

ICTERÍCIA NEONATAL

Profa Marisa Mussi-Pinhata e Prof Francisco Martinez

A icterícia neonatal foi reconhecida há, pelo menos, 100 anos. O termo kernicterus foi introduzido em 1900 para descrever a coloração amarela dos gânglios basais observada em RN que morreram com icterícia acentuada.

De 1950 até 1970, devido à elevada incidência de doença hemolítica Rh e de kernicterus, os pediatras foram agressivos no tratamento dessa condição.

Desde então, vários fatores mudaram no manejo da icterícia:

- Estudos nas décadas de 80 e 90 sugeriam que o kernicterus era raro e que muitos RN, principalmente os nascidos a termo, estavam sendo tratados desnecessariamente, o que indicaria a necessidade de uma abordagem menos intervencionista na avaliação e tratamento da icterícia.
- No mesmo período, os recém-nascidos passaram a permanecer por tempo mais curto no hospital (<48hs), o que limitou a habilidade do médico de detecção visual de icterícia em um período em que a bilirrubinemia se eleva em grande parte desses.
- Foi demonstrado que baixas concentrações de bilirrubina podem trazer benefícios antioxidantes, sugerindo que essa não deva ser totalmente eliminada e resultando em menor preocupação com o potencial tóxico da bilirrubina.
- A prática do atendimento implicou em maior frequência de aleitamento materno, no desejo de utilizar testes laboratoriais invasivos ao mínimo possível, tanto pela equipe médica quanto pelos pais e crianças, e na intenção de *medicalizar* menos o nascer.
- Esses fatos reforçaram a prática de identificar e tratar cada vez menos o RN com icterícia.
- Entretanto, ocorreu, no mesmo período, elevação da incidência de kernicterus, *(que foi documentada nos EUA mesmo em crianças a termo ou próximas do termo gestacional (>35sem) que foram amamentadas pela mãe e não possuíam evidências doença hemolítica, incompatibilidade sanguínea ou de doença associada)*

Em consequência, muitas investigações científicas foram produzidas na década de 90 no sentido de melhor entender as causas e propor novas maneiras de detecção, tratamento e prevenção da icterícia. Muitos foram os avanços obtidos e serão apresentados alguns desses.

A- a hiperbilirrubinemia – FISIOLÓGICA OU PATOLÓGICA??

A fonte predominante da bilirrubina é a quebilirrubinaa da hemoglobina. O heme é degradado pela HEME OXIGENASE, resultando na liberação de ferro e na formação de

monóxido de carbono e de biliverdina que é reduzida para Bilirrubina pela Biliverdina Redutase. Essa entra no fígado, sendo modificada para bilirrubina conjugada pelas enzimas UDP-Glucuronosil-Transferases que pode ser excretada para o lúmen intestinal, podendo aí ser transformada a urobilinóides e excretada. No RN essa transformação geralmente não ocorre devido à ausência de bactérias intestinais e a bilirrubina conjugada pode ser reabsorvida ou mesmo ser desconjugada pela enzima beta- glucuronidase presente no intestino e no leite humano facilitando a sua reabsorção para a circulação.

A hiperbilirrubinemia neonatal resulta da predisposição para produção de bilirrubina pelo RN e da sua capacidade limitada de excretá-la.

Recém-nascidos têm taxas de produção de bilirrubina elevadas (8 a 10 mg/kg/dia), devido à maior massa eritrocitária e ao “turnover” mais rápido das hemácias. A bilirrubina não conjugada não é excretada e a capacidade de conjugação da bilirrubina é limitada.

Em consequência, a elevação dos níveis de bilirrubinemia nos primeiros dias de vida que ocorre em virtualmente todos dos RN e é reconhecida clinicamente como em pelo menos 50% desses, ou seja, níveis de bilirrubina acima de 5 a 6 mg/dl.

