

ICTERÍCIA DO RECÉM-NASCIDO: ASPECTOS ATUAIS

José Lauro Araújo Ramos*

Cerca de 1/2 a 2/3 dos recém-nascidos apresentam icterícia clínica durante a 1ª semana de vida. Mesmo os que não mostram icterícia visível, apresentam níveis de bilirrubina sérica mais elevados do que em outras idades. Os níveis de bilirrubina do sangue de cordão umbilical já são elevados, geralmente de 1 a 2mg/dl, existindo um aumento gradual até 3-4 dias em recém-nascidos de termo e, um pouco mais duradouro, em prematuros, com desaparecimento da icterícia após mais alguns dias em condições normais.

O quadro descrito acima corresponde ao que se chama "icterícia fisiológica" ou "icterícia própria" do recém-nascido, um evento benigno e realmente "fisiológico". No entanto, há situações especiais em que a bilirrubina aumenta de modo exagerado por várias razões, levando a eventual efeito nocivo sobre alguns tecidos, em especial, sobre o sistema nervoso central, podendo determinar as lesões características. É o que se denomina de Kernicterus (icterícia nuclear, em alemão); devido ao comprometimento preferencial dos núcleos da base do encéfalo, ou também, encefalopatia bilirrubínica, que em geral se pode considerar sinônimo de "Kernicterus", embora alguns prefiram este último para designar especificamente os achados anátomo-patológicos presentes e, o primeiro, para eventuais sinais clínicos.

A existência dessa encefalopatia tem sido a alavanca que promoveu um número enorme de estudos clínicos, de experimentação animal ou *in vitro* sobre sua patogenia, bem como sobre a própria fisiologia e os agentes modificadores da icterícia neonatal.

BILIRRUBINA ASPECTOS DO METABOLISMO

A bilirrubina é um pigmento amarelo-alaranjado, de fórmula $C_{33}H_{36}NaO_6$, possuindo quatro núcleos pirrólicos. Deriva do Heme, originário da hemoglobina dos eritrócitos no fim

de sua vida que, dentro de células do sistema retículo-endotelial, dão origem à bilirrubina (figura). Parte da bilirrubina, maior no RN que em outras idades, provém, porém, de outras fontes que também possuem o núcleo Heme ("heme não-hemoglobínico") como catalase, citocromos, peroxidase e mioglobina e em pequenas proporções de eritrócitos jovens.

Um grama de hemoglobina fornece cerca de 35mg de bilirrubina. Sabe-se que no adulto, um por cento da hemoglobina existente no organismo é degradado diariamente, e que a produção de bilirrubina no recém-nascido é o dobro da do adulto.

A produção do pigmento está, portanto, aumentada na vigência de hemólise de qualquer natureza; para cada mol de bilirrubina é gerado um mol de monóxido de carbono (que pode ser usado, assim, para se estimar indiretamente a produção de bilirrubina).

A bilirrubina tem sido considerada como um produto de excreção, derivado do catabolismo do Heme. Estudos recentes sugerem que, pelo seu efeito antioxidante demonstrado em diversos estudos, esse pigmento poderia ser útil clinicamente, com o uma proteção contra as agressões oxidantes que o novo ser sofre logo após o nascimento. A importância clínica dessa propriedade antioxidativa ainda é sujeita a controvérsias e aguarda maiores estudos clínicos.

A bilirrubina liberada para a corrente sanguínea é um composto insolúvel em água e para ser transportada no plasma, liga-se principalmente à albumina, pela qual tem alta afinidade. Os complexos bilirrubina-albumina formados são na proporção molar de 1:1, 2:1, menos freqüentemente, a até 3:1, em algumas situações.

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 4, n. 1-2, p. 17-30, 2002

* Professor Titular, Emérito do Depto. de Pediatria - FMUSP.

A bilirrubina assim formada é chamada bilirrubina não-conjugada (BNC) (ou bilirrubina "indireta") que, portanto, existe em maior quantidade ligada à albumina, sendo assim, transportada. Existe, também, em proporção em geral muitíssimo menor (em situações normais, cerca de 1% da BNC), em forma não-ligada à albumina, a chamada "bilirrubina-livre". Esta fração livre é considerada responsável pelos efeitos tóxicos da bilirrubina nos tecidos, provavelmente dependente do acúmulo de seus níveis séricos em várias situações.

A presença de substâncias endógenas como ácidos graxos livres, ou exógenas, como alguns medicamentos capazes de ligarem-se também à albumina, pode fazer com que haja menos locais de ligações disponíveis para bilirrubina e, portanto, maiores taxas de bilirrubina "livre". Possivelmente, estas taxas tendem a aumentar na vigência de hipoalbuminemia (como na prematuridade).

CAPTAÇÃO E CONJUGAÇÃO

Ligada à albumina, a bilirrubina não-conjugada é transportada aos locais onde é captada e a seguir conjugada (ou seja, tornada hidrossolúvel para que possa ser livremente excretada com a bile). A captação, que se faz pela membrana do hepatócito, provavelmente por um carregador específico, é regida por duas proteínas, Y e Z, sendo a primeira a principal (também chamadas ligandinas) que transportará a bilirrubina até o retículo endoplasmático do hepatócito, onde se dará a conjugação. Este processo dá-se com a participação da enzima uridinodifosfatoglicuronil transferase (UDPG-T), levando à produção de dois ésteres de ácido UDP-glicurônico, ou glicuronides de bilirrubina, o mono e o diglicuronide. Este último é o mais importante como produto final; os glicuronides são excretados no polo biliar do

hepatócito, na bile, para o intestino (figura). A bilirrubina conjugada é também chamada "direta".

Captação e conjugação mostram-se deficientes no recém-nascido, conseqüentemente à imaturidade; a deficiência destes dois processos é considerada ponto chave na patogenia da "icterícia própria do RN". A captação é bastante prejudicada pelo jejum (como em outras idades). A deficiente atividade de UDPG-T, relacionada à imaturidade hepática, bem como, possivelmente, em algumas situações, a insuficiência de precursores de ácido UDP glicurônico (dependentes do aporte de glicose), são responsáveis pela falha na conjugação. Várias situações e fatores podem influir inibindo ou estimulando esses processos.

Recentemente, uma nova forma de bilirrubina foi descrita: bilirrubina delta. É também conjugada com ácido glicurônico, aparecendo como "bilirrubina direta", mas na corrente sanguínea liga-se fortemente à albumina, não sendo, portanto, excretada por via renal. Em recém-nascidos ictericos representa cerca de 2% do total de bilirrubina, podendo aumentar para até 50% em RN com colestase.

