

## 1 Título

Icterícia Neonatal

Avaliação e tratamento no recém-nascido de termo e pré-termo

## 2 Palavras chave

Icterícia, recém-nascido, pré-termo, hiperbilirrubunemia, encefalopatia bilirrubínica, kernicterus, fototerapia, exsanguinotransfusão, imunoglobulina

## 3 Desenvolvimento

A icterícia neonatal é definida como coloração amarela da pele e das escleróticas.

É uma das patologias mais frequentes do recém-nascido. Quase todos os RN apresentam valores de bilirrubina em circulação superior a 1 mg/dl (17 micromol/L). Quando este valor atinge 5 mg/dl torna-se visível nas escleróticas e pele.

Na primeira semana de vida cerca de 60% dos RN de termo ficam icterícios e nos pré-termo pode chegar aos 80%.

A bilirrubina resulta do catabolismo das proteínas do heme. A fonte mais significativa (80-90%) é a hemoglobina dos eritrócitos senescentes e da eritropoiese ineficaz. A bilirrubina não conjugada, circula na sua maioria ligada à albumina até ser captada pelo hepatócito para ser conjugada e depois excretada. O RN devido à ausência de enzimas bacterianas no intestino que reduzem a bilirrubina conjugada para estercobilinogéneos e permitem a sua excreção e presença da  $\beta$ -glucuronidase que permite a desconjugação da bilirrubina conjugada, apresenta uma circulação entero-hepática.

A bilirrubina em níveis baixos (*in vitro*) é um antioxidante que pode ser benéfico nos RN carentes neste período da vida de outros anti-oxidantes endógenos (vitamina E e outras enzimas anti-oxidantes).

Níveis séricos de bilirrubina elevados podem provocar toxicidade no sistema nervoso central (*in vivo*). A bilirrubina não conjugada, não ionizada, é lipofílica e pode atravessar a barreira hemato-encefálica, provocando lesão das células do sistema nervoso central e morte celular. A neurotoxicidade não se correlaciona diretamente com o valor total da bilirrubina sérica. A maioria da bilirrubina em circulação está ligada à albumina e uma pequena fração circula não ligada à albumina (bilirrubina livre). Acredita-se que os efeitos neurotóxicos da bilirrubina são devidos à bilirrubina livre.

A ligação bilirrubina/albumina depende da concentração de ambas e da afinidade da ligação. A fração da bilirrubina não ligada (bilirrubina livre) aumenta significativamente quando se aproxima da capacidade de ligação da bilirrubina à albumina. Esta capacidade de ligação da bilirrubina à albumina também é influenciada por alguns fatores, podendo estar diminuída: acidose, sepsis, hipoxia, hipoalbuminemia, prematuridade, idade pós-natal (< 3 dias) e algumas drogas (ex. cefalosporinas). Como não existe comercialmente disponível um método de doseamento da bilirrubina livre, alguns especialistas recomendam o uso da relação bilirrubina/albumina, para estimativa da percentagem de bilirrubina livre. No RN de termo a razão molar da bilirrubina (mg/dl) / albumina (g/dl) é aproximadamente de 8:1. [Tabela 6] Relações superiores a 8 implicam maior percentagem de bilirrubina não conjugada livre.

No RN de termo hiperbilirrubinemia superior a 25-30 mg/dl está associada a um risco aumentado de disfunção neurológica, devido à passagem da bilirrubina através da barreira hemato-encefálica e deposição nas células do cérebro, conduzindo à apoptose e necrose. Não estão descritos casos de Kernicterus para valores de bilirrubina < 20 mg/dl e são raros para valores entre 20 e 25 mg/dl.

A hiperbilirrubinemia, na maioria das vezes não traduz patologia subjacente, definindo-se como **icterícia fisiológica**. [1,2,3,4]

As causas de hiperbilirrubinemia no RN de termo e pré-termo são as mesmas:

- a Aumento da produção de bilirrubina (2-3X maior que no adulto): os RN têm maior número de glóbulos rubros (hematócrito 60-70%) e a sua semi-vida é menor (aproximadamente 85 dias)
- b Diminuição da clearance da bilirrubina por imaturidade enzimática (ao 7º dia a actividade da glucoroniltransferase uridino difosfoglucuronato (UGT) é 1% da do adulto)[5]
- c Aumento da circulação entero-hepática

Estas alterações fisiológicas resultam no aumento ligeiro da bilirrubina não-conjugada em quase todos os RN.

No RN de termo de raça caucasiana e afro-americana o pico de bilirrubina ocorre entre as 48 e 96 horas de idade. No RN de termo de raça asiática e no RN pré-termo este pico ocorre entre as 72 e 120 horas de idade. A diferença entre as raças deve-se a variações genéticas na capacidade de conjugação hepática. Há vários polimorfismos no gene UGT1A1 [3,4].

Entre a primeira e segunda semana habitualmente há resolução da hiperbilirrubinemia.

**Icterícia prolongada**- é aquela que se mantém para além dos 14 dias, sendo mais frequente nos RN com aleitamento materno exclusivo. No entanto, a icterícia prolongada pode ser o alerta de uma causa patológica. A icterícia patológica pode coexistir com a icterícia fisiológica.

Na etiopatogenia da hiperbilirrubinemia podem estar causas patológicas ou apenas exagero dos mecanismos fisiológicos.

No RN com idade gestacional igual ou superior a 35 semanas define-se como **hiperbilirrubinemia significativa** se a bilirrubina sérica é superior ao percentil (P) 95 do normograma em horas de Bhutani [6](Fig:1) e ocorre em 8-11% dos RN e 2-5% destes RN necessitam de ser rehospitalizados para efetuarem tratamento.

O rastreio da hiperbilirrubinemia pode ser feito através da avaliação dos fatores de risco, o doseamento da bilirrubina ou a combinação de ambos.

