

# ABORDAGEM PRÁTICA DA ICTERÍCIA NEONATAL EM RECÉM-NASCIDOS A TERMO E PRÉ-TERMO

Eduardo C. TAVARES

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora

## RESUMO

*Objetivo: Revisão e atualização dos conhecimentos sobre a hiperbilirrubinemia neonatal, sua fisiopatologia, diagnóstico diferencial e abordagem terapêutica. Fonte de Dados: Pesquisa em livros-texto clássicos de neonatologia e nas bases de dados eletrônicas Medline, Lilacs, Pubmed e Akwanmed, utilizando os seguintes descritores de Ciências da Saúde: icterícia, hiperbilirrubinemia, recém-nascido, prematuro, recém-nascido de muito baixo peso. Síntese dos dados: A icterícia neonatal é, provavelmente, o diagnóstico mais freqüentemente realizado pelos neonatologistas e o assunto mais discutido nas salas de aula e encontros científicos da especialidade. Apesar de inúmeras pesquisas clínicas e laboratoriais sobre a hiperbilirrubinemia do neonato, vários aspectos fisiopatológicos e terapêuticos continuam intrigando os pesquisadores. Após uma breve exposição do mecanismo etiopatogênico, é descrita uma conduta prática atualizada na abordagem de uma criança icterícia.*

## PALAVRAS-CHAVE

icterícia; hiperbilirrubinemia; recém-nascido; prematuro; recém-nascido de muito baixo peso.

## INTRODUÇÃO

A icterícia neonatal é, provavelmente, o diagnóstico mais freqüentemente realizado pelos neonatologistas e o assunto mais discutido nas salas de aula e encontros científicos da especialidade. Apesar de inúmeras pesquisas clínicas e laboratoriais sobre a hiperbilirrubinemia do neonato, vários aspectos fisiopatológicos e terapêuticos continuam intrigando os pesquisadores. Até a metade do século dezenove, pouca atenção era dada a esse achado. Os problemas específicos do recém-nascido interessavam a poucos médicos naquele período. A partir do final do século dezenove, tem havido um interesse crescente pela medicina do período neonatal, mas a icterícia permanece como um dos assuntos mais polêmicos, com conceitos e recomendações variando de serviço para serviço e, principalmente, ao longo do tempo. Como exemplo, podem-se citar as hipóteses mutantes para explicar a chamada icterícia relacionada ao aleitamento ou ao leite materno e o recente aumento na incidência de Kernicterus, provavelmente ocasionado pelas altas precoces e maior permissividade com os índices de bilirrubinemia indireta, após a publicação do clássico artigo sobre a "vigintiphobia"<sup>1</sup> e dos parâmetros terapêuticos sugeridos pela Academia Americana de Pediatria, na década passada.<sup>2</sup> Ainda assim, recentes revisões<sup>3,4,5,6</sup> são coerentes em

reafirmar os resultados controversos de vários estudos, concluindo que não existem dados inequívocos que correlacionem concentrações específicas de bilirrubina com lesões neurológicas, especialmente em recém-nascidos de muito baixo peso. Sendo assim, quantificar esse risco e decidir quando indicar a fototerapia ou a exsanguíneotransusão têm sido um caprichoso exercício empírico, uma vez que não se pode fazer, ainda, nenhuma afirmativa baseada em evidências.<sup>3,4</sup> Outro assunto palpitante é o efeito benéfico, como poderoso antioxidante endógeno, que a bilirrubina pode proporcionar, desde que não atinja níveis de risco para o Sistema Nervoso Central.<sup>7,8,9</sup>

O objetivo desta revisão não é esgotar o assunto, mas permitir ao leitor uma reciclagem dos conceitos básicos atualizados.

## METABOLISMO DA BILIRRUBINA

Se se considera a definição clássica de hiperbilirrubinemia como uma concentração sérica acima de 2 mg/dL, praticamente todos os recém-nascidos serão hiperbilirrubinêmicos em sua primeira semana de vida. Para ser detectada visualmente, sob a forma de icterícia, será necessária uma concentração maior do que 4 a 5 mg/dL, o que é comum em aproximadamente 67% dos recém-nascidos a termo e em percentual ainda maior entre os pré-termos.<sup>10</sup>

A causa dessa hiperbilirrubinemia não patológica é multifatorial e, para entender o processo, é necessário um conhecimento, ainda que simplificado, do metabolismo da bilirrubina no ser humano.

## PRODUÇÃO

A produção de bilirrubina resulta do catabolismo de proteínas heme, principalmente hemoglobina, mas também da mioglobina e enzimas (citocromos, catalases e triptofano pirrolase). Essa proteína heme é catabolizada pela hemoxygenase microsossial, dando origem à biliverdina. Esta, por sua vez, é reduzida pela biliverdina redutase, originando a bilirrubina. Cada grama de hemoglobina dá origem a 35 mg de bilirrubina, 95 % do total com forma IX alfa (ZZ), que é o principal componente da bilirrubina natural em humanos.

## TRANSPORTE PLASMÁTICO

A bilirrubina lançada na circulação, na forma não conjugada ou "indireta", liga-se à albumina, sendo por ela transportada. Cada molécula de albumina tem dois sítios de ligação com a bilirrubina, mas caracteristicamente a primeira ligação é até 300 vezes mais forte do que a segunda.

## CAPTAÇÃO HEPÁTICA

A estrutura anatômica e bioquímica do fígado é altamente eficaz para remover a bilirrubina indireta do plasma, embora esse mecanismo não esteja ainda bem esclarecido. Uma vez

dentro do hepatócito, a bilirrubina se liga novamente com proteínas carreadoras, principalmente com a proteína Y (ligandina) e, em menor escala, com a proteína Z.

### CONJUGAÇÃO

Para ser excretada, a bilirrubina "indireta" ou não conjugada deve ser transformada em produtos mais solúveis. Em seres humanos, esse processo se realiza por meio da conjugação da molécula de bilirrubina com o ácido glucurônico, dando origem à bilirrubina conjugada ou "direta", que, na verdade, é um diglicuronídeo de bilirrubina. Essa biotransformação é catalisada por duas enzimas: a glicuroniltransferase, que catalisa a conjugação da bilirrubina para monoglicuronídeo de bilirrubina e uma transferase associada à membrana (MGt), que catalisa a reação de dois moles de monoglicuronídeo de bilirrubina, dando origem a um mol de diglicuronídeo de bilirrubina e a um de bilirrubina não conjugada, que volta ao retículo endoplasmático para nova conjugação.

### EXCREÇÃO

Após a conjugação, a bilirrubina é rapidamente excretada na rede biliar e dessa para a luz do trato gastrointestinal. No intestino, a maior parte da bilirrubina é transformada em estercobilina, por ação de bactérias intestinais, e excretada nas fezes.

### CIRCULAÇÃO ÊNTERO-HEPÁTICA

Uma pequena parte da bilirrubina conjugada presente no intestino pode, ao invés de se transformar em estercobilina, ser desconjugada, pela ação de uma enzima beta-glicuronidase, e, como bilirrubina desconjugada ou "indireta", ser reabsorvida através da mucosa intestinal e através da circulação porta, retornar ao fígado, reiniciando o processo metabólico. A esse ciclo dá-se o nome de circulação êntero-hepática da bilirrubina.

