

A icterícia constitui-se em um dos problemas mais frequentes no período neonatal e corresponde à expressão clínica da hiperbilirrubinemia.

Hiperbilirrubinemia é definida como a concentração sérica de bilirrubina indireta (BI) maior que 1,5mg/dL ou de bilirrubina direta (BD) maior que 1,5mg/dL, desde que esta represente mais que 10% do valor de bilirrubina total (BT).¹

Na prática, 98% dos RN apresentam níveis séricos de BI acima de 1mg/dL durante a primeira semana de vida, o que, na maioria das vezes, reflete a adaptação neonatal ao metabolismo da bilirrubina. É a chamada hiperbilirrubinemia fisiológica.

Por vezes, a hiperbilirrubinemia indireta decorre de um processo patológico, podendo-se alcançar concentrações elevadas de bilirrubinas lesivas ao cérebro, instalando-se o quadro de encefalopatia bilirrubínica. O termo *kernicterus* é reservado à forma crônica da doença, com sequelas clínicas permanentes resultantes da toxicidade da bilirrubina.^{2,3} Estima-se que na década de 2000, nos países desenvolvidos, tenha ocorrido um caso de *kernicterus* para cada 40.000 a 150.000 nascidos vivos.³

Classificação da hiperbilirrubinemia, de acordo com os níveis de bilirrubina⁴:

- Significante: BT sérica >15–17mg/dL (1 a 8% dos nascidos vivos).
- Grave: BT >25mg/dL (1 caso em 500 a 5.000 nascidos vivos).
- Extrema: BT >30mg/dL (1 caso em 15.000 nascidos vivos).

A hiperbilirrubinemia significativa, presente na primeira semana de vida, é um problema comum em RN a termo e pré-termo tardio.

Com frequência, está associada à oferta láctea inadequada, perda elevada de peso e desidratação.

É causa frequente de reinternações em leitos de hospitais pediátricos, elevando os custos no âmbito da saúde pública.³

O presente capítulo aborda a icterícia neonatal decorrente da hiperbilirrubinemia indireta.

13.1 Investigação da etiologia

Classicamente, a hiperbilirrubinemia fisiológica foi definida em RN a termo norte-americanos alimentados com fórmula láctea. Caracteriza-se por nível de BT sérica que aumenta após o nascimento, atinge seu pico médio ao redor de 6mg/dL no 3º dia de vida (com um valor máximo que não ultrapassa 12,9mg/dL) e então declina em uma semana.

Estudo brasileiro⁵ com RN a termo, com peso ao nascer adequado para a idade gestacional, saudáveis, em aleitamento materno exclusivo e adequado, mostrou o seguinte perfil dos níveis séricos de BT nos primeiros 12 dias de vida: percentil 50 – 5,6mg/dL no 3º e 4º dias, 4,8mg/dL no 6º dia de vida; percentil 95 – 8,2mg/dL na 24ª hora de vida, 12,2mg/dL no 4º dia e 8,5mg/dL no 12º dia (Figura 3).

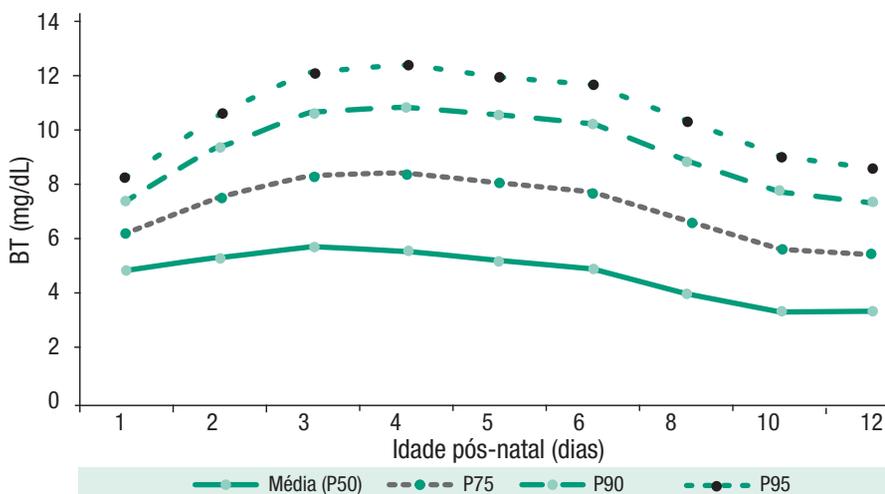


Figura 3 - História natural da hiperbilirrubinemia em RN a termo⁵

Presença de icterícia antes de 24 horas de vida e valores de BT >12mg/dL, independentemente da idade pós-natal, alerta para a investigação da causa.

O Quadro 5 apresenta as causas de hiperbilirrubinemia indireta, de acordo com as fases do metabolismo da bilirrubina.

Quadro 5 - Etiologia da hiperbilirrubinemia indireta neonatal^{1,6}

Sobrecarga de bilirrubina ao hepatócito
<p>Doenças hemolíticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hereditárias <ul style="list-style-type: none"> Imunes: incompatibilidade Rh (antígeno D), ABO, antígenos irregulares (c, e, E, Kell, outros) Enzimáticas: deficiência de G-6-PD, piruvato-quinase, hexoquinase Membrana eritrocitária: esferocitose, eliptocitose Hemoglobinopatias: alfa-talassemia • Adquiridas: <ul style="list-style-type: none"> Infecções bacterianas (sepse, infecção urinária) ou virais <p>Coleções sanguíneas extravasculares:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hemorragia intracraniana, pulmonar, gastrointestinal Cefalohematoma, hematomas, equimoses <p>Policitemia:</p> <ul style="list-style-type: none"> RN pequeno para a idade gestacional RN de mãe diabética Transfusão feto-fetal ou materno-fetal <p>Circulação êntero-hepática aumentada de bilirrubina:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anomalias gastrointestinais: obstrução, estenose hipertrófica do píloro Jejum oral ou baixa oferta enteral Icterícia por oferta inadequada de leite materno
Deficiência ou inibição da conjugação de bilirrubina
<ul style="list-style-type: none"> Hipotiroidismo congênito Síndrome da icterícia pelo leite materno Síndrome de Gilbert Síndrome de Crigler Najjar tipos 1 e 2

A investigação da etiologia, independentemente das idades gestacional e pós-natal,^{1,6} inclui análise do quadro clínico e dos exames laboratoriais apresentados no Quadro 6.

