



ARTIGO ORIGINAL

Validation of transcutaneous bilirubin nomogram for identifying neonatal hyperbilirubinemia in healthy Chinese term and late-preterm infants: a multicenter study[☆]

Zhangbin Yu^a, Shuping Han^a, Jinxia Wu^b, Mingxia Li^c, Huaiyan Wang^d, Jimei Wang^e, Jiebo Liu^f, Xinnian Pan^g, Jie Yang^h e Chao Chen^{i,*}

^a Departamento de Pediatria, Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital of Nanjin Medical University, Nanjing, China

^b Departamento de Neonatologia, Inner Mongolia Maternal and Child Health Care Hospital, Huhehot, China

^c Departamento de Neonatologia, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, China

^d Departamento de Neonatologia, Changzhou Maternal and Child Health Care Hospital, Changzhou, China

^e Departamento de Neonatologia, Gynecology and Obstetrics Hospital, Fudan University, Xangai, China

^f Departamento de Pediatria, The Fifth People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen, China

^g Departamento de Neonatologia, Guangxi Maternal and Child Health Hospital, Nanning, China

^h Departamento de Neonatologia, Guangdong Maternal and Children's Hospital, Guangzhou Medical College, Guangzhou, China

ⁱ Departamento de Neonatologia, Children's Hospital of Fudan University, Xangai, China

Recebido em 18 de julho de 2013; aceito em 20 de agosto de 2013

KEYWORDS

Hyperbilirubinemia;
Jaundice;
Neonatal;
Bilirubin;
Newborn

Abstract

Objective: to prospectively validate a previously constructed transcutaneous bilirubin (TcB) nomogram for identifying severe hyperbilirubinemia in healthy Chinese term and late-preterm infants.

Methods: this was a multicenter study that included 9,174 healthy term and late-preterm infants in eight hospitals of China. TcB measurements were performed using a JM-103 biliru-binometer. TcB values were plotted on a previously developed TcB nomogram, to identify the predictive ability for subsequent significant hyperbilirubinemia.

Results: in the present study, 972 neonates (10.6%) developed significant hyperbilirubinemia. The 40th percentile of the nomogram could identify all neonates who were at risk of significant hyperbilirubinemia, but with a low positive predictive value (PPV) (18.9%). Of the 453 neonates above the 95th percentile, 275 subsequently developed significant hyperbilirubinemia, with a high PPV (60.7%), but with low sensitivity (28.3%). The 75th

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.08.013>

[☆] Como citar este artigo: Yu Z, Han S, Wu J, Li M, Wang H, Wang J, et al. Validation of transcutaneous bilirubin nomogram for identifying neonatal hyperbilirubinemia in healthy Chinese term and late-preterm infants: a multicenter study. J Pediatr (Rio J). 2014;90:273-8.

* Autor para correspondência.

E-mail: chen6010@163.com (C. Chen).

percentile was highly specific (81.9%) and moderately sensitive (79.8%). The area under the curve (AUC) for the TcB nomogram was 0.875.

Conclusions: this study validated the previously developed TcB nomogram, which could be used to predict subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy Chinese term and late-preterm infants. However, combining TcB nomogram and clinical risk factors could improve the predictive accuracy for severe hyperbilirubinemia, which was not assessed in the study. Further studies are necessary to confirm this combination.

© 2014 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

PALAVRAS-CHAVE

Hiperbilirrubinemia;
Icterícia;
Neonatal;
Bilirrubina;
Neonatos

Validação de um nomograma de bilirrubina transcutânea para identificação de hiperbilirrubinemia neonatal em neonatos a termo e pré-termo tardios saudáveis na China: um estudo multicêntrico

Resumo

Objetivo: validar de forma prospectiva um nomograma de bilirrubina transcutânea (BTc) para identificar hiperbilirrubinemia grave em neonatos a termo e pré-termo tardios saudáveis na China.

Métodos: foi realizado um estudo multicêntrico que incluiu 9174 neonatos a termo e pré-termo tardios saudáveis em oito unidades da China. Foram realizadas dosagens de BTc utilizando um bilirrubinômetro. Os valores de BTc foram traçados em um nomograma de BTc para identificar a capacidade de predição de hiperbilirrubinemia significativa.