### ICTERÍCIA PRÓPRIA DO RECÉM-NASCIDO ("FISIOLÓGICA")

Após reconhecer o metabolismo da bilirrubina, pode-se procurar entender melhor os mecanismos responsáveis pelo aparecimento da icterícia própria do recém-nascido, mais frequentemente descrita como "icterícia fisiológica do recém-nascido".

A produção diária de bilirrubina no recém-nascido (6 a 8 mg/Kg) é, pelo menos, duas vezes maior do que na criança maior e no adulto, pelas seguintes razões:

Aumento relativo de eritrócitos circulantes por kg de peso corporal no recém-nascido.

Vida média das hemácias fetais (70 a 90 dias) relativamente curta em comparação com a das hemácias do adulto (120 dias).

Maior proporção (20% a 25%), comparada ao adulto (15% a 18%), de bilirrubina formada de heme não-eritropoético ou da destruição de hemácias deficientes ou metabolicamente mal-estruturadas, reconhecida como eritropoese ineficaz. Essa bilirrubina, por aparecer mais precocemente do que aquela oriunda da destruição normal dos eritrócitos circulantes, é chamada de bilirrubina de pico precoce.

A capacidade de ligação da bilirrubina com a albumina está diminuída em recém-nascidos, resultando em proporções maiores de bilirrubina livre (5% a 7%), em comparação com adultos e crianças maiores (menos de 1%).

Estudos em animais têm demonstrado deficiência de ligandina em fígados de fetos e neonatos e presume-se que essa deficiência possa também ocorrer em recém-nascidos humanos.

Vários fatores interferem na conjugação da bilirrubina no período neonatal: historicamente, a icterícia dita "fisiológica" era imputada a uma deficiência enzimática na glicuronização da bilirrubina, tendo sido demonstrada em animais uma marcante redução na atividade da glicuronil transferase por restrição calórica e proteica.

Mais recentemente, os estudos têm demonstrado outros fatores, além da baixa atividade da glicuronil transferase também associados à menor glicuronização, tais como baixas taxas de glicose e altas taxas de estrógenos, ambas comumente encontradas no recém-nascido.

A adaptação cardiocirculatória neonatal faz com que o fígado, que até então recebia sangue altamente oxigenado da veia umbilical, passe a funcionar sob regime de hipóxia e hipovolemia relativa, após a ligadura do cordão, passando a receber o seu maior suprimento de sangue, menos oxigenado, da veia porta. É comum, nas primeiras semanas de vida, uma perfusão não uniforme dos lobos hepáticos e dos espaços de Disse, tanto pela fuga de sangue para a circulação sistêmica pelo ducto venoso, quanto pela grande quantidade de tecido hematopoético extramedular existente no fígado.

Recentemente, a reabsorção intestinal de bilirrubina tem ocupado lugar de destaque na gênese da icterícia dita "fisiológica". Estudos têm demonstrado uma concentração de 1 mg de bilirrubina por grama de mecônio, sendo que 50% dela sob forma não conjugada (indireta). Isso representa 100 a 200 mg de bilirrubina presentes no intestino, ou 5 a 10 vezes a produção diária de bilirrubina por um neonato com peso de nascimento em torno de 3 Kg. Enquanto o crescimento da flora bacteriana na luz intestinal do recém-nascido não se estabelece, há um relativo aumento da atividade da beta-glicuronidase, levando à hidrólise da bilirrubina, com formação de bilirrubina indireta, que será reabsorvida na mucosa intestinal, retornando à circulação sistêmica.

Em resumo, pode-se afirmar que a icterícia "fisiológica" indicaria uma circunstância normal encontrada na primeira semana de vida, decorrente de um conjunto de fatores que levam a um aumento da produção de bilirrubina, a uma dificuldade de captação e conjugação hepática e a um aumento da circulação êntero-hepática, resultando em um aumento de bilirrubina não conjugada ou indireta.

Cabe agora uma explicação sobre a razão de o termo "fisiológico" vir sempre entre aspas. Como visto, o mecanismo do acúmulo de bilirrubina é considerado como normal para o período neonatal, mas as conseqüências desse acúmulo nem sempre são inócuas, principalmente se o neonato for imaturo. Por isso, sugere-se o termo "icterícia própria do recém-nascido", na tentativa de deixar claro que, apesar de ser um achado comum nessa faixa etária, em algumas circunstâncias especiais, principalmente em recém-nascidos muito prematuros, necessitará de medidas terapêuticas para evitar danos maiores, como a impregnação do sistema nervoso central (encefalopatia bilirrubínica ou Kernicterus).

### ICTERÍCIA NÃO "FISIOLÓGICA"

Apesar da maioria das icterícias que se apresentam no período neonatal ser de origem fisiológica, em alguns casos torna-se necessária a pesquisa de algum fator etiopatogênico que possa estar originando ou agravando esse quadro clínico.

Quase todas as icterícias não fisiológicas acontecem devido a uma exacerbação dos mesmos mecanismos causadores da icterícia "fisiológica", podendo ser divididas em cinco grupos principais: distúrbios da produção, distúrbios da captação, distúrbios da conjugação, distúrbios da excreção e alteração da circulação êntero-hepática. (Tabela 1)<sup>11</sup>

### ICTERÍCIA NÃO "FISIOLÓGICA" COM PREDOMÍNIO DA BILIRRUBINA INDIRETA

Icterícia que se inicia antes de 24 horas de vida frequentemente se deve a doença hemolítica. As incompatibilidades sangüíneas materno-fetais, principalmente nos sistemas ABO e

Rh, são as causas mais frequentes.

Se a criança está desidratada, ou tiver perdido mais de 10% do peso de nascimento, pode haver hemoconcentração, levando à falsa interpretação dos valores de bilirrubina. Deve-se aumentar a ingestão de leite materno ou, em casos especiais, hidratar o recém-nascido. A hidratação rotineira em crianças não desi-

**Tabela 1**

Causas patológicas de hiperbilirrubinemia neonatal

- Distúrbios da produção
  - Isoimunização: Rh, ABO, grupos menores
  - Defeito bioquímico dos eritrócitos: G6PD, piruvato quinase, hexoquinase, porfíria
  - Anomalias estruturais dos eritrócitos: esferocitose, eliptocitose
  - Infecção: bacteriana, viral, por protozoários.
  - Seqüestro de sangue: hematoma subdural, cefalo-hematoma, equimoses, hemangiomas
  - Policitemia: transfusão materno-fetal ou feto-fetal, clampamento tardio do cordão umbilical
  - Outros: filhos de mães diabéticas, galactosemia, coagulação intravascular disseminada, deficiência de vitamina K, drogas ou substâncias produtoras de hemólise, icterícia obstrutiva.
- Distúrbios da captação
  - Síndrome de Gilbert
  - Hipotireoidismo
  - Galactosemia
  - Substâncias competidoras pelas proteínas Y e Z
- Distúrbios da conjugação
  - Síndrome de Crigler-Najjar (Tipos I e II)
  - Hiperbilirrubinemia neonatal familiar transitória (Síndrome de Lucey-Driscoll)
  - Galactosemia
  - Hipotireoidismo
  - Estenose hipertrófica de piloro
- Distúrbios da excreção
  - Galactosemia
  - Hipotireoidismo
  - Anomalias do sistema biliar (atresia, cisto de colédoco)
  - Infecção
  - Síndrome de Dubin-Johnson
  - Síndrome de Rotor
  - Alteração da circulação entero-hepática
  - Icterícia do aleitamento materno
  - Icterícia do leite materno
  - Jejum prolongado
  - Estenose hipertrófica do piloro
  - Obstrução intestinal