#### **Factores de alerta que sugerem hiperbilirrubinemia severa [7]**

- Icterícia nas primeiras 24 horas (habitualmente devida a hemólise)
- BT superior ao P 95 do normograma de Bhutani (Fig:1)
- Aumento de BT superior a 0,2 mg/dl/h (3,4 micromol/L/h)
- Icterícia no RN termo para além dos 14 dias
- Se BT <5 mg/dl (86 micromol/L) e BD >1 mg/dl (17 micromol/L) **ou** BT>5mg/dl (86 micromol/L) e BD >20%. Um aumento da BD sugere colestase

#### **Causas patológicas de hiperbilirrubinemia [3,8]**

### **A. Aumento de produção**

- a. Hemólise por iso-imunização (incompatibilidade ABO ou Rh)
- b. Defeitos congênitos da membrana do eritrócito (ex. esferocitose, eliptose)
- c. Defeitos enzimáticos do eritrócito (ex. deficiência da desidrogenase glicose-6-fosfato (DG6P), deficiência da piruvato kinase e porfiria congénita)
- d. Sépsis (por provável stress oxidativo que lesa os glóbulos rubros)
- e. Policitemia
- f. Sequestro de sangue em áreas fechadas (ex. cefalohematoma)

### **B. Diminuição da clearance**

- a. Síndrome Crigler-Najar tipo I: actividade da UGT totalmente ausente. Icterícia aparece nos primeiros 2-3 dias e é necessária fototerapia durante toda a vida a menos que seja efectuado um transplante hepático.
- b. Síndrome Crigler-Najar tipo II: baixa actividade da UGT. As crianças apresentam hiperbilirrubinemia severa que habitualmente responde ao fenobarbital.
- c. Síndrome de Gilbert: é a situação mais frequente de deficiente conjugação. Há diminuição da produção da UGT.
- d. Polimorfismos da proteína orgânica de transporte aniões
- e. Diabetes materna, hipotiroidismo congénito e galactosemia

### **C. Aumento da circulação entero-hepática**

- a. Falência do aleitamento materno: tipicamente ocorre na primeira semana. O RN perde peso e fluidos resultando em hipovolemia. Para além da hiperbilirrubinemia pode ter hipernatremia.
- b. Icterícia do aleitamento materno: define-se como a persistência da icterícia fisiológica para além da primeira semana. O lactente mantém icterícia ligeira que pode prolongar-se até várias semanas - 12 semanas. Deve ser monitorizada para confirmar que permanece com hiperbilirrubinemia não conjugada e que não aumenta.
- c. Alterações da motilidade intestinal causadas por obstrução funcional ou anatómica

## **Hiperbilirrubinemia no pré-termo (< 35 semanas de idade gestacional)**

A hiperbilirrubinemia no pré-termo é mais prevalente, severa e prolongada do que no de termo por imaturidade dos eritrócitos, fígado e tracto gastro-intestinal. Associadamente também há atraso na alimentação entérica que limita o trânsito intestinal e flora intestinal, aumentando a circulação entero-hepática.

O recém-nascido com idade gestacional inferior a 35 semanas é mais suscetível de apresentar lesão cerebral, com níveis mais baixos de bilirrubina, do que o RN com mais de 35 semanas [9]. Aumentos ligeiros de BT podem contribuir para disfunção neuronal e dados recentes confirmam o risco. O Kernicterus é raro no pré-termo mas não desapareceu.

O recém-nascido <35 semanas apresenta co-morbilidades (ex. sepsis, leucomalácia peri-ventricular e hemorragia intra-ventricular) e hipertonicidade de instalação mais tardia que dificulta a determinação da etiologia das manifestações neurológicas, podendo ser ou não ser atribuídas à ECB.

As manifestações neurológicas ocorrem com valores de bilirrubina bastantes inferiores, que podem variar entre 10-18 mg/dl [9](este valor é > 20 mg/dl ou 25 mg/dl recém-nascidos de termo)[9]. A bilirrubina livre (isto é, não ligada à albumina) capaz de atravessar a barreira hemato-encefálica é responsável pelas manifestações neurológicas e pode causar morte celular por apoptose. A relação bilirrubina/albumina pode ser fator adicional na decisão da exsanguino-transfusão em RN  $\geq$  35 semanas. O RN pré-termo apresenta habitualmente valores de albumina sérica mais baixos. Contudo, a utilidade da relação bilirrubina/albumina é limitada visto que outros fatores interferem com esta relação (ex, acidose, uso de múltiplas drogas, ácidos gordos livres aumentados) [10].

As manifestações agudas da disfunção neurológica da bilirrubina estão frequentemente ausentes [11]. As sequelas crônicas, kernicterus, são similares no pré-termo e RN de termo: paralisia cerebral coreo-atetóide, surdez neurosensorial e anomalias dos movimentos oculares [12].

Existe preocupação em relação ao uso de fototerapia no RNBP, pelo risco de aumentar a mortalidade [13]. É possível que a fototerapia resulte em lesão oxidativa da membrana celular e DNA, para além de que o RN mais imaturo é mais suscetível por maior transmissão da luz através da pele fina e gelatinosa. Outro aspeto tem a ver com o papel anti-oxidante da bilirrubina, podendo a sua ausência ser mais deletéria.

A recomendação para iniciar fototerapia deve ser com níveis de radiância mais baixos e só devem ser aumentados ou aumentar a área exposta se apesar da fototerapia a BT continua a aumentar.

A exsanguino-transfusão no pré-termo tem maior incidência de mortalidade e morbidade. As complicações graves são mais frequentes (paragem cardio-respiratória, arritmias, trombose, trombocitopenia, hipotermia, NEC).

### **Tratamento RN < 35 semanas**

Existe falta de consenso baseado na evidência no tratamento destes pré-termo, devido à variabilidade clínica das manifestações e espectro de ECB, ausência de medidas preventivas para prevenir a neurotoxicidade e incertezas relativas aos riscos/benefícios das intervenções para diminuir os níveis de bilirrubina, sobretudo nos recém-nascidos de extremo baixo peso.

As guidelines recentes do Reino Unido, África do Sul e Norueguesas têm recomendações para os pré-termos. A Academia America de Pediatria (AAP) tem uma abordagem que inclui o protocolo do Nacional Institute of Child Health and Human Development (NICHD) e opiniões de especialistas [14,15].

Os diferentes protocolos usam o peso ou a idade gestacional para estratificação. A idade gestacional é mais fidedigna (evidência Grau 2C). Todos estes protocolos têm falta de consenso baseado na evidência. O seguimento a longo prazo de uma população significativa poderá identificar qual dos protocolos é mais adequado.

O protocolo Americano foi elaborado posteriormente aos anteriores e os limites tem valores mais baixos de bilirrubina para iniciar fototerapia ou exsanguino-transfusão e está estratificado por idade gestacional. (Tabela 1 e 2). A exsanguino-transfusão deve ser limitada aos RN cuja fototerapia intensiva falhou (evidência Grau 2C).

O grupo de trabalho inglês do “National Institute for Health and Clinical Excellence” (NICE) [[NICE guideline for Neonatal Jaundice](#)][16] e os noruegueses seguem protocolos desenvolvidos por eles [17].

## **Hiperbilirrubinemia no RN de termo e pré-termo $\geq$ 35 semanas de idade gestacional**

### **Manifestações clínicas**

- **Icterícia**

O reconhecimento e avaliação da icterícia pode ser difícil, sobretudo em RN de pele escura ou pletórico [18]. Para melhor visualização deve ser exercida digito pressão sobre a pele, que reduz a perfusão sanguínea. A observação deve ser em ambiente com boa luz natural ou luz fluorescente branca.