Quadro 6 - Exames laboratoriais para investigação da etiologia da hiperbilirrubinemia indireta neonatal^{1,6}

<ul style="list-style-type: none"> • Bilirrubina total e frações indireta e direta • Hemoglobina, hematócrito, morfologia de hemácias, reticulócitos e esferócitos • Tipagem sanguínea da mãe e RN – sistemas ABO e Rh (antígeno D) • Coombs direto no sangue de cordão ou do RN • Pesquisa de anticorpos anti-D (Coombs indireto) se mãe Rh (D ou Du) negativo • Pesquisa de anticorpos maternos para antígenos irregulares (anti-c, anti-e, anti-E, anti-Kell, outros) se mãe multigesta/transfusão sanguínea anterior e RN com Coombs direto positivo • Dosagem sanguínea quantitativa de glicose-6-fosfato desidrogenase • Dosagem sanguínea de hormônio tireoidiano e TSH (teste do pezinho)

13.2 Avaliação clínica

A icterícia por hiperbilirrubinemia indireta apresenta progressão céfalo-caudal.

Em RN a termo saudáveis, a constatação de icterícia somente na face (zona 1) está associada a valores de BI que variam de 4 a 8mg/dL; e a presença de icterícia desde a cabeça até a cicatriz umbilical (zona 2) corresponde a valores desde 5 até 12mg/dL. Já os RN a termo com icterícia até os joelhos e cotovelos (zona 3) podem apresentar BI superior a 15mg/dL.^{7,8}

A ampla variabilidade de valores encontrada em cada zona demonstra que não existe boa concordância entre avaliação clínica da icterícia por médicos e/ou enfermeiros e valores de BI sérica. A visualização da icterícia depende, além da experiência do profissional, da pigmentação da pele do RN e da luminosidade, sendo subestimada em peles mais pigmentadas e em ambientes muito claros, e prejudicada em locais com pouca luz.

Apenas a estimativa clínica não é suficiente para avaliar os RN com BI > 12 mg/dL. Nesses neonatos recomenda-se a dosagem rotineira da bilirrubina sérica ou transcutânea.⁹

13.3 Determinação da bilirrubina

A determinação adequada da bilirrubina sérica depende de instrumentos laboratoriais constantemente calibrados com soro humano enriquecido com bilirrubina não conjugada próxima a 25mg/dL.¹⁰

A amostra de sangue coletado deve permanecer em frasco ou capilar envolto em papel alumínio para evitar o contato com a luz e a degradação da bilirrubina.

A disponibilidade de micrométodo permite fazer a análise com 50µL de sangue, em capilar heparinizado. Utilizando centrífuga de microhematócrito, separa-se o plasma (5 minutos), sendo feita a leitura do hematócrito e, a seguir, a medição da coloração do plasma em bilirrubinômetro, com determinação da BT.

A avaliação da bilirrubina transcutânea é realizada, de preferência, no esterno. Atualmente estão disponíveis equipamentos de fabricação americana (*BiliCheck® – Respironics*) e japonesa (*JM-103 – Minolta/Hill-Rom Air-Shields*). Esses instrumentos apresentam coeficiente elevado de correlação (0,91 a 0,93) com a BT sérica até valores de 13 a 15mg/dL em RN a termo e pré-termo, independentemente da coloração da pele. Entretanto, valores iguais ou maiores que 13mg/dL devem ser confirmados pela mensuração sérica de BT.^{3,11}

Os níveis de BT refletem os de bilirrubina indireta. O acompanhamento da evolução e do tratamento da icterícia, nas duas primeiras semanas de vida, pode ser realizado por meio de dosagem seriada da BT, sendo a fração direta determinada se houver suspeita de causa relacionada à colestase neonatal.

13.4 Hiperbilirrubinemia indireta em RN com idade gestacional igual ou superior a 35 semanas

A história clínica desses bebês permite detectar a presença de fatores epidemiológicos de risco, associados ao desenvolvimento de hiperbilirrubinemia significativa na primeira semana de vida.^{1,2,12} No Quadro 7 são apresentados os principais eventos que devem ser investigados.

Quadro 7 - Fatores de risco para desenvolvimento de hiperbilirrubinemia significativa em RN > 35 semanas de idade gestacional^{1,2,3,12}

- Icterícia nas primeiras 24 horas de vida
- Doença hemolítica por Rh (antígeno D – Mãe negativo e RN positivo), ABO (mãe O ou RN A ou B), antígenos irregulares (c, e, E, Kell, outros)
- Idade gestacional de 35 ou 36 semanas (independentemente do peso ao nascer)
- Dificuldade no aleitamento materno exclusivo ou perda de peso > 7% em relação ao peso de nascimento
- Irmão com icterícia neonatal tratado com fototerapia
- Descendência asiática
- Presença de cefalohematoma ou equimoses
- Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase
- BT (sérica ou transcutânea) na zona de alto risco (> percentil 95) ou intermediária superior (percentis 75 a 95) antes da alta hospitalar (Figura 4)

O aparecimento de icterícia nas primeiras 24–36 horas de vida alerta para a presença de doença hemolítica hereditária ou adquirida (Quadro 5).

Entre as doenças hemolíticas hereditárias destacam-se:

- **Incompatibilidade sanguínea Rh.** Mãe antígeno D negativo e RN positivo; anticorpos maternos anti-D e *Coombs* direto positivo; anemia e reticulócitos aumentados.
- **Incompatibilidade ABO.** Mãe O com RN A ou B; *Coombs* direto negativo ou positivo; presença de esferócitos.
- **Antígenos eritrocitários irregulares.** Anticorpos maternos anti-c, anti-e, anti-E, anti-Kell, outros; *Coombs* direto positivo.

Idade gestacional entre 35 e 36 semanas, independentemente do peso ao nascer, é considerada um dos fatores de risco mais importantes para hiperbilirrubinemia significativa. Esses RN possuem capacidade diminuída de conjugação hepática da bilirrubina e apresentam dificuldade na sucção e deglutição para manter uma oferta adequada de leite materno.

