12,1 mg/dL) em comparação aos neonatos saudáveis

(nível médio de BT transcutânea de 4,9 mg/dL). Após o tratamento com fototerapia, as amplitudes de FFR destes neonatos se assemelharam as do grupo controle. Os níveis mais baixos de BT transcutânea apresentaram ainda correlação com amplitudes maiores de FFR. Os autores apontaram o FFR como promissor na avaliação dinâmica do estado neurofisiológico de neonatos com icterícia, e no rastreamento da neurotoxicidade bilirrubínica.

Öğün *et al*. (2003) estudaram 60 crianças divididas em um grupo de estudo com 30 crianças com hiperbilirrubinemia no período neonatal (nível sérico de BT de 20-24 mg/dL na admissão) tratadas com fototerapia comparadas a um grupo controle com 30 crianças saudáveis sem icterícia clínica. Foram excluídas crianças com fatores de risco diretamente ligados à deficiência auditiva, prematuridade, baixo peso e distúrbios hemolíticos. As crianças foram avaliadas nas idades entre 24 e 72 meses e a pesquisa do PEATE não apontou diferença significante nas latências absolutas e intervalos interpicos entre os grupos, assim como não houve correlação entre o nível sérico de BT e valores de latência no grupo de estudo.

Wong, Chen e Wong (2006) avaliaram 99 bebês chineses nascidos a termo com hiperbilirrubinemia grave, sem indicadores de risco para deficiência auditiva ou distúrbios hemolíticos, em uma coorte. As crianças foram divididas em três grupos, sendo eles: o Grupo 1 com pico máximo de BT sérica de 17,0 a 19,9 mg/dL; Grupo 2 com pico de BT de 20,0 a 25,0 mg/dL; Grupo 3 com pico de BT acima de 25,0 mg/dL. Não houve correlação significante entre sexo, idade gestacional (IG), peso ao nascimento, pico de BT ou nível sérico de BT na alta e presença de alteração no PEATE, assim como não houve diferença significante na taxa de anormalidade no PEATE entre os três grupos. As três crianças que receberam EST também apresentaram PEATE normal. Os autores sugeriram que o efeito tóxico da hiperbilirrubinemia nas vias auditivas do tronco encefálico pode ser transitório, desde que o tratamento imediato seja iniciado.

Saluja *et al*. (2010) avaliaram 13 neonatos com hiperbilirrubinemia com indicação da exsanguinotransfusão conforme a AAP (2004), após a melhora do quadro de icterícia, durante a internação hospitalar. Os exames de EOE-t e a timpanometria foram normais bilateralmente em ambas as orelhas de todos os neonatos. Dentre os avaliados, seis (46%) crianças foram diagnosticadas com ENA, dos quais cinco apresentaram achados anormais no PEATE em ambas as orelhas.

Dos seis bebês com ENA, apenas dois apresentaram sintomas clínicos de encefalopatia bilirrubínica aguda. Não houve diferença significante na IG, peso ao nascimento, concentração sérica de BT e proporção de distúrbios hemolíticos entre os neonatos que desenvolveram ENA e os que apresentaram audição normal. Os autores concluíram que a ENA é uma manifestação comum da neurotoxicidade em neonatos com hiperbilirrubinemia grave e recomendaram a avaliação auditiva abrangente de rotina nesta população.

No estudo de Iskander *et al*. (2014), neonatos com 34 semanas ou mais de IG e com hiperbilirrubinemia grave foram avaliados quanto a presença de comprometimento auditivo por meio da pesquisa do PEATE automático (PEATE-a), duas horas após o momento de internação hospitalar devido a icterícia, assim como em um acompanhamento entre três a cinco meses. Na avaliação realizada na admissão hospitalar, 86 (50%) dos 173 neonatos avaliados apresentaram alteração. Na avaliação de acompanhamento, 22 (17%) dos 128 avaliados falharam no teste realizado, sendo confirmada a ENA na avaliação diagnóstica. Nos testes de acompanhamento, foram observados resultados normais nas crianças que obtiveram nível do pico de BT até 31 mg/dL, e crianças com nível médio do pico de BT de 22,9 mg/dL apresentaram alterações auditivas que foram reversíveis. Os autores indicaram ainda que níveis mais elevados de BT sérica foram proporcionalmente correlacionados ao maior agravamento da neurotoxicidade bilirrubínica.

Okhravi *et al.* (2015) compararam dois grupos de neonatos nascidos com 35 semanas ou mais de IG, divididos em um grupo de estudo (n=48) constituído por neonatos com níveis de BT ≥7 mg/dL, submetidos a fototerapia, classificados como “hiperbilirrubinemia patológica” (AAP, 2004) e um controle de neonatos saudáveis (n=49) sem hiperbilirrubinemia. O exame do PEATE foi realizado em ambos os grupos no momento da alta hospitalar. Como resultado constataram que não houve diferença significante quanto ao sexo, idade materna, tipo de parto, peso ao nascimento ou índice de Apgar entre os dois grupos. Dentre os fatores de risco que pode predispor a icterícia, os mais frequentes foram causas idiopáticas, incompatibilidade ABO e Rh e deficiência de G6PD. No PEATE, as médias das latências absolutas das ondas I, III e V, assim como, dos intervalos interpicos I-III, I-V e III-V foram significantemente maiores no grupo com hiperbilirrubinemia patológica em comparação ao grupo controle. Nesse estudo, os autores sugerem que devido ao fato de o país não possuir

um programa de triagem auditiva nacional, o exame do PEATE deve ser recomendado em todos os casos de hiperbilirrubinemia, a fim de identificar a neurotoxicidade bilirrubínica.

Can *et al.* (2015) submeteram à triagem auditiva 187 neonatos prematuros (34 a 36 semanas de IG) por meio das EOE-t e PEATE-a imediatamente após o tratamento para icterícia, seguido de nova avaliação após um ano. As crianças foram divididas em um grupo de estudo (n=85) com hiperbilirrubinemia grave (pico de BT sérica ≥20 mg/dL) e um grupo controle (n=102) com "hiperbilirrubinemia não grave" (pico de BT sérica <20 mg/dL). Não houve diferença significante entre os grupos em relação às semanas de gestação, peso ao nascimento, tipo de parto, sexo e tempo de internação na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN). A ocorrência de ENA em prematuros com hiperbilirrubinemia grave também não foi significantemente maior em comparação ao grupo controle.

Amin *et al.* (2016) realizaram avaliação audiológica em 44 neonatos nascidos com 34 semanas ou mais de IG que apresentaram hiperbilirrubinemia grave (nível sérico de BT ≥20 mg/dL ou concentração de BT nos critérios para indicação de EST), após o pico de BT e em seguida após a resolução do quadro de icterícia. Dos neonatos avaliados, cinco (11%) apresentaram ENA, dos quais dois também tiveram sintomas de encefalopatia aguda por bilirrubina. Não foi encontrada diferença significante relacionada a IG, peso ao nascimento, raça, etnia e sexo entre àqueles com e sem ENA, assim como sepse clínica, tipo de alimentação enteral (leite materno ou fórmula) e incidência de distúrbios hemolíticos. Os autores concluíram que a icterícia está associada à ENA, com melhor correlação com os níveis de bilirrubina livre.

Amin *et al*. (2017) estudaram longitudinalmente 93 neonatos nascidos com ≥34 semanas de IG e que foram admitidos na UTIN com hiperbilirrubinemia grave (pico de BT ≥20 mg/dL), realizando uma avaliação audiológica abrangente, com testes objetivos, nas idades entre 2-3 meses e 9-12 meses. Não houve diferença significante quanto a IG, peso ao nascimento, sexo, tipo de parto, presença de asfixia, sepse, tipo de alimentação enteral (leite ou fórmula), distúrbios hemolíticos ou policitemia entre as crianças com e sem sequelas crônicas decorrentes da toxicidade auditiva. Dentre os avaliados, 12 (13%) apresentaram toxicidade auditiva. Ainda, os autores também identificaram a associação do nível do pico de bilirrubina livre com a presença

toxicidade auditiva crônica. Xu *et al*. (2019) compararam 2216 neonatos com hiperbilirrubinemia grave (pico de BT >20mg/dL), subdivididos em um grupo tratado com fototerapia (n=1728) e outro com EST (n=488), com um grupo de 732 neonatos com hiperbilirrubinemia não grave (pico de BT <20 mg/dL). Os resultados não identificaram diferença significante quanto ao peso ao nascimento, sexo e idade gestacional entre os três grupos. Na TAN com EOE-t combinada ao PEATE-a também não houve diferença significante na identificação de alteração entre os três grupos. Dentre os neonatos com alteração auditiva estudados, a incidência de ENA foi significantemente maior nos grupos com hiperbilirrubinemia grave do que com hiperbilirrubinemia não grave, porém, não houve diferença entre os grupos tratados com fototerapia ou EST. Os autores concluíram então que a hiperbilirrubinemia grave é um fator de risco para ENA.

No Quadro 1 encontra-se o detalhamento dos estudos anteriores, com destaque aos valores de bilirrubina total e frações (BTF) e os resultados da triagem auditiva neonatal e/ou avaliação audiológica.

No conhecimento atual, foi possível verificar que ainda é não claro o limiar da bilirrubina que é neurotóxico sobre o sistema auditivo, e que vários fatores podem influenciar na ocorrência das sequelas da neurotoxicidade induzida pela bilirrubina.

Importante ressaltar que, o Brasil é um país em desenvolvimento, com dimensões continentais e com grandes diferenças populacionais e de acesso à saúde entre as regiões, razão pela qual os protocolos e indicadores de risco da TAN devem ser coerentes com as especificidades do país. Diante do exposto, fica evidente a relevância do presente estudo com objetivo de correlacionar os valores séricos de BT aos resultados da TAN e diagnóstico audiológico, a fim de determinar os critérios a serem utilizados na indicação de bebês com hiperbilirrubinemia ao protocolo de alto-risco na TAN.

Quadro 1 - Descrição dos estudos que correlacionam o nível sérico de bilirrubina total com os resultados da avaliação audiológica

Autor	Casuística	Metodologia	Pico de bilirrubina total (mg/dl)	Resultados audiológicos
Öğün *et al*. (2003)	• 60 crianças nascidas a termo (≥37s). • Divisão em grupos: - Grupo de estudo com 30 crianças hiperbilirrubinemia neonatal (nível sérico de bilirrubina total (BT) de 20-24 mg/dL na admissão) tratadas com fototerapia; - Grupo controle 30 crianças saudáveis sem icterícia clínica.	• Todas as crianças foram avaliadas nas idades entre 24 e 72 meses. • Todas as crianças apresentaram Emissões Otoacústicas Evocadas por Transientes (EOE-t) presentes e curva timpanométrica tipo A. • Realizado Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) com estímulo clique em 80 dBnNA para neuro diagnóstico em todas as crianças.	Grupo de estudo com BT entre 20-24 mg/dL no momento da admissão.	• As ondas I, III e V foram identificadas em todos os indivíduos. • Não houve diferença significativa nos valores das latências absolutas das ondas I, III e V, e dos interpicos I-III, III-V e I-V entre os grupos (p>0,05). • Não foi encontrada correlação entre os níveis séricos de bilirrubina total e os limiares e latências do PEATE no grupo de estudo.
Wong, Chen e Wong (2006)	• 99 crianças nascidas a termo (≥37s). • Divisão em grupos: - Grupo 1: com 30 crianças, com pico máximo de BT de ≥17,0 a <19,9 mg/dL; - Grupo 2: com 63 crianças com pico de BT de ≥20,0 a <25,0 mg/dL; - Grupo 3: com 6 crianças com pico de BT ≥25,0 mg/dL.	• Todos os recém-nascidos (RNs) com nível sérico de BT superior a 20 mg/dL realizaram PEATE após a alta (avaliação inicial), com média de idade de 3,1 meses. • Caso apresentassem alteração no exame, foi realizado o acompanhamento com PEATE até os dois anos. Este acompanhamento foi realizado em 18 crianças. • Realizado PEATE com estímulo clique em 80 dBnNA para neuro diagnóstico em todas as crianças.	• Grupo 1: pico de BT sérica média: 18,9 mg/dL. • Grupo 2: pico de BT sérica média: 21,7 mg/dL. • Grupo 3: pico de BT sérica média: 26,9 mg/dL.	• Na av. inicial, 9 neonatos (9,1%) anormalidade no PEATE; dos quais, 7 voltaram a normalidade aos 2 anos (2 apresentaram deficiência auditiva sensorioneural – DASN – moderada). • Não houve diferença significativa na taxa de anormalidades no PEATE entre o Grupo 1 (10%), 2 (7,9%) e 3 (16,7%). • Não houve relação entre as anormalidades do PEATE e o estado do neurodesenvolvimento. • As 3 crianças que realizaram exsanguinotransfusão não apresentaram anormalidades no PEATE.