A evolução da icterícia é cefalo-caudal. Aparece inicialmente nas escleróticas, rosto, tronco e por fim estende-se aos membros. Uma icterícia visível nos membros é significativa.

No entanto, a presença de icterícia visível não é um método fiável para avaliar os níveis de bilirrubina (gravidade da hiperbilirrubinemia). Na presença de icterícia deverá ser efetuado o seu doseamento ou pelo método transcutâneo ou por doseamento sérico da BT.

- **Manifestações neurológicas (Tabela 3)**

A encefalopatia bilirrubínica (ECB) aguda pode ser reversível ou resultar em disfunção neurológica permanente que se instala no primeiro ano (Kernicterus). Pode haver lesões de Kernicterus sem manifestações de ECB. As zonas do cérebro mais vezes atingidas são os núcleos da base e núcleos do oculomotor e a função auditiva no tronco cerebral [19].

A ECB cursa com alteração dos potenciais evocados auditivos, que podem ser reversíveis se os valores de BT descerem. As otoemissões acústicas são normais. Estas alterações traduzem neuropatia auditiva [20].

Parece haver extrema variabilidade na suscetibilidade à ECB, por razões não conhecidas. No RN de termo saudável é improvável ocorrer Kernicterus com valores de BT < 20 mg/dl (342 mmol/L). Valores de BT > 25-32 mg/dl (428-547 mmol/L) aumentam o risco de disfunção neurológica. Alguns fatores, provavelmente, influenciam a passagem da barreira hemato-encefálica da bilirrubina. Estes incluem prematuridade, sepsis, hipoxia, convulsões, acidose, hipoalbuminemia e velocidade de aumento da bilirrubina.

O uso da imunoglobulina anti-Rh (anti-D) às mães Rh negativas na década 60 reduziu dramaticamente a doença hemolítica por iso-imunização Rh e conseqüentemente o risco de Kernicterus. Contudo, o risco de Kernicterus mantém-se pelo aumento da prevalência do

aleitamento materno e aliado a uma tendência para altas precoces sem um seguimento adequado [21].

Estudos demonstraram que existe aumento da prevalência de atraso de desenvolvimento e déficit de atenção nos RN com hiperbilirrubinemia moderada a severa comparado com aqueles sem hiperbilirrubinemia. Embora sem diferença estatística para o autismo, parece haver uma tendência para o aumento do autismo nos RN com hiperbilirrubinemia.

## **Avaliação da icterícia**

Tanto a AAP como o grupo de trabalho inglês (NICE), desenvolveram guias práticos de identificação, avaliação e tratamento da hiperbilirrubinemia severa.

A AAP baseia a sua abordagem na avaliação clínica universal da presença de icterícia e fatores de risco de hiperbilirrubinemia severa e estabelecimento de um seguimento após a alta, determinado em função da idade do RN na alta [22,23,24,25,26,27].

Todos os RN devem ser avaliados, por rotina, da presença de icterícia, idealmente de 8 em 8 horas ou 12 em 12 horas. Se esta está presente é imperativo o seu doseamento.

O rastreio universal com doseamento da BT não está indicado. Estudos demonstraram que pode aumentar o número de RN que fazem fototerapia. Este aumento deve-se à ansiedade em relação ao potencial de vir a desenvolver hiperbilirrubinemia, com risco de readmissão após alta hospitalar, incapacidade de assegurar seguimento adequado e presença de outros fatores de risco. Autores como Buthani, no entanto, defendem na sua prática o rastreio universal com doseamento, antes da alta. Outra ocasião que pode ser usada para este rastreio universal é o momento de colheita para rastreio metabólico. O doseamento transcutâneo da BT tem vindo a ser sugerido como método de rastreio, porque diminui os custos de laboratório e a necessidade de flebotomias, parecendo ser tão efetivo como o doseamento sérico.

### **No momento da alta (tabela 7)**

- É importante avaliar os factores de risco: o risco de hiperbilirrubinemia é maior se associam mais do que um fator de risco. (tabela 4)[28]
- É necessário fazer aconselhamento se o RN faz aleitamento materno: as mães devem ser estimuladas a manter o aleitamento materno, explicados os benefícios e dar ênfase às mamadas frequentes (8-12vezes/dia) nas primeiras semanas. Qualquer RN que mame mal e tenha perda ponderal significativa (8-12%) está em risco de hiperbilirrubinemia severa. Este risco é ainda maior se tratar de um pré-termo tardio e por isso, necessita de vigilância mais apertada.
- Dar informação oral e escrita aos pais sobre a icterícia.
- Estabelecer um protocolo de seguimento: não esquecer que o pico de hiperbilirrubinemia é às 76-96 horas para RN de raça caucasiana e afro-americana e nos outros (asiáticos e pré-termos) mais tardia. O RN que tem alta antes deste pico deve ser avaliado durante o pico. A avaliação nos outros deve ser durante a primeira semana.
  - **Na consulta após a alta:**
    - Avaliar o peso e percentagem perdida
    - Frequência das mamadas, diurese e dejeções

- Presença de icterícia

### Métodos de doseamento de bilirrubina

1. **Analizadores químicos de laboratório:** é o método padrão. No entanto existe grande variabilidade entre laboratórios e entre aparelhos. O normograma de Buthani usou este tipo de doseamento [25].
2. **Aparelhos fotométricos não-químicos:** normalmente requerem amostras mínimas (capilares) e permitem várias análises concomitantemente (ex.gasimetria). Existe boa correlação com o método padrão. Para valores elevados de BT pode subestimar e portanto se  $BT > 14,6$  mg/dl deve ser confirmado laboratorialmente.
3. **Bilirrubina transcutânea:** usam a reflexão espectral em vários comprimentos de onda através da pele. Estimam a BT e evitam colheitas. Os doseamentos não são fiáveis em RN em fototerapia e existe controvérsia em relação RN de pele escura. Para valores de  $BT > 15$  mg/dl  $BT(tc)$  pode subestimar e portanto devem ser confirmados. Existe grande variabilidade nos bilirrubinómetros. Um aparelho novo deve ser sempre comparado com os valores de laboratório. A obtenção do doseamento de  $BT(tc)$  deve ser sobre o esterno e não na região frontal devido à ação da luz nesta área (“fototerapia natural”)[22].

### Bilirrubina Total (transcutânea e sérica) (Tabela 5)

- $BT(tc) > P75$  do gráfico de Maisels implica doseamento sérico (Fig: 2)
- $BT(tc) > 15$  mg/dl implica doseamento sérico
- $BTs > P95$  no normograma de Bhutani implica avaliações posteriores (Fig 1)

### Tratamento

Existe uma grande variabilidade no uso da fototerapia, exsanguino-transfusão e outros tratamentos.