Resultados: 972 recém-nascidos (10,6%) desenvolveram hiperbilirrubinemia significativa. O percentil 40 de nosso nomograma pode identificar todos os recém-nascidos com risco de hiperbilirrubinemia significativa, porém com baixo valor preditivo positivo (VPP) (18,9%). De 453 recém-nascidos acima do percentil 95, 275 recém-nascidos desenvolveram posteriormente hiperbilirrubinemia significativa, com VPP elevado (60,7%), porém com baixa sensibilidade (28,3%). O percentil de 75 foi altamente específico (81,9%) e moderadamente sensível (79,8%). A área sob a curva (ASC) de nosso nomograma de BTc foi de 0,875.

Conclusões: este estudo validou o nomograma de BTc, que pode ser utilizado para prever hiperbilirrubinemia significativa em neonatos a termo e pré-termo tardios saudáveis na China. Contudo, combinar o nomograma de BTc e fatores de risco clínicos pode melhorar a precisão de predição da hiperbilirrubinemia grave, o que não foi avaliado neste estudo. São necessários estudos adicionais para confirmar essa combinação.

© 2014 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introdução

A hiperbilirrubinemia causa dano grave em recém-nascidos a termo e pré-termo tardios, e a Academia Americana de Pediatria (AAP) formulou métodos de vigilância, previsão e terapia.¹ Na China, encefalopatia bilirrubínica continua a ocorrer, com 348 casos relatados de 28 hospitais de janeiro a dezembro em 2009.² Portanto, a identificação de recém-nascidos com risco de desenvolver hiperbilirrubinemia significativa e a prevenção da encefalopatia bilirrubínica continua uma prioridade elevada nas instituições de saúde pública.

O nível de bilirrubina sérica total (BST) após o nascimento foi traçado em um nomograma hora-específico por Bhutani et al., que representa um método valioso na avaliação do risco de hiperbilirrubinemia grave posterior.³ A AAP recomendou a dosagem de BST pré-alta em uma população de recém-nascidos para identificar hiperbilirrubinemia grave, com base no nomograma de Bhutani.¹ Contudo, as dosagens dos níveis de BST continuam um procedimento

invasivo, cansativo e demorado. A dosagem da bilirrubina transcutânea (BTc) é menos demorada, pode ser utilizada para verificar a necessidade de coleta de sangue para o nível sérico de bilirrubina e reduz as dosagens de BST.⁴ Os valores de BTc após o nascimento também têm sido traçados em um nomograma hora-específico de BTc para prever hiperbilirrubinemia grave em neonatos a termo e pré-termo tardios.⁵ Esses nomogramas hora-específico de BTc avaliaram a capacidade de predição pré-teste utilizando os dados retrospectivos do mesmo nomograma de BTc desenvolvido.⁶ Teoricamente, um nomograma preditivo deve ser desenvolvido em uma amostra e validado em outra, e alguns estudos avaliaram prospectivamente a previsibilidade pós-teste dos nomogramas de BTc em diferentes grupos de estudo.^{7,8} A avaliação pós-efeito do nomograma de BTc construído é muito importante para explorar a possibilidade de aplicação clínica futura.

Em 2010, desenvolvemos um nomograma hora-específico de BTc com base nos níveis de BTc nas primeiras 168 após o nascimento em 6035 neonatos a termo e pré-

termo tardios saudáveis.⁹ Posteriormente, realizamos um estudo multicêntrico para verificar o valor preditivo do nomograma de BTc construído para identificar hiperbilirrubinemia grave em neonatos a termo e pré-termo tardios saudáveis.

Métodos

Configuração

Oito hospitais, incluindo dois hospitais gerais e seis maternidades, participaram do estudo. Esses hospitais foram selecionados porque representaram os centros terciários principais em suas áreas. O Comitê de Ética do Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital of Nanjin Medical University aprovou o estudo e o mesmo foi adotado por cada centro participante. O Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital of Nanjin Medical University realizou as estatísticas e a análise dos dados de colaboração. O Hospital Infantil da Universidade de Fudan não participou desta pesquisa, porém serviu como centro de coordenação e supervisionou o estudo.