continua

continuação

Autor	Casuística	Metodologia	Pico de bilirrubina total (mg/dL)	Resultados audiológicos
Saluja *et al*. (2010)	• 13 neonatos com média de idade gestacional (IG) de 37s, com hiperbilirrubinemia grave e indicação para exsanguinotransfusão (EST).	• Realizada avaliação auditiva abrangente (EOE-t, PEATE e timpanometria) em todos os neonatos após a resolução do quadro de icterícia e antes da alta hospitalar.	• Neonatos com Espectro da Neuropatia Auditiva (ENA) (6): pico médio de BT sérica: 27,9 mg/dL. • Neonatos com audição normal (13): pico médio de BT sérica: 23,0 mg/dL.	• EOE-t e timpanometria normais em todos os neonatos. • 6 RNs (46%) foram diagnosticados com ENA, dos quais 5 apresentaram achados anormais no PEATE. • Não houve diferença significativa no nível médio de BT sérica entre os neonatos com ENA e os que apresentaram achados auditivos normais. • Não houve correlação significativa entre o nível do pico de BT sérica e a presença de ENA.
Iskander *et al.* (2014)	• 193 neonatos com 34 semanas de IG ou mais, com hiperbilirrubinemia grave ou indicação para EST.	• Foi realizado Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico Automático (PEATE-a) no momento da admissão e após o tratamento para a icterícia.	• Os valores de BT variaram de 17,0 a 61,0 mg/dL, com média do pico de BT de 29,6 mg/dL.	• Dos 173 neonatos avaliados na admissão, 86 apresentaram falha neste primeiro exame. • Dos 128 neonatos avaliados no acompanhamento, 22 apresentaram comprometimento auditivo. • Na ausência de fatores de risco para icterícia, o comprometimento auditivo só ocorreu após o nível de BT ultrapassar 31 mg/dL. Já os efeitos agudos da toxicidade auditiva bilirrubínica surgiram em níveis de BT inferiores a 22,9 mg/dL.

continua

continuação

Autor	Casuística	Metodologia	Pico de bilirrubina total (mg/dL)	Resultados audiológicos
Okhravi *et al.* (2015)	• 97 neonatos (194 orelhas) sendo 49 (50,5%) do gênero feminino, com IG a partir de 35 semanas foram incluídos no estudo. • Divisão em grupos: - Grupo de estudo: 48 RNs com hiperbilirrubinemia patológica; - Grupo controle: 49 RNs sem hiperbilirrubinemia patológica.	• Foi realizado o exame PEATE clique para neurodiagnóstico (análise das ondas I, III e V e seus intervalos interpicos) no momento da alta hospitalar.	• Média do pico de BT no grupo de estudo (com hiperbilirrubinemia): 19,5 mg/dL.	• As latências absolutas médias das ondas I, III e V do PEATE foram significativamente maiores no grupo da hiperbilirrubinemia patológica em comparação com os controles (p<0,001). • Além disso, os intervalos interpicos médios I-III, IV e III-V do PEATE foram significativamente maiores no grupo da hiperbilirrubinemia patológica em comparação com os controles (p<0,001).
Can *et al*. (2015)	• 187 neonatos com 34 semanas ou mais de IG com hiperbilirrubinemia. • Divisão em grupos: - Grupo de estudo: 85 neonatos com hiperbilirrubinemia grave; - Grupo controle: 102 com hiperbilirrubinemia não grave.	• Foram realizados testes de triagem com EOE-t e PEATE-a imediatamente após o tratamento para icterícia, e repetidos após 1 ano para verificar o efeito tardio da hiperbilirrubinemia no sistema auditivo.	• Grupo de estudo: média do pico de BT: 22,3 mg/dL. • Grupo controle: média do pico de BT: 18,6 mg/dL.	• Resultados do PEATE-a: 7% do grupo de estudo apresentaram falha e 4% do grupo controle falharam. • Diagnóstico audiológico: Grupo de estudo: 5% apresentou DASN e 2% apresentou ENA. Grupo controle: 4% apresentou DASN e nenhum desenvolveu ENA. • Após 1 ano, 2% do grupo de estudo permaneceu com os achados de ENA. A DASN encontrada na primeira avaliação não foi confirmada após 1 ano em ambos os grupos.

continua

continuação

Autor	Casuística	Metodologia	Pico de bilirrubina total (mg/dL)	Resultados audiológicos
Amin *et al.* (2016)	• 44 neonatos com idade ≥34 semanas de IG que apresentaram hiperbilirrubinemia grave (BT ≥20 mg/dL ou nível de BT compatível com o critério de indicação de EST).	• Realizada avaliação auditiva com teste de EOE, PEATE e timpanometria em ambas as orelhas em até 72 horas após o pico de BT e em seguida, após a resolução do quadro de icterícia.	• Média do pico de BT dos neonatos avaliados: 23,2 mg/dL.	• Dos 44 bebês, 5 (11%) apresentaram ENA, sendo 4 com ausência de ondas no PEATE e 1 com morfolorgia anormal das ondas do PEATE. • Média do pico de BT em bebês sem ENA: 23,1 mg/dL e em bebês com ENA: 22,3 mg/dL (p=0,93).
Amin *et al.* (2017)	• 93 neonatos com ≥34 semanas de IG internados com hiperbilirrubinemia neonatal grave (pico de BT sérica ≥20 mg/dL).	• Realizada avaliação auditiva longitudinal com PEATE, EOE-t e timpanometria em ambas as orelhas na idade de 2-3 meses; e com audiometria aos 9-12 meses.	• Média do pico de BT das crianças que concluíram todas as avaliações: 24,3 mg/dL.	• Das 93 crianças que realizaram o acompanhamento, 12 bebês (13%) apresentaram toxicidade auditiva crônica (sendo 3 com ENA, 4 com DASN e 5 com DASN e ENA. • Dentre os 9 bebês com DASN, 4 apresentaram grau severo a profundo (>70 dBNA). • Destes 12 bebês com sequelas crônicas, 10 já apresentaram sintomas auditivos agudos da neurotoxicidade bilirrubínica.

continua

conclusão

Autor	Casuística	Metodologia	Pico de bilirrubina total (mg/dL)	Resultados audiológicos
Xu *et al.* (2019)	• 2948 neonatos incluídos (1552 do gênero masculino). • Divisão em grupos: - (a) com hiperbilirrubinemia grave (pico BT >20 mg/dL) 1728 no grupo com fototerapia e 488 no grupo com EST; - (b) com hiperbilirrubinemia não grave / grupo controle – 732 neonatos.	• Triagem auditiva neonatal universal (TANU) com EOE-t + PEATE-a. No caso de falha, foi realizado PEATE. Na presença de alteração, foi realizada a bateria de exames audiológicos (impedância acústica, Emissões Otoacústicas Evocadas Produto de Distorção (EOEPD), Resposta Auditiva de Estado Estável (RAEE) e pesquisa de microfonismo coclear).	• Grupos com hiperbilirrubinemia grave (HG): - com fototerapia: média do pico de BT sérica: 27,58 mg/dL; - com EST: média do pico de BT sérica 25,39 mg/dL; - com hiperbilirrubinemia não grave (HNG): média do pico de BT sérica: 14,05 mg/dL.	• Resultados da TANU: grupos com HG: com fototerapia – 77,97% de aprovação; com exsanguinotransfusão – 80,09%. Grupo com HNG: 87,71% de aprovação. • Não houve diferença significativa no resultado da TANU entre os grupos. O estudo recomenda o uso combinado de EOE-t+PEATE-a, em vez de apenas EOE-t, para reduzir falso-positivos. • Dentre os neonatos com alteração auditiva, a incidência de ENA foi: nos grupos com HG, com fototerapia: 11,97%, com EST: 11,57%; e no grupo com HNG: 2,4%. Quanto a ocorrência de ENA, houve diferença significativa entre os grupos com HG e HNG, porém, no grupo com HG não houve diferença entre o grupo com fototerapia e EST.

Fonte: Elaborado pela autora.

4

Objetivo

4 OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi o de analisar a hiperbilirrubinemia como critério para a realização do protocolo de risco na triagem auditiva neonatal e monitoramento auditivo em recém-nascidos a termos e prematuros com Apgar alterado, baixo peso e/ou internação na UTI.

5

Materiais e Métodos

5 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, transversal e retrospectivo inserido na linha de pesquisa Processos e Distúrbios da Audição do Programa de Pós-Graduação em Fonoaudiologia da Faculdade de Odontologia de Bauru – Universidade de São Paulo (FOB/USP), sob aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Bauru, CAAE: 14971219.0.0000.5417 (Anexo A). O estudo foi desenvolvido na Maternidade Santa Isabel (MSI) no município de Bauru, São Paulo e na Clínica de Fonoaudiologia da FOB/USP. O fluxograma do Programa de Saúde Auditiva Infantil desenvolvido pela Universidade de São Paulo, campus Bauru, proposto pelas Diretrizes de Atenção da Triagem Auditiva Neonatal encontra-se no Anexo B.

Para coleta dos dados na MSI, o uso do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi dispensado, uma vez que os neonatos permanecem internados junto às genitoras na maternidade por curto período de tempo após o nascimento, e não tem previsão de retorno no fluxograma de atendimentos, inviabilizando a assinatura do documento.

No que se refere aos prontuários da Clínica de Fonoaudiologia da FOB/USP, também foi dispensada a aplicação do TCLE para as crianças que receberam alta dos atendimentos na clínica e não tem previsão de retorno na época da coleta de dados, assim como dos pacientes que foram desligados dos atendimentos devido à dificuldade de localizá-los e convocá-los. Os responsáveis pelas crianças que permanecem em atendimento na clínica, e tiveram o prontuário incluído no estudo, foram convocados para a assinatura do TCLE (Apêndice A).

5.1 SELEÇÃO DA CASUÍSTICA

Trata-se de uma amostra de conveniência constituída por neonatos do Programa de Saúde Auditiva Infantil que inclui o Programa de Triagem Auditiva Neonatal Universal (TANU) da Maternidade Santa Isabel em Bauru - SP e a Clínica do Curso de Fonoaudiologia da Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de

São Paulo, atendidos no período entre janeiro de 2016 a julho de 2019, conforme os critérios de elegibilidade descritos a seguir:

5.1.1 Critérios de inclusão

- Neonatos que apresentaram hiperbilirrubinemia no período neonatal (0 a um mês) independentemente dos níveis de bilirrubina apresentados;
- neonatos que realizaram ou não exsanguinotransfusão;
- neonatos com registro dos dados referentes a idade gestacional; a escala Apgar no primeiro e quinto minuto; o peso ao nascimento e o tempo de permanência na UTI neonatal (UTIN);
- neonatos sem indicadores de risco para perda auditiva, com exceção do Apgar, peso ao nascimento e permanência na UTI, de acordo com o protocolo do Ministério da Saúde (BRASIL, 2012);
- neonatos que possuíam pelo menos uma medida da dosagem sérica da bilirrubina total e frações (BTF) descrita no prontuário;
- neonatos que realizaram a TAN com registro de PEATE-a em 35 dBnNA, de acordo com o protocolo do Ministério da Saúde (BRASIL, 2012).

5.1.2 Critérios de exclusão

- Neonatos com malformação de orelha externa o que impediria a realização da triagem auditiva com PEATE-a;
- neonatos com registro de presença de anomalias craniofaciais; síndromes genéticas relacionadas à deficiência auditiva, incluindo a Síndrome de Down; distúrbios neurodegenerativos; infecções pré-natais (Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes, Sífilis, HIV e Zika Vírus) e pós-natais (Citomegalovírus, Herpes, Sarampo, Varicela e Meningite); traumatismo craniano e quimioterapia;
- neonatos expostos a ventilação extracorpórea e/ou ventilação assistida;

- neonatos expostos a medicação ototóxica, como antibióticos aminoglicosídeos e diuréticos de alça;
- neonatos com hipóxia perinatal;
- neonatos com histórico familiar de perda auditiva congênita e/ou de consanguinidade;
- neonatos filhos de mães usuárias de substâncias psicoativas.

Inicialmente, foram analisadas as planilhas do setor de fonoaudiologia referentes ao Programa de Triagem Auditiva Neonatal Universal (TANU) com o registro de 12.251 nascidos vivos, no período estudado. Desses, foram selecionados 1.003 neonatos que foram submetidos a TAN com o procedimento PEATE-a e atendiam aos critérios de elegibilidade. Deste total, após a análise dos prontuários eletrônicos, foram incluídos no estudo 554 neonatos que apresentaram hiperbilirrubinemia, independente do gênero, que realizaram a triagem auditiva com o PEATE-a, e que atendiam aos critérios de inclusão.