Vários países desenvolveram protocolos de actuação (Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Noruega, Alemanha, Israel, África Sul e outros) [7,16,17].

Os diferentes protocolos usam o peso ou a idade gestacional para estratificação dos limites de actuação. A idade gestacional é mais fidedigna (evidência Grau 2C).

Todos estes protocolos têm falta de consenso baseado na evidência.

O seguimento a longo prazo de uma população significativa poderá identificar qual dos protocolos é mais adequado.

Em Portugal temos usado as tabelas AAP para os RN  $\geq 35$  semanas. O grupo inglês - NICE tem tabelas para RN desde as 24 semanas até idade gestacional igual ou superior a 38 semanas, estratificadas, por semana (isto é, um RN com 25 semanas tem uma tabela, um RN com 26 semanas outra e assim sucessivamente). Nestas tabelas, a não referência aos fatores de risco, exceto a prematuridade, pode ser uma limitação.

***Neste consenso para discussão deixamos em aberto a escolha das tabelas: mantemos as orientações da AAP[7] e acrescentamos as orientações mais recentes para os RN < 35 semanas (Tabela 1 e 2) [14] ou seguimos o grupo inglês-NICE [CG98 Neonatal Jaundice: treatment threshold graphs – NICE Guidance][16]?***

O tratamento tem como objectivos

- Prevenir a hiperbilirrubinemia identificando RN em risco e tratando profilaticamente conforme o necessário
- Diminuir a BT nos RN com hiperbilirrubunemia severa

#### **A. Fototerapia**

É a intervenção mais amplamente usada no tratamento e prevenção da hiperbilirrubinemia severa. É segura e eficaz na redução da BT, prevenindo o sua neurotoxicidade [7,29].

Está recomendado o seu uso como forma terapêutica inicial no RN de termo e prétermo  $\geq 35$  semanas (evidência Grau 1B).

A exposição da pele do RN a luz em determinado comprimento de onda reduz a BT:

- Isomerização para lamirrubina: processo irreversível que converte a BT num isómero solúvel, podendo ser excretado sem conjugação pela bilis e urina
- Fotoisómero menos tóxico: pode ser excretado pela bilis e urina como a lamirrubina mas é um processo reversível. Esta via pode ter pouco efeito na BT e o doseamento laboratorial standart não distingue os fotoisómeros. Contudo o potencial menos tóxico é importante, podendo haver uma redução de 15% para esta forma menos tóxica.
- Foto-oxidação para moléculas polares: é um processo lento e contribui pouco para eliminação da bilirrubina.

A **Radiância** determina a eficácia (medida em  $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ). Esta depende do tipo de luz, distância entre a luz e o RN (excepto para os LED), área de pele exposta.

**Fototerapia convencional:** dose de 6-12  $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$

**Fototerapia intensiva:** dose  $\geq 30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$

Com valores de BT > 20 mg/dl a fototerapia deve ser usada de forma continua.

Os olhos devem ser protegidos com viseiras opacas deixando o nariz livre.

Aparelhos com luzes fluorescentes devem ser usados com berços abertos e não em incubadoras.

Forrar o berço com alumínio ou material branco aumenta a área de exposição (por reflexão).

Usar cortinas reflectoras à volta do aparelho de fototerapia também aumenta a eficiência da fototerapia.

#### **Tipos de aparelhos de fototerapia**

- **Luz fluorescente azul especial**



- **Luz branca de halogéneo:** são lâmpadas quentes e deve ser respeitada a distância recomendada pelo fabricante
- **Colchões ou pás de fibras óticas:** como produzem pouco calor podem ser colocados junto do paciente e assim a radiância é superior. No entanto, são pequenos e com uso limitado no RN de termo.
- **LEDs azuis**

Geralmente usa-se o espectro de luz azul (450 nm) porque tem maior penetração na pele, tornando-se mais rápida a descida dos níveis de bilirrubina.

#### **Na escolha dos aparelhos de fototerapia deve ter-se em atenção**

- **Emissão de luz no espectro azul-verde ( $\lambda$  460-490 nm).** Luzes com espectro mais alargado não são tão efectivas.
- **Radiância  $\geq 30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$**
- **Capacidade de iluminação da maior área de superfície corporal**
- **Demonstração da descida da BT em 4 a 6 horas de exposição**

#### **Monitorização durante a fototerapia**

- **Dose de fototerapia (radiância)**
- **Temperatura**
- **Peso diário**
- **Avaliação da diurese**
- **Hidratação**
  - Deve ser mantida alimentação entérica com leite materno ou de fórmula de forma a garantir boa diurese (a excreção urinária de bilirrubina é o principal mecanismo da fototerapia para diminuir a BT)
  - Com níveis de BT que se aproximam dos limites para exsanguinotransfusão, a fototerapia deve ser continua até estes ficarem abaixo (isto é, não deve haver interrupção para alimentar)
  - Não há indicação de aumentar o aporte hidrico nos RN sob fototerapia
  - **A hidratação endovenosa só está aconselhada para corrigir a hipovolemia.**
- **Tempo de exposição**
- **Doseamentos séricos da BT:** a frequência de doseamentos depende do valor inicial da BT

#### **Descontinuação da fototerapia**

- Suspender se BT de 12-14 mg/dl
- Nos RN que iniciam fototerapia durante a hospitalização do nascimento, a fototerapia deve ser suspensa para valores de BT abaixo dos iniciais.
- Após suspender a fototerapia, a BT sobe. Esta subida é de cerca de 1mg/dl se não há fatores de risco e se o RN já passou a idade de pico máximo da bilirrubina.

#### **Efeitos laterais da Fototerapia**

Pode aparecer exantema eritematoso, fezes moles e hipertermia.

Síndrome do bebé bronze é raro e ocorre na icterícia colestática. O mecanismo é desconhecido e caracteriza-se por cor escura e cinza-acastanhada da pele, soro e urina. Usualmente resolve-se em semanas, sem sequelas após suspender a fototerapia.

Estudos em animais indicam que pode haver degeneração da retina com a exposição à fototerapia. Sendo assim, é essencial a proteção ocular para eliminar qualquer risco.

A fototerapia está contraindicada na porfiria congênita e em RN em tratamento com drogas fotossensibilizantes.

## **B. Exsanguino-transfusão**

Usada para remover a bilirrubina da circulação quando a fototerapia falhou (apesar de fototerapia intensiva durante 6 horas, os valores de BT continuam a aumentar) (evidência Grau 2C) ou quando há sinais de ECB (evidência Grau 1B).

É o tratamento mais eficaz na remoção da bilirrubina [7]. Deve ser efetuada por pessoal treinado. É dispendiosa e morosa. A morbidade e mortalidade é difícil determinar pelo número reduzido de doentes. Estudos de 1985, referem mortalidade de 0,3% e complicações graves em 1% [30,31].