Seleção de participantes

Este estudo prospectivo multicêntrico foi realizado entre 1º de agosto de 2010 e 31 de dezembro de 2011. Incluímos recém-nascidos com idade gestacional (IG) de ≥ 35 semanas e peso ao nascer de $\geq 2\ 000$ g. Excluímos todos os recém-nascidos doentes internados na unidade de terapia intensiva e os que necessitaram de fototerapia antes da alta hospitalar. A decisão de utilizar fototerapia foi tomada pelos médicos atendentes de acordo com as orientações da AAP.¹ Não foi utilizada nenhuma intervenção profilática para hiperbilirrubinemia.

Dosagens de BTc e BST

As dosagens de BTc foram feitas com um Medidor de Ictericia transcutâneo modelo JM-103 (Minolta, Osaka, Japão). Foi utilizado um único dispositivo em todas as dosagens em cada unidade participante. Todas as dosagens foram feitas por médicos treinados, segundo as instruções do fabricante e utilizando a técnica padrão.¹⁰ Os médicos obtiveram as dosagens de BTc, que foram feitas em dois locais (testa e esterno), e foi calculada a média de ambas as dosagens. Segundo estudos anteriores, o JM-103 é menos preciso em níveis de BTc > 222 $\mu\text{mol/L}$, que foram confirmados com uma dosagem de BST.¹⁰ As amostras de sangue (50 μL) foram coletadas pelo teste do pezinho, e um cuidado especial foi tomado para evitar exposição à luz das amostras coletadas. A avaliação de BST foi feita no laboratório de química clínica de cada unidade participante. Médicos qualificados fizeram as dosagens de BST utilizando um bilirrubinômetro transcutâneo UNISTAT (Reichert-Jung, Buffalo, NY, EUA), segundo as instruções do fabricante. Hiperbilirrubinemia significativa foi definida como BST acima de percentil 95 para a idade (zona de alto risco), de acordo com o nomograma hora-específico apresentado nas orientações da AAP.¹

Acompanhamento dos recém-nascidos estudados

Em cada unidade participante, os médicos obtiveram dosagens de BTc entre 07h30 e 20h00 e, então, em intervalos de tempos de 12 ± 2 h. Pelo menos seis dosagens foram obtidas de cada neonato. Foi oferecida avaliação de acompanhamento a todos os neonatos em 24 a 96 horas após a alta, dependendo dos níveis de BTc antes da alta, que foram descritos em nosso estudo anterior.⁹ Todos os dados perinatais e após o parto dos recém-nascidos foram registrados em uma única base de dados em cada unidade durante o período do estudo. Cada unidade participante adotou o mesmo protocolo do estudo clínico, método de coleta de amostras, recrutamento de pacientes e dosagens de BTc e BST. O centro de coordenação treinou os investigadores e supervisionou a implementação, para que os dados de cada unidade pudessem ser agrupados.

Análise estatística

Os dados coletados em oito unidades participantes foram agrupados pelo Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital of Nanjing Medical University, que realizou as estatísticas e a análise. Esses dados foram inseridos em uma planilha de design personalizado (Microsoft Excel 2003, Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) e verificados para conclusão, consistência e precisão por dois pesquisadores de investigação (Qing Sun e Xiaoyue Dong). Após conferir e verificar esses dados, os valores de BTc foram traçados no nomograma de BTc construído anteriormente, separadamente por dois pesquisadores (Qing Sun e Xiaofan Sun).⁹ Calculamos a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos (VPP), valores preditivos negativos (VPN) e razão de verossimilhança positiva (RVP) no percentil 40, 75 e 95 de nosso nomograma de BTc. A análise das curvas de características de operação do receptor (COR) foi realizada com o software, SPSS versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA), utilizado para avaliar a capacidade de predição de nosso nomograma de BTc.