Adaptada de Dennery, PA, Stevenson, DK<sup>11</sup>

dratadas não está indicada, mesmo se submetidas à fototerapia.<sup>5</sup> O aleitamento materno está claramente associado a um aumento na incidência de icterícia neonatal. Em uma revisão de 12 estudos, com mais de 8000 pacientes, icterícia moderada foi encontrada em 12,9% de recém-nascidos amamentados ao seio, contra 4 % alimentados com fórmulas. Icterícia grave, com níveis de bilirrubina acima de 15 mg/dL, foi constatada em 2% daqueles com leite materno, contra apenas 0,3% dos alimentados com fórmulas.<sup>10</sup>

Na verdade, existem duas formas distintas de icterícia relacionada com o aleitamento materno: uma de início precoce (2 a 4 dias), conhecida como icterícia associada ao aleitamento materno ou icterícia do aleitamento, e outra de início mais tardio (4 a 7 dias), chamada de icterícia associada ao leite humano ou icterícia do leite materno.<sup>10,11,12,13</sup> A primeira, provavelmente, é devida à deprivação calórica e hídrica, associadas a uma perda de peso aumentada (mais de 10% do peso de

nascimento) durante os primeiros dias de vida. A segunda, de etiologia ainda controversa, parece ter relação com concentrações séricas aumentadas de algumas substâncias que inibiriam a captação de bilirrubina pelas proteínas Y e Z e a ação da glucoronil transferase (ácidos graxos livres, pregnanediol e lipase).<sup>13</sup> Outros investigadores relataram um aumento da reabsorção intestinal de bilirrubina (circulação entero-hepática), por aumento da atividade de b - glucuronidase.<sup>14</sup>

Outra causa freqüente de hiperbilirrubinemia indireta é a metabolização e reciclagem de sangue seqüestrado em hematomas, equimoses ou hemorragias, como as intraventriculares e de supra-renal.

Um aumento da massa eritrocitária (policitemia), vista nos casos de retardo na ligadura do cordão umbilical, transfusões feto-fetais, transfusões materno-fetais e recém-nascidos grandes para a idade gestacional, filhos de mãe diabéticas, também está relacionada com aumento da fração indireta da bilirrubina.

Além disto, parece haver um aumento da quebra de hemácias em filhos de mãe diabética, mesmo na ausência de policitemia.<sup>15</sup> Vários outros fatores capazes de provocar o acúmulo de bilirrubina indireta são mais raros e foram listados na Tabela 1.

### ICTERÍCIA NÃO "FISIOLÓGICA" COM AUMENTO DA BILIRRUBINA DIRETA:

Icterícia neonatal associada a um aumento da bilirrubina direta é sempre patológica, indicando um defeito ou insuficiência na secreção da bile, ou do fluxo biliar ou em ambos.<sup>15</sup> Em todo quadro de icterícia neonatal precoce e prolongada ou de icterícia de aparecimento tardio, um importante sinal indica que está ocorrendo uma colestase: a descoloração das fezes.<sup>16</sup>

Nutrição parenteral total por mais de 2 semanas está associada à hiperbilirrubinemia direta em aproximadamente 50% dos recém-nascidos com menos de 1000 g e menos de 10% dos termos.<sup>17</sup> O mecanismo não é bem conhecido, mas parece estar relacionado com toxicidade dos elementos traços. Essa icterícia pode perdurar por longo tempo, mesmo após a suspensão das soluções parenterais.

Infecções estão também associadas ao aumento da bilirrubina direta, seja por ação direta sobre os hepatócitos, seja por reação tóxica (Hepatite tóxica).

Se o aumento da bilirrubina só aparece após o início da alimentação enteral, pode estar associada a doenças metabólicas, como a galactosemia.<sup>17</sup>

Outras doenças freqüentemente associadas a esse tipo de icterícia são: atresia de vias biliares, hepatite neonatal idiopática e deficiência de  $\alpha$ 1-antitripsina.<sup>17</sup> Afastadas essas possibilidades, devem-se avaliar as outras causas possíveis, menos comuns, listadas na tabela 2.<sup>15</sup>

### ABORDAGEM PRÁTICA DO RECÉM-NASCIDO ICTÉRICO

Na abordagem prática de um recém-nascido icterício, deve-se procurar responder a três questões principais:

- 1 - Há necessidade de exames laboratoriais ou o seguimento clínico é suficiente?
- 2 - A icterícia é "fisiológica" ou há outra causa subjacente?
- 3 - Há risco imediato que indique a necessidade de iniciar o tratamento específico?

### HÁ NECESSIDADE DE EXAMES LABORATORIAIS OU O SEGUIMENTO CLÍNICO É SUFICIENTE?

É aconselhável a determinação do grupo sangüíneo, fator Rh e pesquisa de anticorpos irregulares (PAI) em todas as gestantes. Se não houver o conhecimento do grupo sangüíneo mater-

## Tabela 2

Doenças que podem estar associadas a hiperbilirrubinemia conjugada no período neonatal.

- Distúrbios hepatocelulares na excreção de bilirrubina
  - Hepatites primárias
    - Hepatite neonatal idiopática (células gigantes)
    - Hepatite causada por agentes infecciosos identificáveis
  - Hepatite tóxica
    - Doenças infecciosas sistêmicas
    - Obstrução intestinal
    - Alimentação parenteral
    - Necroses isquêmicas
- Desordens hematológicas
  - Eritroblastose fetal severa
  - Porfíria eritropoética congênita
- Desordens metabólicas
  - Deficiência de  $\alpha$ 1-antitripsina
  - Galactosemia
  - Tirosinemia
  - Fructosemia
  - Doenças do metabolismo dos carboidratos
  - Doenças do metabolismo dos lipídeos
  - Síndrome Cerebro-hepatorrenal (Zellweger)
  - Trissomia 18
  - Fibrose cística
  - Colestase idiopática familiar (Byler)
  - Hemocromatose
  - Hipopituitarismo idiopático
- Distúrbios ductais na excreção da bilirrubina
  - Atresia biliar extra-hepática
    - Isolada
    - Trissomia 18
    - Síndrome de poliesplenia-heterotaxia
  - Atresia biliar intra-hepática
  - Síndrome de Alagille (Displasia arterio-hepática)
  - Atresia intra-hepática associada com linfedema
  - Estenose extra-hepática e cisto de colédoco
  - Síndrome de bile espessa
  - Doença cística
  - Tumores do fígado e do trato biliar
  - Linfadenopatia peridutal

Adaptada de Halamek, LP, Stevenson, DK<sup>15</sup>

no ou se ele for Rh negativo, é fortemente recomendável a determinação do grupo sanguíneo, fator Rh e teste de Coombs direto no sangue de cordão. Se a mãe for do grupo O Rh positivo a identificação do grupo sanguíneo do recém-nascido no sangue de cordão é opcional, desde que exista no serviço um protocolo eficaz para reconhecimento da icterícia e dos fatores de risco antes e após a alta hospitalar.<sup>5</sup>

Em caso de icterícia de pouca intensidade, atingindo apenas face e porção superior do tronco (compatível com zona I de Kramer<sup>18</sup>), com início após 24 horas de vida, sem outros sinais clínicos significativos, em criança cuja mãe seja Rh positivo, e apresente dados de pré-natal negativos para os fatores de risco, não serão necessários exames laboratoriais, devendo ser feito seguimento clínico periódico. Essa avaliação clínica deverá ser realizada sempre que se for em avaliar dados vitais, no mínimo a cada 8 ou 12 horas.<sup>5</sup>

Na presença de recém-nascido icterício associado a um ou mais dos seguintes fatores, serão indicados exames laboratoriais:

- 1 - Mãe Rh negativo
- 2 - Início antes de 24 horas
- 3 - Duração maior que 2 a 3 semanas
- 4 - Icterícia moderada ou intensa, em qualquer idade
- 5 - História familiar positiva para icterícia
- 6 - Sinais clínicos sugestivos de doença subjacente.