O risco de RN com 36 semanas desenvolver BT > 20mg/dL é 8 vezes maior quando comparado a RN com 41 semanas de idade gestacional.

O aleitamento materno exclusivo, quando ocorre de forma inadequada (para mais detalhes sobre dificuldades no aleitamento materno ver capítulo 7 – volume 1 desta obra), é um fator associado ao desenvolvimento de hiperbilirrubinemia significativa na primeira semana de vida. O *déficit* de ingestão, por dificuldade na sucção e/ou pouca oferta láctea, com consequente perda de peso maior que 7% em relação ao peso de nascimento, às vezes acompanhada de desidratação, propicia o aumento da circulação enterohepática da bilirrubina e a sobrecarga de bilirrubina ao hepatócito.¹³ Além dessa condição, foi demonstrado que o leite materno pode agir como modificador ambiental para determinados genótipos associados à deficiência na captação da bilirrubina pelo hepatócito e na conjugação da bilirrubina, elevando muito o risco (22 vezes) de BT maior ou igual a 20mg/dL e icterícia prolongada após duas semanas, denominada síndrome da icterícia pelo leite materno.¹²

Fatores étnico-raciais (descendência asiática) e familiares (irmão com icterícia neonatal tratado com fototerapia) são associados a BT maior ou igual a 20mg/dL e decorrem de possível polimorfismo genético relacionado à diminuição da atividade glicuronil-transferase, com consequente diminuição da conjugação hepática. É importante lembrar que a icterícia prolongada pode ser a única manifestação de hipotireoidismo congênito, pois o hormônio tireoidiano é um indutor da atividade da glicuronil-transferase.

Na presença de cefalohematoma, equimoses ou outros sangramentos, a hiperbilirrubinemia se manifesta 48 a 72 horas após o extravasamento sanguíneo, e pode causar icterícia prolongada. O mesmo ocorre quando sangue é deglutido na hora do parto. Parte da hemoglobina ingerida é transformada em bilirrubina no epitélio intestinal, que é reabsorvida, colaborando para o aumento da bilirrubina circulante.

A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PD) deve ser pesquisada em todo RN que apresenta icterícia não fisiológica, mesmo que outra causa explique a hiperbilirrubinemia. É uma doença genética associada ao cromossomo X e, ao contrário do que se esperaria, afeta igualmente indivíduos dos dois sexos. A maior incidência ocorre em pessoas com ancestrais provenientes do Mediterrâneo, como Itália e Oriente Médio, da África Equatorial e de algumas regiões do Sudeste Asiático. No período neonatal, existem duas formas da doença: a hemolítica aguda, com rápida ascensão da BI desencadeada por agentes oxidantes (antimaláricos, infecção, talcos mentolados, naftalina, outros); e a hemolítica leve, associada

ao polimorfismo genético com expressão reduzida da glicuronil-transferase e conjugação limitada da bilirrubina, sem a presença de anemia. Estima-se que pode atingir até 7% da população brasileira, sendo a triagem neonatal da G-6-PD feita em papel filtro e a dosagem quantitativa realizada em sangue com reticulócitos normais.¹⁴

A concentração de BT também tem sido identificada como fator de risco para desenvolvimento de valores elevados na primeira semana de vida. O nomograma mais utilizado é o de Bhutani *et al.*,¹⁵ (Figura 4), baseado nos percentis 40, 75 e 95 da primeira BT sérica obtida entre 18 e 72 horas de vida de 13.000 RN norte-americanos com idade gestacional de 35 semanas ou mais e peso ao nascer superior a 2.000g. Pelo nomograma, o RN é classificado de acordo com o risco de hiperbilirrubinemia significativa, aqui considerada como BT superior a 17,5mg/dL. Ressalta-se que esse nomograma não representa a história natural da hiperbilirrubinemia neonatal.^{2,16}

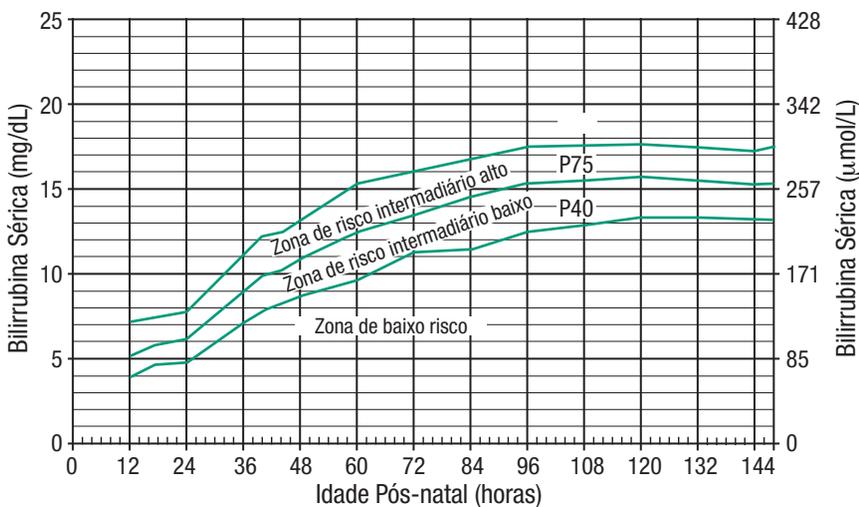


Figura 4 - Nomograma com os percentis 40, 75 e 95 de BT (mg/dL) em RN > 35 semanas com PN > 2.000g, segundo a idade pós-natal, para determinar risco de hiperbilirrubinemia¹⁵

Assim, desde o nascimento e no decorrer da internação em todos os RN com IG > 35 semanas e PN > 2.000g, recomenda-se seguir o roteiro apresentado na Figura 5.