---

### **Complicações exsanguino-transfusão**

- **Infeção pelos produtos sanguíneos**
  - **Trombocitopenia e coagulopatia**
  - **Doença enxerto-hospedeiro**
  - **Enterocolite necrotizante**
  - **Trombose da veia porta**
  - **Alterações eletrolíticas**
  - **Arritmias cardíacas**
- 

**Volemia a transfundir= 2 x 80-90 ml/kg**

Com a fórmula (2 x 80-90 ml/kg), são substituídos, com sangue compatível reconstituído (concentrado de eritrócitos com plasma), 85% dos glóbulos vermelhos circulantes. Este procedimento reduz para metade do valor inicial de BT, que aumenta até 2/3 após o reequilíbrio entre a bilirrubina intra e extra-vascular [3].

Devem ser usados produtos irradiados para diminuir o risco de rejeição tipo enxerto-hospedeiro. Em RN filhos de mãe seronegativas para o citomegalovírus (CMV), devem ser usados produtos seguros para o CMV (de preferência sangue desleucocitado).

A perfusão de albumina (1g/kg) uma a duas horas antes da exsanguino-transfusão, desvia a bilirrubina extra-vascular para a circulação, permitindo a sua remoção. No entanto, não está demonstrado que diminua a necessidade de repetidas exsanguino-transfusões.

A relação Bilirrubina/Albumina pode ser usada como fator adicional na decisão da necessidade de exsanguino-transfusão. (Tabela 6)

## **C. Agentes Farmacológicos**

### **Imunoglobulina inespecífica**

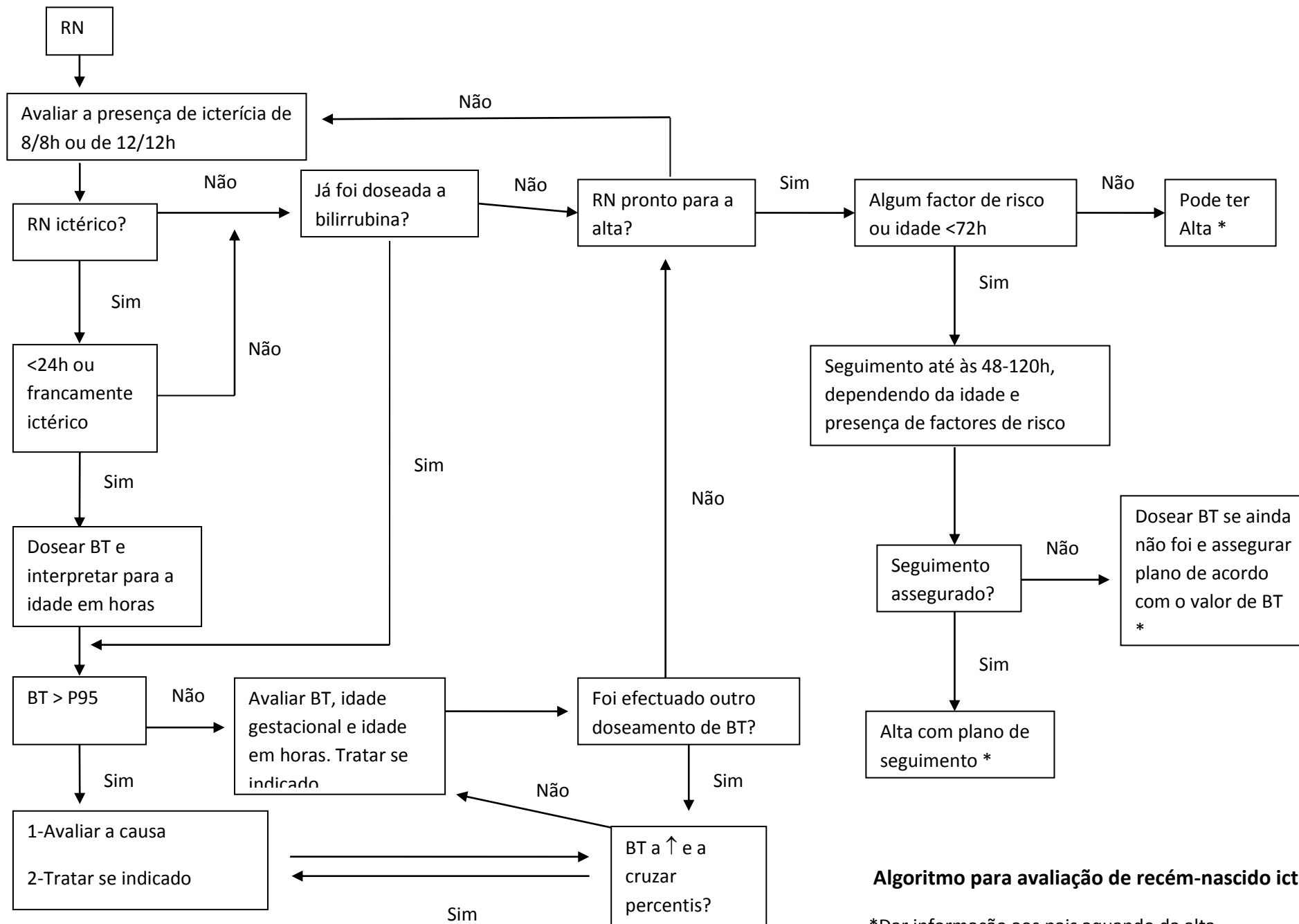
Está recomendada em RN com doença hemolítica por incompatibilidade ABO ou Rh, se BT continua a aumentar apesar de fototerapia intensiva ou nível de BT a 2-3 mg/dl (34-51 µmol/L) dos critérios para exsanguinotransfusão (Grau 1B). A dose é de 0,5 a 1 g/kg, em perfusão de 2 horas. A dose pode ser repetida 12 horas após se necessário [7,32,33].

### **Outros fármacos**

O **Fenobarbital** aumenta a conjugação e excreção hepática mas não está indicado por potenciais efeitos adversos no desenvolvimento cognitivo.

O **Ácido Ursodesoxicólico** aumenta o fluxo da bÍlis e pode ser útil na icterícia colestática.