A percepção visual da hiperbilirrubinemia, em parte dos recém-nascidos, que se dá a partir de 24 hs de idade, com ascensão lenta, atingindo níveis mais elevados em torno do 4º dia e regredindo em até duas semanas, classicamente se denomina icterícia fisiológica. Dependendo da população, do modo de alimentação e da idade gestacional os níveis máximos situam-se em 12 a 14 mg/dl em RN a termo de 10 a 15 mg/dl em RN pré-termo, sendo que a icterícia é mais prolongada em recém-nascido pré-termo.

Recentemente, DRAQUE et al avaliaram níveis de BILIRRUBINA em 223 RN bilirrubinaasileiros saudáveis e em aleitamento materno até 12 dias de vida. Detectaram um pico máximo de BILIRRUBINA em torno do 3º-4º dias de vida declinando em torno do 6º dia de vida. O P95 do 4º dia foi de 12,2 mg/dl e no 12º dia de 8,5 mg/dl.

Níveis > 17 mg/dl em RN a termo não devem ser considerados fisiológicos e uma causa patológica geralmente é identificada, principalmente se a icterícia iniciou-se dentro de 24 horas do nascimento, se o acréscimo de BB é >5 mg/dl/dia.

As principais causas da icterícia patológica neonatal são:

1. Aumento da produção da bilirrubina: em alguns grupos raciais, na incompatibilidade sanguínea e nas deficiências enzimáticas ou alterações estruturais eritrocitárias
2. Deficiência da captação: S. Gilbert.
3. Prejuízo da conjugação: Deficiência da UDP-glucuronosiltransferase: Crigler Najjar, Def. G6PD, S. Gilbert, S. Lucey-Driscoll
4. Circulação entero-hepática exarcebada: jejum, aleitamento materno: < volume.

Recentes e importantes estudos revelaram avanços sobilirrubinae as bases genéticas e moleculares da hiperbilirrubinemia neonatal, demonstrando a relevância da S. de Gilbert, das

diferentes expressões da UDP-glucuronosiltransferase, da deficiência de G6PD e da combinação dessas.

A atividade da UDP-glucuronosiltransferase é determinada pelo gene UGT1A1. Mutações na região codificadora desse gene pode causar a síndrome mais grave de Crigler Najjar, sendo que indivíduos heterozigotos podem manifestar a forma da síndrome de Gilbert.

Entretanto, polimorfismos na região promotora do gene UGT1A1 foram identificados como também responsáveis pela atividade da enzima. A expansão do número de repetições do nucleotídeo TA na região TATAA. (TA)7TAA ao invés de TA6TAA reduz a atividade enzimática e subsequente diminuição da conjugação da bilirrubina e à S. de Gilbert que afeta 5% da maioria das populações.

Ocorre variação racial no número de repetições TA e a respectiva correlação com a atividade da UDP-GT contribuem para a variação no metabolismo da bilirrubina. Em asiáticos, uma variação comum na sequência de DNA (Gli71Arg) associa-se com hiperbilirrubinemia neonatal.

Teria o RN homozigoto para a variação (TA)7TAA maior risco de desenvolver hiperbilirrubinemia? Essa não se manifesta em RN a termo. Entretanto, em RN com deficiência de G6PD a incidência de hiperbilirrubinemia é significativamente aumentada, de uma maneira dose-dependente à medida que mais alelos com essa variação gênica estejam presentes. Tem sido observado que a icterícia neonatal não ocorre na presença de somente uma das duas condições, mas somente na presença do conjunto dessas, sendo que a severidade da icterícia é maior na presença de condição de homozigose.

Considerando-se que, por um lado, a deficiência de G6PD é a deficiência enzimática mais comum conhecida e que se estima que afete milhões de pessoas em todo o mundo (originalmente na África, nordeste e centro da Europa e Ásia, mas hoje presente em todas as populações) e por outro lado a variação nas repetições TA do gene UGT1A1 é tão elevada quanto 40% nas populações européias, pode-se estimar a importância dessa combinação genética na ocorrência de hiperbilirrubinemia neonatal.