Resultados

Oito unidades participaram do estudo multicêntrico. O número de recém-nascidos de cada unidade está listado na tabela 1. 9174 recém-nascidos (5.385 meninos e 3.789 meninas), dos quais 945 (10,3%) eram pré-termo tardios, participaram do estudo. A IG média foi $(38,6 \pm 2,9)$ semanas e o peso médio ao nascer foi (2.875 ± 412) g. 5.275 (57,5%) neonatos foram cesariana. 3.165 (34,5%) dos recém-nascidos foram exclusivamente amamentados e 3.376 (36,8%) foram exclusivamente alimentados por mamadeira. Da população total estudada, 514 (5,6%) neonatos eram pequenos para a idade gestacional, 661 (7,2%) perderam mais de 10% do peso e 147 recém-nascidos (1,6%) foram diagnosticados com incompatibilidade ABO.

972/9.174 (10,6%) recém-nascidos foram identificados acima do percentil 95 com base nas orientações da AAP (hiperbilirrubinemia significativa). Em 453 (4,9%) recém-nascidos, a BTc pré-alta foi percentil > 95 (tabela 2). Desses, 275 recém-nascidos desenvolveram posteriormente

Tabela 1 Número de recém-nascidos de cada unidade participante do estudo multicêntrico

Unidades Colaborativas	Nº de participantes
Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital, Nanjing Medical University	1.796
Inner Mongolia Maternal and Child Health Care Hospital	1.703
The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University	1.394
Changzhou Maternal and Child Health Care Hospital	1.271
Gynecology and obstetrics Hospital, Fudan University	1.046
The Fifth People's Hospital of Shenzhen	927
Guangxi Maternal and Child Health Hospital	565
Guangdong Maternal and Children's Hospital, Guangzhou Medical College	472
Total	9.174

Tabela 2 Características preditivas dos valores percentuais da BTc pré-alta para hiperbilirrubinemia significativa

BTc pré-alta	Hiperbilirrubinemia significativa				Características preditivas		
	Número (9.174)	Presença (972)	Ausência (8.202)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
Acima do percentil 95	453	275	178	28,3	97,8	60,7	92,0
Abaixo do percentil 95	8.721	697	8.024				
Acima do percentil 75	2.258	776	1.482	79,8	81,9	34,4	97,2
Abaixo do percentil 75	6.916	196	6.720				
Acima do percentil 40	5.137	972	4.165	100,0	49,2	18,9	100,0
Abaixo do percentil 40	4.037	0	4.037				

VPP, valor preditivo positivo; VPN, valor preditivo negativo; BTc, bilirrubina transcutânea.

hiperbilirrubinemia significativa (VPP: 60,7%, sensibilidade: 28,3%). Em 4.037 (36,8%) dos recém-nascidos, a BTc pré-alta foi percentil < 40. Desses, nenhum recém-nascido desenvolveu hiperbilirrubinemia significativa (VPN: 100,0% e especificidade: 49,2%). A curva de percentil 75 mostrou uma sensibilidade de 79,8% e um VPN de 97,2%; a especificidade foi 81,9%. A ASC dos percentis de BTc pré-alta foi 0,875 (fig. 1).

A RVP que determina a avaliação de risco da hiperbilirrubinemia significativa posterior em cada zona de risco está apresentada na tabela 3. Dentre os 453 recém-nascidos com BTc pré-alta na zona de alto risco (percentil > 95), 275 (60,7%) desenvolveram posteriormente hiperbilirrubinemia significativa. Por outro lado, 178 no percentil 95 não desenvolveram hiperbilirrubinemia significativa (PLR = 12,9) (tabela 3). De 1.805 recém-nascidos na zona de risco intermediário superior (percentil 76-95), 501 (27,8%) passaram para a zona de alto risco (RVP = 4,4). De 2.879 recém-nascidos na zona de baixo risco intermediário (percentil 40-75), 196 (6,8%) passaram para a zona de alto risco (RVP = 2,0). De 4.037 recém-nascidos na zona de baixo risco (< percentil 40), nenhum recém-nascido subiu para a zona de alto risco (tabela 3).