5.2 CASUÍSTICA

Foram incluídos no estudo 554 neonatos divididos em dois grupos: (G1) composto por 373 recém-nascidos que apresentaram hiperbilirrubinemia no período neonatal (0 a um mês), a termo (mediana 39 semanas, P5 – 39 semanas, P95 – 41 semanas, mínimo – 37 semanas, máximo 41 semanas), com pontuação na escala Apgar acima de quatro no primeiro minuto, e acima de seis no quinto minuto, peso superior a 1.500 g, sem permanência na UTIN ou com permanência inferior a cinco dias completos e (G2) composto por 181 neonatos com hiperbilirrubinemia, podendo ter um ou mais dos seguintes indicadores de risco (LEWIS *et al.,* 2010; BRASIL, 2012) associados, como: pontuação na escala Apgar inferior a quatro no primeiro minuto e/ou seis no quinto minuto; peso inferior a 1.500 g; e mais que cinco dias de permanência na UTIN, além de prematuridade (mediana 35 semanas, P5 – 31,96 semanas, P95 – 36,6 semanas, mínimo – 29,3 semanas, máximo 36,6 semanas)

5.3 MATERIAL E MÉTODO

A coleta de dados foi realizada no Hospital Maternidade Santa Isabel por meio da análise da Planilha EXCEL de registro do Programa de Triagem Auditiva Neonatal Universal e do prontuário eletrônico do neonato cadastrado no Sistema Eletrônico “e-pront”, disponibilizado pela Fundação para o Desenvolvimento Médico e Hospitalar (FAMESP), que é utilizado na MSI para registrar os atendimentos dos neonatos em de todas as áreas por seções.

Na Clínica de Fonoaudiologia da Faculdade de Odontologia - Clínica de Audiologia Infantil foi analisado o prontuário físico do neonato que contém protocolos clínicos padronizados para avaliação audiológica infantil e acompanhamento do desenvolvimento da audição e linguagem oral das crianças de 0 a três anos.

5.3.1 Triagem Auditiva Neonatal Universal

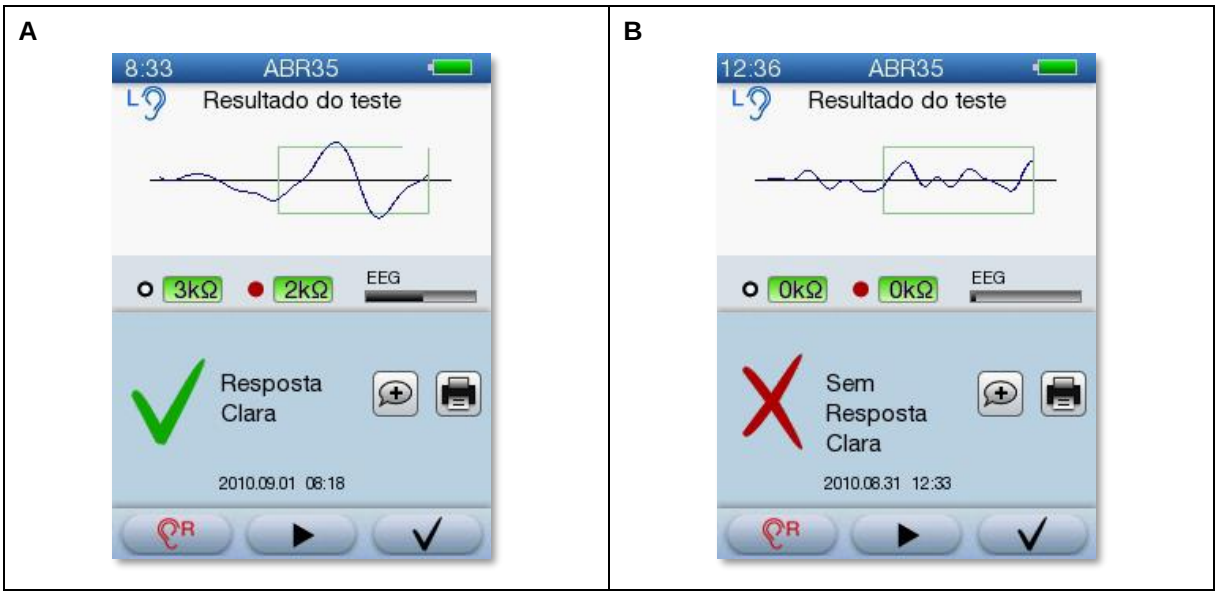
Na MSI ocorrem cerca de 300 nascimentos por mês, e no que se refere a realização da TANU, são seguidas as recomendações das Diretrizes de Atenção da Triagem Auditiva Neonatal do Ministério da Saúde (BRASIL, 2012), preconizando a realização dos exames em 95% ou mais dos nascidos vivos. Os testes realizados na TANU para avaliação de neonatos de alto-risco e baixo-risco seguem as recomendações das diretrizes citadas, conforme descrito detalhadamente no fluxograma da TANU no Anexo A. Os Indicadores de Risco para Deficiência Auditiva (IRDA) considerados para a classificação dos neonatos também são baseados nas mesmas diretrizes e estão descritos no Apêndice B.

A triagem auditiva é universal, ou seja, todos os recém-nascidos vivos são submetidos à triagem auditiva antes da alta hospitalar. A TAN é realizada em duas etapas: após 24 horas de nascimento (TAN-teste) e nos resultados falha realiza-se o reteste antes de um mês de idade (TAN-reteste).

Os dados dos neonatos considerados nas planilhas de gerenciamento do programa de triagem auditiva foram: (a) data e hora de nascimento; (b) tipo de parto – normal ou cesárea; (c) sexo – feminino ou masculino; (d) peso ao nascimento; (e) escala Apgar no primeiro e quinto minuto; (f) indicadores de risco para deficiência auditiva; (g) resultado da TAN no teste e reteste.

Os exames do PEATE-a são realizados na sala do setor de triagem auditiva da MSI pela fonoaudióloga do serviço, com o neonato em sono natural acomodado no colo da mãe ou responsável. O equipamento de triagem automático utilizado é o MADSEN *AccuScreen* da marca *Otometrics* que realiza a análise das respostas com base na média ponderada de ruído e correspondência de modelos, indicando o resultado de "Resposta clara" (Figura 5A) para "Passa" ou "Sem resposta clara" (Figura 5B) para "Falha". É utilizado o estímulo *chirp* na intensidade de 35 dBnNA; a uma taxa de 78-82 *chirps*/segundo; com impedância dos eletrodos aceitável até 12kΩ.

Figura 5 - Registro do resultado na tela do equipamento



Fonte: MADSEN *AccuScreen*. Dispositivo de triagem OAE & ABR. Manual do utilizador. 2015.
A= resultado PASSA; **B=** resultado FALHA.

Diante do resultado obtido, a fonoaudióloga do serviço realiza as orientações pertinentes para os responsáveis, com as seguintes condutas:

- ACOMPANHAMENTO: neonato com resultado PASSA na TANU realizará retornos periódicos para realizar avaliação a fim de acompanhar o desenvolvimento de audição e Linguagem oral;
- AVALIAÇÃO AUDIOLÓGICA: neonato com resultado FALHA na TANU passará pelo processo de avaliação audiológica, a fim de realizar o diagnóstico audiológico, ou seja, ausência ou presença de perda auditiva.

As duas condutas são realizadas na Clínica de Fonoaudiologia da FOB/USP.

5.3.2 Avaliação da icterícia

Na rotina da MSI, diariamente a equipe de médicos pediatras da instituição realiza avaliação clínica de todos os neonatos internados voltada para identificação de icterícia por meio da pigmentação amarelada da pele do neonato, com a classificação da “zona de Kramer” afetada, sendo elas: Zona I – Cabeça e pescoço; II – tronco até umbigo; III – hipogástrico até as coxas; IV – joelhos, cotovelos até punhos e tornozelos e V – mãos e pés, sabendo que a progressão da doença ocorre em sentido céfalo-caudal (GALLACI; RODRIGUES; CARVALHO, 2016).

Ao identificar sinais de icterícia, o médico pediatra solicita a avaliação da bilirrubina transcutânea total, com o equipamento JM105-Dräger, medida no esterno do paciente, com o resultado imediato. Este método possui alta correlação com o valor de Bilirrubina Total obtida pelo exame de sangue até valores próximos a 13-15 mg/dL independentemente da prematuridade ou da coloração da pele. Quando o valor obtido indica a presença de hiperbilirrubinemia, é solicitada a confirmação com o exame de sangue da bilirriubina total e frações, e a partir de então o neonato passa a ser acompanhado por este exame.

Nesses casos, é coletada uma amostra de sangue do RN em frasco protegido de exposição à luz, para evitar sua oxidação. Essa coleta é direcionada ao laboratório, em que é utilizado o método DPD para medição, no qual o resultado fornece um valor aproximado da bilirrubina direta (conjugada) e da bilirrubina total no soro. A diferença entre os níveis das bilirrubinas total e direta, corresponde a uma estimativa da fração Indireta (não-conjugada) no soro (JOHN; PRATT, 2017). Essas medidas são realizadas diariamente ou quando o pediatra julga necessário (podendo ser medida mais de uma vez no mesmo dia), assim, o número de medidas em cada bebê é variável.

Com o resultado destes valores, ao confirmar o quadro de hiperbilirrubinemia indireta, o pediatra responsável utiliza os valores da bilirrubina total sérica para determinar o protocolo de tratamento, seguindo os gráficos (Figuras 2 e 3) da AAP (2004) para determinar a indicação da fototerapia e/ou EST em crianças com

nascidas com ≥35 semanas de gestação; e a tabela (Figura 4) recomendada pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2014) para crianças nascidas com menos de 34 semanas de idade gestacional.

Desta forma, foram consultados individualmente os seguintes dados:

- Seção Médica/Evolução: (a) idade gestacional; (b) presença de incompatibilidade sanguínea materno-fetal do sistema Rh e ABO; (c) teste de Coombs direto: positivo ou negativo; enzima G6PD: normal ou deficiente; (d) tempo de permanência em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN): maior ou menor que cinco dias; (e) tipo de intervenção hospitalar realizada: nenhum tratamento, fototerapia, exsanguinotransfusão (EST) ou os dois últimos combinados; (f) tempo de início da fototerapia (em dias); (g) duração da fototerapia (em dias);
- Seção Exames/Laboratório: (a) primeiro exame de bilirrubina total e frações (BTF): valor da bilirrubina total (BT1) e bilirrubina indireta (BI1), ambas medidas em mg/dL; (b) tempo de vida do neonato em que foi coletado o primeiro exame e bilirrubina (em horas de vida); (c) medida do exame de BTF considerando o maior valor de bilirrubina total e bilirrubina indireta registrado durante a internação, denominado como pico de hiperbilirrubinemia, PBT e PBI, respectivamente.

5.3.3 Processo de diagnóstico audiológico

Os neonatos que apresentaram resultado “FALHA” na TAN foram encaminhados para diagnóstico audiológico na Clínica de Fonoaudiologia da FOB/USP.

Na Clínica de Fonoaudiologia da FOB/USP os neonatos são atendidos especificamente na Clínica de Audiologia Infantil que apresenta protocolo específico para definição do diagnóstico audiológico na idade de 0 a três anos, incluindo métodos comportamentais, eletroacústicos e eletrofisiológicos.

Os resultados da avaliação audiológica são registrados em prontuário padronizado. Foram coletados os dados da primeira e última avaliação audiológica quando houver retornos para monitoramento auditivo e identificada a hipótese

diagnóstica para cada situação, sendo classificadas da seguinte forma por orelha: (a) ausência de perda auditiva; (b) presença de alteração auditiva (classificação quanto ao tipo – condutiva, mista, sensorioneural ou Espectro da Neuropatia Auditiva; e quanto ao grau – leve, moderada, severa, ou profunda).

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

De acordo com o teste de Kolmogorov-Smirnov de uma amostra[a], no Grupo 1, os valores de duração da fototerapia, tempo de vida início da fototerapia, valor da bilirrubina total (BT1), valor da bilirrubina indireta (BI1), pico de bilirrubina total (PBT) e pico de bilirrubina indireta (PBI), não apresentaram distribuição normal, p= ,000[d], p= ,000[d], p= ,002[d], p= ,000[d], p= ,003[d], p= ,000[d], p= ,001[d], respectivamente. Para o Grupo 2 os valores de duração da fototerapia, tempo de vida início da fototerapia, valor da bilirrubina total (BT1), valor da bilirrubina indireta (BI1) também não apresentaram distribuição normal, com valores de p= ,000[d], p= ,000[d], p= ,014[d], p= ,038[d], respectivamente. Desta forma, foram utilizados testes não paramétricos.

Os resultados foram apresentados em forma de tabelas. Inicialmente os dados foram submetidos a análise estatística descritiva. Foi determinado o percentual de ocorrência para cada variável qualitativa nominal e determinados os valores de mediana, percentis 5 e 95, valores mínimo e máximo, das variáveis quantitativas de cada grupo separadamente (G1 e G2), e para os grupos quando divididos de acordo com os resultados da triagem auditiva – teste e triagem auditiva – reteste (Passa / Falha).

Para a estatística inferencial, foi realizada a comparação intergrupos (G1 e G2) para os níveis de bilirrubina total, bilirrubina indireta, pico bilirrubina total, pico bilirrubina indireta e características da fototerapia (duração e tempo de início), por meio do teste U de Mann-Whitney de amostras independentes. Para as características clínicas: ocorrência do tipo de parto (normal ou cesárea), sexo (feminino ou masculino), incompatibilidade RH (I-RH) e incompatibilidade ABO (I-ABO) com resultados positivo ou negativo, teste de Coombs direto (positivo ou negativo), presença de deficiência da enzima G6PD e tratamento assumido (fototerapia e exsanguinotransfusão) utilizou- se o teste qui-quadrado de Pearson.