Em relato recente (KAPLAN, 2000) de 42 RN a termo com incompatibilidade ABO e Coombs D negativo, *não portadores de deficiência de G6PD* ou outras condições, a incidência de hiperbilirrubinemia foi significativamente elevada em RN ABO incompatíveis com a variante do gene UGT homozigótica do que naqueles com a variante normal (43% vs. 0%) ou com a variante heterozigótica (43% vs. 12%). A presença da variante do gene UGT em RN ABO compatíveis não influenciou na presença da icterícia. Esses dados, apesar de preliminares, sugerem que nessas crianças um grau leve de hemólise pudesse estar ocorrendo que normalmente não se manifestaria, mas na presença do genótipo de Gilbert, a hiperbilirrubinemia ocorre.

A VARIABILIDADE GENÉTICA DO GENE UGT1A1 TEM SIDO CONSIDERADA CENTRAL PARA O ENTENDIMENTO DA HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL

Além das bases genéticas da icterícia neonatal, optei por comentar mais detalhadamente o conhecimento atual sobilrrubinae o aleitamento materno e a hiperbilirrubinemia, principalmente por ser de elevada freqüência e de relevância para o atendimento do RN.

Pelo menos 12 estudos que analisaram > 8000 RN e controlaram outros fatores tais como hemólise, documentaram que o aleitamento materno associa-se à hiperbilirrubinemia.

Níveis moderados > 12 mg/dl de bilirrubina foram identificados em 13% com LM e em 4% com fórmula. Níveis elevados >15 mg foram encontrados em 2%-7% e 0,3%, respectivamente. RN amamentados têm níveis mais elevados de bilirrubina em cada um dos 5 primeiros dias e esses persistem por semanas a meses. Essa associação existe mesmo em RN PT alimentados com Leite Humano Ordenhado ou misturas desse com fórmulas. A diferença é aparente no 2º. dia de vida, a elevação se faz por conta de bilirrubina não conjugada.

Apesar de alguns autores considerarem artificial, classifica-se essa forma de icterícia em precoce e tardia. A icterícia precoce, também chamada icterícia do aleitamento, freqüentemente é creditada à ingestão inadequada relacionada aos problemas no início do aleitamento materno. (13% dos RN).

A icterícia TARDIA, também chamada ICTERÍCIA DO LEITE HUMANO, se torna evidente após a primeira semana de vida e um 2% a 4% dos RN saudáveis que podem ter níveis > 10 mg/dl na 3ª semana de vida. Ao contrário dos primeiros, são crianças que estão ingerindo bastante leite.

O fato de ocorrer hiperbilirrubinemia tão comumente em crianças amamentadas, levantou a questão SE A BILIRRUBINA É BOA PARA OS HUMANOS, havendo sugestões que a sua propriedade antioxidante tenha algum benefício fisiológico nessa fase da vida.

Quanto à fisiopatologia da icterícia pelo leite humano, não há indícios demonstrados pela avaliação da excreção do monóxido de carbono que a icterícia por LH seja causada por aumento da produção. As teorias tem focalizado a excreção.

Os estudos que demonstram que baixo ganho de peso ou demora para recuperação ponderal estão associados à maior freqüência de icterícia reforçam a hipótese que a baixa ingestão hídrica e desidratação dificulte a excreção da BILIRRUBINA. Entretanto, outros estudos não demonstram diferenças quando suplementa-se água aos RN, sugerindo que outros mecanismos estejam envolvidos.

A possibilidade da presença de uma ou mais substâncias inibidoras da conjugação da bilirrubina no leite humano que fosse absorvido pelo tubo gastrointestinal tem sido proposta há muito tempo. Entretanto, os resultados dos estudos disponíveis são conflitantes e nenhuma substância estudada (pregnanediol, ácidos graxos, lipase) cumpre os requisitos científicos para ser considerada provável agente.