Após conjugação a bilirrubina (agora "conjugada", de reação "direta" pela reação de van den Berg, hidrossolúvel) é excretada pelo polo biliar do hepatócito e, com a bile, atinge o intestino delgado. Neste local, o comportamento da bilirrubina difere do da criança maior e do adulto: a ausência ou pobreza de flora intestinal até cerca de uma semana de vida faz com que não haja produção significativa de estercobilinas. O que ocorre é uma hidrólise da bilirrubina conjugada até bilirrubina "indireta", ou seja, há desconjugação pela ação de uma enzima em que o feto e o recém-nascido são muito ricos: a beta-glicuronidase intestinal.

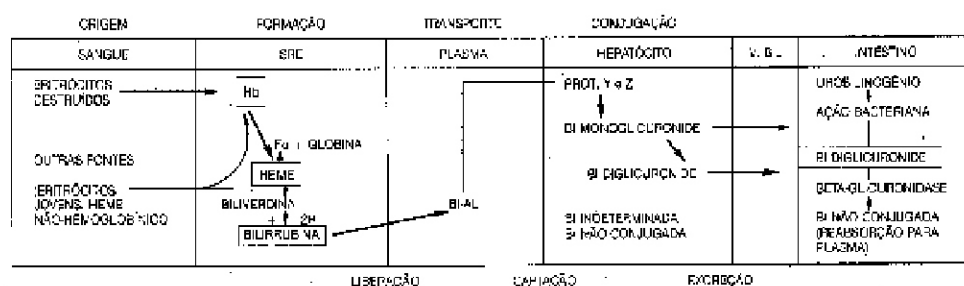


FIGURA 4.53 — Metabolismo da bilirrubina (vide discussões no texto).

CIRCULAÇÃO ENTERO-HEPÁTICA

Bilirrubina desconjugada no intestino assim, ser reabsorvida e retornar ao *pool* corpóreo do pigmento. O jejum ou a alimentação insuficiente são causas de exacerbação desse processo, assim como a estagnação ou retardamento do esvaziamento intestinal (retardo na eliminação do mecônio). A este respeito, note-se que o mecônio contém cerca de 1mg de bilirrubina por grama (sendo 50% em forma não-conjugada, e ao nascimento pode haver de 100 a 200g de mecônio no intestino). Em muitos casos, foi demonstrada a presença de significantes quantidades de beta-glicuronidase em leite materno, o que poderia, pelo menos parcialmente, contribuir para o aumento da bilirrubina não-conjugada no intestino e também da circulação entero-hepática.

PONTO DE EQUILÍBRIO DA BILIRRUBINEMIA

Como pode ser visto na figura, o nível de bilirrubina sérica em um determinado neonato (e possivelmente a quantidade total de bilirrubina presente no espaço extracelular) depende da interação de produção, captação e conjugação hepáticas, excreção biliar e circulação entero-hepática. Assim, para se entender o significado de um determinado nível de bilirrubina, é preciso lembrar que, mesmo que se trate de uma doença hemolítica, por exemplo, com produção aumentada, pode estar também presente, em tese, qualquer outra alteração dos demais itens do metabolismo de pigmento (figura).

METABOLISMO FETAL DA BILIRRUBINA

Na vida fetal precoce a bilirrubina formada é transportada, ligada à alfa-fetoproteína, pois a concentração de albumina é muito baixa. O fígado fetal tem capacidade de conjugação muito limitada, aumentando com a idade gestacional; após 40 semanas a quantidade de UDPG-T é, aproximadamente, dez vezes maior em relação a idades mais precoces (30 semanas), mas mesmo assim, parece totalizar apenas 1% dos valores de adultos. Valores semelhantes aos do adulto só são atingidos ao redor do terceiro mês de vida.

Desta forma, a bilirrubina indireta é excretada através da placenta, entrando na circulação materna e conjugada no fígado materno.

O líquido amniótico pode conter bilirrubina indireta em casos de hiperbilirrubinemia fetal e isto tem sido usado no seguimento de doença hemolítica grave por Rh.

Como a bilirrubina vai do feto para o líquido amniótico é fato ainda não definido, e sugerem-se rotas como secreção traqueal e de trato digestivo superior, difusão através de cordão umbilical e pele fetal.

ICTERÍCIA "PRÓPRIA" OU "FISIOLÓGICA" DO RECÊM-NASCIDO

A icterícia própria do recém-nascido (ou icterícia "fisiológica") é uma condição clínica em geral benigna e reversível, mas sua acentuação exagerada pode ser danosa ao organismo, devendo levar à pesquisa de fatores modificadores ou agravantes que se mencionará adiante.

Vários mecanismos foram propostos como participando na instalação da icterícia fisiológica neonatal, e os mais importantes são os seguintes:

- a) Aumento na produção de bilirrubina: o RN produz, em média, 8,5mg de bilirrubina/kg/dia, quantidade esta duas vezes superior a do adulto. Isto pode ser consequência de maior concentração de hemoglobina e menor sobrevida do eritrócito fetal.
- b) Circulação entero-hepática: a ausência da flora bacteriana e o aumento da beta-glicuronidase no intestino criam condições para o aumento da reabsorção de bilirrubina desconjugada para a corrente sanguínea.
- c) Diminuição da função hepática: no RN, as ligandinas, principalmente a Y, estão deficientes transitoriamente, chegando a níveis de 0,1% nos primeiros dez dias de vida, subindo para 1% em relação ao adulto após esta idade, tanto em RN de termo como em pré-termos. A atividade de UDPG-T atinge níveis de adulto entre a 6ª e a 14ª semanas de vida.

Parece que a icterícia fisiológica do recém-nascido é o resultado da diminuída capacidade de conjugação da bilirrubina e da captação hepática na presença de um persistente aumento na carga de bilirrubina, onde a circulação entero-hepática tem importância fundamental.

A icterícia fisiológica inicia-se após as primeiras 24 horas de vida, aumenta em distribuição corpórea e em intensidade, faz pico nos recém-nascidos de termo entre o terceiro e o quinto dias e desaparece até o décimo dia de vida; nos recém-nascidos pré-termo, o pico é entre o quinto e o sétimo dias de vida, o desaparecimento da icterícia é, em geral, até o 14º dia de vida.

A icterícia fisiológica é mais visível quanto maior for o tecido celular subcutâneo, e isto se deve a maior difusão de bilirrubina em tecidos gordurosos.

Na avaliação clínica do RN icterício, é mais importante a observação constante e detalhada. Os níveis séricos de bilirrubina relacionam-se com a intensidade da coloração amarelada da pele. A icterícia torna-se visível a partir de níveis séricos de bilirrubina ao redor de 5 a 6mg/dl. No RN, a intensidade da icterícia deve ser verificada e pode ser subdividida em leve, moderada e acentuada. Além da intensidade, os níveis séricos de bilirrubina relacionam-se com a progressão craniocaudal da icterícia, isto é, ela se inicia na face (zona I), quando os níveis séricos de bilirrubina se encontram pouco elevados, progride para o tórax até o umbigo (zona II), para o abdômen (zona III), depois para os membros, excetuando os pés e mãos (zona IV) e, finalmente, até a palma das mãos e planta dos pés (zona V), quando os níveis séricos de bilirrubina já se encontram bastante elevados, segundo classificação proposta por Kramer.