Sempre que houver fatores para hiperbilirrubinemia significativa, deve-se ponderar o risco e o benefício da alta hospitalar, tendo como principal objetivo a não reinternação do RN em decorrência da progressão da icterícia.¹⁷

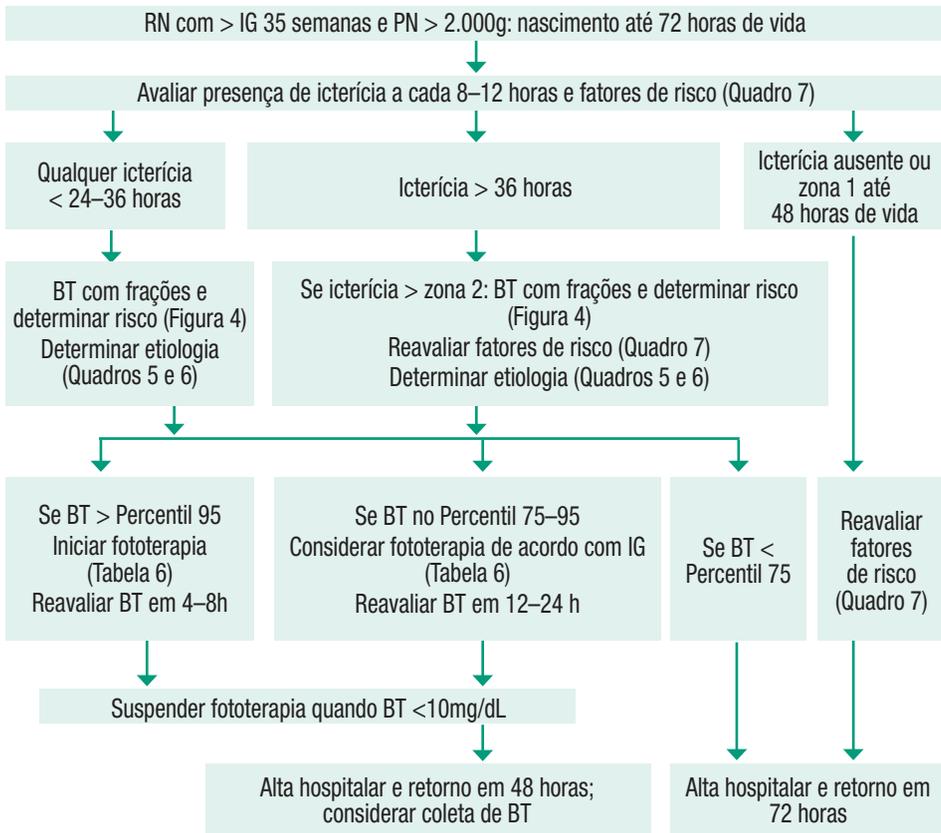


Figura 5 - Roteiro para o manejo da hiperbilirrubinemia indireta em RN com 35 ou mais semanas de gestação¹⁷

13.5 Hiperbilirrubinemia indireta em RN com idade gestacional menor ou igual a 34 semanas

A hiperbilirrubinemia indireta é encontrada praticamente em todos os RN pré-termo abaixo de 35 semanas, sendo a icterícia na primeira semana de vida mais intensa e tardia do que a do RN a termo, com concentrações de BT entre 10 e 12mg/dL no quinto dia. Além disso, a bilirrubina pode não regredir a valores normais até o final do primeiro mês.

Dentre as causas de hemólise, a doença por incompatibilidade materno-fetal pelo antígeno D é a mais frequente, pois esses RN podem nascer por indicação de interrupção da gravidez devido ao sofrimento fetal em consequência da anemia intensa não controlada intraútero. Outras doenças hemolíticas que causam icterícia no RN prematuro são raras.

Uma das causas mais frequentes de icterícia são os extravasamentos sanguíneos, seja por hematomas extensos em membros superiores e inferiores devido a parto traumático, ou por hemorragia intraperiventricular, principalmente naqueles com IG menor que 34 semanas. Nesses, sempre deve ser realizada ultrassonografia transfontanelar. Outra causa frequente de hiperbilirrubinemia indireta é o jejum prolongado, que favorece a absorção da bilirrubina no nível intestinal e seu maior aporte para a circulação sanguínea.

No RN pré-termo, a prevenção e o tratamento da hiperbilirrubinemia indireta dependem da avaliação periódica da BT, que, preferencialmente deve ser feita com micrométodo para evitar anemia espoliativa. O tempo ideal para a primeira determinação não está bem estabelecido, recomendando-se, em geral, que seja entre as primeiras 12 e 24 horas de vida, seguindo-se avaliação a cada 12 a 24 horas até a estabilidade da bilirrubina.

Apesar da investigação apropriada da hiperbilirrubinemia indireta de acordo com a história e a evolução, a grande maioria dos RN de muito baixo peso apresenta valores elevados sem etiologia específica. Adicionalmente, os RN submetidos a cuidados intensivos podem apresentar associação de fatores facilitadores da impregnação bilirrubínica cerebral, tais como doença hemolítica, deficiência de G-6-PD, asfixia, letargia, instabilidade na temperatura, sepse, acidose e albuminemia menor que 3g/dL.^{18,19}

13.6 Conduta terapêutica

As formas de terapia mais utilizadas no tratamento da hiperbilirrubinemia indireta compreendem a fototerapia e a exsanguineotransfusão, e, em alguns casos, a imunoglobulina *standard* endovenosa.

Não há consenso quanto aos níveis séricos de BT para indicação de fototerapia e exsanguineotransfusão em RN a termo e pré-termo. Com base em evidências limitadas, leva-se em conta a avaliação periódica da BT, as idades gestacional e pós-natal, além dos fatores agravantes da lesão bilirrubínica neuronal para indicar fototerapia e exsanguineotransfusão.^{2,16} De maneira simplificada, a Tabela 6 mostra os valores para RN com 35 ou mais semanas de gestação.