Outro dos mecanismos propostos para justificar a icterícia precoce do aleitamento materno é a diminuição da eliminação fecal intestinal. O conteúdo de bilirrubina do mecônio é elevado e a eliminação tardia e a menor quantidade de mecônio associa-se com

hiperbilirrubinemia. Também, o maior volume fecal nas crianças alimentadas com fórmula nas primeiras 3 semanas associa-se com menor frequência de icterícia.

Em adultos, a conversão dos glucuronídeos de bilirrubina a urobilínoídeos por bactérias intestinais bloqueia a circulação entero-hepática da bilirrubina. Entretanto, a produção de urobilínoide no RN é limitada devido à não colonização completa intestinal, facilitando a reabsorção de bilirrubina conjugada. Também a presença de beta- glucuronidase no intestino e no leite humano facilitam a desconjugação e reabsorção da bilirrubina desconjugada.

Apesar de ocorrer raramente, a hiperbilirrubinemia do LM pode levar ao kernicterus, tendo sido descrito em 6 RN saudáveis.

EFEITOS TÓXICOS DA BILIRRUBINA e OCORRÊNCIA DE KERNICTERUS

A bilirrubina pode entrar no cérebro se não estiver ligada à albumina, ou não conjugada ou se houver lesão na barreira hemato-encefálica. Níveis elevados de bilirrubina, níveis reduzidos de albumina e condições que alterem a barreira hemato-encefálica tais como infecção, acidose, hiperóxia, sepse, prematuridade e hiperosmolaridade estão associados com maior risco de kernicterus.

A bilirrubina parece ser um “veneno celular” sendo mais tóxica para células mais imaturas. Vários são os mecanismos possivelmente envolvidos, desde alteração dos mecanismos de troca iônica da membrana celular com edema celular e axonal, diminuição dos potenciais de transmissão nervosos, diminuição de síntese de neurotransmissores (dopamina) pela interferência com o transporte de substratos e interferência com a função mitocondrial. Esses efeitos são potencialmente reversíveis. Entretanto a morte neuronal sobrevém quando se instala a picnose e gliose neuronais, sendo essas irreversíveis.

As manifestações clínicas do kernicterus são variáveis e aproximadamente 15% dos RN não têm sinais neurológicos óbvios. Na sua forma com manifestação aguda, notam-se sinais de debilidade de sucção, hipotonia, convulsões, hipertermia, choro anormal, antes da progressão a hipertonia crônica. Entretanto, na sua forma crônica, os sinais de hipotonia, desordens de movimentos e distúrbios de audição se instalam somente após o 1º ano de vida.

O desenvolvimento neuro-motor durante o primeiro ano de vida associou-se ao nível máximo de bilirrubina e os RN do sexo masculino foram mais susceptíveis aos efeitos tóxicos da bilirrubina mesmo se esses forem inferiores a 20 mg/dl, segundo um estudo observacional de 31759 RN não tratados e acompanhados por 17 anos, quando se observou diferença significativa no QI entre meninas e meninos. (QI Meninas > Meninos).

Parte dos efeitos tóxicos são reversíveis com o tratamento. Na maioria de RN com hiperbilirrubinemia moderada a severa, o potencial auditivo evocado normalizou-se com 6 meses de idade. Entretanto permaneceu alterado em 7% dos RN.

APESAR DO KERNICTERUS SER UM EVENTO RARO, A PROTEÇÃO DESSE RARO RN COM RISCO DE LESÃO CEREBRAL REQUER VIGILÂNCIA CONSTANTE E VALORIZAÇÃO POR PARTE DOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE.

É POSSIVEL PREDIZER O RISCO DE HIPERBILIRRUBINEMIA e de kernícterus??