Desta maneira, a icterícia mais branda é aquela que se encontra apenas na face de maneira leve, enquanto a mais intensa encontrar-se-ia na zona V, acentuada.

Deve-se ressaltar que este zoneamento da icterícia é um parâmetro subjetivo e não é tão fiel nos RN que não sejam de cor branca ou naqueles que se encontram em fototerapia.

Uma série de outros fatores modificadores está associada a um aumento ou diminuição dos níveis séricos da bilirrubina da icterícia fisiológica.

Os fatores associados a um aumento nos níveis da bilirrubina neonatal são:

a) Influência genética: recém-nascidos originários do Extremo Oriente e indígenas norte-americanos têm níveis mais elevados de bilirrubina que o restante da população.

b) Fatores maternos: diabetes materno, deficiência

de zinco e magnésio, uso materno de ocitocina, diazepam, bupivacaína e betametasona, provavelmente, elevem os níveis de bilirrubina.

c) Fatores perinatais: hipoxia, clampeamento tardio do cordão, coleções sanguíneas, jejum e privação calórica, presença de estase meconial e uso de detergentes fenólicos relacionam-se com maiores níveis de bilirrubinemia.

Entre os fatores que podem associar-se a menores níveis de bilirrubinemia, destacam-se a alimentação precoce freqüente (por favorecer o trânsito intestinal, fornecer calorias, evitar perda de peso) e rápida eliminação de mecônio (por agir na circulação êntero-hepática).

Em adição à icterícia "própria" ou "fisiológica", o número de afecções do RN que se apresenta com icterícia como sinal clínico, algumas vezes predominante, outras vezes secundário, é muito grande, maior que em qualquer outra etapa da vida. Enumeramos a seguir uma lista dessas condições clínicas que, muitas vezes, requerem laborioso diagnóstico diferencial.

CLASSIFICAÇÃO DA SÍNDROME ICTÉRICA DO RECÉM-NASCIDO

As classificações tradicionais de icterícia não se aplicam quando se trata especificamente do período neonatal; por esse motivo, usamos um critério etiopatogênico para a classificação. É preciso ter em mente que no período neonatal, os fatores "deficiência de conjugação" e "reabsorção intestinal de bilirrubina" estão sempre presentes como fundo, qualquer que seja a doença em questão. Mais de um fator etiopatogênico pode ser responsabilizado por uma mesma situação patológica e, aqui, a classificação foi realizada segundo o fator principalmente responsável.

I - Por aumento da produção de bilirrubina

1. Doença hemolítica do recém-nascido por incompatibilidade materno-fetal.

2. Defeitos metabólicos genéticos dos eritrócitos:

a) Esferocitose hereditária,

b) Defeitos metabólicos interessando

primariamente e enzimas da glicose e o metabolismo do glutation:

- deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase,
- deficiência de piruvatoquinase,
- outras deficiências enzimáticas.

3. Hemoglobinopatias:

- Alfa-talassemias,
- Beta-gama-talassemias,

-N: Anemia falciforme não determina icterícia no período neonatal, embora este diagnóstico possa ser realizado nos casos suspeitos tanto no período pré-natal como no neonatal imediato.

4.Hemólise tóxica não dependendo, necessariamente, de defeito genético ou conseqüente à deficiência enzimática transitória: hiperdosagem de vitamina K sintética (atualmente em desuso).

5.Hemólise dependente de alterações eritrocitárias desconhecidas, de etiologia possivelmente múltipla: picnositose eritrocitária neonatal.

6. Coleções sanguíneas confinadas:

- a) Cefalematoma,
- b) Outras hemorragias, sufusões e púrpuras.

7. Policitemia:

- a) Excesso de transfusão de sangue de reserva placentário (clampeamento tardio de cordão),
- b) Transfusão materno-fetal ou feto-fetal,
- c) Pequenos para a idade gestacional.

II - Por deficiência de captação da bilirrubina ao nível do hepatócito

Síndrome de Gilbert (geralmente, não há icterícia no período neonatal).

III - Por deficiência de conjugação da bilirrubina

Neste item incluem-se entidades com deficiência presuntiva, mas não provada nos itens 3, 4, 5, 7 a seguir.

1. Icterícia própria ou fisiológica do recém-nascido,
- 2.Icterícia familiar não hemolítica (de Crigler-Najjar),
3. Hipotireoidismo congênito,
4. Síndrome de Down e trissomia 13,
5. Hipopituitarismo congênito,
- 6.Hiperbilirrubinemia neonatal familiar

transitória (Síndrome de Lucey-Driscoll),

7. Icterícia iatrogênica por inibição da conjugação (por exemplo, por novobiocina).

IV - Por deficiência da excreção hepática de bilirrubina conjugada

1.Deformidades congênitas das vias biliares:

- a) Atresia de vias biliares extra-hepáticas,
- b) Atresia de vias biliares intra-hepáticas (interlobular ou hipoplasia ductular):
 - Hipoplasia ductular "sindrômica",
 - Hipoplasia ductular simples ou "não sindrômica".

c) Cisto de colédoco e outras anomalias.

2. Obstrução biliar extrínseca:

- a) Por tumores em geral,
- b) Por pâncreas anular,
- c) Por bridas fibróticas.

3. Perfuração espontânea das vias biliares,

4. Colestase intra-hepática ("síndrome de bile espessa"):

- a) Após hemólise nos primeiros dias de vida,
- b) Por causas diversas comuns no período neonatal (hipoxia, desidratação, prematuridade, trauma cirúrgico),
- c) Doença fibrocística do pâncreas,
- d)Deficiência congênita de alfa-1-antitripsina,
- e) Por drogas (esteróides, sulfadiazina, clorpromazina),
- f) Síndrome de rolha biliar ("bile plug syndrome").

5. Hepatite neonatal ("hepatite de células gigantes") por vírus de hepatite B ou acompanhando outras infecções congênitas como toxoplasmose, citomegalia, coxsackioses e herpes simples,

6. Icterícia que acompanha infecções extra-hepáticas, não necessariamente com sepse, inclusive do sistema urinário. Sua real importância no período neonatal é controversa,

7. Erros inatos do metabolismo:

- a) Galactosemia,
- b) Tirosinemia,
- c) Hipermetioninemia.

8.Defeitos genéticos de excreção da bilirrubina conjugada:

- a) Doença de Byler,
- b)Doença de Rotor e doença de Dubin-

Johnson,

c) Colestase recorrente familiar com linfedema.