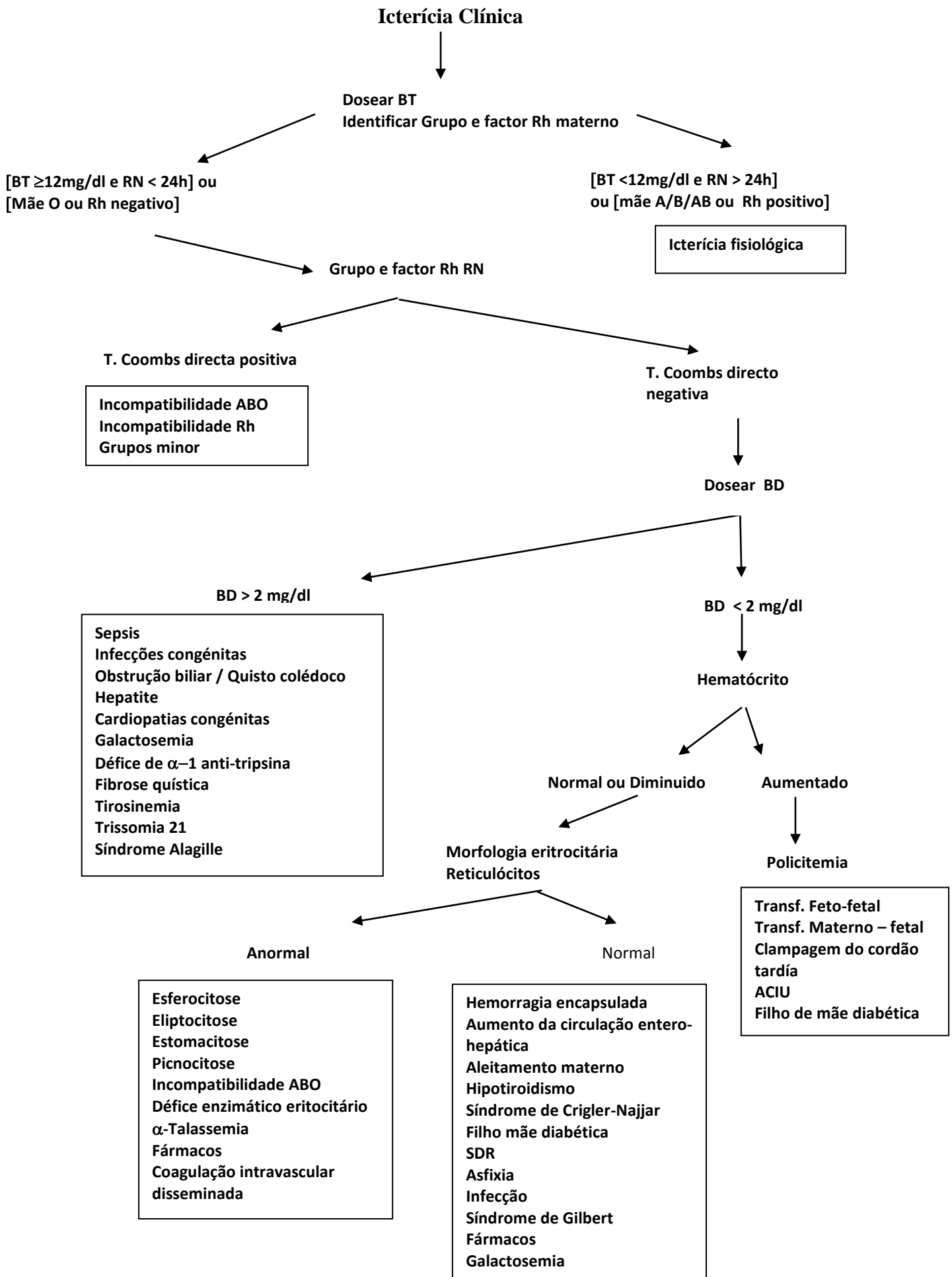
As **Metaloporfirinas** diminuem a produção de bilirrubina. Apesar de estudos mostrarem a sua eficácia na diminuição da BT, na necessidade de fototerapia e exsanguinotransfusão, ainda não está aprovado o seu uso [34].



### Algoritmo para avaliação de recém-nascido icterício

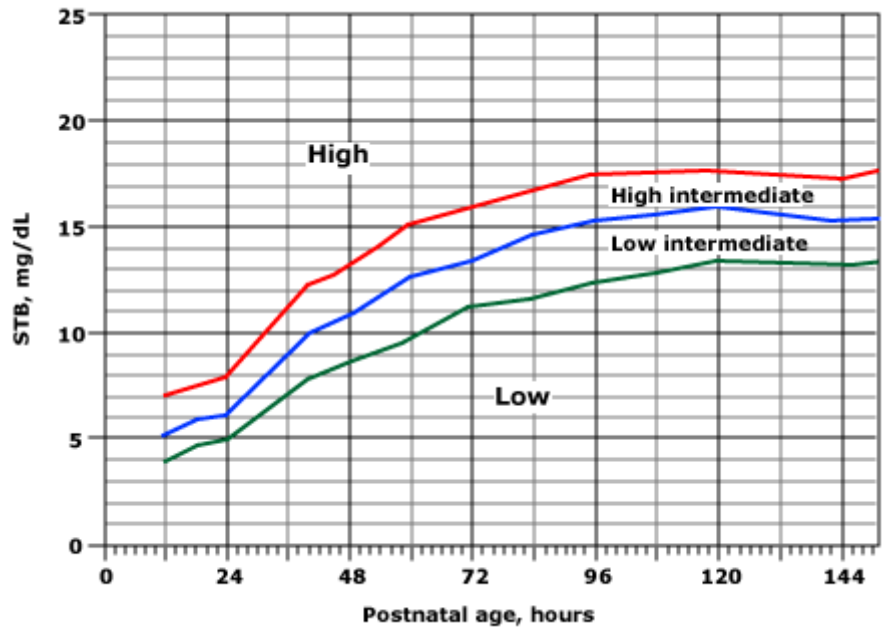
\*Dar informação aos pais aquando da alta  
 Adaptado das recomendações do subcomité da hiperbilirrubinemia da AAP (Julho/2004)