Adicionalmente, semelhante comparação foi feita para a análise intragrupo, sendo considerado o resultado PASSA ou FALHA na triagem auditiva – teste e triagem auditiva – reteste. Para as variáveis quantitativas utilizou-se o teste U de Mann-Whitney de amostras independentes e, considerando a ocorrência restrita de casos com resultado FALHA na triagem auditiva, como intuito de verificar a existência de associação entre as variáveis categóricas analisadas utilizou-se o teste exato de Fisher. Tanto na análise intergrupos quanto intragrupos, para as variáveis em foi constatada significância inclui-se o valor de Phi, o qual representa medidas da associação constatada, com variação de 0 e 1, sendo que quanto mais perto de 1 maior a associação. O nível de significância adotado foi ≤0,05 e o software de análise estatística utilizado foi o SPSS, versão 21.

6

Resultados

6 RESULTADOS

Neste estudo, foram incluídos 554 neonatos diagnosticados com hiperbilirrubinemia sem ou com exsanguinotransfusão, no período de internação hospitalar.

Na Tabela 1 encontra-se a análise estatística descritiva das características clínicas dos neonatos dos Grupos 1 e 2, quanto ao tipo de parto, sexo, presença de incompatibilidade sanguínea materno-fetal do sistema Rh e ABO, teste de Coombs direto e enzima G6PD. O resultado do teste qui-quadrado de independência e teste exato de Fisher para comparar os grupos G1 e G2 de acordo com as variáveis estudadas encontra-se descrito na mesma Tabela 1.

Tabela 1 - Análise estatística descritiva das características clínicas dos neonatos dos Grupos 1 e 2, quanto ao tipo de parto, sexo, presença de incompatibilidade sanguínea materno-fetal do sistema Rh e ABO, teste de Coombs direto e enzima G6PD. Teste qui-quadrado de independência e teste exato de Fisher para comparar os grupos G1 e G2 de acordo com as variáveis estudadas

		Características Clínicas					
		Parto No:C	**Sexo F:M**	**I-RH Sim:Não**	**I-ABO Sim:Não**	**CD P:Ne**	**G6PD No:D**
G1 (n=373)	n	223:150	186:187	23:348	149:224	97:275	4:369
	%	59,8:40,2	49,9:50,1	6,2:93,3	39,9:60,1	26:73,7	1,1:98,9
G2 (n=181)	n	81:100	92:89	7:174	41:140	15:161	3:178
	%	44,8:55,2	50,8:49,2	3,9:96,1	22,7:77,3	8,3:89	1,7:98,3
p		0,001*	0,857	0,322	0,000*	0,000*	0,688

Fonte: Elaborada pela autora.

***p**≤0,05: estatisticamente significante.

C= cesárea; **CD=** teste de Coombs direto; **D=** deficiente; **F=** feminino; **I-=** incompatibilidade; **M=** masculino; **Ne=** negativo; **No=** normal; **P=** positivo.

Obs.: Resultado indeterminado no I-RH em dois neonatos (G1); não foi realizado o teste de Combs direto em um neonato (G1) e em cinco neonatos (G2).

A Tabela 2 apresenta a análise estatística descritiva dos níveis de bilirrubina total, bilirrubina indireta, pico bilirrubina total e pico bilirrubina indireta nos Grupos 1 e 2, assim como, o resultado do teste U de Mann-Whitney ao comparar os grupos G1 e G2.

Tabela 2 - Análise estatística descritiva dos níveis de bilirrubina total, bilirrubina indireta, pico bilirrubina total e pico bilirrubina indireta nos Grupos 1 e 2. Resultado do teste U de Mann-Whitney ao comparar os grupos G1 e G2

Exame de Bilirrubina Total e Frações - BTF (mg/dL)										
	Grupo 1 (n=373)					Grupo 2 (n=181)				
	Tempo (horas)	**BT1**	**BI1**	**PBT**	**PBI**	**Tempo (horas)**	**BT1**	**BI1**	**PBT**	**PBI**
Mediana	38:28	10,15	9,72	12,42	11,83	46:40	9,66	9,21	12,68	12,11
P5	18:45	6,13	5,60	7,67	7,17	19:24	5,99	5,25	7,69	7,21
P95	72:34	15,49	14,76	18,08	17,46	81:10	15,23	14,94	17,65	17,18
Mínimo	9:02	2,86	2,73	3,44	3,00	12:59	4,00	4,00	5,00	5,00
Máximo	124:00	35,76	35,52	35,76	36,00	111:09	19,00	18,00	25,00	24,00
	BT1		**BI1**			**PBT**			**PBI**	
p	0,000*		0,000*			0,333			0,198	

Fonte: Elaborada pela autora.
***p**≤0,05: estatisticamente significante.
BI1= bilirrubina indireta – primeiro exame; **BT1=** bilirrubina total – primeiro exame; **HV1=** horas de vida no primeiro exame; **PBI=** pico de bilirrubina indireta; **PBT=** pico de bilirrubina total.

Com relação ao tratamento assumido, 340 neonatos (91,2%) do G1 e 177 neonatos do G2 (97,8%) foram submetidos à fototerapia (*p*=0,003*). Da casuística total, três neonatos foram submetidos à exsanguinotransfusão (0,54%).

A análise estatística descritiva quanto ao tempo de início e duração da fototerapia em ambos os grupos, assim como, o resultado do teste U de Mann-Whitney na análise comparativa entre os grupos G1 e G2 estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Análise estatística descritiva quanto ao tempo de início e duração da fototerapia nos Grupos 1 e 2. Resultado do teste U de Mann-Whitney na análise comparativa entre os grupos

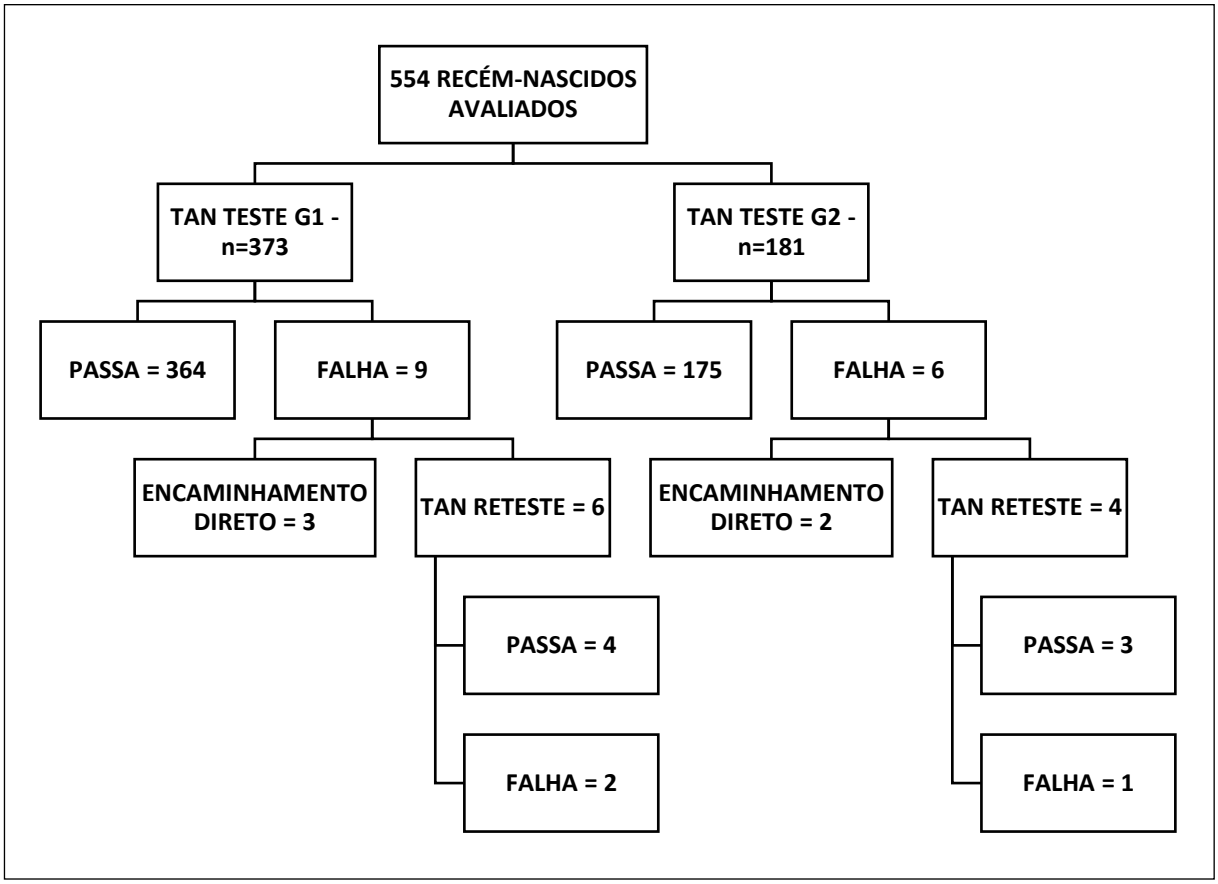
Fototerapia				
	Grupo 1 (n=373)		Grupo 2 (n=181)	
Dias	**Tempo de Início (F-TI)**	**Duração (F-D)**	**Tempo de Início (F-TI)**	**Duração (F-D)**
Mediana	2	2	2	3
P5	1	1	1	1
P95	3	6	4	11
Mínimo	0	0	0	1
Máximo	5	15	6	19
	F-TI		**F-D**	
p	0,000*		0,0000*	

Fonte: Elaborada pela autora.
**p*≤0,05: estatisticamente significante.
F-D= fototerapia – duração; **F-TI=** fototerapia – tempo de início.

6.1 PROGRAMA DE TRIAGEM AUDITIVA NEONATAL

Na Figura 6 é possível observar o resultado da triagem auditiva neonatal obtido para os 554 recém-nascidos, de acordo com os Grupos 1 e 2.

Figura 6 - Descrição dos resultados da triagem auditiva teste e reteste nos Grupos 1 e 2



Fonte: Elaborada pela autora.
TAN= triagem auditiva neonatal.

A mediana da idade, em dias de vida, dos neonatos na TAN-teste foi de três dias (P5 – 1 dia, P75 – 28 dias, mínimo – 1 dia, máximo – 37 dias) no G1, e de oito dias (P5 – 2 dias, P75 – 31 dias, mínimo – 1 dia, máximo – 82 dias) no G2. Na TAN-reteste, a mediana da idade, em dias de vida, dos neonatos na TAN-teste foi de 26 dias (P5 – 4 dias, P75 – 40,75 dias, mínimo – 4 dias, máximo – 64 dias) no G1, e de 23 dias (P5 – 13 dias, P75 – 31 dias, mínimo – 13 dias, máximo – 32 dias) no G2.

A Tabela 4 apresenta a análise estatística descritiva do resultado da triagem auditiva neonatal, etapas teste e reteste, para os Grupos 1 e 2. O resultado

do teste qui-quadrado de independência e teste exato de Fisher na análise comparativa entre os grupos G1 e G2, ao considerar os resultados da triagem auditiva neonatal, etapas teste e reteste.

Tabela 4 - Descrição dos resultados da TAN teste e reteste nos Grupos 1 e 2. Teste qui-quadrado de independência e teste exato de Fisher na análise comparativa entre os grupos G1 e G2, ao considerar os resultados da triagem auditiva neonatal, etapas teste e reteste

Triagem Auditiva Neonatal								
	Teste				**Reteste**			
	Passa		**Falha**		**Passa**		**Falha**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
G1 (n=373)	364	97,6	9	2,4	4	1,1	2	0,5
G2 (n=181)	175	96,7	6	3,3	3	1,6	1	0,5
p	0,0787							

Fonte: Elaborada pela autora.
***p**≤0,05: estatisticamente significante.

No G1, dentre os nove recém-nascidos que apresentaram falha na TAN-teste, três foram encaminhados diretamente para o diagnóstico audiológico, pelos seguintes motivos:

- dois apresentaram falha no teste de Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes (EOE-t) durante a internação e por este motivo, após a falha no PEATE-a foram encaminhadas para avaliação audiológica;
- um foi transferido da MSI para o leito pediátrico de um hospital estadual após o primeiro teste, sendo encaminhado para a Clínica de Fonoaudiologia a fim de evitar a evasão do neonato no programa de triagem auditiva.

No G2, seis recém-nascidos apresentaram resultado falha na TAN-teste, dos quais dois também foram encaminhados diretamente para a etapa de diagnóstico audiológico devido ao longo tempo de internação hospitalar, com o intuito de atender o tempo preconizado pelas diretrizes para a conclusão do diagnóstico audiológico e início da intervenção, três e seis meses, respectivamente.

A análise estatística descritiva das características clínicas dos neonatos dos grupos G1 e G2, quanto ao tipo de parto, presença de incompatibilidade sanguínea materno-fetal do sistema Rh e ABO, teste de Coombs direto, enzima G6PD de acordo com os resultados da TAN-teste, encontram-se na Tabela 5. Os resultados do teste qui-quadrado de independência e teste exato de Fisher ao comparar os neonatos com resultados passa e falha na TAN, intragrupos (G1 e G2), de acordo com as variáveis estudadas encontra-se descrito na mesma Tabela 5.