Nesses casos, devem ser realizados, de rotina, a dosagem de bilirrubinas total e direta, a determinação do grupo sanguíneo, do fator Rh e o Coombs direto no sangue do recém-nascido.

Buthani e colaboradores<sup>19</sup> sugerem, baseando-se na relação entre a concentração de bilirrubinas e a idade em horas do recém-nascido, categorizar, em alto, intermediário ou baixo, o risco dessas concentrações atingirem níveis significativos nas próximas horas. Consideram útil a utilização do gráfico elaborado por eles, na decisão da conduta a ser tomada.

A relação entre bilirrubina total e albumina, apesar de preconizada nas publicações americanas, não é comum em nosso meio, uma vez que, ao contrário dos Estados Unidos onde rotineiramente só se avalia a concentração de bilirrubina total, a maioria dos laboratórios brasileiros inclui a medida concomitante das concentrações das bilirrubinas indireta e direta.

Recomenda-se a realização, também, de hemograma, com avaliação dos reticulócitos e da morfologia das hemácias, o que poderá facilitar o diagnóstico diferencial da causa da icterícia. (Quadro 1)

Se as circunstâncias clínicas sugerirem, considerar ainda os seguintes exames:

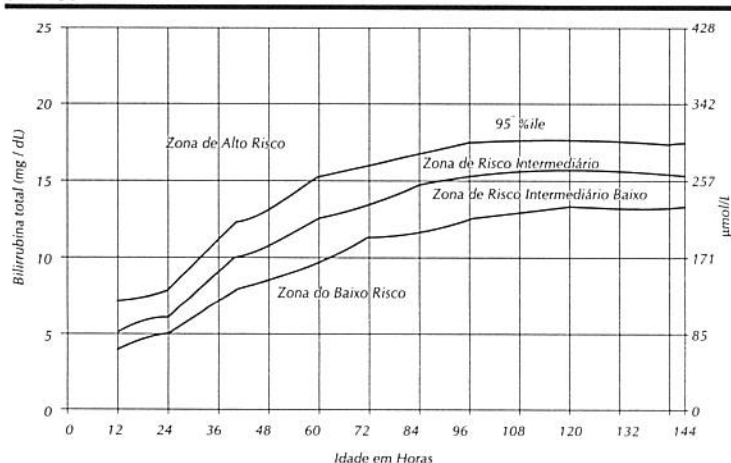
- Investigação para sepse neonatal
- Dosagem de Glicose 6 fosfato desidrogenase
- Pesquisa de corpos redutores na urina, para afastar galactosemia
- Testes de função da tireóide, para afastar hipotireoidismo
- Maior detalhamento para pesquisa de doenças hematológicas, infecciosas ou metabólicas raras, após revisão da história médica e perinatal da mãe e da evolução do recém-nascido.

## A ICTERÍCIA É "FISIOLÓGICA" OU SIGNIFICA UMA DOENÇA SUBJACENTE?

Os seguintes critérios clássicos tornam a hipótese de icterícia própria do recém-nascido, sem fatores de risco, pouco provável:

- Icterícia diagnosticada nas primeiras 24 horas de vida
- Aumento da concentração sérica de bilirrubinas totais acima de 5 mg/dl (85 mmol/L) por dia

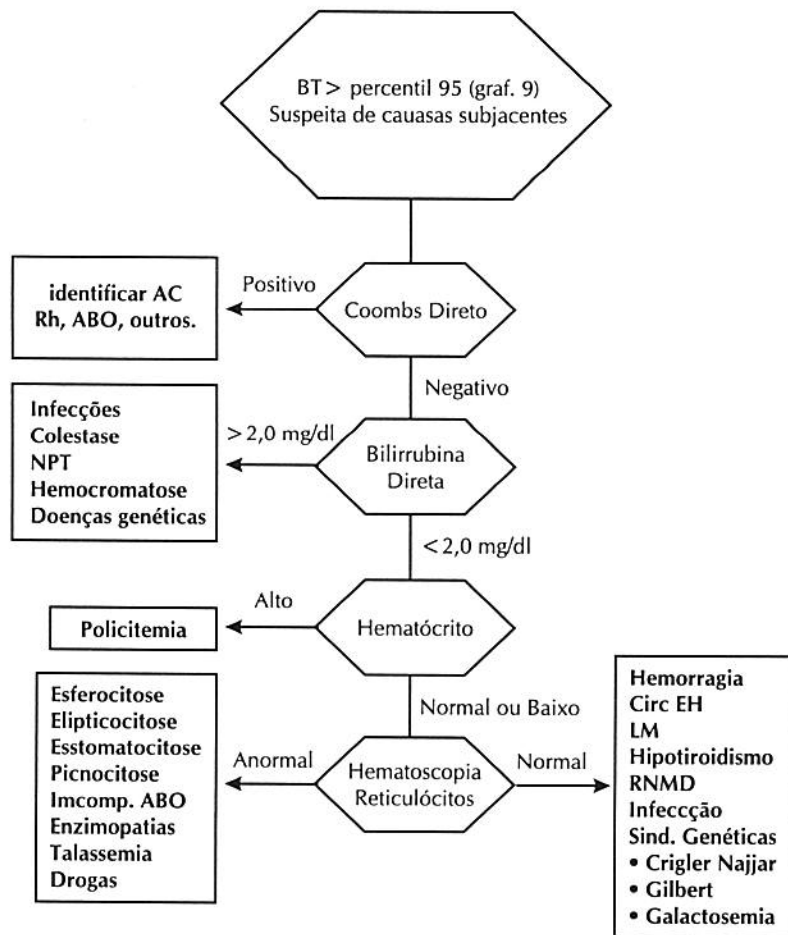
Gráfico 1



Adaptada de Buthani e cols<sup>19</sup>. Pediatrics 1999; 103:6-14

**Quadro 1**

Algoritmo para o diagnóstico diferencial da Icterícia Neonatal



- Concentração sérica de bilirrubina total maior do que 13 mg/dl (220 mmol/L) nos quatro primeiros dias de vida, em recém-nascidos a termo, e maior do que 15 mg/dl, em recém-nascidos pré-termos.

- Concentração sérica de bilirrubina direta maior do que 2 mg/dl (34 mmol/L)

- Icterícia prolongando-se por mais de uma semana, em recém-nascido a termo, ou duas semanas, em recém-nascidos pré-termo.