9. Colestase que acompanha a nutrição parenteral prolongada,

10. Colestase associada à malformação do coração esquerdo,

11. Doença de Niemann-Pick,

12. Hemangiomatose múltipla,

13. Síndrome de Zellweger.

V - Por aumento da circulação êntero-hepática

1. Aleitamento materno ("icterícia da amamentação"),

2. Retardo no início da alimentação enteral ou jejum prolongado,

3. Estenose hipertrófica de piloro,

4. Obstrução intestinal,

5. Sangue materno deglutido.

VI - Por mecanismo misto ou pouco conhecido

1. Filho de mãe diabética,

2. Septicemias,

3. Icterícias acompanhando as infecções congênicas ou adquiridas no período pós-natal precoce (estas geralmente bacterianas). São geralmente de mecanismo misto, ou seja, a par de uma colestase de grau variável existe também uma hiperbilirrubinemia não conjugada conseqüente à hiper-hemólise.

a) Sífilis,

b) Citomegalia,

c) Toxoplasmose,

d) Doença de Chagas,

e) Rubéola,

f) Outras infecções congênicas,

g) Septicemia bacteriana.

4. Icterícia "do leite materno" ("Tardia").

EFEITOS NOCIVOS DA HIPERBILIRRUBINEMIA

A bilirrubina não-conjugada pode ser tóxica para os tecidos, sendo o acometimento do sistema nervoso central o mais importante.

A deposição desse pigmento nos núcleos da base do encéfalo, preferencialmente acompanhada de sinais neurológicos (em geral não demonstráveis nos prematuros) e seguida por necrose neuronal e posterior gliose, caracterizam o quadro mórbido denominado Kernicterus.

A incidência de Kernicterus ou encefalopatia bilirrubínica tem variado muito nas últimas quatro ou cinco décadas, possivelmente devido a diferentes critérios diagnósticos, mas também ao tipo de cuidado dispensado aos recém-nascidos icterícios.

O Kernicterus clássico pela primeira vez descrito por Hervieux no século 19 e diretamente relacionado à hiperbilirrubinemia em meados do século 20, decorrente geralmente de doença hemolítica Rh, já se tornou quase raridade nas últimas décadas. Porém, recentemente tem havido um recrudescimento dessa condição clínica, o que talvez esteja relacionado com uma relativa "tolerância" dos médicos a graus de hiperbilirrubinemia elevados e a altas precoces nas maternidades, antes que níveis importantes de bilirrubina se tenham estabelecido.

Os trabalhos clássicos do início da década de 50, no século XX, introduziram a idéia, derivada dos achados clínico-patológicos, de que 20mg/dl de bilirrubina seria um nível sérico "perigoso", pois a partir desse nível aumentavam substancialmente os casos com comprovação de Kernicterus. Esse nível permaneceu até os dias de hoje, como um "alerta" para a possível indicação de tratamento do RN por exsanguineotransfusão, havendo mesmo na literatura aparecido o termo "vigintofobia", do grego, "medo do número vinte". No início da década de 90, uma importante revisão da literatura, por Newman e Maisels, mostrou que recém-nascidos a termo, sem hiperemólise (como era o caso dos portadores de doença hemolítica por incompatibilidade materno-fetal) têm um risco muito baixo de apresentarem Kernicterus com 20mg/dl de bilirrubina. Enfatizaram que o risco temido aplicava-se apenas aos portadores de hemólise e, conseqüentemente, alguns critérios de tratamento tornaram-se um pouco mais "elásticos", permitindo níveis mais elevados de bilirrubina para recém-nascido que alguns autores chamaram de "RN a termo, sadios".

Um comentário precisa ser feito neste contexto: é pouco provável que se tenha na clínica, um recém-nascido a termo "sadio" com bilirrubina acima de 20mg/dl.

Este nível já pressupõe a necessidade de se pensar em um processo hemolítico a ser identificado, ou a problemas de eliminação do pigmento, ou de exacerbação da circulação enterohepática de bilirrubina.

No citado estudo de Newman e Maisels não se cogita das hiperbilirrubinemias dos pré-termos ou RN de baixo peso (com menos de 2500g).

Atualmente, discute-se, como nas últimas décadas já vem ocorrendo, quais os níveis de indicação de exsanguineotransfusão. Alguns fatores provavelmente contribuem para modificar o risco relacionado a determinado nível de bilirrubina, como a capacidade de eliminar ou "clarear" bilirrubina que já penetrou no cérebro. Um desses mecanismos de *clearance* é provavelmente a oxidação de bilirrubina por uma bilirrubina oxidase intracerebral.

PATOLOGIA DA ENCEFALOPATIA BILIRRUBÍNICA OU KERNICTERUS

A encefalopatia é caracterizada por coloração amarela, à qual se segue necrose, preferencialmente nos núcleos da base (globo pálido e núcleo subtalâmico, principalmente), hipocampo, cerebelo e núcleos dos nervos cranianos: vestibular, coclear e oculomotor. Essas localizações existem tanto nos RN a termo quanto nos pré-termo.

ETIOPATOGENIA

São muitas as situações clínicas em que já se descreveu a encefalopatia bilirrubínica (EB). As mais importantes têm sido a doença hemolítica por isoimunização, a deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase eritrocitária (muito importante em nosso meio) e prematuridade. A EB é uma entidade exclusiva do período neonatal, havendo apenas uma exceção conhecida: a da icterícia familiar não-hemolítica (doença de Crigler e Najjar, tipos I e II) em que há deficiência genética da conjugação de bilirrubina e na qual a EB pode instalar-se mesmo em idades posteriores.

A demonstração de toxicidade *in vitro* da bilirrubina não conjugada, levou a que se atribua ao pigmento, o papel primordial na gênese da encefalopatia, especialmente na sua forma livre, não ligada à albumina. Outro fator fundamental é a imaturidade, sendo a encefalopatia privativa dos organismos recém-nascidos, com raríssimas

exceções já comentadas. Essa imaturidade condicionaria, segundo alguns, uma permeabilidade aumentada da barreira hematoencefálica (BHE) e, portanto, passagem mais fácil de bilirrubina para dentro da célula nervosa. Muitos estudos sugerem que a "imaturidade de barreira hematoencefálica" não é fundamental na instalação de Kernicterus. Entretanto, dados recentes, em experimentação animal, reforçam a noção de "imaturidade de BHE", mostrando permeabilidade maior à bilirrubina nos primeiros dias em relação após a primeira semana. Em certas condições (anoxia grave, administração de soluções hipertônicas) em que há rotura dessa barreira, torna-se possível a entrada de bilirrubina na célula nervosa, mesmo ligada à albumina, levando à impregnação do encéfalo pelo pigmento, aceitando-se, em geral, que a bilirrubina enquanto ligada à albumina, não tem efeito tóxico.

Outros fatores coadjuvantes na instalação da síndrome parecem ser: a) hiper-hemólise de qualquer etiologia; b) hipoxia neonatal; c) acidose; d) hipoalbuminemia; e) infecções graves; f) presença no plasma de drogas ou substâncias capazes de deslocar ou interferir na ligação com a albumina (salicilatos, sulfas, cefalosporinas, ceftriaxone, moxalactam, furosemida, ácidos graxos livres e, talvez, hematina).