Na Tabela 6 encontra-se a análise estatística descritiva dos níveis de bilirrubina total, bilirrubina indireta, pico bilirrubina total e pico bilirrubina indireta em ambos os grupos, de acordo com o resultado da TAN-teste. Os resultados do teste U de Mann-Whitney ao comparar os neonatos com resultados passa e falha na TAN, intragrupos G1 e G2, de acordo com as variáveis estudadas encontra-se descrito na mesma Tabela 6.

A análise estatística descritiva para o tempo de início (F – TI) e duração da fototerapia (F-D) em ambos os grupos, de acordo com o resultado da TAN-teste encontra-se na Tabela 7. Os resultados do teste U de Mann-Whitney ao comparar os neonatos com resultados passa e falha na TAN, nos grupos G1 e G2, de acordo com as variáveis estudadas encontra-se descrito na mesma Tabela 7.

Tabela 5 - Análise estatística descritiva das características clínicas dos neonatos dos Grupos 1 e 2, de acordo com o resultado da triagem auditiva - teste, quanto ao tipo de parto, presença de incompatibilidade sanguínea materno-fetal do sistema Rh e ABO, teste de Coombs direto e enzima G6PD. Os resultados do teste qui-quadrado de independência e teste exato de Fisher ao comparar os neonatos com resultados passa e falha na triagem auditiva - teste, intragrupos (G1 e G2), de acordo com as variáveis estudadas

Triagem Auditiva Neonatal – teste												
Características Clínicas	**Grupo 1**						**Grupo 2**					
	Passa (n=364)		**Falha (n=9)**		***p***	**Phi**	**Passa (n=175)**		**Falha (n=6)**		***p***	**Phi**
	n	**%**	**n**	**%**			**n**	**%**	**n**	**%**		
Parto No:C	217:147	58,2:39,4	6:3	1,6:0,8	0,745		78:97	43,1:53,6	3:3	1,7:1,7	1,000	
Sexo F:M	183:181	49,0:48,5	3:6	0,8:1,6	0,502		89:86	49,2:47,5	3:3	1,7:1,7	1,000	
I-RH Sim:Não	22:340	5,9:91,1	1:8	5,9:2,1	0,805		175:0	96,7:0	0:6	0:3,3	-	
I-ABO Sim:Não	146:218	39,1:58,4	3:6	0,8:1,6	1,000		175:0	96,7:0	0:6	0:3,3	-	
CD P:Ne	94:270	25,2:72,4	3:5	0,8:1,3	0,012*	0,332	0:175	0:96,7	2:4	1,1:2,2	0,181	
G6PD No:D	360:4	95,5:1,0	0:9	0:2,4	1,000		173:2	95,6:1,1	1:5	0,5:2,8	-	

Fonte: Elaborada pela autora.

***p**≤0,05: estatisticamente significante.

C= cesárea; **CD=** teste de Coombs direto; **D=** deficiente; **F=** feminino; **I-=** incompatibilidade; **M=** masculino; **Ne=** negativo; **No=** normal; **P=** positivo.

Tabela 6 - Análise estatística descritiva dos níveis de bilirrubina total, bilirrubina indireta, pico bilirrubina total e pico bilirrubina indireta em ambos os grupos, de acordo com o resultado da triagem auditiva - teste. Resultado do teste U de Mann-Whitney ao comparar os neonatos com resultados passa e falha na triagem auditiva - teste, nos grupos G1 e G2, de acordo com as variáveis estudadas

Triagem Auditiva Neonatal – teste (mg/dL)																
	Grupo 1 (n=373)								**Grupo 2 (n=181)**							
	Passa (n=364)				**Falha (n=9)**				**Passa (n=175)**				**Falha (n=6)**			
	BT1	**BI1**	**PBT**	**PBI**	**BT1**	**BI1**	**PBT**	**PBI**	**BT1**	**BI1**	**PBT**	**PBI**	**BT1**	**BI1**	**PBT**	**PBI**
Mediana	10,04	9,59	11,99	11,53	8,9	8,63	11,34	10,34	9,62	9,13	12,5	12,08	11,46	11,09	14,05	11,60
P5	6,00	5,42	7,23	6,77	6,16	5,76	8,82	7,09	5,46	5,18	7,81	7,33	7,02	6,4	7,32	6,71
P95	14,91	14,33	17,94	17,30	14,53	10,88	25,89	12,40	15,18	14,85	17,35	16,84	#	#	#	#
Mínimo	2,86	2,48	2,88	2,48	4,66	4,3	8,67	6,32	4,08	3,73	5,31	5,13	7,02	6,40	7,32	3,71
Máximo	35,76	35,52	35,76	35,52	16,97	11,24	34,35	12,74	18,54	17,88	24,96	24,22	17,80	17,53	17,8	17,53
	BT1	**BI1**	**PBT**	**PBI**					**BT1**	**BI1**	**PBT**	**PBI**				
p	0,257	0,157	0,565	0,109					0,834	0,824	0,818	0,800				

Fonte: Elaborada pela autora.

***p**≤0,05: estatisticamente significante.

BI1= bilirrubina indireta – primeiro exame; **BT1=** bilirrubina total – primeiro exame; **PBI=** pico de bilirrubina indireta; **PBT=** pico de bilirrubina total.

G2, valor de P75 - BT1=15,57; BI1 15,02; PBT 15,64; PBI – 15,11.

6.2 DESCRIÇÃO DE CASO

Com o intuito de exemplificar o efeito tóxico de altos níveis de bilirrubina no sistema auditivo, será descrito o caso de uma criança com diagnóstico de Kernicterus, confirmado.

Histórico: sexo masculino, nasceu de parto normal, 39 semanas de IG e 3370g, Apgar 9/10, não apresentou distúrbios hemolíticos ou deficiência de G6PD, e recebeu alta hospitalar junto à genitora. Contudo, devido à icterícia tardia, retornou para a maternidade quatro dias após a alta hospitalar. Foi internado novamente e submetido a exsanguinotransfusão às 119 horas de vida, assim como, ao tratamento com fototerapia durante cinco dias. Quanto aos níveis séricos de bilirrubina, apresentou BT1 de 38,80 mg/dL, BI1 de 38,19 mg/dL, PBT de 39,82 mg/dL e PBI de 38,19 mg/dL.

Triagem auditiva neonatal: realizou o teste com PEATE-a durante a primeira internação, com aproximadamente 24 horas de vida com resultado falha bilateral, confirmado na TAN-reteste aos 18 dias de vida. A criança foi encaminhada para a etapa de avaliação audiológica, e compareceu ao serviço aos 52 dias de vida.

A avaliação realizada indicou timpanometria com sonda de 1.000 Hz com pico positivo demonstrando funcionalidade normal de orelha média e reflexos acústicos ausentes bilateralmente; EOE-t presentes de 1.000 a 4.000 Hz na orelha direita e presentes em 1.400 Hz, 2.800 Hz e 4.000 Hz na orelha esquerda e PEATE clique com registro do microfonismo coclear e ausência de potenciais neurais Na avaliação comportamental, apresentou reflexo cocleopalpebral ausente para o instrumento Agogô e presente para o Tambor, e sem reação para a voz da avaliadora. A conclusão do diagnóstico audiológico foi de presença de funcionalidade de células ciliadas externas e ausência de resposta neural, quadro característico de Espectro da Neuropatia Auditiva. Como conduta, iniciou-se o processo terapêutico fonoaudiológico sem o uso do aparelho de amplificação sonora individual e reavaliações audiológicas periódicas de dois em dois meses para acompanhamento do desenvolvimento da função auditiva e definição do diagnóstico de perda auditiva.

7

Discussão

7 DISCUSSÃO

Desde a década de 90, protocolos e diretrizes para programas de identificação e intervenção precoce da deficiência auditiva têm sido apresentados e discutidos, sempre com o intuito de alcançar índices de qualidade próximas de 100% em todas as etapas na triagem auditiva, no diagnóstico audiológico, na reabilitação auditiva e no acompanhamento de crianças de risco (JCIH, 1994; ERENBERG *et al.*, 1999; JCIH, 2007).

Especificamente para as crianças com indicadores de risco para deficiência auditiva que passaram na TAN, ou ainda que falharam na triagem, mas apresentaram ausência de perda auditiva no processo de avaliação audiológica subsequente, recomenda-se o encaminhamento para uma nova avaliação audiológica com métodos comportamentais até um ano de idade, em serviços especializados, como forma de monitoramento auditivo (BRASIL, 2012). Os critérios de risco considerados para definir a indicação do monitoramento envolvem fatores pré, peri e/ou pós-natais relacionados ao desenvolvimento de alterações auditivas retrococleares, de perdas auditivas progressivas ou de início tardio (LEWIS *et al.*, 2010; JCIH, 2019).

Ainda não há um consenso quanto ao nível da bilirrubina considerado tóxico para o sistema auditivo, contudo, algumas diretrizes incluem a hiperbilirrubinemia, independentemente da realização da exsanguinotransfusão, como indicador de risco, recomendando o protocolo de TAN com PEATE-a e a conduta de monitoramento auditivo (LEWIS *et al.,* 2010; BRASIL, 2012). Concentrações elevadas da bilirrubina, superiores ou próximas a recomendação da exsanguinotransfusão, podem atingir o tecido nervoso e afetar a membrana plasmática e organelas celulares ocasionando a lesão celular neuronal (WATCHKO, 2016), especialmente nas regiões do núcleo coclear ventral, nervo auditivo e os neurônios do gânglio espiral, caracterizando o quadro de ENA (VLASTARAKOS *et al.,* 2008; MOSER; STARR, 2016).

O ENA é uma alteração auditiva que apresenta como fisiopatologia a funcionalidade de células ciliadas externas (CCE) associada a ausência ou resposta neural muito comprometida (KAGA, 2016; MOSER; STARR, 2016). O quadro clínico é variado, mas a característica comum é o impacto expressivo na percepção de fala e linguagem oral (FEI; SHIMING, 2012; YUVARAJ; JAYARAM, 2016).

Desta forma, conhecer com maior clareza o nível realmente tóxico para o sistema auditivo é imprescindível, uma vez que a classificação de risco para neonatos com níveis baixos de bilirrubina significa criar uma demanda para os serviços especializados em audiologia, com impacto significativo na rotina de agendamento.

Dentre os fatores que predispõem a hiperbilirrubinemia, Okhravi *et al.* (2015) descreveram que a maioria dos casos é de causa idiopática (77%), seguida da incompatibilidade sanguínea ABO e RH (16,7%) e deficiência da enzima G6PD (6,3%), como o observado no presente estudo (Tabela 1).

A hemólise por incompatibilidade sanguínea materno-fetal e a deficiência da enzima G6PD estão entre os principais fatores de risco para o agravamento da hiperbilirrubinemia (AAP, 2004; BHUTANI *et al.*, 2013; OKHRAVI *et al.*, 2015). De acordo com a Tabela 1, na análise específica da incompatibilidade sanguínea materno-fetal, não houve diferença estatística em relação ao fator Rh entre G1 e G2, ao contrário do sistema ABO que se mostrou em maior ocorrência em ambos grupos e em proporcionalidade significantemente maior no G1. A confirmação de doença hemolítica pelo teste de Coombs direto manteve esta proporcionalidade, ao detectar a presença de anticorpos na superfície das hemácias e demonstrar o transtorno hemolítico principalmente no G1 (BRASIL, 2014; ENK; ANDRES; ENK, 2017).

No caso de hemólise por incompatibilidade sanguínea materno-fetal, as hemácias do feto/neonato são destruídas por anticorpos maternos, aumentando a produção de BI, sendo mais grave na incompatibilidade do fator Rh, que é responsável pela maioria dos casos de indicação da exsanguinotransfusão. A incompatibilidade do sistema ABO é menos grave, e geralmente tratada com fototerapia, porém, também necessita ser monitorada (BRASIL, 2014; ENK; ANDRES; ENK, 2017).

Com relação à gravidade do quadro de hiperbilirrubinemia, os resultados encontrados são compatíveis com o descrito na literatura visto que, a maioria dos neonatos apresentou incompatibilidade I-ABO, sendo assim, apenas três neonatos (0,54%) foram submetidos à exsanguinotransfusão e os demais ao tratamento com fototerapia (Tabela 1).

Com relação aos métodos de coleta da bilirrubina, neste estudo considerou-se o primeiro exame de bilirrubina total e frações (BTF) realizado, incluindo a primeira medida da bilirrubina total (BT1) e a primeira medida de bilirrubina indireta

(BI1), assim como, o valor máximo atingido denominado pico do valor de bilirrubina total (PBT) e o pico do valor de bilirrubina indireta (PBI) (Tabela 2).

É sabido que, apenas uma pequena fração da bilirrubina circulante no corpo possui a capacidade de adentrar o tecido nervoso central, pois no Ph fisiológico, a bilirrubina indireta encontra-se predominantemente solubilizada pela ligação com a albumina, tornando-a atóxica. Contudo, podem ocorrer situações nas quais a capacidade de ligação com a albumina é excedida; ou pode haver outras substâncias competindo pelos locais de ligação da albumina, ou ainda, haver uma baixa concentração de albumina sérica, o que levarão ao aumento da concentração da bilirrubina livre circulante, que é lipossolúvel e capaz de penetrar a barreira hematoencefálica (SHAPIRO, 2003).