Tabela 6 - Nível de BT (mg/dL) para indicação de fototerapia e exsanguineotransfusão (EST) em RN ≥ 35 semanas de idade gestacional ao nascer²

Idade	Bilirrubina total (mg/dL)			
	Fototerapia		Exsanguineotransfusão	
	35 ^{0/7} – 37 ^{6/7} semanas	$\geq 38^{0/7}$ semanas	35 ^{0/7} – 37 ^{6/7} semanas	$\geq 38^{0/7}$ semanas
24 horas	8	10	15	18
36 horas	9,5	11,5	16	20
48 horas	11	13	17	21
72 horas	13	15	18	22
96 horas	14	16	20	23
5 a 7 dias	15	17	21	24

- Diminuir em 2mg/dL o nível de indicação de fototerapia ou EST se doença hemolítica (Rh, ABO, outros antígenos), deficiência de G-6-PD, asfixia, letargia, instabilidade na temperatura, sepse, acidose ou albuminemia $<3\text{g/dL}$.
- Iniciar fototerapia de alta intensidade sempre que: BT $> 17\text{--}19\text{mg/dL}$ e colher BT após 4–6 horas; BT entre 20–25 mg/dL e colher BT em 3–4 horas; BT $> 25\text{ mg/dL}$ e colher BT em 2–3 horas, enquanto o material da EST está sendo preparado.
- Se houver indicação de EST, enquanto ocorre o preparo colocar o RN em fototerapia de alta intensidade, repetindo a BT em 2 a 3 horas para reavaliar a indicação de EST.
- A EST deve ser realizada imediatamente se houver sinais de encefalopatia bilirrubínica ou se a BT estiver 5mg/dL acima dos níveis referidos.
- A fototerapia pode ser suspensa, em geral, quando BT $< 8\text{--}10\text{ mg/dL}$, sendo a BT reavaliada 12–24 horas após suspensão para detectar rebote.

RN com 35 ou mais semanas **readmitidos após a alta hospitalar** com BT de 17 a 19mg/dL devem receber imediatamente fototerapia de alta intensidade (irradiância de 30mW/cm²/nm na maior superfície corpórea possível), sendo a BT colhida novamente em 4 a 6 horas. Nos RN com BT entre 20 e 25 mg/dL, repetir dosagem em 3 a 4 horas, e nos RN com BT maior que 25mg/dL, colher em 2 a 3 horas, enquanto o material para a exsanguineotransfusão está sendo preparado. Nessas situações, a fototerapia deve ser suspensa quando a BT for inferior a 13–14mg/dL, sendo realizada nova dosagem 24 horas após a suspensão.^{1,2}

Para os RN prematuros, a indicação de fototerapia depende dos níveis de BT e do peso ao nascer (Tabela 7).¹⁸⁻²⁰ Em RN com peso ao nascer inferior a 1.000g, existem dois tipos de conduta: início entre 12–24 horas de vida, independentemente do valor de BT; e introdução da fototerapia com BT de 4 a 6mg/dL, sendo a exsanguineotransfusão indicada entre 13–15mg/dL.^{20,21}

Tabela 7 - Valores de BT (mg/dL) para indicação de fototerapia e exsanguíneo transfusão (EST) em RN < 34 semanas de idade gestacional^{11, 18-20}

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

Considerar o valor inferior na presença de fatores de risco: doença hemolítica, deficiência de G-6-PD, asfixia, letargia, instabilidade na temperatura, sepse, acidose, hipotermia ou albumina < 3,0 g/dL.

13.6.1 Fototerapia

A eficácia da fototerapia depende principalmente dos seguintes fatores:¹

- Comprimento de onda da luz.
- Irradiância espectral.
- Superfície corpórea exposta à luz.

O comprimento de onda ideal para a absorção da bilirrubina-albumina compreende a faixa azul de 425 a 475nm.

A intensidade da luz, verificada por meio da irradiância espectral (mW/cm²/nm), é medida com radiômetros (existem de fabricação nacional). No colchão em que se encontra o RN, considera-se um retângulo de 30 x 60cm e mede-se a irradiância nas 4 pontas e no centro, sendo então calculada a média dos 5 pontos.

A irradiância de cada aparelho de fototerapia em uso deve ser avaliada antes do uso e diariamente para a determinação do seu declínio e indicação da troca de lâmpadas.

Considera-se a irradiância de 8–10mW/cm²/nm como **convencional** e a de 30mW/cm²/nm, disponível na maior superfície corporal possível, como fototerapia de **alta intensidade**.^{2,16} A irradiância é inversamente proporcional à distância entre as lâmpadas e o RN (quanto menor a distância entre a luz e o RN, maior é a irradiância e a eficácia da fototerapia).

A proximidade excessiva da fonte pode causar queimaduras. Por isso, é importante respeitar as orientações dos fabricantes.

Quanto maior a superfície corpórea exposta à luz, maior é a eficácia da fototerapia. Portanto, RN que recebem a luz na parte anterior e posterior do tronco, membros e permanecem sem fraldas recebem maior irradiância espectral. Dessa forma, a fototerapia é mais eficaz quando a irradiância é adequada.

Existem diversos aparelhos de fototerapia disponíveis no mercado nacional com diferentes tipos de lâmpadas. Em RN a termo ou pré-termo tardio com peso acima de 2.000g, em berço comum, recomenda-se fototerapia convencional superior ou inferior (reversa) com 6 a 8 lâmpadas fluorescentes brancas e/ou azuis especiais, com irradiância mínima de 8 a 10mW/cm²/nm. Quando a bilirrubinemia é superior ao percentil 95 no nomograma de Bhutani *et al.*,¹⁵ é preferível introduzir fototerapia de alta intensidade, por meio de um aparelho de fototerapia superior e outro inferior (reversa), de preferência com lâmpadas azuis especiais, para aumentar a irradiância e a superfície corpórea exposta à luz, melhorando, assim, a eficácia da fototerapia.

Já nos RN pré-termo com peso ao nascer abaixo de 2.000g que permanecem em incubadoras, além da fototerapia convencional superior, é possível utilizar o *spot* com Super-LED (*lighting-emitting diodes*), posicionado acima da parede da incubadora, ou o colchão de fibra óptica sob o dorso da criança, possibilitando a utilização de fototerapia dupla, se necessária.

O uso de *spot* com lâmpada halógena deve ser evitado. Se utilizado, deve-se tomar especial cuidado com a distância mínima preconizada de 50cm do RN; existe a possibilidade de queimaduras quando instalado à distância inferior.

Os tipos de aparelhos fabricados no Brasil e aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) estão descritos no Quadro 8.