Discussão

As dosagens de BST são um procedimento invasivo que envolve dor, estresse neonatal e risco de infecção. Uma determinação não invasiva das concentrações de bilirrubina (BTc) é vantajosa e é adequada para a triagem neonatal

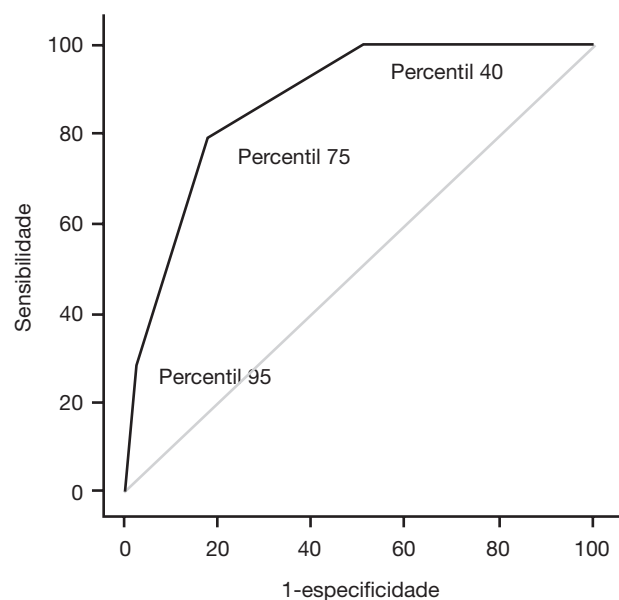


Figura 1 Curva de COR para produção de hiperbilirrubinemia significativa utilizando o nomograma hora-específico de BTc. COR, Características de operação do receptor; BTc, bilirrubina transcutânea.

universal.¹¹ A nova geração, não invasiva, de aparelhos de dosagem de BTc (BiliCheck™ e JM-103) mostraram as boas correlações com as dosagens de BST (BiliCheck™ e 0,8212, JM-103 e 0,8686).¹² Recentemente, alguns estudos desenvolveram nomogramas de predição com base nas dosagens

Tabela 3 Capacidade de dos valores percentuais de BTc pré-alta para hiperbilirrubinemia significativa posterior

BTc pré-alta			Hiperbilirrubinemia significativa		Capacidade de predição	
Zona de risco	Percentil	Número (9.174)	Presença (972)	Ausência (8.202)	Probabilidade da doença	RVP
Risco elevado	> 95	453	275	178	60,7%	12,9
Intermediário superior	76-95	1.805	501	1.304	27,8%	4,4
Intermediário inferior	40-75	2.879	196	2.683	6,8%	2,0
Baixo risco	< 40	4.037	0	4.037	0,0%	0

RVP, razão de verossimilhança positiva; BTc, bilirrubina transcutânea.

de BTc ou BST para avaliar o risco de hiperbilirrubinemia significativa em recém-nascidos a termo e pré-termo tardios saudáveis.¹³⁻¹⁸ O resultado mostrou que o nomograma de BTc era equivalente ao nomograma de BST, e ambos podem ser utilizados para identificar hiperbilirrubinemia significativa posterior.

Um nomograma de predição deve ser desenvolvido em uma amostra e validado em outra. No presente estudo, realizamos um estudo multicêntrico para verificar o valor preditivo do nomograma de BTc construído em 2010.⁹ O resultado mostrou que a ASC foi de 0,875, número menor que a capacidade de predição pré-teste no estudo anterior (ASC = 0,920). O nomograma de BTc construído anteriormente foi desenvolvido a partir de um único hospital, o que pode não representar as características demográficas de uma população neonatal chinesa. O estudo multicêntrico incluiu oito unidades, que mostraram diferentes características genéticas e ambientais. Portanto, deve-se construir um nomograma de BTc de base populacional, que deve mostrar uma capacidade de predição melhor.