A "susceptibilidade" das células cerebrais ao dano provocado pela bilirrubina também parece participar na gênese do kernicterus. Infelizmente, pouco se sabe sobre esse atributo e parece que o pH e a asfixia, além de atuarem na fração livre ou mesmo na barreira hematoencefálica, podem exercer influências diretas sobre a susceptibilidade das células cerebrais por alterarem a integridade da membrana celular.

Estudos diversos sugerem que a neurotoxicidade da bilirrubina possa, em algumas situações, ser transitória e que talvez quantidades significantes do pigmento possam passar para o SNC sem dano aparente, mesmo a níveis séricos relativamente baixos. É possível que a capacidade cerebral de oxidação do pigmento seja importante neste aspecto, como já comentado; existem dados sugerindo que essa capacidade é diretamente proporcional à maturidade do organismo.

QUADRO CLÍNICO

Encefalopatia bilirrubínica é entendida também, como o quadro clínico neurológico

relativo à impregnação cerebral pela bilirrubina. Este quadro clínico, descrito por Van Praagh, desde 1961, para recém-nascidos de termo, é caracterizado por:

Fase 1- hipotonia, letargia, má sucção, choro agudo durante algumas horas.

Fase 2 - em que se instala hipertonia, com tendência à espasticidade, opistótono e febre.

Fase 3 - de aparente melhora, em que a espasticidade diminui ou cede, e que se instala ao fim da primeira semana.

Fase 4 -que incide, em geral, depois do período neonatal, aos dois ou três meses e consta dos sinais de paralisia cerebral por encefalopatia bilirrubínica, observando-se predomínio de perda da audição neurosensorial, distúrbios extrapiramidais e, mais raramente, rebaixamento do QI.

Esses achados têm o grande mérito de chamar a atenção para a cronologia das manifestações neurológicas e de mostrar que todos os casos que tiveram encefalopatia bilirrubínica, apresentaram ao menos uma anomalia neurológica ao exame físico. Dos casos de Van Praagh, apenas uma pequena minoria era constituída de prematuros, nos quais, como é sabido, as manifestações neurológicas em geral diferem das dos recém-nascidos de termo, sendo de difícil reconhecimento na fase aguda e com raro comprometimento de sintomas extrapiramidais na fase crônica. Estes fatos limitam bastante o valor do quadro clínico, no diagnóstico da encefalopatia em prematuros e exaltam o valor dos outros critérios de tratamento que veremos adiante.

Recentes estudos no Instituto da Criança, no Hospital das Clínicas, em São Paulo, mostraram evolução clínica de Kernicterus por deficiência de G-6-PD muito semelhantes aos descritos por Van Praagh em DHRN.

AVALIAÇÃO DO RISCO DE ENCEFALOPATIA BILIRRUBÍNICA

Tem-se tentado avaliar esse risco e, conseqüentemente, a necessidade de intervenção médica de várias maneiras. O método tradicional é a medida do nível sérico de bilirrubina não conjugada que, grosso modo, guarda uma relação com a incidência de encefalopatia bilirrubínica (principalmente em portadores da doença hemolítica perinatal). Passou-se posteriormente, a confiar nas

determinações de bilirrubina livre não ligada à albumina, por se acreditar que só essa forma tinha acesso ao sistema nervoso central. Vários métodos foram ensaiados para essa determinação (sefadex, peroxidase, fluorescência, fluorometria) ou métodos de medida de capacidade de ligação albumina-bilirrubina (monoacetildiaminodifenilsulfona - "MADDS", índice de saturação entre outros). Nenhum método desse grupo provou fornecer dados suficientemente confiáveis para indicar uma exsanguineotransfusão (independentemente do nível contemporâneo de bilirrubina não conjugada); e embora, recentemente, Ahlfors tenha reforçado a importância de dosagem de bilirrubina livre, o que tem-se aceito nos últimos anos, é valorizar ainda os níveis de bilirrubina não conjugada, considerando-se concomitantemente a presença de doença hemolítica (incompatibilidade Rh, ABO, deficiência de G6-PD e outras), acidose, hipercapnia, hiperosmolaridade sanguínea, hipoalbuminemia, infecção, fatores que condicionariam maior suscetibilidade à encefalopatia e, portanto, tornariam indicada uma intervenção (no caso, exsanguineotransfusão) em níveis de bilirrubina indireta mais baixos do que ocorreria na ausência dos citados fatores "coadjuvantes". Não tem sido possível, porém, provar essas correlações e, portanto, a eficácia desse tipo de conduta, nem mesmo a justeza dessas indicações em pré-termos de muito baixo peso ou doentes.

Embora não se tenham demonstrado relações estatisticamente significantes, acreditamos ser possível, e mesmo provável, que as situações que se acompanham de rompimento de BHE como asfixia, hipercapnia e osmolaridade sérica elevada, ou de elevações importantes da fração livre de bilirrubina não conjugada contribuam para aumentar o risco de EB. A duração da exposição a determinados níveis de bilirrubina é hoje aceito como fator importante e, embora ainda sem uma boa explicação fisiopatológica, aceita-se que, a um determinado nível de bilirrubina, a presença de hemólise aumenta o risco.

Um dado episódico deve ser citado para ilustrar o quanto pode ser difícil reconhecer fatores que contribuam para o Kernicterus: em Serviço de EEUU suspeitou-se da participação, na gênese dessa alteração, de álcool benzílico, usado em vários procedimentos intravenosos no RN, como anti-séptico. A eliminação desse uso levou

ao virtual desaparecimento de casos de KI no Serviço, tendo sido aventada uma ação nociva do produto sobre a BHE.

Assim, atualmente, procura-se associar métodos que possam detectar as fases iniciais da ação da bilirrubina indireta sobre o sistema nervoso central. Neste contexto, o exame que parece mais indicado é a determinação da resposta auditiva evocada do tronco cerebral (*brain stem auditory evoked response* - BAER). Essa resposta mostra-se deprimida na vigência de hiperbilirrubinemia, devido à ação da bilirrubina sobre o trato auditivo, um dos locais preferentemente atingidos pela ação do pigmento.

Os traçados alterados na vigência de hiperbilirrubinemia podem voltar ao normal após exsanguineotransusão, ao menos em alguns casos, testemunhando assim, a reversibilidade potencial dos efeitos da bilirrubina sobre o sistema nervoso central em fases iniciais da impregnação bilirrubínica. Até que ponto ou até que duração do efeito, essa reversibilidade pode ocorrer é tema ainda obscuro. Do mesmo modo, permanece a dúvida dessa reversibilidade de efeitos agudos, podendo ser conseguida, se a mesma implica prevenção dos efeitos neurológicos a longo prazo da bilirrubina.