Os seguintes cuidados devem ser seguidos durante o uso de fototerapia:¹

- Verificar a temperatura corporal a cada três horas para detectar hipotermia ou hipertermia, e o peso diariamente.
- Aumentar a oferta hídrica, pois a fototerapia com lâmpada fluorescente ou halógena pode provocar elevação da temperatura, com consequente aumento do consumo de oxigênio, da frequência respiratória e do fluxo sanguíneo na pele, culminando em maior perda insensível de água.
- Proteger os olhos com cobertura radiopaca por meio de camadas de veludo negro ou papel carbono negro envolto em gaze.
- Não utilizar ou suspender a fototerapia se os níveis de BD estiverem elevados ou se houver colestase, para evitar o aparecimento da síndrome do bebê bronzeado, que se caracteriza pelo depósito de derivados de cobre porfirina no plasma, urina e pele.
- Cobrir a solução parenteral e o equipo com papel alumínio ou usar extensores impermeáveis à luz, pois a exposição de soluções de aminoácidos ou multivitamínicas ao comprimento de luz azul reduz a quantidade de triptofano, metionina e histidina. Adicionalmente, a solução de lipídeos é altamente susceptível à oxidação quando exposta à luz, originando hidroperóxidos de triglicérides citotóxicos.
- A prática da descontinuidade da fototerapia durante a alimentação, inclusive com a retirada da cobertura dos olhos, desde que a bilirrubinemia não esteja muito elevada.

Quadro 8 - Aparelhos de fototerapia fabricados no Brasil^{1,2,16}

Aparelho	Lâmpadas	Observações
Convencional superior	6 a 8 tubos fluorescentes paralelos de 20 a 50cm acima do RN	<ul style="list-style-type: none"> • Uso sobre berço e incubadoras • Pode ser necessário chegar a 20cm do RN para atingir irradiância de 8–12mW/cm²/nm com lâmpadas brancas/luz do dia. (Possibilidade de hipertermia) • Irradiância > 30mW/cm²/nm com lâmpadas azuis especiais (BB) • Cobertura branca ao redor do aparelho aumenta a irradiância
Berço com fototerapia reversa ou inferior	7 tubos fluorescentes paralelos 7cm abaixo do RN	<ul style="list-style-type: none"> • Indicada somente para RN ≥ 2.000g • Irradiância ≥ 30mW/cm²/nm com lâmpadas azuis especiais (BB) • Irradiância de 15–20mW/cm²/nm com lâmpadas brancas/luz do dia • Fototerapia de alta irradiância em associação com o aparelho convencional superior • Colchão de silicone diminui a irradiância • Possibilidade de hipertermia ou hipotermia
Spot	1 lâmpada halógena (400–550nm) 50cm perpendicular acima do RN	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizada em RN < 1.500g em incubadoras • Irradiância de 18–25mW/cm²/nm somente no foco central luminoso com irradiância total de 4mW/cm²/nm • Possibilidade de hipertermia e queimaduras
Colchão de fibra óptica	1 lâmpada halógena (400–550nm) com feixes de fibra óptica	<ul style="list-style-type: none"> • Uso sob o dorso do RN em berço ou incubadoras • Indicado para fototerapia em incubadora em conjunto com a fototerapia superior para aumentar a superfície corpórea exposta à luz
Spot com focos de Super LED	5 conjuntos de lâmpadas LED com espectro azul (455nm)	<ul style="list-style-type: none"> • Uso sobre berço e incubadoras • Utilizada em RN < 2.000g em incubadoras • Possibilita controlar a irradiância, sendo maior no centro do foco luminoso
Berço com focos de Super LED reversa ou inferior	17 conjuntos de lâmpadas LED com espectro azul (455nm) dispostas 7cm abaixo do RN	<ul style="list-style-type: none"> • Indicada somente para RN > 2.000g • Possibilita controle da irradiância • Fototerapia de alta irradiância em associação com o aparelho convencional superior • Colchão de silicone diminui a irradiância • Possibilidade de hipertermia ou hipotermia
<p>A irradiância da fototerapia deve ser medida antes do uso e diariamente com radiômetro sobre o colchão (calcular a média de 5 pontos = 4 pontas de um retângulo de 30 x 60cm e no centro).</p> <p>Irradiância de 8–10mW/cm²/nm é denominada de <i>standard</i> ou convencional.</p> <p>Fototerapia de alta intensidade corresponde à irradiância > 30mW/cm²/nm na maior superfície corporal possível.</p>		

13.6.2 Exsanguineotransusão

Atualmente, a maioria dos casos de hiperbilirrubinemia indireta é controlada por meio de fototerapia, quando administrada de maneira adequada. A doença hemolítica grave por incompatibilidade Rh tem sido a principal indicação de exsanguineotransusão.¹

Na hemólise por incompatibilidade Rh, a exsanguineotransusão pode ser indicada logo após o nascimento, quando BI for superior a 4mg/dL e/ou hemoglobina inferior a 12g/dL no sangue de cordão. Em casos de hidropsia fetal, a exsanguineotransusão deve ser iniciada somente após a estabilização das condições ventilatórias, hemodinâmicas, do equilíbrio ácido-básico e da correção da anemia. Nessa doença, a BT deve ser determinada a cada 6–8 horas e a exsanguineotransusão indicada se houver elevação igual ou superior a 0,5–1,0mg/dL/hora nas primeiras 36 horas de vida, ou ainda conforme os níveis de BT, peso ao nascer e presença de fatores agravantes da lesão bilirrubínica neuronal, conforme Tabela 6.

Nas doenças hemolíticas imunes, se houver aumento da BT apesar da fototerapia intensiva ou a BT se aproximar de 2 a 3mg/dL do nível de indicação de exsanguineotransusão, pode-se administrar imunoglobulina *standard* endovenosa 0,5–1,0g/kg em 2 horas e repetir após 12 horas, se necessário.²

A escolha do tipo de sangue para a exsanguineotransusão depende da etiologia da icterícia. Se a causa for doença hemolítica por incompatibilidade Rh, utiliza-se o tipo sanguíneo do RN, Rh (antígeno D e variante Du) negativo ou tipo O Rh negativo. No caso de hemólise por incompatibilidade ABO, as hemácias transfundidas podem ser as do tipo sanguíneo da mãe (O) e o plasma Rh compatível com o do RN ou hemácias tipo O com plasma AB Rh compatível. Quando a etiologia não for a hemólise por anticorpos, pode ser utilizado o tipo sanguíneo do RN.

Qualquer que seja o tipo de sangue escolhido é obrigatória a realização da prova cruzada entre o sangue do doador e o soro da mãe, antes do início da exsanguineotransusão.