**Algoritmo de diagnóstico do RN (Adaptado : referências 1,2,3,4)**



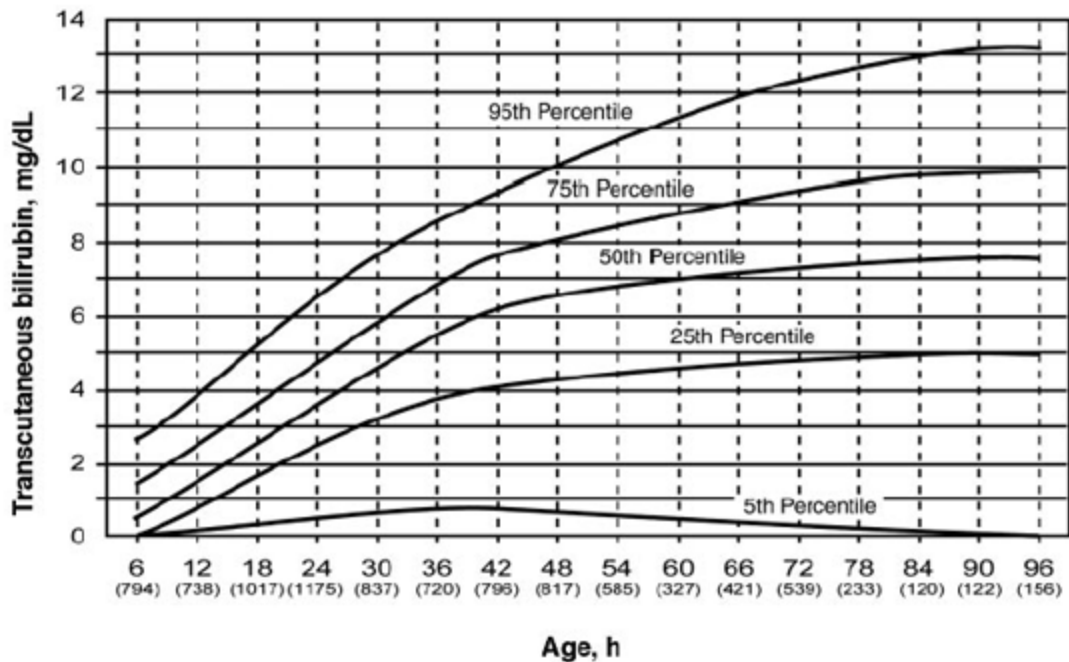
**Figura 1 – Nomograma em horas de Bhutani**

(Bhutani VK et al: Predictive ability of a presdischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirrubinemia in health term and near-term newborn. Pediatrics 1999 ; 103: 6-14.)



**Figura 2 –BT(tc) nas primeiras 96 horas**

(Maisels MJ, Kring E. Transcutaneous bilirubin in the first 96 hours in a normal newborn population of > or = 35 weeks' gestation. Pediatrics 2006; 117: 1169-1173)



**Tabela 1- Critérios de Fototerapia RN< 35 semanas (<7 dias)**

Idade Gestacional	BT mg/dl (micromol/L)
< 28 semanas	>5 (86)
28-29 semanas	6-8 (103- 137)
30-31 semanas	8-10 (137 -171)
32-33 semanas	10-12 (171-205)
> 34 semanas	12-14 (205-239)

Obs: Se RN tem menos de 72 horas os limites da BT diminuem se relação Bilirrubina/Albumina está diminuída

**Tabela 2- Critérios de Exsanguinotransusão RN< 35 semanas (<7 dias)****Sem sinais neurológicos**

Idade Gestacional	BT mg/dl (micromol/L)
< 28 semanas	11-14 (188-239)
28-29 semanas	12-14 (205- 239)
30-31 semanas	13-16 (222-274)
32-33 semanas	15-18 (257-308)
> 34 semanas	17-19(291-325)

**Deve ser considera exsanguino-transusão**

<b>Se há sinais suspeitos de ECB</b>
<b>Se BT excede &gt; 5mg/dl (86 micromol/L) os valores para iniciar fototerapia</b>
<b>Falência da fototerapia</b>
<b>O benefício da exsanguino-transusão excede os potenciais riscos</b>

**Tabela 3 - Manifestações neurológicas**

<b>Encefalopatia bilirrubínica aguda</b>
1. <b>Fase precoce:</b> pouco activo ou actividade espontânea diminuída, moderada hipotonia e choro gritado
2. <b>Fase intermédia:</b> subfebril, letargia, sucção débil, irritabilidade, choro gritado, ligeira a moderada hipotonia, arqueamento cervical (retrocollis), opistótonus
3. <b>Fase avançada:</b> apneia, recusa alimentar, febre, convulsões, coma, hipertonia (retrocollis e opistótono persistente), choro persistente, débil ou ausente. Pode levar à morte por convulsões intratáveis ou falência respiratória.

<b>Kernicterus</b>
1. <b>Paralisia cerebral coreoatetóide:</b> coreia, tremor, balismos e distonia
2. <b>Surdez neurosensorial</b>
3. <b>Anomalias movimentos oculares</b>
4. <b>Displasia do esmalte dentário</b>

**Tabela 4 - Factores de risco de hiperbilirrubunemia severa**

<b>Major</b>
BT(tc) ou BT na alta na zona de risco alto no normograma em horas de Buthani
Icterícia nas primeiras 24h
Incompatibilidade sanguínea com Coombs directa positiva ou outra doença hemolítica conhecida
Idade gestacional 35-36 semanas
História de irmão que fez fototerapia
Cefalohematoma ou equimoses significativas
Aleitamento materno exclusivo, particularmente se sem sucesso com perda de peso excessivo (>12% peso ao nascimento)

<b>Minor</b>
BT(tc) ou BT na alta na zona de risco intermédio alto no normograma em horas de Buthani
Idade gestacional 37-38 semanas
Icterícia observada antes da alta
Irmão com história de icterícia
Filho de mãe diabética com macrosomia fetal
Idade materna >25 anos
Sexo masculino

<b>Risco reduzido</b>
BT(tc) ou BT na alta na zona de risco baixo no normograma em horas de Buthani
Idade gestacional $\geq$ 41 semanas
Aleitamento exclusivo com leite de fórmula
Raça negra
Alta hospitalar após 72 horas



**Tabela 5 – Doseamento da BT**

<b>Recomendação para quando for preciso dosear a bilirrubina</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar o bilirrubinômetro transcutâneo em RN com idade gestacional superior a 35 semanas e com idade pós-natal superior a 24 horas</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se não há bilirrubinômetro transcutâneo deve ser efetuado o doseamento sérico</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se BT(tc) &gt;15 mg/dl deve ser efetuado o doseamento sérico</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fazer sempre o doseamento sérico da BT se icterícia nas primeiras 24 horas de idade</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fazer sempre o doseamento sérico da BT se RN &lt; 35 semanas</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fazer sempre o doseamento sérico da BT em RN com níveis de BT iguais ou superior aos de tratamento</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fazer sempre o doseamento sérico da BT em RN em tratamento</li> </ul>

**Tabela 6 – Relação BT/ Albumina**

<b>Ponderar exsangui-transfusão se relação Bilirrubina/Albumina</b>	<b>BT/Alb em mg/dl</b>	<b>BT/Alb em µmol/L</b>
<b>RN ≥38 semanas e sem fatores de risco</b>	<b>&gt;8,0</b>	<b>&gt;0,94</b>
<b>35-37 6/7 semanas bem ou ≥38 semanas com fatores de risco</b>	<b>&gt;7,2</b>	<b>&gt;0,84</b>
<b>35-37 6/7 semanas com fatores de risco</b>	<b>&gt;6,8</b>	<b>&gt;0,80</b>