A ausência desses critérios não afirma que a icterícia seja "fisiológica". A presença de qualquer um deles indica que a icterícia deve ser investigada, na procura de um fator causal ou de sobrecarga. O quadro 1 oferece um fluxograma simplificado para orientar o diagnóstico diferencial.<sup>12</sup>

### HÁ RISCO IMEDIATO A PONTO DE SER NECESSÁRIO INICIAR O TRATAMENTO ESPECÍFICO?

Para essa pergunta, ainda não existe uma resposta definitiva, sendo uma das maiores controvérsias da literatura neonatal. Em princípio, não é somente o nível de bilirrubina que irá determinar o acometimento da criança. Embora possam existir fatores de risco ainda desconhecidos, é importante considerar, na elaboração da estratégia terapêutica, aqueles já conhecidos: baixa idade gestacional, baixa idade pós-natal, hemólise

exagerada (doença hemolítica Rh ou ABO, deficiência de G-6-PD), acidose, imaturidade, drogas (competição pelos sítios de ligação, inibição da glicoproteína P), aumento do fluxo sanguíneo cerebral, infecção e outras doenças perinatais.<sup>20</sup> Como os protocolos escritos são insuficientes para determinar em todas as possibilidades de interação entre tantos fatores, a experiência dos últimos anos nos alerta para o fato de que essas rotinas tanto podem ser uma bênção (principalmente para os profissionais menos experientes), como, eventualmente, uma maldição.<sup>20</sup>

A Academia Americana de Pediatria publicou, em 1994<sup>2</sup>, uma orientação para se indicar em fototerapia e exsangüíneotransfusão para recém-nascidos a termo saudáveis (Tabela 3). O aumento da prevalência do kernicterus na década passada foi, justa ou injustamente, atribuído, pelo menos em parte, à abordagem menos agressiva proposta por essas normas. Uma avaliação mais detalhada, no entanto, mostrou que a maioria dos serviços não seguiram corretamente as determinações, incluindo no protocolo recém-nascidos que não eram a termo, nem mesmo saudáveis (menos de 37 semanas e com outros fatores de risco, como incompatibilidade ABO, deficiência de glicose 6 fosfato, síndrome de Gilbert, entre outros).<sup>20</sup>

Portanto, se utilizada corretamente, essa orientação ainda mantém sua utilidade.

Mais recentemente, em 2004<sup>5</sup>, foi publicada uma nova recomendação, incluindo recém-nascidos com idade gestacional de 35 semanas ou mais, com o objetivo expresso de reduzir a incidência da hiperbilirrubinemia acentuada e da encefalopatia bilirrubínica, ao mesmo tempo minimizando os riscos de efeitos colaterais, como aumento da ansiedade dos pais, diminuição da prevalência do aleitamento materno e aumento de custos ou tratamentos desnecessários.

O foco dessa recomendação é baseado em dez itens:

- 1 - Promover e dar apoio efetivo ao aleitamento materno.
- 2 - Estabelecer protocolos para identificação e avaliação da hiperbilirrubinemia, com exames clínicos periódicos a cada 8 ou 12 horas.
- 3 - Mensurar a bilirrubina com dosagem sérica ou transcutânea em todos os recém-nascidos icterícos com menos de 24 horas de vida.

**Tabela 3**

Conduta na Icterícia do recém-nascido a termo saudável

Idade em Horas	Considerar Fototerapia	Fototerapia	Exsangüíneotransfusão com falha da Fototerapia	Exsangüíneotransfusão e Fototerapia intensiva
≤ 24 horas*				
25 - 48 horas	≥ 12 (170)	≥ 15 (260)	≥ 20 (340)	≥ 25 (430)
49 - 72 horas	≥ 15 (260)	≥ 18 (310)	25 (430)	≥ 30 (510)
> 72 horas	≥ 17 (290)	≥ 20 (340)	25 (430)	30 (510)

Adaptada de: American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia.<sup>2</sup>

4 - Reconhecer a dificuldade da avaliação visual em determinar o grau de hiperbilirrubinemia, principalmente em crianças morenas ou negras.

5 - Interpretar todos os níveis de bilirrubina, de acordo com a idade do recém-nascido em horas.

6 - Reconhecer que recém-nascidos com menos de 38 semanas de idade gestacional, particularmente aqueles sob aleitamento materno, apresentam maior risco de desenvolver em hiperbilirrubinemia e necessitam acompanhamento mais rigoroso.

7 - Realizar avaliação sistemática para o risco de hiperbilirrubinemia de todos os recém-nascidos, antes da alta hospitalar.

8 - Fornecer aos pais, por escrito e verbalmente, informações claras sobre a icterícia neonatal.

9 - Orientar o adequado seguimento clínico, de acordo com a idade por ocasião da alta hospitalar e a avaliação dos fatores de risco. Fazer uma avaliação em todos os recém-nascidos que tiverem alta com menos de 48 horas de vida, entre 48 e 72 horas após a alta.

10 - Tratar adequadamente os recém-nascidos, quando indicado, com fototerapia ou exsangüíneotransfusão.

Ainda assim, na publicação, deixam claro que as recomendações não podem ser utilizadas como a única maneira de conduzir os casos, adotando variações apropriadas em circunstâncias individuais. Essas recomendações são baseadas em dois gráficos para a indicação e fototerapia e exsangüíneotransfusão, levando-se em consideração a idade pós-natal, a concentração de bilirrubina total e alguns fatores de risco.

Quando se trata de recém-nascido pré-termo ou de muito baixo peso ao nascer, a situação é ainda mais complicada. Como já foi dito acima, não existem dados baseados em evidência para indicar o tratamento dessas crianças. De qualquer forma, é inegável a queda da prevalência de exsangüíneotransfusão e de kernicterus entre os pacientes das unidades de tratamento intensivo neonatais, nos últimos tempos. Ainda que não seja possível identificar, com certeza, o agente dessa queda,<sup>3,4,20</sup> algumas especulações podem ser feitas. Além da menor importância relativa da incompatibilidade Rh, após o uso rotineiro da imunoglobulina anti D, dois outros importantes fatores parecem ter contribuído: o uso de imunoglobulinas endovenosas e a fototerapia intensiva.<sup>20</sup>

Para a indicação de tratamento no pré-termo podemos utilizar as recomendações do comitê de hiperbilirrubinemia da AAP, que consideram o peso de nascimento ou a idade gestacional (Tabelas 4 e 5) ou da Nets education<sup>21</sup>, que considera além do peso de nascimento a idade pós-natal (Tabela 6).

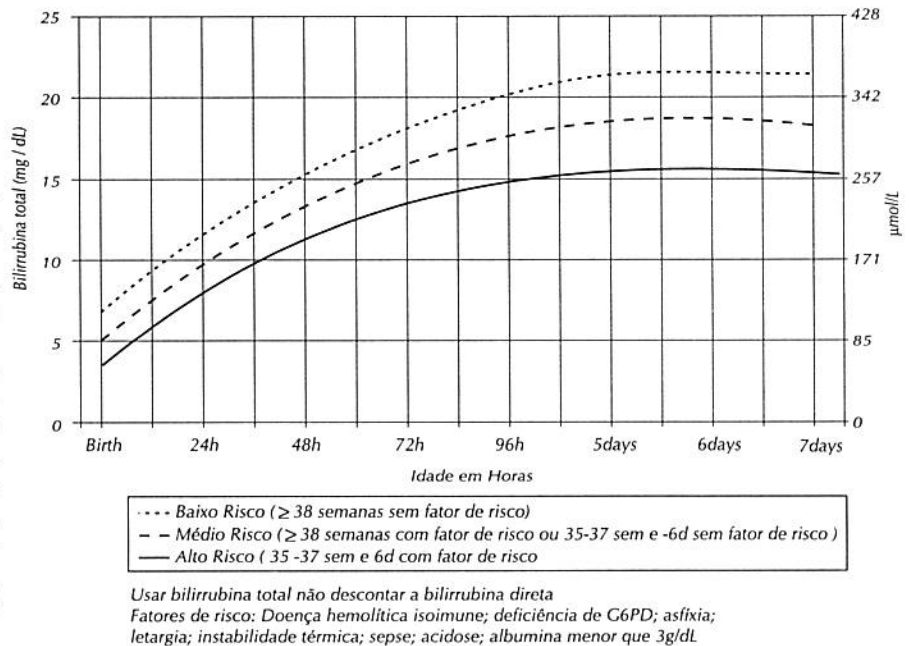
### TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O uso do fenobarbital, para tratamento da hiperbilirrubinemia, está praticamente em desuso no recém-nascido, sendo sua indicação apenas para os portadores da síndrome de Crigler-Najjar e, em alguns estudos, como profilático, administrado em gestantes de risco.<sup>10,12,21,22</sup>