A exsanguineotransusão deve ser realizada em ambiente asséptico, com o RN sob calor radiante, em monitorização contínua da temperatura e das frequências cardíaca e respiratória. A duração preconizada é de 60–90 minutos, sem ultrapassar a velocidade de troca de 1 a 2mL/kg/min, sendo o volume de troca recomendado de 160mL/kg (cerca de duas volemias). A técnica mais utilizada é a do puxa-empurra, por meio da veia umbilical, sendo conveniente a localização radiográfica do cateter em veia cava inferior em nível de T₈-T₁₀ (ver capítulo 10 - volume 2 desta obra).

Ao final do procedimento, o RN deve ser mantido em fototerapia com infusão contínua de glicose (4–6mg/kg/min), gluconato de cálcio 10% (2mL/kg/dia) e sulfato de magnésio 10% (1mL/kg/dia). Devem ser monitorizados: glicemia, eletrólitos (Na, K, Ca e Mg), equilíbrio ácido-básico, bilirrubinas, hemoglobina e leucograma com plaquetas.

A realização de exsanguineotransfusão acompanha-se de elevada morbidade, que inclui complicações metabólicas, hemodinâmicas, infecciosas, vasculares, hematológicas, além das reações pós-transfusional e enxerto-hospedeiro. Portanto, esse tipo de procedimento deve ser indicado com precisão e praticado exclusivamente por equipe habilitada em cuidados intensivos neonatais.

13.7 Prognóstico

A consequência mais temida da hiperbilirrubinemia é a encefalopatia bilirrubínica.

A fase aguda da doença ocorre nos primeiros dias e perdura por semanas, com letargia, hipotonia e sucção débil. Se a hiperbilirrubinemia não é tratada, aparece hipertonia com hipertermia e choro agudo de alta intensidade. A hipertonia manifesta-se com retroaquecimento do pescoço e do tronco, progredindo para apneia, coma, convulsões e morte. A encefalopatia bilirrubínica na fase aguda em RN a termo pode, ocasionalmente, ser reversível, desde que haja intervenção terapêutica imediata e agressiva.²²

As crianças sobreviventes apresentam a forma crônica da doença, com a tétrede paralisia cerebral atetóide grave, neuropatia auditiva, paresia vertical do olhar e displasia dentária, e, ocasionalmente, deficiência mental. Nesses RN, a ressonância magnética cerebral evidencia sinais bilaterais e simétricos de alta intensidade no globo pálido. A identificação da perda auditiva deve ser realizada precoce e seriadamente com o potencial evocado auditivo de tronco cerebral (BERA). Existem dois sítios norte-americanos que apresentam a evolução de casos de *kernicterus*.^{23,24}

Em relação aos RN pré-termo, a preocupação em relação ao nível tolerável de bilirrubinemia indireta ressurgiu com investigações realizadas na década de 2000. Em 2001, dois RN com 31 e 34 semanas de gestação, sem doença grave, respectivamente com BT máxima de 13,1mg/dL e 14,7mg/dL, foram diagnosticados como portadores de *kernicterus*, confirmado por ressonância magnética.²⁷

Recentemente, foram relatados seis casos de RN com idade gestacional inferior a 27 semanas portadores de paralisia cerebral atetóide com áreas de alta intensidade bilateral no globo pálido após o primeiro ano de vida, não visualizadas antes desse período, à ressonância magnética. Nenhum deles apresentou sinais neurológicos de encefalopatia bilirrubínica aguda no período neonatal ou anormalidades no potencial evocado auditivo de tronco cerebral (BERA), e somente três chegaram a atingir bilirrubinemia superior a 15mg/dL.²⁶ Tais achados alertam para o controle da hiperbilirrubinemia indireta e o acompanhamento do desenvolvimento neurológico e auditivo em RN prematuros de muito baixo peso.

13.8 Prevenção de encefalopatia bilirrubínica

A prevenção de encefalopatia bilirrubínica engloba várias intervenções, desde a assistência pré-natal às gestantes Rh (D) negativo, até o acompanhamento da icterícia após a alta hospitalar.

Quanto à prevenção da doença hemolítica perinatal por incompatibilidade Rh, as diretrizes do Ministério da Saúde²⁷ indicam a administração de imunoglobulina humana anti-D dentro das primeiras 72 horas nas seguintes situações:

- Mães Rh (D negativo) não sensibilizadas (*Coombs* indireto anti-D negativo) com partos de RN Rh (D positivo) e *Coombs* direto negativo.
- Pós-abortamento, gravidez ectópica ou mola.
- Pós-amniocentese, cordocentese ou biópsia de vilosidade corial.
- Pós-sangramento durante a gestação.
- Durante a gestação em mulheres Rh (D negativo) e com *Coombs* indireto negativo com o pai do bebê Rh (D positivo) entre a 28ª e a 34ª semanas.

Em RN sob cuidados intermediários e intensivos, a prevenção da encefalopatia bilirrubínica consiste em evitar e controlar os fatores determinantes da lesão neuronal pela bilirrubina¹ em especial nos RN de muito baixo peso, tais como:

- Condições que propiciem aumento da concentração de BI no cérebro por elevação do fluxo sanguíneo cerebral, como hipercapnia, convulsão e hipertensão arterial.
- Condições que levem à presença de bilirrubina livre cerebral como acidose metabólica e/ou respiratória, asfixia, hipoxemia, hipotermia, hipoglicemia, sepse, meningite, infusão aumentada de lipídeo endovenoso e jejum oral. Dessa maneira, recomenda-se o início precoce da nutrição enteral mínima.

Ceftriaxona, salicilatos, benzoatos presentes nos diazepínicos e estabilizantes da albumina humana exógena devem ser evitados no RN icterício.

- Condições que acarretem alteração da membrana hematocefálica, como hipercapnia, asfixia, vasculite, acidose respiratória, hipertensão arterial, convulsão, pneumotórax e hiperosmolaridade provocada por soluções hipertônicas de bicarbonato de sódio e de glicose.
- Condições relacionadas à baixa concentração sérica de albumina.

Em RN a termo e pré-termo tardio, as ações^{4,28} médicas consistem em:

- Avaliar o risco epidemiológico do RN evoluir com níveis de BT elevados.
- Promover apoio, assistência e supervisão contínua ao aleitamento materno desde o nascimento, durante a internação e após a alta hospitalar.
- Orientar os pais/cuidadores e profissionais de saúde quanto ao reconhecimento e conduta da icterícia neonatal.