A limitação da avaliação visual da icterícia seja quanto à atribuição da presença ou ausência da icterícia foi documentada em um artigo clássico de 1941 que incluiu maioria de RN brancos. Embora tivesse sido identificado um paralelismo próximo entre a avaliação visual e a quantificação laboratorial, a estimação de algumas crianças mostrava grandes discrepâncias. Enquanto na maioria delas a icterícia era visível quando o nível sérico de bilirrubina ultrapassava 5mg/dl, em algumas essa era visível com 3 mg/dl enquanto em outras a icterícia não era aparente com níveis tão elevados quanto 10 a 12 mg/dl.. Considerando-se as diferentes pigmentações cutâneas, esse erro pode ser maior.

Métodos e Tentativas de predição dos recém-nascidos sob risco de hiperbilirrubinemia incluem:

- 1- Documentação de fatores de risco clínico e epidemiológicos que incluem uma vasta listagem de fatores maternos e neonatais.
- 2- Avaliação, baseada em fatores de risco ou universal, dos níveis de bilirrubina e comparação com nomogramas de distribuição percentual .
- 3- Identificação do RN com produção elevada de bilirrubina por meio da medida do monóxido de carbono.
- 4- Combinação dos dois últimos indicadores

Apesar de ser raro o kernicterus é uma condição devastadora. Aproximamente 80% (61 entre 90) dos casos documentados na última década nos EUA ocorreram em RN que não apresentavam doença hemolítica ABO ou Rh, mas em RN aparentemente saudáveis, a termo ou próximo do termo gestacional com níveis extremamente elevados de bilirrubina nas primeiras semanas de vida, geralmente > 30 mg/dl

Se houver predição dos níveis de bilirrubinemia, poderá haver predição de quase todos os casos de kernícterus. Entretanto, apesar de níveis de bilirrubina >20mg/dl poder ocorrer em até 1% dos RN amamentados no peito, níveis > 30 mg/dl ocorrem em aproximadamente 1/10000 RN. Portanto para identificar poucos RN, haveria necessidade de acompanhar e tratar muitos.

A opção do uso dos indicadores de risco para hiperbilirrubinemia pode alertar para as condições mais comuns de hiperbilirrubinemia acentuada, quais sejam, a prematuridade, sangramentos, policitemia, cefalo-hematomas, doença hemolítica por incompatibilidade ABO e Rh, mas não alertam para condições não menos comuns como a deficiência de G6PD, a S. de Gilbert, as formas associadas recentemente descritas, a S. de Crigler-Najjar e a sepsse viral ou bacteriana que responderam por 40% dos casos de kernícterus nos EUA. Deve-se acrescentar que em 30% dos casos não se identificou outra causa associada, a não ser que a criança era amamentada pela mãe e que havia perdido > 10% do peso corporal nos primeiros 7 d de vida, tendo sido classificada como idiopática.

A possibilidade de que a avaliação dos níveis de bilirrubina no cordão umbilical pudesse prever se o RN teria um nível baixo ou alto na primeira semana de vida, foi aventada em 1941.

BHUTANI & JOHNSON, a partir de 1996 realizaram um série de estudos cujo pressuposto era ser possível prever o risco de hiperbilirrubinemia significativa na 1ª semana por meio de quantificação da bilirrubina e/ou da quantificação dos valores de Monóxido de carbono expirado, antes da alta de todos os recém-nascidos com teste de Coombs direto negativo e dessa maneira selecionar os RN que necessitariam de acompanhamento próximo, 2 a 3 dias após a alta. No primeiro relato, a partir dos dados de BILIRRUBINA sérica pré- e pós alta de 13000 RN de várias etnias, > 35 sem, Coombs D neg, sendo 60% desses amamentados pela mãe, foi construído um nomograma sendo, arbitrariamente, identificadas 4 zonas de risco, segundo o percentil de distribuição:

1-BAIXO=< P40; **2-INTERMEDIÁRIO BAIXO**=P40-P75;

3-INTERMEDIÁRIO ALTO=P75-P95; **4-ALTO**=>P95.