**Tabela 7 – Seguimento após alta hospitalar**

<b>No momento da alta hospitalar</b>
<b>Avaliar fatores de risco</b>
<b>Aconselhamento sobre o aleitamento materno: dar ênfase às mamadas frequentes (8-12 x/dia) e mais importante nos pré-termos tardios</b>
<b>Informação oral e escrita aos pais sobre icterícia</b>
<b>Programar avaliação após a alta</b>

Avaliação após a alta
<b>Assegurar vigilância após alta hospitalar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RN sem fatores de risco: consulta pelo médico assistente durante a 1ª semana</li> <li>• RN com fatores de risco e alta hospitalar antes do pico de hiperbilirrubinemia: consulta durante o pico</li> </ul>
<b>Na consulta:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliar peso e perda ponderal (8-12% é muito significativa; menor idade gestacional menos tolerância em relação à perda ponderal)</li> <li>• Frequência das mamadas, diurese e dejeções</li> <li>• Presença de icterícia</li> </ul>

#### 4. Intervenientes

Conceição Quintas (email: [quintas.maria@gmail.com](mailto:quintas.maria@gmail.com)), Albina Ramires (email: [albina.maria@gmail.com](mailto:albina.maria@gmail.com))

5. **Organização:** Secção de Neonatologia da SPP

6. **Classificação dos níveis de evidência**

[Colocar link SN-SPP](#)

#### 7. Abreviaturas

**AAP** - Academia America de Pediatria

**Albumina** – albumina

**BD** - bilirrubina direta

**BT** - bilirrubina total

**BT(tc)** – doseamento transcutâneo de bilirrubina total

**DG6P**-desidrogenase glicose-6-fosfato

**ECB** – encefalopatia bilirrubínica

**NICE** – National Institute for Health and Clinical Excellence

**P** - percentil

**RCIU** – restrição de crescimento intra-uterino

**RN** – recém-nascido

**T** - teste

#### 8. Referências

1. Maisels MJ. Jaundice In: Neonatology: pathophysiology and management of the newborn, 6<sup>th</sup> ed, Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG (Eds) Lippincott Williams & Wilkins, 2005
2. MacMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Bilirubin In: Avery Disease of Newborn. Taeush WH, Ballard AR, eds. 7<sup>th</sup> ed. WB Saunders Company, 1998: 995-1040
3. Kaplan M, Wrong RJ, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and Liver Diseases of the fetus and infants In: Neonatal Perinatal Medicine: Disease of the Fetus and Infant; 9<sup>th</sup> ed, Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (Eds) Elsevier Mosby, St Louis 2011. Vol 2, p1443

4. Dennery VK, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001; 344:581
5. Maisels MJ. Neonatal hyperbilirubinemia. In: *Care of the High-Risk Neonate*, 5th ed Klaus MH, Fanaroff AA (Eds); WB Saunders, Philadelphia 2001. P.324
6. Bhutani VK, Jonhson LH, Sirieri EM: Predictive ability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborn. *Pediatrics* 1999; 103: 6-14
7. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the newborn infant 36 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004; 114: 297-316
8. Watchko JF, Lin Z, Clark RH, et al. Complex multifactorial nature of significant hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatrics* 2009; 124: e 868
9. Watchko JF, Maisels MJ. Jaundice in low birthweight infants: pathobiology and outcome *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: 455-458
10. Hulzebos CV, Van Imhoff DE, Bos AF, et al. Usefulness of bilirubin/albumin ratio for predicting bilirubin-induced neurotoxicity in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F384
11. Maisels MJ, Watchko JF. Treatment of jaundice in low birthweight infants *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: 459-463
12. Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, et al. Kernicterus in preterm infants. *Pediatrics* 2009
13. Lipsitz PJ, Gartner LM, Bryla DA. Neonatal and infant mortality in relation to phototherapy. *Pediatrics* 1985; 75: 422
14. Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, Stevenson DK. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *J Perinatol* 2012; 32 (9): 649-51
15. Morris BH, Oh W, Tyson JE, et al. Aggressive vs. conservative phototherapy for infants with extremely low birth weight. *N Engl J Med* 2008; 369:1985
16. Neonatal Jaundice – NICE Guidance
17. Bratlid D, Nakstad B, Hansen TW, National guidelines for treatment of jaundice in the newborn. *Acta Paediatrica* 2011; 100: 499-505
18. Keren R, Tremont K, Luan X, Cnaan A. Visual assessment of jaundice in term and late preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: F317
19. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*, 4<sup>th</sup> ed, WB Saunders, Philadelphia 2001
20. Ahlfors CE, Parker AE. Unbound bilirubin concentration is associated with abnormal automated auditory brainstem response for jaundiced newborns. *Pediatrics* 2008; 121: 976
21. Gourley RG. Breast feeding, neonatal jaundice and Kernicterus. *Semin Neonatology*. 2002; 7: 135-141.
22. Maisels MJ, Use TcB as a screening tool for jaundice newborn *AR News*. 2004; 25: 9
23. Kaplan M, Shchorf I, Algur N, et al. Visual screening versus transcutaneous bilirubinometry for pre-discharge jaundice assessment. *Acta Paediatrica* 2008; 97:759
24. Maisels MJ, Kring E. Transcutaneous bilirubin in the first 96 hours in a normal newborn population of > or = 35 weeks' gestation. *Pediatrics* 2006; 117(4): 1169-1173
25. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen d, et al. Hyperbilirubinemia in the newborn infant > or = 35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics* 2009;124; 1193-1197
26. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Combining clinical risk factors with serum bilirubin levels to predict hyperbilirubinemia in newborns, *Arc Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 113
27. US Preventive Services Task Force. Screening of infants for hyperbilirubinemia to prevent chronic bilirubin encephalopathy: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Pediatrics* 2009; 124: 1172

28. Bhutani VK, Jonhson LH, Sirieri EM: Predictive ability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborn. *Pediatrics* 1999; 103: 6-14
29. Bhutani VK, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2011; 128: e 1046
30. Keenan WJ, Novak KK, Sutherland JM, et al. Morbidity and mortality associated with exchange transfusion. *Pediatrics* 1985; 75: 417
31. Hovi L, Siimes MA. Exchange transfusion with fresh heparinized blood is a safe procedure. Experiences from 1069 newborns. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74:360
32. Alcock Gs, Lilely H. Immunoglobulin Infusions for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford. Update Software.
33. Gosttstein R, Cooke IWR. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003; 88: 6-10
34. Dennery AP. Pharmacological interventions for treatment of neonatal jaundice. *Semin Neonatology* 2002; 7:111-119.

## **9. Anexos**

### Neonatal Jaundice – NICE Guidance