É importante enfatizar também que, além dos efeitos da bilirrubina detectáveis por meios eletrofisiológicos (como o BAER, o potencial evocado visual, as alterações de registro de choro, associados ao comprometimento de núcleos de nervos cranianos e suas vias), pouco ou nada se sabe sobre como se comportam outros efeitos da bilirrubina no cérebro humano. Esses efeitos do pigmento, em grande número, descritos *in vitro* em preparações celulares ou em animais de experiência, não foram demonstrados no RN icterico. É, portanto, muito difícil a avaliação do risco de EB. Um dado que em parte é tranquilizador: há observações sugerindo que os efeitos mensuráveis por meios eletrofisiológicos como BAER, geralmente transitórios, ocorreriam antes de outros efeitos eventualmente irreversíveis.

De qualquer modo, no momento atual, não se considera a existência de alterações do BAER em RN ictericos com o indicação clara de exsanguineotransusão.

Outras possíveis maneiras de se avaliar a ação da bilirrubina indireta sobre o SNC em estudo e com a aplicação prática em potencial, são a

tomografia cerebral com emissão de pósitrons e a ressonância magnética.

A ressonância magnética pode mostrar alterações em núcleos da base que são considerados indicativos de KI. Uma série de casos estudados no Instituto da Criança, Hospital das Clínicas de São Paulo e em outros Centros mostrou alterações de imagem à ressonância que são provavelmente indicativos, sendo que ocorreram em pacientes que tinham alterações clínicas de Kernicterus e graves alterações do potencial evocado auditivo de tronco cerebral.

Recentemente, tem-se medido a produção de monóxido de carbono pelos RN ictericos, pois para cada molécula de bilirrubina produzida no organismo, produz-se um mol de CO (figura). Este método ainda é privilégio de poucos Serviços e a informação que fornece é apenas o grau de produção de bilirrubina (ou seja, o grau de hemólise) e, portanto, não é um índice direto dos níveis de bilirrubina resultante no plasma.

É possível que algum ou alguns desses métodos possam vir a substituir (ou colaborar) com as taxas de bilirrubina indireta não conjugada, método bastante insatisfatório para a indicação de tratamento da hiperbilirrubinemia, em especial a exsanguineotransusão.

TRATAMENTO DA HIPERBILIRRUBINEMIA E PROFILAXIA DA ENCEFALOPATIA BILIRRUBÍNICA

Dois abordagens terapêuticas são amplamente reconhecidas e eficazes: a fototerapia, que atua levando a um metabolismo alternativo da bilirrubina, e a exsanguineotransusão, que remove mecanicamente a bilirrubina intravascular.

A associação de recursos terapêuticos pode, eventualmente, resultar em maior benefício para o paciente. Outras medidas coadjuvantes como alimentação precoce e administração de glicose (se necessário, endovenosa) parecem ser importantes, particularmente em prematuros, possivelmente pelo fornecimento de radicais glicurônicos. Além disso, o jejum aumenta a atividade de hemeoxigenase hepática por ação dos hormônios secretados em resposta à hipoglicemia (glucagon e epinefrina) como também aumenta a reabsorção intestinal de bilirrubina (figura). Estimular o peristaltismo intestinal diminuindo, assim, a circulação entero-

hepática e evitar o uso de drogas que possam interferir no metabolismo da bilirrubina, devem ser medidas profiláticas tomadas.

Ao tratar, o pediatra deve se certificar do diagnóstico etiológico ou, pelo menos, identificar a possibilidade de doença hemolítica e de outros fatores agravantes, protegendo globalmente o recém-nascido, sendo a vigilância da bilirrubina plasmática, embora fundamental, apenas um dos fatores a se considerar.

Dos recursos disponíveis para o tratamento da hiperbilirrubinemia indireta existentes em nosso meio, cada vez mais tem sido empregada a fototerapia intensiva, enquanto que a exsanguineotransfusão tem sido indicada, apenas nos casos de doença hemolítica neonatal.

FOTOTERAPIA

É o mecanismo pelo qual a bilirrubina, que é molécula lipossolúvel, sofre transformações sob ação da luz, tornando-se mais hidrossolúvel e sendo eliminada do organismo sem a necessidade de conjugação hepática. Basicamente são três os mecanismos de transformação da bilirrubina ao absorver um fóton: a isomerização, processo inicial, no qual a molécula de bilirrubina altera uma de suas ligações, através de rotação de 180 graus de uma de suas ligações (isomerização configuracional) ou forma novas ligações na sua estrutura original (isomerização estrutural), e a oxidação, processo mais tardio, no qual a molécula de bilirrubina se quebra em cinco fragmentos que serão eliminados por via renal.

A eficácia do tratamento pela fototerapia depende da intensidade de luz emitida pelo aparelho, de ter espectro de emissão próximo ao da

absorção da bilirrubina, da idade pós-natal do recém-nascido, da idade gestacional, do peso de nascimento, da causa da icterícia e do nível de bilirrubinemia no início do tratamento. Acredita-se que quanto maior for a intensidade de luz emitida, maior será a eficácia da fototerapia com maior aumento do isômero estrutural. Entretanto, existe um ponto de saturação a partir do qual não se encontra mais esta correlação, que para muitos autores é por volta de 23uWatts/cm²/nanômetro. Alguns tipos de aparelhos, embora possam emitir altas intensidades, não têm sido correlacionados com maior queda nos níveis de bilirrubinemia.

Atualmente, existem diversos tipos de aparelhos de fototerapia em uso no país, cujas características são, aproximadamente, descritas a seguir:

- a) de baixa intensidade de luz (menor que 6uWatts/cm²/nanômetro), como aparelho convencional de 6 lâmpadas brancas fluorescentes,
- b) de média intensidade de luz (entre 6 e 12uWatts/cm²/nanômetro), como o aparelho de lâmpadas fluorescentes brancas e azuis,
- c) de alta intensidade de luz (entre 12 e 40uWatts/cm²/nanômetro), como lâmpada halógena tipo spot ou o tipo manta halógena.

Os aparelhos de baixa intensidade parecem reduzir a bilirrubinemia de 1 a 2mg/dl por 24 horas de uso. Os aparelhos de alta intensidade como os de lâmpada de halogênio tipo *spot*, podem chegar a reduzir a bilirrubinemia de recém-nascidos de termo de 5 a 7mg/dl por 24 horas de uso.

As indicações de fototerapia devem levar em consideração a causa de hiperbilirrubinemia e a concentração de bilirrubina sérica. Sugere-se o seguinte esquema:

NÍVEIS DE BILIRRUBINA INDIRETA SUGERIDOS PARA INDICAR FOTOTERAPIA

< 1500g	6-8mg/dl
1500-1999g	8-10mg/dl
2000-2500g	12-14mg/dl
> 2500g	16mg/dl

RN doente, usar níveis cerca de 2mg/dl mais baixos.