A partir daí foram calculadas as probabilidades da bilirrubina pós-alta estar situada na zona de alto risco. Os valores preditivos positivos de hiperbilirrubinemia significativa foram: Zona 4= 39,5% , Zona 3= 21,6% Zona 2= 11,6%, sendo que os valores preditivos negativos foram de 97,8%; 99,5% e 100%, respectivamente. Zona 1= 0%, NENHUM RN NA ZONA 1 apresentou níveis elevados de bilirrubina posteriormente. *Os autores sugeriram que esse nomograma fosse utilizado rotineiramente.*

A pesar de ser reconhecido como um instrumento útil para esse objetivo, a metodologia da construção do nomograma de BUTHANI possui limitações que restringem a sua generalização externa.

- 1- Somente 2976 dos 13000 Rn elegíveis completaram o estudo, não há menção sobre as razões da exclusão. Se esses foram excluídos devido a baixos níveis de bilirrubina pré-alta por ex, o estudo seria deficiente em RN com resultados negativos o que poderia estar causando estimativas falsas de alta sensibilidade e baixa especificidade.
- 2- O momento a se realizar a 2ª aferição de bilirrubina foi indicado pelo médico do RN e não uniforme. É possível que a 2ª aferição não tenha medido o nível máximo de bilirrubina e não ter identificado a verdadeira proporção de RN que atingiram esses níveis.
- 3- Diferentes laboratórios realizaram o ensaio de dosagem de bilirrubina, não sendo verificada a variação interlaboratorial.

Os mesmos autores utilizaram esse nomograma para avaliar a utilidade predição da medida de bilirrubina e do monóxido de Carbono exalado para detecção de hiperbilirrubinemia até 7 dias de idade em 1370 RN >=35 sem de 9 centros multinacionais, incluindo Japão, Israel e China. O total de 8,8% dos RN atingiram a zona 4 do nomograma, havendo grande variabilidade entre os centros, tendo os autores sugerido que os guias para manejo e predição de hiperbilirrubinemia devem ser disponíveis para diferentes populações, de acordo com as causas mais frequentes de bilirrubinemia da mesma.

A maior utilidade do sistema de nomograma é o seu elevado valor preditivo negativo, ou seja a possibilidade de um RN com bilirrubina pré-alta <P40 vir a desenvolver hiperbilirrubinemia é mínima e necessita somente ser monitorada por meio de avaliação visual.

NÃO IMPORTA QUÃO BOM SEJA QUALQUER ESQUEMA PREVENTIVO. NENHUM SISTEMA É PERFEITO, SEMPRE DEVEM SER CONSIDERADOS OS FATORES DE RISCO EPIDEMIOLÓGICOS, O JUÍZO CLÍNICO DEVE SER EXERCITADO E O SENSO COMUM DEVE PREVALECER. (Jeffrey Maisels)

Avanços no diagnóstico da icterícia

A preocupação sobre a avaliação universal da bilirrubinemia pré-alta e a necessidade de técnicas não invasivas levaram ao desenvolvimento de instrumentos de medida transcutânea. Estudos foram feitos a partir de 1995 com os primeiros instrumentos demonstraram que a medida era influenciada pela variação da pigmentação cutânea. Novos instrumentos que utilizam refletância espectral de múltiplos comprimentos de onda (BiliCheck) eliminam essa variabilidade. Diferentes estudos demonstram boa correlação com os níveis séricos na faixa de 2 a 28 mg/dl, podendo ser utilizado para avaliação clínica de RN>35 semanas e de diferentes pigmentações cutâneas.

Por que o monóxido de carbono (CO) e a bilirrubina são produzidos em quantidades equimolares quando o heme é degradado pela heme oxigenase, o CO exalado pode ser medido para avaliar o índice de produção de bilirrubina, já sendo comercialmente disponíveis instrumentos semi-portáteis para essa aferição. Ainda, por que o CO liberado é ligado à hemoglobina formando a carboxihemoglobina (COHb), sendo essa produção quase que exclusiva dessa via metabólica no RN, a quantificação de também COHb pode ser usada para estimar hemólise. A avaliação com essas técnicas permite diferenciar os RN com elevada produção de bilirrubina devido à hemólise daqueles com prejuízo da conjugação-excreção entre os que se apresentam com hiperbilirrubinemia, podendo permitir um planejamento do seguimento dos RN e, talvez, no futuro, uma abordagem terapêutica diferenciada.