Atualmente existem evidências da eficácia das metaloporfirinas na prevenção e tratamento da hiperbilirrubinemia, tanto de recém-nascidos de termo como pré-termo, com ou sem doença hemolítica.<sup>10,12,22</sup> No entanto, serão necessários mais estudos controlados para avaliar seus possíveis efeitos colaterais (em especial fotosensibilização e reações eritematobolhosas), antes que a dro-

### Gráfico 2

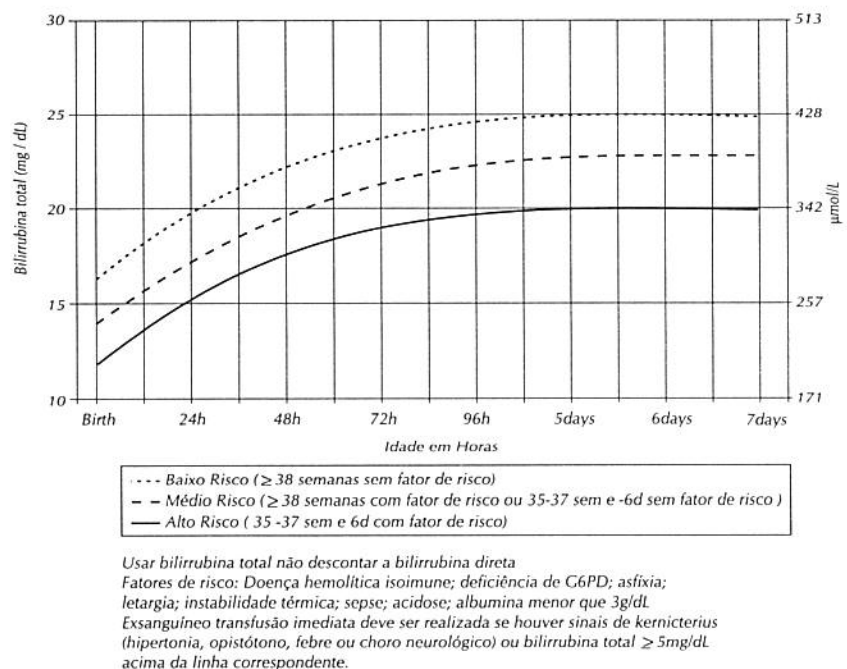
Indicação de Fototerapia em recém-nascidos com 35 semanas ou mais de idade gestacional.



Adaptado de American Academy of Pediatrics, Clinical Practice Guideline and Subcommittee on Hyperbilirubinemia.<sup>5</sup> Pediatrics.2004;114:297-316

### Gráfico 3

Indicação de Exsangüíneotransfusão em recém-nascidos com 35 semanas ou mais de idade gestacional.



(Adaptado de American Academy of Pediatrics, Clinical Practice Guideline and Subcommittee on Hyperbilirubinemia.<sup>5</sup> Pediatrics. 2004; 114:297-316)

ga possa ser indicada na prática clínica diária.<sup>10,12, 23</sup>

O uso recente de imunoglobulinas endovenosas nos casos de doença hemolítica por incompatibilidade sangüínea, em especial no grupo ABO, alterou, sem sombra de dúvida, o curso da icterícia em muitos recém-nascidos aparentemente destinados a uma exsangüíneotransfusão.<sup>12,20,23</sup> De fato, em duas revi-

**Tabela 4**

Condução na icterícia do recém-nascido pré-termo (Concentração de bilirrubinas em mg/dl)

Idade	PN < 1500g		PN 1500-2000 g		PN > 2000g	
	Fototerapia	Exsangüíneo	Fototerapia	Exsangüíneo	Fototerapia	Exsangüíneo
< 24 horas	> 4	> 10 a 15	> 4	> 15	> 5	> 16 a 18
24 - 48 horas	> 5	> 10 a 15	> 7	> 15	> 8	> 16 a 18
49 - 72 horas	> 7	> 10 a 15	> 9	> 16	> 12	> 17 a 19
> 72 horas	> 8	> 15	> 10	> 17	> 14	> 18 a 20

Adaptado de Nets Education.<sup>26</sup>**Tabela 5**Condução na icterícia do recém-nascido de baixo peso baseada no peso de nascimento<sup>4</sup>(Concentração de bilirrubinas em mg/dL ( $\mu\text{mol/L}$ ))

Peso de nascimento	Fototerapia	Exsangüíneotransusão
< 1500 g	5 - 8 (85 - 140)	13 - 16 (220 - 275)
1500 a 1999 g	8 - 12 (40 - 200)	16 - 18 (275 - 300)
2000 a 2499 g	11 - 14 (190 - 240)	18 - 20 (300 - 340)

**Tabela 6**Condução na icterícia do recém-nascido pré-termo baseada na idade gestacional (ig)<sup>4</sup>(Concentração de bilirrubinas em mg/dL ( $\mu\text{mol/L}$ ))

I G (sem)	Fototerapia	Exsangüíneotransusão	
		Com fatores de risco	Sem fatores de risco*
36	14,6 (250)	17,5 (300)	20,5 (350)
32	8,8 (150)	14,6 (250)	17,5 (300)
28	5,8 (100)	11,7 (200)	14,6 (250)
24	4,7 (80)	8,8 (150)	11,7 (200)

Fatores de risco: Hemólise, asfíxia perinatal, hipoxia, acidose, hipercapnia

sões sistemáticas recentes, concluiu-se pela eficácia desse tratamento.<sup>24,25</sup> Embora o mecanismo específico não tenha sido descrito<sup>20</sup>, especula-se sobre um provável bloqueio de receptores Fc do sistema reticuloendotelial, diminuindo a velocidade da hemólise.<sup>12,23</sup> A dose preconizada varia de 500 mg a 1 g, administrada em aproximadamente 2 horas, podendo ser repetida, se necessário.<sup>20,22</sup> Como o efeito da imunoglobulina não é o de remover bilirrubina, seu uso deve ser sempre associado à utilização de fototerapia eficaz.<sup>23</sup>

### EXSANGÜÍNEOTRANSUSÃO E FOTOTERAPIA

A exsangüíneotransusão e fototerapia continuam sendo as principais intervenções para o tratamento de recém-nascidos icterícios. O procedimento foi introduzida no arsenal terapêutico em 1946.<sup>26</sup> Seu objetivo principal é remover o excesso de bilirrubina, prevenindo seus efeitos tóxicos.<sup>23</sup> Outros benefícios incluem a retirada de anticorpos (imunoglobulinas) e a correção da anemia. Apesar de ser um procedimento relativamente seguro, pode ser complicado por arritmias, trombozes, trombocitopenia, enterocolite necrosante, infecção e, inclusive, morte durante ou logo após o procedimento.<sup>4</sup> Sua realização, nas últimas décadas, tem sido cada vez menos freqüente e sua indicação deve ser individualizada e, sempre, baseada em julgamento clínico global do paciente icterício.<sup>23</sup>

Um dos fatores prováveis para o decréscimo da indicação de exsangüíneotransusão e da incidência de kernicterus nas unidades de tratamento intensivo pode ter sido uma atenção maior

à aplicação prática da fototerapia, aumentando a confiança nesse tipo de tratamento.<sup>4,20</sup> Introduzida em 1958, por Cremer e colaboradores<sup>27</sup>, foi objeto de vários estudos e publicações, mas ainda hoje existem controvérsias quanto à sua indicação e melhor forma de utilização.