Em doença hemolítica, colocar desde o início, independentemente do nível.

O uso de fototerapia "profilática" para RN de muito baixo peso encontra algumas objeções potenciais (aquecimento, perda de água insensível e mesmo a possibilidade de se estar "impedindo" níveis relativamente baixos de bilirrubina que poderiam ter utilidade como antioxidante tecidual (de valor clínico ainda não comprovado). Quando há equimoses importantes, cefalohematoma grande ou impossibilidade de se dosar bilirrubina por micrométodo, este procedimento parece justificado.

EFEITOS COLATERAIS DA FOTOTERAPIA

A criança submetida à fototerapia convencional pode apresentar fezes amolecidas e esverdeadas, exantema e bronzeamento. Cianose e palidez são mascaradas em neonatos colocados sob a luz azul, bem como em eventual recrudescimento da icterícia (crise hemolítica, por exemplo). O superaquecimento (ou, às vezes, o resfriamento) pode complicar o tratamento. A separação da mãe para se aplicar a fototerapia é uma desvantagem importante que precisa ser evitada.

Teoricamente, poder-se-ia (por analogia com a observação *in vitro*) supor a existência de várias complicações. No recém-nascido humano não se observam, porém, esses efeitos nocivos. É, no entanto, imprescindível uma perfeita proteção dos olhos com bandagens, sendo controvertida a necessidade de proteção dos genitais, com pequenas bandagens (ao menos nos meninos, em que as gonadas encontram-se mais expostas aos efeitos da luz).

Alguns outros efeitos têm sido aventados, em parte por observações *in vitro* e em parte por experimentos em animais ou observação clínica: hipocalcemia, diminuição da sobrevivência dos eritrócitos, diminuição dos níveis de riboflavina, diminuição da síntese de prostaglandinas, alterações do DNA de células em cultura e trombocitopenia. Em geral, não é bem clara a repercussão clínica desses achados que, no entanto, devem ser valorizados, não devendo-se abusar da indicação da fototerapia. Um efeito importante (embora de repercussões clínicas não bem determinadas) é o aparecimento de uma coloração brônzea-escura em alguns recém-nascidos tratados pela fototerapia ("síndrome do

bebê bronzeado"). Este efeito decorre da ação da luz sobre a bilirrubina direta elevada, produzindo o aparecimento de um pigmento diferente, possivelmente não tóxico para o cérebro. Considerar a possibilidade iminente desse efeito, em crianças com níveis de bilirrubina direta maiores que 3mg/100ml.

Recém-nascidos tratados com lâmpada halógena podem apresentar aumento do fluxo sanguíneo de pele e músculos abdominais, uma vez que o calor emitido é concentrado em pequena área, sugerindo-se efeitos secundários sobre a circulação visceral. Porquanto, esses possíveis efeitos encontram-se em avaliação.

Outros métodos de tratamento propostos como fenobarbital, bilirrubina oxidase, clofibrato, carvão ativado, ágar e colestiramina, gamaglobulina endovenosa (em doença hemolítica Rh) têm relativamente pouca importância.

As metaloporfirinas, inicialmente a estanho (Sn-protoporfirina) (Sn-pp), posteriormente a zinco (Zn-pp) e outras, visam, pelo seu efeito inibidor da enzima hemeoxigenase, impedir ou limitar a produção de bilirrubina. Trata-se de método experimental, embora já utilizado em alguns Centros com limitação significativa dos níveis de bilirrubina alcançados, inclusive, recentemente, em doença hemolítica. Mas é preciso ter em mente que a limitação da produção de bilirrubina pode privar alguns tecidos da ação antioxidante desse pigmento. A interferência das metaloporfirinas sobre os níveis de produção de monóxido de carbono - do qual é produzida uma molécula para cada molécula de bilirrubina sintetizada - é também alvo de intensos estudos.

EXSANGUINEOTRANSFUSÃO

É ainda o único tratamento capaz de reduzir rapidamente os níveis séricos da bilirrubina (embora, atualmente, se consiga resultados muito bons com fototerapia intensiva, adequadamente aplicada). Há algumas diferenças nas indicações de vários autores (como ocorre também com as fototerapias), sendo os níveis nem sempre baseados em evidências.

A tabela apresenta sugestões para exsanguineotransfusão, baseados nos níveis de bilirrubina não-conjugada.

NÍVEIS DE BILIRRUBINA INDIRETA SUGERIDOS PARA INDICAR EXSANGUINEOTRANSFUSÃO

CATEGORIA	NÍVEIS DE Bi (mg/dl)
RN termo com hemólise ou doente	17-20
RN termo sem hemólise e clinicamente bem	> 22
RN BP < 1500g	13-16
1500-1999g	16-18
2000-2499g	18-20

Apresentamos também a tabela de *Halamek e Stevenson* publicada em 1997.

NORMAS PARA O TRATAMENTO DA HIPERBILIRRUBINEMIA COM BASE NA IG E NA SAÚDE RELATIVA DO RN

NÍVEL DE BILIRRUBINA SÉRICA TOTAL (mg/dl)

SAUDÁVEL FOTOTERAPIA EXT			DOENTE FOTOTERAPIA EXT	
Prematuro				
< 1000g	5-7	variável	4-6	variável
1001-1500g	7-10	variável	6-8	variável
1501-2000g	10-12	variável	8-10	variável
2001-2500g	12-15	variável	10-12	variável
Termo				
> 2500g	15-18	20-25	12-15	18-20

Note-se que estes autores preferem omitir-se quanto aos níveis séricos de indicação de exsanguineotransfusão para prematuros, o que ilustra bem a incerteza que permeiam essas indicações. Muitas vezes, sugestões de níveis são necessárias para orientar e respaldar condutas em uma Unidade Neonatal. Por isso, o uso de tabelas, como a inicialmente mostrado, procura respeitar estudos que vieram conduzindo às condutas atuais.

Na vigência da doença hemolítica, o recém-nascido deve ser colocado desde o início em fototerapia de alta intensidade, independentemente do nível de bilirrubina, enquanto se aguarda uma eventual exsanguineotransfusão. O RN hemolítico que apresenta hidropisia fetal tem que ser atendido prioritariamente em relação a seus problemas hemodinâmicos, respiratórios, de hemostasia e de metabolismo hepático; os cuidados baseados na icterícia virão a seguir.

CUIDADOS ADICIONAIS AO ICTÉRICO

São importantes:

- a) Proteção contra o resfriamento,
- b) Prevenção e tratamento da acidose,
- c) Tratamento da hipoalbuminemia,
- d) Prevenção e tratamento da hipoglicemia (evitar jejum, controlar a glicemia),
- e) Profilaxia da infusão de substâncias que possam levar à hiperosmolaridade (bicarbonato de sódio, hiperglicemia),
- f) Rastreamento e tratamento da infecção,
- g) Avaliação de substâncias ou condições ambientais nocivas (álcool benzílico, ocitocina, detergentes fenólicos).