MANEJO CLÍNICO DO RN ICTÉRICO

Muitas variáveis afetam a gravidade da hiperbilirrubinemia em RN, tornando difícil o desenvolvimento de um simples algoritmo para a sua intervenção. Além disso, as recomendações atuais para ao início do tratamento são baseadas na prática clínica, havendo muitas questões ainda não respondidas. A definição de um nível específico de bilirrubina no qual a terapia é necessária é controversa pois, as estimativas das concentrações seguras são baseadas em dados históricos de RN com doença hemolítica Rh que não são os RN que mais frequentemente apresentam hiperbilirrubinemia atualmente. Adicione-se a isso a variabilidade dos resultados de bilirrubina medidos em diferentes laboratórios e por diferentes técnicas e a desconhecimento sobre a neurotoxicidade da bilirrubina em relação à duração da exposição em diferentes RN.

A Academia Americana de Pediatria recomenda, para RN não portador de doença hemolítica, iniciar a fototerapia intensiva quando os níveis de BILIRRUBINA atinjam:

≥ 15 mg (25-48hs)

≥ 18 mg (49-72 hs)

≥ 20 mg (>72hs), podendo ser suspensa quando os níveis tenham sido reduzidos de 4 a 5 mg/dl.

Idade (hs)	Considerar Fototerapia	Fototerapia	Exsanguíneo Se Foto falha*	Exsanguíneo e Foto Intensiva
25-48	≥ 12	≥ 15	≥ 20	≥ 25
49-72	≥ 15	≥ 18	≥ 25	≥ 30
>72	≥ 17	≥ 20	≥ 25	≥ 30

* não há queda de 1 a 2 mg em 4 a 6 hs

Entretanto, esses valores não são baseados em grandes estudos prospectivos e podem não se aplicar a todos os RN. Deve-se considerar também a possibilidade da doença hemolítica não ter sido diagnosticada.

Para RN pré-termo, nenhum guia definitivo foi publicado, sendo as seguintes as recomendações atuais que consideram nas decisões o maior risco para toxicidade a presença de HIPOXEMIA, ACIDOSE, HIPOALBUMINEMIA E SEPSE que também devem ser considerados para o RN a termo.

As indicações de exsanguíneo-transfusão para RN pré-termo são variáveis.

INDICAÇÕES DE FOTOTERAPIA PARA PRÉ-TERMOS

	Saudável	Doente
Prematuro		
< 1000 g	5-7 mg/dl	4-6
1001-1500g	7-10	6-8
1501-2000g	10-12	8-10
2001-2500g	12-15	10-12

A adequada oferta hídrica e nutricional do RN icterico é muito importante para o sucesso do manejo da icterícia.

O manejo da hiperbilirrubinemia do aleitamento não deve ser dirigido à suspensão do mesmo. Pelo contrário, a frequência de oferta deve aumentar com objetivos de atingir 8 a 10 vezes ao dia. Nessa fase, deve-se avaliar a coexistência de desidratação hipernatrêmica o que prejudica a aceitação do seio materno e dificulta a relação com a mãe. O estado de hidratação deve ser garantido. Se houver ascensão da bilirrubina, pode-se optar por fototerapia, interrupção temporária do aleitamento e oferta de fórmula alimentar (pois, há dados demonstrando que a oferta de fórmula e não de fluidos para RN em fototerapia devido à icterícia do aleitamento melhoram a resposta à fototerapia), mantendo-se a estimulação da lactação da mãe.