Referências

1. ALMEIDA, M. F. B.; NADER, P. J. H.; DRAQUE, C. M. Icterícia neonatal. In: LOPEZ, F. A.; CAMPOS JR, D. (Eds). **Tratado de Pediatria**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2010. p. 1515–1526.
2. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Subcommittee on hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. **Pediatrics**, United States, v. 114, p. 297–316, 2004. Disponível em: < <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/114/1/297>>. Acesso em: 15 fev. 2010.
3. MAISELS, M. J. et al. Hyperbilirubinemia in the newborn infant > or =35 weeks' gestation: an update with clarifications. **Pediatrics**, United States, v. 124, p. 1193–1198, 2009.
4. BHUTANI, V. K.; JOHNSON, L. Prevenção de hiperbilirrubinemia neonatal grave em lactentes saudáveis com 35 ou mais semanas de gestação: implantação de uma abordagem sistemática. **J. Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 83, p. 289–293, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v83n4/v83n4a01.pdf>>. Acesso em: 15 fev. 2010.
5. DRAQUE, C. M. et al. Total serum bilirubin levels during the first 12 days of life in fully breastfed term newborn infants. **Pediatr Res.**, United States, v. 51, p. 343A, 2002.
6. ALMEIDA, M. F. B. Icterícias no período neonatal. In: FREIRE, L. M. S. (Ed.). **Diagnóstico diferencial em pediatria**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p.735–742.
7. KRAMER, L. I. Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. **Am J Dis Child.**, United States, v. 118, p. 454–458, 1969.
8. KEREN, R. et al. Visual assessment of jaundice in term and late preterm infants. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.**, England, v. 94, p. 317–322, 2009.
9. DE LUCA, D. et al. The joint use of human and electronic eye: visual assessment of jaundice and transcutaneous bilirubinometry. **Turk J Pediatr**, England, v. 50, p. 456–461, 2008.
10. LO, S. F.; JENDRZEJCZAK, B.; DOUMAS, B. T.; College of American Pathologists. Laboratory performance in neonatal bilirubin testing using commutable specimens: a progress report on a College of American Pathologists study. **Arch Pathol Lab Med**, United States, v. 132, p. 1781–1785, 2008.
11. CARCELLER-BLANCHARD, A.; COUSINEAU, J.; DELVIN, E. E. Point of care testing: transcutaneous bilirubinometry in neonates. **Clin Biochem.**, United States, v. 42, p. 143–149, 2009.
12. WATCHKO, J. F. Identification of neonates at risk for hazardous hyperbilirubinemia: emerging clinical insights. **Pediatr Clin North Am.**, United States, v. 56, p. 671–687, 2009.

13. ALMEIDA, M. F.; DRAQUE, C. M. Neonatal jaundice and breastfeeding. **Neoreviews**, United States, v. 7, p. 282–288, 20Disponível em: < <http://neoreviews.aappublications.org/cgi/content/abstract/neoreviews;8/7/e282>>. Acesso em: 15 fev. 2010.
14. **SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRIAGEM NEONATAL**. Site. Disponível em: < <http://www.sbtn.org.br/triagem/doencas.cfm#doenca08>>. Acesso em: 15 fev. 2010.
15. BHUTANI, V. K.; JOHNSON, L.; SIVIERI, E. M. Predictive ability of a predischage hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy-term and near-term newborn. **Pediatrics**, United States, v. 103, p. 6–14, 1999.
16. MAISELS, M. J. Neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus - not gone but sometimes forgotten. **Early Hum Dev**, Ireland, v. 85, p. 727–32, 2009.
17. COSTA, H. P. F. **Tempo de permanência hospitalar do recém-nascido**. Disponível em: <http://www.sbp.com.br/show_item2.cfm?id_categoria=21&id_detalhe=1634&tipo_detalhe=s>. Acesso em: 15 fev. 2010.
18. BHUTANI, V. K.; JOHNSON, L. H.; SHAPIRO, S. M. Kernicterus in sick and preterm infants (1999–2002): a need for an effective preventive approach. **Sem Perinatol**, [s.l.], v. 28, p. 319–325, 2004.
19. ALMEIDA, M. F. B.; DRAQUE, C. M.; GALLACCI, C. B. Hiperbilirrubinemia indireta. In: AGUIAR, C. R. (Ed.). **O recém-nascido de muito baixo peso**. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 20p. 443–57.
20. MAISELS, M. J.; WATCHKO, J. F. Treatment of jaundice in low birth weight infants. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, England, v. 88, p. 459-463, 2003.
21. MORRIS, B, H. et al. NICHD Neonatal Research Network. Aggressive vs. conservative phototherapy for infants with extremely low birth weight. **N Engl J Med**, United States, v. 359, p. 1885–1896, 20Disponível em: <<http://content.nejm.org/cgi/content/full/359/18/1885>>. Acesso em: 15 fev. 2010.
22. HANSEN, T. W. et al. Reversibility of acute intermediate phase bilirubin encephalopathy. **Acta Paediatr**,. United States, v. 98, p. 1689–1694, 2009.
23. **KERNICTERUS AND NEWBORN JAUNDICE ON LINE**. Site. Disponível em: <<http://www.kernicterus.org/>>. Acesso em: 15 fev. 2010.
24. **PARENTS OF INFANTS AND CHILDREN WITH KERNICTERUS**. Site. Disponível em: < <http://www.pickonline.org/>>. Acesso em: 15 fev. 2010.
25. SUGAMA, S.; SOEDA, A.; ETO, Y. Magnetic resonance imaging in three children with kernicterus. **Pediatr Neurol**, Sweden, v. 25, p. 328–31, 2001.

26. OKUMURA, A. et al. Kernicterus in preterm infants. **Pediatrics**, United States, v. 123, p. 1052–1058, 2009.
27. BRASIL. Área técnica de saúde da mulher. Manual técnico. **Gestação de alto risco**. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/25gestacao_alto_risco.pdf>. Acesso em: 15 fev. 2010.
28. FACCHINI, F. P. et al. Acompanhamento da icterícia neonatal em recém-nascidos de termo e RN prematuros tardios. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 83, p. 313–322, 2007.