Estudos recentes descreveram que o nível de bilirrubina livre, ou seja, a bilirrubina indireta não ligada à albumina no plasma sanguíneo é um preditor mais confiável para a presença do ENA do que o nível de BT e a razão bilirrubina total (mg/dL) / albumina sérica (g/dL) (bilirrubina/albumina - B/A) (AMIN *et al.*, 2017; XU *et al.*, 2019).

Embora as pesquisas apontem a utilidade da medida de bilirrubina livre no gerenciamento do tratamento dos neonatos com hiperbilirrubinemia (AMIN *et al.*, 2017; XU *et al.*, 2019), incluindo os prematuros, não há a disponibilidade de um método laboratorial amplamente disponível para seu uso clínico (AMIN; LAMOLA, 2011), e, portanto, sua testagem ainda não está amplamente disponível na rotina hospitalar, como no caso do hospital maternidade no qual este estudo foi realizado.

Outra proposta existente, é a de utilizar a razão bilirrubina/albumina - B/A para predizer os níveis de bilirrubina livre, ou seja, uma medida estimada da bilirrubina livre. Neste estudo, um número ínfimo de RN (2,34%) possuía em seu prontuário o registro da medida da albumina sérica, o que inviabilizou a análise deste dado.

Entretanto, estudos demonstraram que a razão bilirrubina/albumina (B/A) analisada de forma isolada não apresentou maior sensibilidade que a BT, comumente utilizada para predizer a neurotoxicidade bilirrubínica (SALUJA *et al.*, 2010; ISKANDER *et al.*, 2014; AMIN *et al.*, 2017).

Neste estudo, foram incluídos todos os neonatos identificados com icterícia clínica no período analisado, independente do nível de bilirrubina, entretanto, foram

excluídos àqueles com fatores de risco para deficiência auditiva associados, com exceção do Apgar, baixo peso e internação na UTI.

De acordo com AAP (2004), os RN do G1 são classificados de baixo risco (≥ 38 semanas e bem) e do G2 de médio risco (prematuros entre 35-37 semanas sem fatores de risco e bem), como apresentado nas Figuras 2 e 3. Ao considerar o tempo de vida no momento da medida BT1, em torno de 38:28 horas e 46 horas, assim como, as medianas dos níveis de BT1 de 10,15 mg/dL e 9,66 mg/dL com P95 – 15,49 mg/dL e 15,23 mg/dL, para os grupos G1 e G2, respectivamente (Tabela 2), observa-se que os valores estão pouco acima do considerado limite para iniciar o tratamento com fototerapia, e abaixo para a indicação de exsanguinotransfusão.

Outro aspecto importante referente à casuística diz relação à prematuridade. Ao nascimento, os RN iniciam imediatamente o processo de depuração e excreção da bilirrubina, que até então era realizado pelo fígado materno (WOLKOFF, 2017), e por este motivo, é comum observar o aumento nos níveis de bilirrubina nos primeiros dias de vida, o que caracteriza a icterícia fisiológica. Os RN prematuros podem apresentar uma maior imaturidade hepática e, portanto, uma produção relativamente maior da bilirrubina e menor capacidade de sua excreção (OLDS; OGHALAI, 2016).

Na análise das medidas de bilirrubina foi obtido diferença estatística para a mediana de BT1 (p=0,000) e BI1 (0,000), com maiores valores no grupo G1 quando comparado ao G2, ao contrário do esperado, visto que o G2 é formado por neonatos prematuros (Tabela 2). Provavelmente, este fato justifica-se pelos critérios de seleção da casuística, porque ao serem excluídos os neonatos que apresentavam indicadores de risco associados, como o uso de medicação ototóxica e ventilação mecânica, condutas observadas nos casos mais graves, acabou-se por criar um grupo de prematuros com baixo nível de bilirrubina.

Em contraponto, a fototerapia como tratamento teve maior indicação para o G2, o que neste caso, poderia parecer contraditório. Este achado é compreensível ao supor que o profissional ao identificar na avaliação clínica o provável quadro de hiperbilirrubinemia, já assume a fototerapia como conduta profilática devido ao histórico de prematuridade, mesmo antes de obter o nível exato de bilirrubina pelo teste laboratorial, com o intuito de evitar o agravamento do quadro. Outro ponto

relevante é que o início e a duração da fototerapia foram maiores no grupo G2 (Tabela 3), provavelmente porque os neonatos prematuros podem precisar de maior atenção, com suporte respiratório e monitoramento dos sinais vitais nos primeiros dias de vida, adiando a possibilidade da coleta de exames.

Ao considerar a idade (dias de vida) na TAN-teste verificou-se que praticamente a maioria dos RN, em ambos os grupos, realizou o procedimento próximo do limite preconizado pelas Diretrizes do Ministério da Saúde (2012), que é de até 30 dias após o nascimento (P75= 28 dias e 31 dias no G1 e G2, respectivamente). Provavelmente, a indicação da fototerapia em ambos os grupos, aumentou o tempo de internação e consequentemente, do momento de realização da TAN-teste.

Na MSI é seguido o protocolo de TAN indicado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2012), em que todos os RN com hiperbilirrubinemia, independentemente do grau de icterícia, do nível de bilirrubina ou do tipo de tratamento realizado, deve ser triado com o PEATE-a devido a maior probabilidade de apresentar o ENA.

Quanto aos resultados de falha na TAN-teste, foram observadas taxas muito baixas de neonatos encaminhados para reteste, sendo de 2,4% no G1 e de 3,3% no G2, assim como, de neonatos encaminhados para avaliação audiológica após a falha na TAN-reteste, com taxa de 0,5% em ambos os grupos (Figura 6 e Tabela 4). É possível verificar que, não houve diferença nos resultados da TAN, ou seja, a taxa de encaminhamento para diagnóstico audiológico foi a mesma em ambos os grupos, sendo assim, o fator determinante para os resultados está sendo outro, que não a prematuridade em si.

Observa-se ainda, que dentre os neonatos que realizaram o reteste, a maioria obteve resultado passa, em ambos os grupos. Iskander *et al.* (2014) apontaram que crianças com níveis de pico de BT até 22,9 mg/dL podem apresentar alterações auditivas decorrentes da hiperbilirrubinemia de forma transitória, pois após o tratamento da icterícia e consequente redução dos níveis de bilirrubina, obtiveram resultado normal no PEATE-a. Dessa forma, é possível supor que no presente estudo tenham ocorrido casos de alterações auditivas transitórias observadas pelo não confirmação do resultado falha da TAN-teste na maioria dos RN submetidos a TAN-reteste, como descrito anteriormente (Tabela 4). Este achado reforça a recomendação da TAN ser realizada em duas etapas (teste-reteste) sob responsabilidade do hospital

maternidade, e com o mesmo procedimento PEATE-a. Ao contrário, com apenas uma etapa, a taxa de falso-positivo seria maior, com encaminhamentos para o serviço de audiologia de crianças normais, o que impacta o custo-efetividade do programa de triagem auditiva.

A análise da correlação entre as características clínicas dos neonatos e resultados de passa e falha na TAN (Tabela 5), não revelou diferença significante quanto ao tipo de parto (p=0,745), sexo (p=0,502), presença de incompatibilidade sanguínea Rh (p=0,805) e ABO (p=1,000), deficiência da enzima G6PD (p=1,000) e realização de tratamento com fototerapia (p=0,185) no G1. Ainda nesse grupo, a diferença significante quanto ao teste de Coombs direto (p=0,012*), em que 0,8% dos neonatos que falharam tiveram o teste positivo e 1,3% o resultado negativo demonstrou que a incompatibilidade sanguínea materno-fetal não teve uma relação estreita com o resultado da TAN-teste. Desta forma, a hiperbilirrubinemia devido incompatibilidade de ABO não se mostrou prejudicial para o resultado da triagem, o que é compreensível ao considerar que se trata dos casos menos severos de doença hemolítica (BRASIL, 2014; ENK; ANDRES; ENK, 2017).

Adicionalmente, os níveis de bilirrubina considerados neste estudo, BT1, BI1, PBT, PBI, não diferiram entre os RN com resultado passa e falha na TAN-teste em ambos os grupos. Assim, este dado trás indício de que os níveis de bilirrubina encontrados (Tabela 6) não estão relacionados diretamente com o resultado da TAN-teste.

Os resultados encontrados sugerem que a bilirrubina em níveis baixos, mesmo em neonatos prematuros tardios, não demonstrou ter efeito tóxico permanente no sistema auditivo. Este achado está condizente com o descrito por (SHEYKHOLESLAMI; KAGA, 2000; ISKANDER *et al.*, 2014; OLUSANYA, 2015; AMIN *et al.*, 2016, 2017). Destaca-se que Amin *et al.* (2001) encontraram alterações no PEATE em nível médio de BT de 10,2 mg/dL, porém em neonatos prematuros com menor idade gestacional, entre 28 a 32 semanas.

Nesse contexto, os achados do presente estudo vão ao encontro da recomendação internacional (JCIH, 2019) em indicar o protocolo de risco da TAN, com PEATE-a e encaminhamento para monitoramento auditivo, apenas para aqueles neonatos com hiperbilirrubinemia submetidos a exsanguinotransfusão.

De maneira geral, do total de neonatos submetidos a TAN, 1,4% foram encaminhados para avaliação audiológica, porém de oito crianças encaminhadas apenas três compareceram ao serviço para o processo de diagnóstico audiológico. A princípio, não ter a confirmação da existência ou não da alteração auditiva, pode ser apontado como uma fragilidade do presente estudo. Contudo, não invalida a conclusão, pois 98,6% dos neonatos a termos e prematuros tardios com hiperbilirrubinemia tiveram a confirmação de funcionalidade neural, o que descartou o quadro de ENA. Importante ressaltar que os três neonatos que realizaram exsanguinotransfusão também tiveram a confirmação de ausência de alteração auditiva como descrito a seguir:

- dois neonatos do G1: um obteve resultado passa e um falha na TAN-teste, entretanto, devido transferência para outro hospital foi encaminhado diretamente para diagnóstico audiológico no serviço, sendo definido ausência de perda auditiva;
- um neonato do G2: obteve resultado passa na TAN-teste.

Importante destacar que, as recomendações nacionais e internacionais preveem o acompanhamento mensal do desenvolvimento da audição e da linguagem na atenção primária durante o primeiro ano de vida da criança, de forma que na presença de atraso no desenvolvimento, essas crianças serão encaminhadas para diagnóstico audiológico em serviço especializado (LEWIS *et al.*, 2010; BRASIL, 2012; JCIH, 2019).

Com intuito de exemplificar a relação de altos níveis de bilirrubina e o ENA, o caso apresentado mostra um recém-nascido com diagnóstico confirmado de Kernicterus que apresentou quadro audiológico compatível com o ENA, o que demonstra a estreita relação dos altos níveis de bilirrubina e essa alteração auditiva.

8

Conclusão

8 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos demonstraram que níveis de bilirrubina no período neonatal abaixo dos valores recomendados para a indicação da exsanguinotransfusão não estão diretamente relacionados ao resultado falha na TAN, em neonatos a termo e prematuros tardios independentemente da presença de Apgar alterado, baixo peso e/ou internação na UTI.

Nesse sentido, de acordo com achados, recomenda-se a classificação como critério de risco apenas a hiperbilirrubinemia com exsanguinotransfusão.

Adicionalmente, a TAN com PEATE-a em duas etapas na maternidade reduz o número de encaminhamentos para diagnóstico, visto a possibilidade de ocorrer, mesmo que em pequena proporção, a alteração auditiva transitória.

Referências

REFERÊNCIAS

AAP – American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. **Pediatrics**, v. 114, n. 1, p. 297-316, 2004.

AKINPELU, O. V; WAISSBLUTH, S.; DANIEL, S. J. Auditory risk of hyperbilirubinemia in term newborns: a systematic review. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 77, n. 6, p. 898-905, 2013.

ALKÉN, J. *et al.* Rates of extreme neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus in children and adherence to national guidelines for screening, diagnosis, and treatment in Sweden. **JAMA Network Open**, v. 2, n. 3, p. e190858-e190858, 2019.

ALVARENGA, K. F. *et al*. Speech perception and cortical auditory evoked potentials in cochlear implant users with auditory neuropathy spectrum disorders. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 76, n. 9, p. 1332-1338, 2012.

AMIN, S. B.; LAMOLA, A. A. Newborn jaundice technologies: unbound bilirubin and bilirubin binding capacity in neonates. **Seminars in perinatology**. v. 35, n. 3, p. 134-140, 2011.

AMIN, S. B. *et al.* Bilirubin and serial auditory brainstem responses in premature infants. **Pediatrics**, v. 107, n. 4, p. 664-670, 2001.

AMIN, S. B. *et al.* Unbound bilirubin and auditory neuropathy spectrum disorder in late preterm and term infants with severe jaundice. **The Journal of Pediatrics**, v. 173, p. 84-89, 2016.