CONDUTA NA ICTERÍCIA "DO LEITE MATERNO"

Existem estudos que mostram, em condições normais, icterícias neonatais mais prolongadas e, em geral, mais pronunciadas em RN aleitados ao seio, em comparação aos que recebiam "fórmula". Esses dados não representam nenhuma indicação para se restringir o aleitamento materno. Duas apresentações clínicas costumam ser consideradas: a precoce (ou "icterícia da amamentação"), que se manifesta nos primeiros 3 a 5 dias de vida, e a "icterícia do leite materno", mais tardia, manifestando-se após aquele período e estendendo-se por 1 a 2 meses ou mesmo mais tempo. As diferentes denominações justificam-se por ser a forma tardia relacionada a modificações na composição do leite e a precoce relacionada a problemas que interferem com a amamentação. Na forma "associada à amamentação" (precoce) indica-se o início precoce da primeira alimentação e a estimulação do aleitamento, com mamadas mais frequentes para eliminação mais rápida do conteúdo intestinal e diminuição da intensidade do ciclo êntero-hepático de bilirrubina. Na verdade, a icterícia "precoce", ou da amamentação, parece ser mais uma consequência de aleitamento insuficiente ou sem apoio e é, principalmente, a falta de alimento, o número diminuído de mamadas e a consequente exacerbação da circulação êntero-hepática de bilirrubina que mantém a icterícia. As causas da icterícia "do leite materno" permanecem questionadas. Aventaram-se, pelo menos, os seguintes agentes contidos nos leites: pregnanediol, inibindo a conjugação hepática; excesso de ácidos

graxos não esterificados de cadeia longa; beta-glicuronidase. Nenhum deles confirmado ou, pelo menos, não presente em todos os casos.

Aceita-se, atualmente, que esteja presente na icterícia "do leite materno" uma circulação entero-hepática exacerbada. Isto sugere uma ligação etiopatogênica com a icterícia "da amamentação". De fato, os portadores da forma tardia, em geral apresentam também icterícia aumentada na fase "precoce", possivelmente por terem, nesta fase inicial, adquirido um *pool* aumentado de bilirrubina.

A idéia de que a icterícia tardia "do leite materno" não representa nenhum risco é bem atrativa, seja por apresentar-se num período em que o sistema nervoso central parece a salvo dos possíveis efeitos nocivos da bilirrubina, seja por estar relacionada ao leite da espécie. Níveis muito elevados à falta de conduta absolutamente segura, parecem justificar a suspensão do leite materno por curto prazo, como dito acima. Essa indicação é feita somente com níveis elevados (cerca de 18-20mg/100ml ou mais de bilirrubina indireta). Ainda assim, a suspensão do aleitamento, quando indicada, deverá ser curta (o máximo de dois dias), sendo importante assegurar à mãe que seu leite não apresenta nenhum problema e tomar medidas para que a lactação se mantenha.

BILIRRUBINA COMO AGENTE BENÉFICO?

Já se mencionou neste capítulo as propriedades antioxidantes da bilirrubina, já sobejamente demonstradas. A sua importância no contexto clínico sobre a evolução do recém-nascido icterício, ainda aguarda maiores estudos. Como muitas das doenças neonatais acompanham-se de efeitos nocivos de radicais livres de oxigênio (displasia broncopulmonar, retinopatia da prematuridade, por exemplo), tem-se procurado uma ação benéfica da bilirrubina nesses processos. Do ponto de vista teleológico, essa propriedade tornaria "mais lógico" o fato de todos os recém-nascidos terem icterícia, como um natural fator de defesa antioxidante. Um ponto que até certo ponto causa perplexidade é: bilirrubina pode ser nociva (como largamente mostrado em dados clínicos, anátomo-patológicos e experimentais) em determinadas situações e benéfica em outras? Seria um problema

de diferença de nível sérico ou tecidual? Ou da associação com outros fatores (rotura de BHE, imaturidade, hipoalbuminemia, por exemplo)? São questões não respondidas. A diminuição ou quase desaparecimento do Kernicterus nas últimas três décadas (apesar de um recente ressurgimento, talvez propiciado por altas precoces nos berçários), nos assegura que as medidas profiláticas e terapêuticas correntes podem ser mantidas.

Providências e atitudes que certamente são fundamentais na prevenção de efeitos tóxicos da bilirrubina incluem: 1- o uso de fototerapia realmente efetiva para aproveitar integralmente esse importante tratamento; 2- alta menos precoce nos berçários, para que se possa melhor observar os casos em risco de icterícia intensa; 3- instruções detalhadas sobre aleitamento, evitando uma possível falta de aporte mínimo; 4- ter em mente a possibilidade de deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase nesses recém-nascidos (defeito muito freqüente em nosso meio).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ahlfors CE. Unbound bilirubin associated with kernicterus: a historical approach. *J Pediatr* 2000; 137:640-4.
2. Araujo MCK, Diniz EMA, Lo LS, Feferbaum R, Ceccon MEJ, Ramos JLA et al. Nuclear magnetic resonance in full term infants at risk of bilirubin encephalopathy. In: Cosmi EV. International Congress on New Technologies in Reproductive Medicine, Neonatology and Gynecology. Monduzzi (Italy); 1999. P.507-12.
3. Belanger S, Lavole JC, Chesse XP. Influence of bilirubin on the oxidant capacity of plasma in newborn infants. *Biol Neonate* 1997; 71:233-8.
4. Bertini G, Dani C, Pezzatti M, Rubaltelli. Prevention of bilirubin encephalopathy. *Biol Neonate* 2001; 79:219-23.
5. Cashore WJ. Bilirubin and jaundice in the micropremie. *Clin Perinatol* 2000; 27(1):173-9.
6. De Carvalho M. Tratamento da icterícia neonatal. *J Pediatr (Rio de Janeiro)* 2001; 77(Suppl1):571-80.
7. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hiperbilirrubinemia. *N Engl J Med* 2001; 344(8):581-90.
8. Gourley GR. Bilirubin metabolism and kernicterus. *Adv Pediatr* 1997; 44:173-229.
9. Halamek LP, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. *Neonatal perinatal medicine*. 6th ed. St. Louis: Mosby; 1997.
10. Maisels MJ. Jaundice. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, eds. *Neonatology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott; 1999.
11. Ramos JLA, Vaz FAC, Araujo MCK, Deutsch ADA. Icterícia do recém-nascido. In: Marcondes E, Vaz FAC, Ramos JLA, Okay Y, eds. *Pediatria básica*. 9^a ed. 2002. (no prelo)
12. Ramos JLA. Encefalopatia bilirrubínica. *Pediatria (São Paulo)* 1979; 1:14.
13. Wennberg RP. Bilirubin recommendations present problems: new guidelines simplistic and untested. *Pediatrics* 1992; 89:821-2.