Novos tipos de luz (luz azul especial, luz verde, luz de emissão diódica) e novas modalidades de aparelhos fototerápicos (Bilispot, Biliberço, Biliblanket) associados ao conceito de fototerapia intensiva (com nível de irradiância por volta de 30  $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ )<sup>5</sup> aumentaram significativamente a eficácia da fototerapia<sup>4,5,10,20,23</sup>, em comparação com o aparelho convencional de luz branca, que raramente fornece um irradiância acima de 4  $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ , considerada como o mínimo necessário. Abaixo disso, a fotoreação da bilirrubina é tão pequena, que não justifica manter o recém-nascido em fototerapia.<sup>23</sup> A eficácia da fototerapia depende basicamente da intensidade da energia que atinge a pele do paciente e da extensão da área exposta à luz. A intensidade, por sua vez, depende da qualidade da fonte luminosa, da distância entre a fonte e a criança e do ângulo de incidência. Deve-se procurar o ponto ótimo da menor distância, maior área de exposição e ângulo o mais próximo de 90 graus. A criança deverá ser colocada sob a luz, com seus olhos protegidos por uma venda. É questionável a necessidade de se protegerem os órgãos genitais masculinos. A criança ficará sob fototerapia contínua, podendo, no entanto, ser retirada para amamentação ou durante a visita dos pais. Nessas ocasiões, é aconselhável a retirada das vendas dos olhos, para uma melhor interação pais-filhos.

Ao se utilizar mais de um aparelho com lâmpada halógena, em recém-nascido a termo, eles deverão ser posicionados de forma que seus halos luminosos se tangenciem, aumentando a área de exposição. No caso de pequenos prematuros, o halo geralmente é suficiente para cobrir toda a área corporal. Caso haja necessidade, ainda assim, de duas ou mais lâmpadas halógenas, deve-se evitar que os seus respectivos focos se localizem na mesma área da pele do recém-nascido, o que poderia causar queimaduras.<sup>4</sup>

### CUIDADOS COM A ICTERÍCIA PELO LEITE MATERNO

Uma controvérsia importante é quanto ao tratamento da icterícia pelo leite materno. Deve-se ou não suspender temporariamente o aleitamento para evitar o aumento da bilirrubina? O bom senso recomenda que, se o recém-nascido está bem e os níveis de bilirrubinas estão abaixo daqueles considerados de risco, o aleitamento não deve ser interrompido. Nesse caso, a mãe deve ser informada de que essa icterícia em baixos níveis pode perdurar por até poucos meses, mas não traz riscos para o recém-nascido. Entretanto, se a concentração de bilirrubinas continua subindo e atingindo níveis de risco, devem-se pesquisar outras causas associadas e instituir o tratamento com fototerapia ou exsangüíneotransusão, conforme o caso. Se se excluem outras etiologias prováveis e os níveis de bilirrubina persistem altos, pode-se, em casos bem selecionados, fazer uma

prova terapêutica com suspensão por 72 horas do aleitamento materno. Nesses casos, haverá quedas bruscas dos níveis de bilirrubinas, confirmando a hipótese de icterícia pelo leite materno. A reintrodução do aleitamento, após esse curto período, pode elevar um pouco os níveis de bilirrubina, mas raramente atingindo novamente níveis de risco e deve ser sempre incentivado, sendo importante uma clara explicação sobre as vantagens dessa reintrodução a uma mãe que provavelmente estará receosa de voltar a amamentar.

Abaixo se encontra um algoritmo que sintetiza os passos da abordagem prática de um recém-nascido icterício.

## CONCLUSÃO

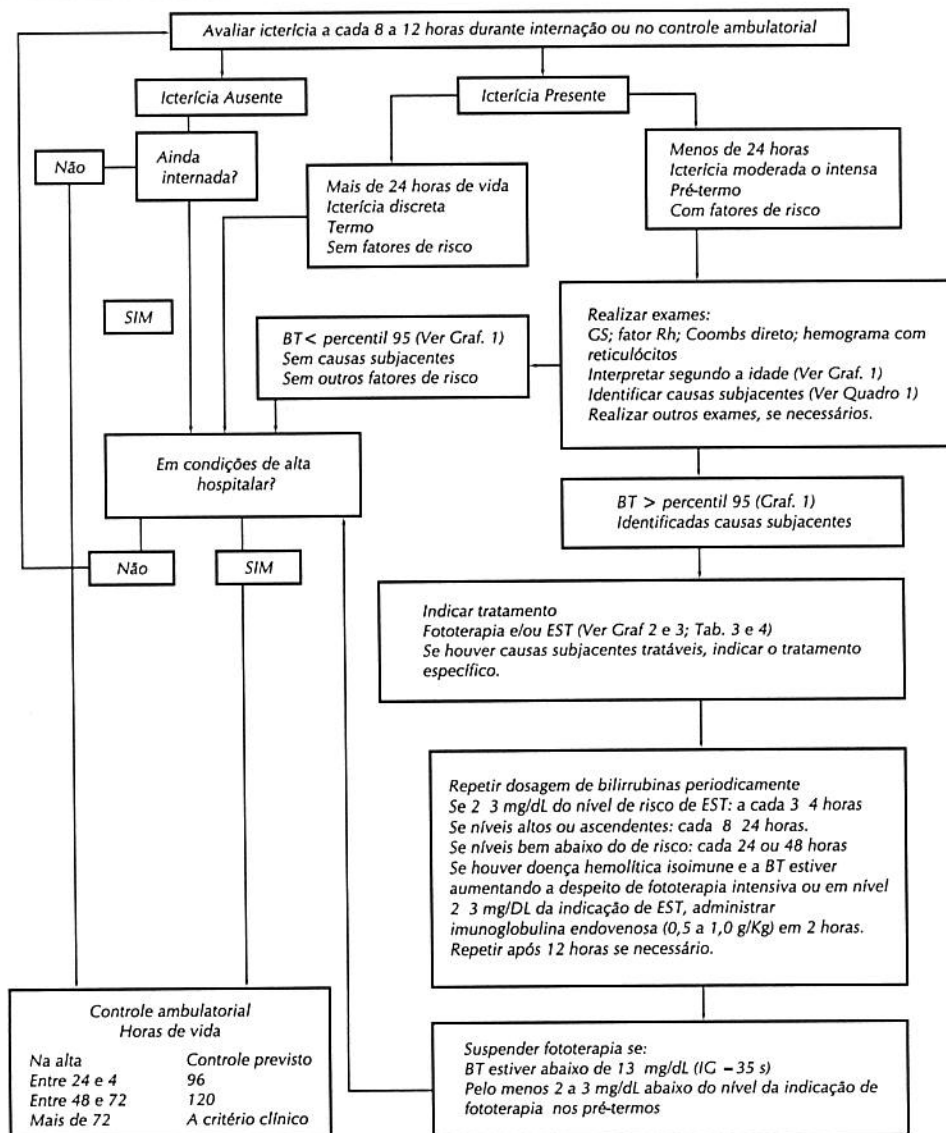
Não é possível apresentar uma conduta inquestionável, baseada em evidências, para a condução dos casos de icterícia, principalmente em recém-nascidos prematuros ou de muito baixo peso. Este artigo enfatiza a necessidade de promover o aleitamento materno, de examinar criteriosa e periodicamente os recém-nascidos para o diagnóstico precoce da icterícia, de avaliar aqueles que necessitem de exames laboratoriais confirmatórios e de indicar o tratamento adequado, no intuito de reduzir a