AMIN, S. B. *et al*. Chronic auditory toxicity in late preterm and term infants with significant hyperbilirubinemia. **Pediatrics**, v. 140, n. 4, 2017.

BERLIN, C. I. *et al.* Multi-site diagnosis and management of 260 patients with Auditory Neuropathy/Dys-synchrony (Auditory Neuropathy Spectrum Disorder*). **International Journal of Audiology**, v. 49, n. 1, p. 30-43, 2010.

BHUTANI, V. K.; JOHNSON-HAMERMAN, L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 20, n. 1, p. 6-13, Feb. 2015.

BHUTANI, V. K. *et al.* Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. **Pediatric Research**, v. 74, n. S1, p. 86-100, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.073, de 28 de setembro de 2004. **Institui a Política Nacional de Atenção à Saúde Auditiva**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

BRASIL. Lei nº 12.303, de 02 de agosto de 2010. Dispõe sobre a obrigatoriedade de realização do exame denominado Emissões Otoacústicas Evocadas. **Diário Oficial da União,** seção 1, Brasília, DF, 2010, p. 1. Acesso em: 19 ago. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas e Departamento de Atenção Especializada. **Diretrizes de Atenção da Triagem Auditiva Neonatal**. – Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde**. – 2. ed. atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

CAN, E. *et al.* Auditory neuropathy in late preterm infants treated with phototherapy for hyperbilirubinemia. **International Journal of Audiology**, v. 54, n. 2, p. 89-95, 2015.

CARDON, G.; SHARMA, A. Central auditory maturation and behavioral outcome in children with auditory neuropathy spectrum disorder who use cochlear implants. **International Journal of Audiology**, v. 52, n. 9, p. 577-586, 2013.

EBBESEN, F. *et al*. Extreme hyperbilirubinaemia in term and near-term infants in Denmark. **Acta Paediatrica**, v. 94, n. 1, p. 59-64, 2005.

ENK, I.; ANDRES, L.; ENK, F. L. Icterícia neonatal. *In*: BURNS, D. A. R. *et al.* (org.). **Tratado de Pediatria**. 4. ed. Barueri: Manole, 2017. cap. 8, p. 1262-1267.

ERENBERG, A. *et al.* Newborn and infant hearing loss: detection and intervention. American Academy of Pediatrics. Task Force on Newborn and Infant Hearing, 1998-1999. **Pediatrics**, v. 103, n. 2, p. 527-530, 1999.

ESMAEILNIA, T. *et al*. Early phototherapy at lower total serum bilirubin can decrease auditory neuropathy disorder. **Iranian Journal of Pediatrics**, v. 29, n. 2, 2019.

FEI, J.; SHIMING, Y. Diagnosis and treatment of auditory neuropathy and related research. **Journal of Otology**, v. 7, n. 2, p. 86-91, 2012.

GALLACI, C. B.; RODRIGUES, F. P. M.; CARVALHO, S. B. B. de. Icterícia Neonatal. *In*: MAGALHÃES, M. *et al.* (ed.). **Guia de Bolso de Neonatologia**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2016. cap. 34, p. 179-185.

GREGORY, M. L. P.; MARTIN, C. R.; CLOHERTY, J. P. Hiperbilirrubinemia Neonatal. *In*: CLOHERTY, J. P. *et al.* (ed.). **Manual de Neonatologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. cap. 26.

ISKANDER, I. *et al*. Serum bilirubin and bilirubin/albumin ratio as predictors of bilirubin encephalopathy. **Pediatrics**, v. 134, n. 5, p. e1330, 2014.

JCIH – Joint Committee on Infant Hearing. **Position statement 1982**. 1982. Disponível em: http://www.jcih.org/JCIH1982.pdf. Acesso em: 19 ago. 2020.

JCIH – Joint Committee on Infant Hearing. **1994 Position statement**. 1994. Disponível em: http://www.jcih.org/JCIH1994.pdf. Acesso em: 19 ago. 2020.

JCIH - Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. **Pediatrics**, v. 120, n. 4, p. 898-921, 2007.

JCIH – Joint Committee on Infant Hearing. Year 2019 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. **Journal of Early Hearing Detection and Intervention**, v. 4, n. 2, p. 1-44, 2019.

JOHN, S.; PRATT, D. S. Icterícia. *In*: KASPER, D. L. *et al.* (org.). **Medicina Interna de Harrison**. Tradução: Ademar Valadares Fonseca *et al.* 19. ed. Porto Alegre: Amgh, 2017. cap. 58.

JOHNSON, L.; BHUTANI, V. K. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. **Seminars in Perinatology**, WB Saunders, p. 101-113, 2011.

JOHNSTON, W. H. *et al.* Erythroblastosis fetalis and hyperbilirubinemia: a five-year follow-up with neurological, psychological, and audiological evaluation. **Pediatrics**, v. 39, n.1, p. 88-92, 1967.

KAGA, K. Auditory nerve disease and auditory neuropathy spectrum disorders. **Auris Nasus Larynx**, v. 43, n. 1, p. 10-20, 2016.

KARABULUT, B. *et al.* Effect of hyperbilirubinemia on medial olivocochlear system in newborns. **The Journal of International Advanced Otology**, v. 15, n. 2, p. 272, 2019.

KUZNIEWICZ, M. W. *et al*. Incidence, etiology, and outcomes of hazardous hyperbilirubinemia in newborns. **Pediatrics**, v. 134, n. 3, p. 504-509, 2014.

LEWIS, D. R. *et al.* Comitê multiprofissional em saúde auditiva - COMUSA. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 76, n. 1, p. 121-128, 2010.

MAISELS, M. J. *et al.* Hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥ 35 weeks' gestation: an update with clarifications. **Pediatrics**, v. 124, n. 4, p. 1193-1198, 2009.

MANNING, D. *et al.* Prospective surveillance study of severe hyperbilirubinaemia in the newborn in the UK and Ireland. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, v. 92, n. 5, p. F342-F346, 2007.

MOSER, T.; STARR, A. Auditory neuropathy—neural and synaptic mechanisms. **Nature Reviews Neurology**, v. 12, n. 3, p. 135, 2016.

MUSACCHIA, G. *et al.* Frequency-following response among neonates with progressive moderate hyperbilirubinemia. **Journal of Perinatology**, v. 40, n. 2, p. 203-211, 2020.

NÚÑEZ-BATALLA, F. *et al.* Incidence of hypoacusia secondary to hyperbilirubinaemia in a universal neonatal auditory screening programme based on otoacoustic emissions and evoked auditory potentials. **Acta Otorrinolaringologica (English Edition)**, v. 59, n. 3, p. 108-113, 2008.

ÖĞÜN, B. *et al.* Long-term outcome of neonatal hyperbilirubinaemia: subjective and objective audiological measures. **Clinical Otolaryngology & Allied Sciences**, v. 28, n. 6, p. 507-513, 2003.

OKHRAVI, T. *et al.* Evaluation of auditory brain stems evoked response in newborns with pathologic hyperbilirubinemia in Mashhad, Iran. **Iranian Red Crescent Medical Journal**, v. 17, n. 2, 2015.

OLDS, C.; OGHALAI, J. S. Audiologic impairment associated with bilirubin-induced neurologic damage. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**. v. 20, n. 1, p. 42-46, 2015.

OLDS, C.; OGHALAI, J.S. Bilirubin-induced audiologic injury in preterm infants. **Clinics in perinatology**, v. 43, n. 2, p. 313-323, 2016.

OLUSANYA, B. O. Societal impact of bilirubin-induced hearing impairment in resource-limited nations. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, p. 58-63, 2015.

PERLMAN, J. M.; VOLPE, J. J. Bilirubin. *In*: VOLPE, J. J. (ed.). **Volpe's neurology of the newborn e-book**. 6. ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2018. Cap. 26. p. 730-762. DOI 10.1016/B978-0-323-42876-7.00041-7. Acesso em: 19 ago. 2020.

SALUJA, S*. et al.* Auditory neuropathy spectrum disorder in late preterm and term infants with severe jaundice. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 74, n. 11, p. 1292-1297, 2010.

SGRO, M. *et al.* Incidence of chronic bilirubin encephalopathy in Canada, 2007–2008. **Pediatrics**, v. 130, n. 4, p. e886-e890, 2012.

SHAPIRO, S. M. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. **Pediatric Neurology**, v. 29, n. 5, p. 410-421, 2003.

SHAPIRO, S. M. Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND). **Journal of perinatology**, v. 25, n. 1, p. 54-59, 2005.

SHARMA, A.; CAMPBELL, J. A sensitive period for cochlear implantation in deaf children. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 24, n. 1, p. 151-153, 2011.

SHARMA, A.; NASH, A. A.; DORMAN, M. Cortical development, plasticity and re-organization in children with cochlear implants. **Journal of Communication Disorders**, v. 42, n. 4, p. 272-279, 2009.

SHEYKHOLESLAMI, K.; KAGA, K. Otoacoustic emissions and auditory brainstem responses after neonatal hyperbilirubinemia. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 52, n. 1, p. 65-73, 2000.

STARR, A. *et al*. Auditory neuropathy. **Brain**, v. 119, n. 3, p. 741-753, 1996.

VLASTARAKOS, P. V. *et al.* Auditory neuropathy: endocochlear lesion or temporal processing impairment? Implications for diagnosis and management. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 72, n. 8, p. 1135-1150, 2008.

WATCHKO, J. F. Bilirubin-induced neurotoxicity in the preterm neonate. **Clinics in Perinatology**, v. 43, n. 2, p. 297-311, 2016.

WATCHKO, J. F.; TIRIBELLI, C. Bilirubin-induced neurologic damage—mechanisms and management approaches. **New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 21, p. 2021-2030, 2013.

WICKREMASINGHE, A. C. *et al.* Risk of sensorineural hearing loss and bilirubin exchange transfusion thresholds. **Pediatrics**, v. 136, n. 3, p. 505-512, 2015.

WOLKOFF, A. W. Hiperbilirrubinemias. *In*: KASPER, D. L. *et al.* (orgs.). **Medicina Interna de Harrison**. Tradução: Ademar Valadares Fonseca *et al.* 19. ed. Porto Alegre: Amgh, 2017. cap. 359.

WONG, V.; CHEN, W.; WONG, K. Short-and long-term outcome of severe neonatal nonhemolytic hyperbilirubinemia. **Journal of Child Neurology**, v. 21, n. 4, p. 309-315, 2006.

XU, J. *et al.* Relationship research between auditory neuropathy spectrum disorder and exchange transfusion in neonates with severe hyperbilirubinemia. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 123, p. 146-150, 2019.

YUAN, X. *et al*. Early amplitude-integrated electroencephalography predicts long-term outcomes in term and near-term newborns with severe hyperbilirubinemia. **Pediatric Neurology**, v. 98, p. 68-73, 2019.

YUVARAJ, P.; JAYARAM, M. Audiological profile of adult persons with auditory neuropathy spectrum disorders. **Journal of Audiology & Otology**, v. 20, n. 3, p. 158, 2016.

Apêndices

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Este é um convite para o seu filho (a) participar voluntariamente da pesquisa **"Nível de bilirrubina em neonatos como indicador de risco para deficiência auditiva"** realizada pela fonoaudióloga aluna do curso de mestrado Anna Paula Dionizio da Silva Campelo, CRFª2-11618-8 sob orientação da Profa. Dra. Kátia de Freitas Alvarenga da Faculdade de Odontologia de Bauru.

Caso decida aceitar o convite, serão utilizados os dados clínicos referentes aos resultados dos exames audiológicos já realizados pelo seu filho (a) contidos no prontuário da Clínica de Fonoaudiologia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOB/USP), para fins científicos especificamente relacionados à pesquisa de mestrado citada. Para a pesquisa, apenas serão utilizados dados já registrados no prontuário, não sendo necessário agendar novo atendimentos para este fim, de forma que você não terá despesas adicionais com a participação de seu filho (a) no estudo.

A bilirrubina é uma substância presente no nosso organismo, e quando apresenta níveis elevados no sangue pode tornar a pele dos recém-nascidos amarelada (icterícia neonatal), que é um dos sintomas da hiperbilirrubinemia. Quando não tratada, a hiperbilirrubinemia pode causar alguns prejuízos ao bebê, inclusive alterações auditivas.

Dessa forma, os objetivos do nosso trabalho são (1) Correlacionar o nível de bilirrubina em recém-nascidos com o resultado do exame de Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico Automático (PEATE-A), a fim de determinar o critério para a realização do protocolo de risco do teste da orelhinha nos bebês com hiperbilirrubinemia e (2) Correlacionar o nível de bilirrubina apresentado por recém-nascidos com hiperbilirrubinemia, que apresentaram alteração no PEATE-A durante o teste da orelhinha, com o resultado da avaliação de diagnóstico.

A realização desta pesquisa é importante pois permitirá a correta identificação da hiperbilirrubinemia como indicador de risco na Triagem Auditiva Neonatal Universal (Teste da Orelhinha), favorecendo a escolha adequada do protocolo de avaliação na maternidade e consequentemente melhora dos parâmetros do programa. A pesquisa apresenta o risco da exposição de informações pessoais. Para evitar tal situação, será atribuído um número de identificação para cada participante, e não serão utilizados os nomes ou dados pessoais que permitam a sua identificação nas planilhas de coleta dos dados, sendo garantido o sigilo de todas as informações.

Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru-SP – CEP 17012-901 – C.P. 73
e-mail: dep-fono@fob.usp.br - Fone (0xx14) 3235-8232 / 3235-8332 - Fax (0xx14) 3235-8390
http://www.fob.usp.br

Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru

A participação do seu filho (a) é **voluntária** e a recusa em autorizar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido(a) pela equipe multiprofissional e pesquisadores. Os pesquisadores irão tratar a identidade do seu filho (a) com padrões profissionais de sigilo e confidencialidade. O nome do seu filho (a) ou o material que indique sua participação não será divulgado, e ele (a) não será identificado(a) em nenhuma publicação. Caso ocorra uma eventual interrupção, ou mesmo após o encerramento da pesquisa, todos os participantes continuarão sendo atendidos e acompanhados na Clínica de Fonoaudiologia da FOB/USP.

Em caso de danos decorrentes da pesquisa realizada, seu filho (a) tem o direito à assistência integral e gratuita, pelo tempo que for necessário, além do direito de indenização.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma via será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida ao(a) Sr.(a).

Para esclarecimentos de possíveis dúvidas a respeito da participação de seu filho (a) no estudo, o (a) senhor(a) poderá entrar em contato com a Profa. Dra. Kátia de Freitas Alvarenga no Departamento de Fonoaudiologia da Faculdade de Odontologia de Bauru – FOB/USP, pelo telefone (14) 3235-8232 ou no e-mail e-mail katialv@fob.usp.br, ou com a pesquisadora Anna Paula Dionizio da Silva Campelo pelo telefone (14) 98801-7447 ou e-mail: campeloap@usp.br.

Para denúncias e/ou reclamações sobre esta pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa no endereço: Faculdade de Odontologia de Bauru-USP - Prédio da Pós-Graduação (bloco E - pavimento superior), de segunda à sexta-feira (em dias úteis), no horário das **14hs às 17h30**. Alameda Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75. Vila Universitária – Bauru – SP – CEP 17012-901; Telefone/FAX(14)3235-8356; e-mail: cep@fob.usp.br.

Rubrica do Pesquisador _____
Rubrica do Responsável _____

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr. (a) _____, portador da cédula de identidade _____, após leitura minuciosa das informações constantes neste TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, devidamente explicada pelos profissionais em seus mínimos detalhes, ciente dos objetivos e metodologia da pesquisa, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, DECLARA e FIRMA seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO concordando com a participação de seu filho (a) na pesquisa proposta. Fica claro que o responsável legal pelo participante da pesquisa, pode a qualquer momento retirar seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO a fim de que seu filho (a) deixe de participar desta pesquisa e está ciente de que todas as informações prestadas tornar-se-ão confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (Cap. IV, Art. 23. do Código de Ética da Fonoaudiologia (Res. CFFa nº 490/2016).

Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru

Por fim, como pesquisador(a) responsável pela pesquisa DECLARO o cumprimento do disposto na Resolução CNS nº 466 de 2012, contidos nos itens IV.3 e IV.4, este último se pertinente, item IV.5.a e na íntegra com a resolução CNS nº 466 de dezembro de 2012. Declaro ainda que os dados utilizados nesta pesquisa serão exclusivos para a finalidade prevista nesse documento, não sendo repassados em parte ou na íntegra a pessoas não envolvidas na equipe de pesquisa.

Por estarmos de acordo com o presente termo o firmamos em duas vias igualmente válidas (uma via para o responsável legal do participante da pesquisa e outra para o pesquisador) que serão rubricadas em todas as suas páginas e assinadas ao seu término, conforme o disposto pela Resolução CNS nº 466 de 2012, itens IV.3.f e IV.5.d.

Bauru, SP, _____ de _____ de _____.

Rubrica do Pesquisador _____
Rubrica do Responsável _____

_____
Responsável legal pelo participante da pesquisa

_____
Profa. Dra. Kátia de Freitas Alvarenga
Pesquisador Responsável

Rubrica do Pesquisador _____
Rubrica do Responsável _____

Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru-SP – CEP 17012-901 – C.P. 73
e-mail: dep-fono@fob.usp.br - Fone (0xx14) 3235-8232 / 3235-8332 - Fax (0xx14) 3235-8390
http://www.fob.usp.br

APÊNDICE B – Indicadores de risco para deficiência auditiva

Preocupação dos pais com o desenvolvimento da criança, da audição, fala ou linguagem.
Antecedente familiar de surdez permanente, com início desde a infância, sendo assim considerado como risco de hereditariedade. Os casos de consanguinidade devem ser incluídos neste item.
Permanência na UTI por mais de cinco dias, ou a ocorrência de qualquer uma das seguintes condições, independentemente do tempo de permanência na UTI: ventilação extracorpórea; ventilação assistida; exposição a drogas ototóxicas como antibióticos aminoglicosídeos e/ou diuréticos de alça; hiperbilirrubinemia; anóxia perinatal grave; Apgar Neonatal de 0 a 4 no primeiro minuto, ou 0 a 6 no quinto minuto; peso ao nascer inferior a 1.500 gramas.
Infecções congênitas (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes, sífilis, HIV).
Anomalias craniofaciais envolvendo orelha e osso temporal.
Síndromes genéticas que usualmente expressam deficiência auditiva (como Waardenburg, Alport, Pendred, entre outras).
Distúrbios neurodegenerativos (ataxia de Friedreich, síndrome de Charcot-Marie-Tooth).
Infecções bacterianas ou virais pós-natais como citomegalovírus, herpes, sarampo, varicela e meningite.
Traumatismo craniano.
Quimioterapia.

Fonte: Adaptado de Brasil (2012).

Anexos

ANEXO A – Parecer de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Bauru

USP - FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU DA USP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Nível de bilirrubina em neonatos como indicador de risco para deficiência auditiva

Pesquisador: Kátia de Freitas Alvarenga
Área Temática:
Versão: 2
CAAE: 14971219.0.0000.5417
Instituição Proponente: Universidade de Sao Paulo
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.572.007

Apresentação do Projeto:
Idem parecer 3.397.772

Objetivo da Pesquisa:
Idem parecer 3.397.772

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
Idem parecer 3.397.772

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
Idem parecer 3.397.772

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
Idem parecer 3.397.772

Recomendações:
Sugiro aprovação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:
Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:
Esse projeto foi considerado APROVADO na reunião ordinária do CEP de 11/09/2019, com base nas normas éticas da Resolução CNS 466/12. Ao término da pesquisa o CEP-FOB/USP exige a

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** cep@fob.usp.br

USP - FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU DA USP

Continuação do Parecer: 3.572.007

apresentação de relatório final. Os relatórios parciais deverão estar de acordo com o cronograma e/ou parecer emitido pelo CEP. Alterações na metodologia, título, inclusão ou exclusão de autores, cronograma e quaisquer outras mudanças que sejam significativas deverão ser previamente comunicadas a este CEP sob risco de não aprovação do relatório final. Quando da apresentação deste, deverão ser incluídos todos os TCLEs e/ou termos de doação assinados e rubricados, se pertinentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1354425.pdf	22/08/2019 14:55:57		Aceito
Outros	Oficio_pendencia_final.pdf	22/08/2019 14:54:30	Anna Paula Dionizio da Silva Campelo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Anna_final.pdf	22/08/2019 14:53:26	Anna Paula Dionizio da Silva Campelo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	solicitacao_dispensa_tcle_final.pdf	22/08/2019 14:51:18	Anna Paula Dionizio da Silva Campelo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa_CEP_2019_final.pdf	22/08/2019 14:49:44	Anna Paula Dionizio da Silva Campelo	Aceito
Outros	Termo_autorizacao_uso_dados_CLIFONO.pdf	23/05/2019 23:17:35	Anna Paula Dionizio da Silva Campelo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa_CEP_2019.pdf	23/05/2019 16:12:53	Anna Paula Dionizio da Silva Campelo	Aceito
Outros	Termo_Aquiescencia_CLIFONOFOBUSP.pdf	23/05/2019 16:08:14	Anna Paula Dionizio da Silva Campelo	Aceito
Outros	Carta_encaminhamento_CEP.pdf	23/05/2019 16:06:49	Anna Paula Dionizio da Silva Campelo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_comp_pesq_result.pdf	23/05/2019 15:44:32	Anna Paula Dionizio da Silva Campelo	Aceito
Outros	Questionario_tecnico_pesq_resp.pdf	23/05/2019 15:40:02	Anna Paula Dionizio da Silva	Aceito

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** cep@fob.usp.br

USP - FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU DA USP

Continuação do Parecer: 3.572.007

Outros	Questionario_tecnico_pesq_resp.pdf	23/05/2019 15:40:02	Campelo	Aceito
Outros	Termo_Aquiescencia_FAMESPMSI.pdf	23/05/2019 15:34:42	Anna Paula Dionizio da Silva Campelo	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	23/05/2019 15:22:47	Anna Paula Dionizio da Silva Campelo	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

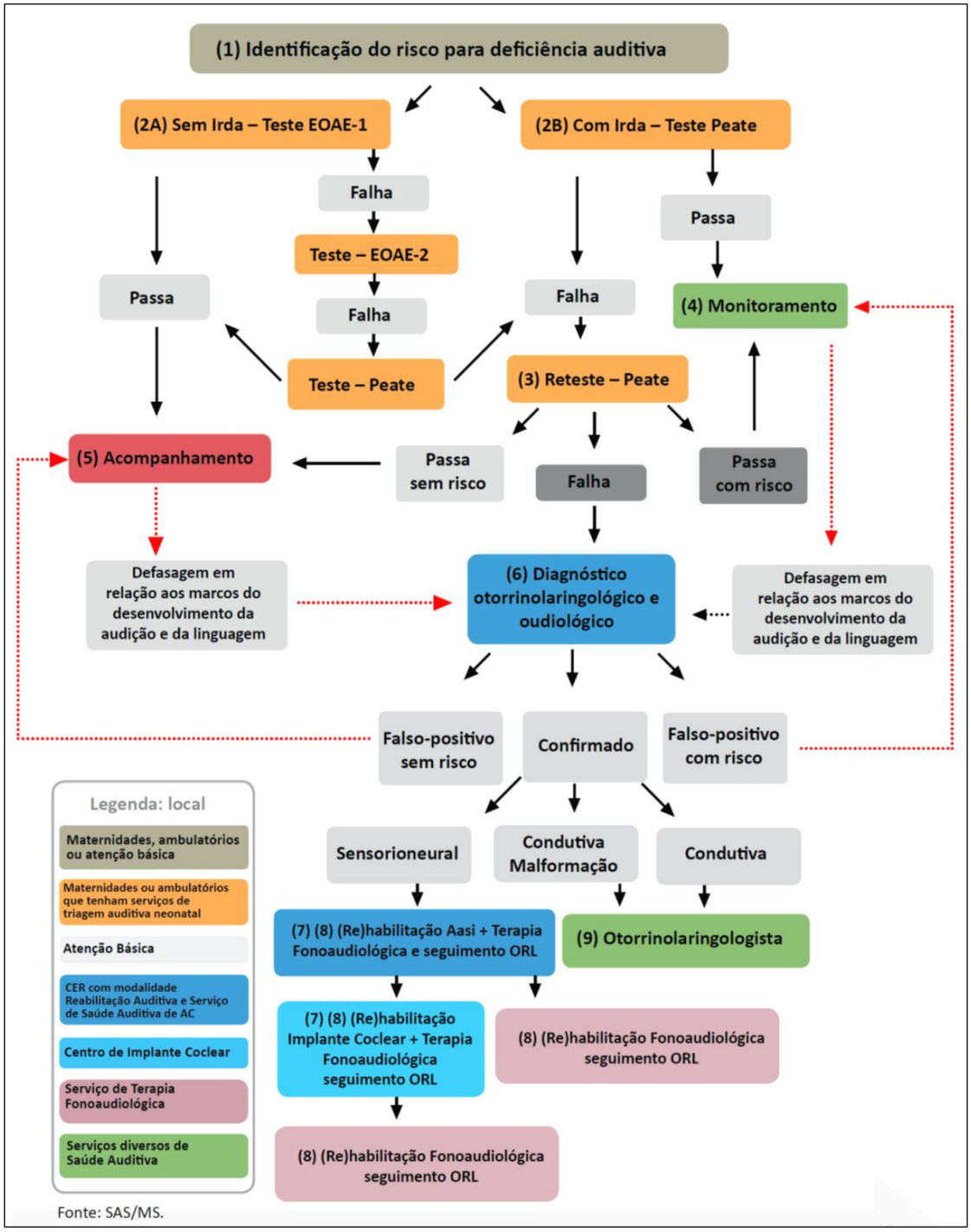
Necessita Apreciação da CONEP:
Não

BAURU, 12 de Setembro de 2019

Assinado por:
Ana Lúcia Pompéia Fraga de Almeida
(Coordenador(a))

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** cep@fob.usp.br

ANEXO B – Fluxograma da triagem auditiva neonatal universal



Fonte: BRASIL, 2012.