DESENVOLVIMENTOS RECENTES E PERSPECTIVAS FUTURAS NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA ICTERÍCIA NEONATAL

Embora a exsanguíneo –transusão seja o método mais antigo e efetivo para o tratamento da hiperbilirrubinemia neonatal, a letalidade associada com essa terapêutica é de 0,3% a 1,2% em RN saudáveis e a termo e de 10% a 25% em RN doentes e pré-termo, além das elevadas taxas de morbidade associada a essa modalidade de terapêutica.

Outras formas de terapêutica, menos invasivas e, talvez, igualmente eficazes, têm sido propostas.

Desde 1950 a FOTOTERAPIA é o padrão de tratamento para icterícia neonatal e teve um impacto dramático nessa condição.

Para a transformação configuracional e estrutural da molécula da bilirrubina para lumirrubina, uma molécula hidrossolúvel e mais facilmente excretável, é necessária a radiação máxima na faixa de comprimento de onda entre 425 a 475 nm. Na fototerapia convencional oito lâmpadas fluorescentes brancas emitem 6 a 12 micro W por cm² de superfície corporal exposta. Lâmpadas especiais azuis ou verdes são mais eficientes, mas podem causar desconforto ao pessoal e dificuldade de visualização do RN.

A nova opção de fototerapia, o berço revestido com lâmpadas halógenas ligadas a cabos de fibra ótica no qual o RN fica próximo podem prover até 50 microW/cm²/nm, mas devido à menor área de exposição, esse é menos eficiente, sendo necessária a combinação com a fototerapia convencional.

Novíssima opção está no horizonte, um dispositivo de emissão de luz de alta intensidade de diodos de nitreto de gálio que podem gerar 200 microW/cm²/nm e biodegradar a bilirrubina mais eficientemente.

A fototerapia tem sido considerada inócua para RN a termo. Entretanto, deve-se também considerar o seu potencial de toxicidade. Inclusive o dano foto oxidativo e a toxicidade foto-dinâmica que tem sido observada “in vitro”. Especial atenção deve ser dada no futuro em RN depletados de anti-oxidantes como os RN pré-termo e em RN portadores de deficiência de G6PD.

Estudos recentes têm demonstrado que o uso de Imunoglobulina endovenosa é efetivo na modificação da hiperbilirrubinemia na maioria dos casos de doença hemolítica com COOMBS DIRETO POSITIVO. Tem sido proposto que, pelo bloqueio dos receptores Fc da IgG haja redução da hemólise e redução da formação de bilirrubina, além da possibilidade de acelerar ao catabolismo da IgG reduzindo a circulação dos anticorpos patogênicos. Essa modalidade de terapia é comprovada e muito utilizada como coadjuvante da terapia na Europa e em Israel, sendo administrada 0,5g/kg de IVIG quando a bilirrubina for ≥ 12 mg/dl com < 12 hs; ou ≥ 16 mg/dl entre 12-24 hs e ≥ 18 mg/dl entre 24 a 72 hs.

Outro desenvolvimento recente que merece ênfase é a possibilidade do uso de metaloporfirinas para bloquear a produção e acumulação de bilirrubina, pela inibição competitiva com o heme pela enzima heme oxigenase. Estudos clínicos com MESOPORFIRINA (Sn-MP) demonstraram que essa suprime a produção de bilirrubina, com o único efeito colateral de ligeiro eritema reversível. Em RN, pequenas doses já foram usadas com a finalidade de profilaxia ou terapêutica, mostrando-se eficaz para prevenção ou minimização da icterícia causada por deficiência de G6PD ou ABO. Algumas preocupações permanecem e essa modalidade de terapia, apesar de promissora ainda é experimental:

- 1- Poder-se-ia utilizar metaloporfirinas em associação com fototerapia sem risco de fotosensibilização ou degradação da mesma?
- 2- Considerando-se que recentemente foi identificado que o CO é um neurotransmissor em algumas áreas cerebilirrubinaais, haveria consequências da inibição de sua produção?

A icterícia colestática também acomete RN, mas não será objeto dessa dissertação.