incidência da hiperbilirrubinemia acentuada e da encefalopatia bilirrubínica, ao mesmo tempo minimizando os riscos de efeitos colaterais, como o aumento da ansiedade dos pais, a diminuição da prevalência do aleitamento materno e o aumento de custos ou de tratamentos desnecessários.



## Quadro 2

Algoritmo da abordagem prática do recém-nascido icterício



## SUMMARY

### PRACTICAL MANAGEMENT OF NEONATAL JAUNDICE IN TERM AND PRETERM NEWBORNS

**Objective:** Review and update knowledge on neonatal hyperbilirubinemia, its pathophysiology, differential diagnosis and therapeutic approach.

**Data source:** Classic neonatology textbooks and Medline, Lilacs, Pubmed and Akwanmed electronic databases, using the following Key words: jaundice, hyperbilirubinemia, newborn, premature, very low birth weight.

**Synthesis of data:** neonatal jaundice is likely to be the most frequent diagnosis neonatologists make, and the most widely discussed subject in classrooms and scientific encounters of the specialty. In spite of much clinical and laboratory research on neonatal hyperbilirubinemia, several pathophysiologic and therapeutic features continue elusive. After a discussion of the etiopathogenesis, the practical management of a jaundiced child is described.

**Conclusion:** there is no evidence-based comprehensive management plan for jaundice in preterm or very low birthweight babies. This paper emphasizes the need to promote maternal breast feeding, to discriminately and periodically examine newborns for the diagnosis of jaundice, to evaluate those who need laboratory work-up, and to indicate appropriate treatment so as to reduce the incidence of severe hyperbilirubinemia and bilirubin encephalopathy, minimize the risks of unintended harm due to parental anxiety and decreased breastfeeding, and cut down on treatment costs.

#### Key Words:

jaundice, hyperbilirubinemia, newborn, premature, very low birthweight.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Watchko JF; Oski FA. Bilirubin 20 mg/dL = vigintiphobia. *Pediatrics*. 1983;71(4):660-3.
- 2 - American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Practice Parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics* 1994;94:558-565.
- 3 - Watchko JF, Maisels MJ. Jaundice in low birthweight infants: pathobiology and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:F455-F458.
- 4 - Maisels MJ, Watchko JF. Treatment of jaundice in low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:F459-F463.
- 5 - American Academy of Pediatrics, Clinical Practice Guideline and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.
- 6 - Ip S, Cung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glicken S et al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* [electronic contents]. 2004;114:e130-e153.  
Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/114/1/e130>.
- 7 - Karp WB. Are you Afraid of Bilirubin? *Pediatrics* online. Medical College of Georgia URL:<http://www.mcg.edu/PedsonL/ForHealthProf/Neonatology/Bilirubin.html>. Acessado em 18/05/1997.
- 8 - McDonagh AF. Is bilirubin good for you? *Clin Perinatol* 1990;17:359-369.
- 9 - Hegyi T, Goldie E, Hialt M. The protective role of bilirubin in oxygen radical disease of the preterm infant. *J Perinatol* 1994;14:296-300.
- 10 - Harris MC. Neonatal Hyperbilirubinemia. In: Polin RA, Yoder MC, Burg FD. *Workbook in Practical Neonatology*, 3ª ed. Philadelphia, W B Saunders Company, 2001: 71-90.
- 11 - Dennery PA, Stevenson DK. Hiperbilirubinemia Neonatal. In: Polin RA, Yoder MC, Burg FD. *Neonatologia Prática*. Porto Alegre, Artes Médicas, 1996: 76 – 95.
- 12 - Hinkes MT, Cloherty JP. Neonatal Hyperbilirubinemia. In: Cloherty JP, Stark AR. *Manual of Neonatal Care* 4ª ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998: 175-209.
- 13 - Carvalho M. Icterícia Neonatal e Aleitamento Materno. In: Alves Filho N, Corrêa MD. *Manual de Perinatologia*, 2ª ed. Rio de Janeiro, Medsi, 1995: 769 – 774.
- 14 - Gourley GR, Arend RA. Beta-Glucuronidase and hyperbilirubinaemia in breast-fed and formula-fed babies. *Lancet* 1986; 1: 644-646.
- 15 - Halamek LP, Stevenson DK. Neonatal Jaundice and Liver Disease. In: Fanaroff AA, Martin RJ. *Neonatal-Perinatal Medicine - Diseases of the Fetus and Infant*, 6ª ed. St Louis, Mosby, 1997: 1345 - 1389.
- 16 - Laugier J, Gold F. Colestase Neonatal. In: Laugier J, Gold F. *Manual de Neonatologia*. Rio de Janeiro, Masson, 1982: 235-238.
- 17 - Chundu V, Shoptaugh GM. Conjugated (Direct) Hyperbilirubinemia. In: Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG. *Neonatology*, 3ª ed. East Norwalk, Appleton & Lange, 1994: 202-204.
- 18 - Kramer LI. Advancement of Dermal Icterus in the Jaundiced Newborn. *Amer J Dis Child* 1969; 118: 454-458.
- 19 - Bhutani VK, Jonhson LJ, 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.
- 20 - Hansen TWR. Tratamento da Icterícia Neonatal. In: Alves Filho N, Trindade O., Carvalho M, Lopes JMA. *Avanços em Perinatologia*. Rio de Janeiro, Medsi Guanabara Koogan, 2005: 111-119.
- 21 - Nets education. Jaundice. In: *Neonatal Handbook*. URL: [http://www.netsvic.org.au/nets/handbook/index.cfm?doc\\_id=458](http://www.netsvic.org.au/nets/handbook/index.cfm?doc_id=458). Acessado em 08/01/2005.
- 22 - Alves Filho N. Hiperbilirubinemia do Recém-nascido. In: Alves Filho N, Corrêa MD. *Manual de Perinatologia*, 2ª ed. Rio de Janeiro, Medsi, 1995: 730-768.
- 23 - Carvalho M. Recentes Avanços no Tratamento da Icterícia Neonatal. In: Alves filho N, Trindade O, Lopes JMA. *Clínica de Perinatologia – Recentes Avanços em Neonatologia* 2001: 407-420.
- 24 - Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; 3 CD003313.
- 25 - Gottstein R, Cooke RW. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *ArchDis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:F6-F10.
- 26 - Wallerstein H. Treatment of severe erythroblastosis by simultaneous removal and replacement of the blood of the newborn infant. *Science* 1946;103:583-584.
- 27 - Cremer RJ, Perryman PV, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinemia of infants. *Lancet* 1958; 1:1094-1217.