A taxa de aumento da BTc é afetada pela idade gestacional menor, incompatibilidades sanguíneas, desidrogenase de glicose-6-fosfato, maior perda de peso e amamentação exclusiva.¹⁹ Portanto, os fatores de risco devem ser avaliados ao planejar estratégias de acompanhamento de acordo com o BTc pré-alta.²⁰ Seis centros avaliaram o valor preditivo da BTc pré-alta, e a ASC foi de 0,86; contudo, os fatores de risco clínicos combinados (IG precoce, contusões, teste de antiglobulina direta positivo, raça asiática, amamentação exclusiva, incompatibilidade de tipo sanguíneo e extensão da icterícia) apresentaram números melhores (ASC = 0,95).²¹ Outro estudo avaliou o desempenho preditivo da zona de risco de bilirrubina pré-alta (ASC = 0,88); contudo, os fatores de risco clínicos combinados (IG e percentual de perda de peso por dia nos primeiros dois dias) mostraram melhor precisão (ASC = 0,96).²² Assim, os fatores de risco para desenvolvimento de hiperbilirrubinemia significativa na população neonatal chinesa devem ser investigados em combinação com o nomograma de BTc, o que pode melhorar a precisão da predição.

O estudo possui algumas limitações. A primeira é que o nomograma de BTc anterior foi construído a partir de um único centro terciário, e os dados não são de estudo de base populacional. A segunda é que o nomograma de BTc anterior não combina o nomograma de BTc com outros fatores de risco clínicos, como IG e amamentação exclusiva, o que poderá melhorar a predição de hiperbilirrubinemia posterior. Devido às limitações relativas do nomograma de

BTc anterior, estamos realizando um estudo multicêntrico (Identificador ClinicalTrials.gov NCT01763632), no qual 17 hospitais na China participarão, para desenvolver um nomograma hora-específico de BTc de janeiro a dezembro de 2013. O nomograma de BTc construído que combinaria BTc pré-alta com outros fatores de risco clínicos, pode melhor representar a população neonatal chinesa.

Conclusão

O estudo multicêntrico validou o nomograma de BTc, que é uma ferramenta útil para prever hiperbilirrubinemia grave posterior em neonatos a termo e pré-termo tardios saudáveis na China. Porém, o estudo não combinou BTc pré-alta com fatores de risco clínicos (como IG, amamentação exclusiva, cefalohematoma, contusões significativas ou irmãos com histórico de icterícia) para determinar o risco de neonatos a termo e pré-termo tardios saudáveis desenvolverem hiperbilirrubinemia grave posterior. São necessários estudos adicionais para confirmar essa combinação.

Financiamento

Este trabalho foi financiado por bolsas da Key Medical Personnel Foundation da Província de Jiangsu (Bolsa nº RC2011021), Nanjing Medical Science and Technique Development Foundation (QRX11107) e Nanjing Municipal Medical Science Development Foundation, Nanjing, Jiangsu, China (201208026).

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Agradecemos à equipe da Filiação por seu apoio e comentários durante a preparação deste manuscrito. Agradecemos aos seguintes investigadores que participaram deste estudo multicêntrico: Jin Wang (Departamento de Neonatologia, Children's Hospital of Fudan University, Xangai, China), Qing Sun (Departamento de Pediatria, Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, China), Xiaoyue Dong (Departamento de Pediatria, Nanjing

Maternity and Child Health Care Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, China), Xiaofan Sun (Departamento de Pediatria, Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, China), Hongyun Wang (Departamento de Neonatologia, Inner Mongolia Maternal and Child Health Care Hospital, Hohhot, China), Yanping Zhu (Departamento de Neonatologia, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, China), Ying Wang (Departamento de Neonatologia, Changzhou Maternal and Child Health Care Hospital, Changzhou, China), Xiaolei Zhuang (Departamento de Neonatologia, Gynecology and obstetrics Hospital, Fudan University, Xangai, China), Jun Long (Departamento de Pediatria, The Fifth People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen, China), Qiufen Wei (Departamento de Neonatologia, Guangxi Maternal and Child Health Hospital, Nanning, China).

Referências

- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114:297-316.
- Subspecialty Group of Neonatology, Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; Chinese Multicenter Study Coordination Group for Neonatal Bilirubin Encephalopathy. Clinical characteristics of bilirubin encephalopathy in Chinese newborn infants—a national multicenter survey. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2012;50:331-5.
- Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*. 1999;103:6-14.
- Mishra S, Chawla D, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK, Bhutani VK. Transcutaneous bilirubinometry reduces the need for blood sampling in neonates with visible jaundice. *Acta Paediatr*. 2009;98:1916-9.
- Dalal SS, Mishra S, Agarwal R, Deorari AK, Paul V. Does measuring the changes in TcB value offer better prediction of Hyperbilirubinemia in healthy neonates? *Pediatrics*. 2009;124: e851-7.
- Mishra S, Chawla D, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Transcutaneous bilirubin levels in healthy term and late preterm Indian neonates. *Indian J Pediatr*. 2010;77:45-50.
- De Luca D, Romagnoli C, Tiberi E, Zuppa AA, Zecca E. Skin bilirubin nomogram for the first 96 h of life in a European normal healthy newborn population, obtained with multiwave length transcutaneous bilirubinometry. *Acta Paediatr*. 2008;97: 146-50.
- Maisels MJ, Kring E. Transcutaneous bilirubin levels in the first 96 hours in a normal newborn population of > or = 35 weeks' gestation. *Pediatrics*. 2006;117:1169-73.
- Yu ZB, Dong XY, Han SP, Chen YL, Qiu YF, Sha L, et al. Transcutaneous bilirubin nomogram for predicting neonatal hyperbilirubinemia in healthy term and late-preterm Chinese infants. *Eur J Pediatr*. 2011;170:185-91.
- Ho HT, Ng TK, Tsui KC, Lo YC. Evaluation of a new transcutaneous bilirubinometer in Chinese newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91:F434-8.
- Wainer S, Rabi Y, Parmar SM, Allegro D, Lyon M. Impact of skin tone on the performance of a transcutaneous jaundice meter. *Acta Paediatr*. 2009;98:1909-15.
- Romagnoli C, Tiberi E, Barone G, Curtis MD, Regoli D, Paolillo P, et al. Development and validation of serum bilirubin nomogram to predict the absence of risk for severe hyperbilirubinaemia before discharge: a prospective, multicenter study. *Ital J Pediatr*. 2012;38:6.
- Bental YA, Shiff Y, Dorsht N, Litig E, Tuval L, Mimouni FB. Bhutani-based nomograms for the prediction of significant hyperbilirubinaemia using transcutaneous measurements of bilirubin. *Acta Paediatr*. 2009;98:1902-8.
- Kaur S, Chawla D, Pathak U, Jain S. Predischarge non-invasive risk assessment for prediction of significant hyperbilirubinemia in term and late preterm neonates. *J Perinatol*. 2012;32: 716-21.
- Romagnoli C, Tiberi E, Barone G, De Curtis M, Regoli D, Paolillo P, et al. Validation of transcutaneous bilirubin nomogram in identifying neonates not at risk of hyperbilirubinaemia: a prospective, observational, multicenter study. *Early Hum Dev*. 2012;88:51-5.
- Sarici SU, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G, et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics*. 2004;113: 775-80.
- Keren R, Bhutani VK, Luan X, Nihtianova S, Cnaan A, Schwartz JS. Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinaemia: a comparison of two recommended approaches. *Arch Dis Child*. 2005;90:415-21.
- Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Combining clinical risk factors with serum bilirubin levels to predict hyperbilirubinemia in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159:113-9.
- Mantagou L, Fouzas S, Skylogianni E, Giannakopoulos I, Karatza A, Varvarigou A. Trends of transcutaneous bilirubin in neonates who develop significant hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2012;130:e898-904.
- Maisels MJ. Risk assessment and follow-up are the keys to preventing severe hyperbilirubinemia. *J Pediatr (Rio J)*. 2011; 87:275-6.
- Bhutani VK, Stark AR, Lazzaroni LC, Poland R, Gourley GR, Kazmierczak S, et al. Predischarge screening for severe neonatal hyperbilirubinemia identifies infants who need phototherapy. *J Pediatr*. 2013;162:477-82.e1.
- Keren R, Luan X, Friedman S, Saddlemire S, Cnaan A, Bhutani VK. A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants. *Pediatrics*. 2008;121:e170-9.