

Icterícia Neonatal

Conceição Quintas , Albina Silva

Introdução

Icterícia no recém-nascido(RN) define-se como a coloração amarela da pele e das mucosas por deposição de bilirrubina, o que se verifica quando esta excede 5 mg/dl no sangue.

A patobiologia no RN de termo e no prematuro(PT) é a mesma: a alteração na produção de hemoglobina fetal para a de adulto condiciona um aumento na destruição dos glóbulos vermelhos fetais e consequentemente aumento da quantidade de bilirrubina que chega ao hepatócito; a imaturidade limita o metabolismo e clearance da bilirrubina do plasma. É provavelmente, o processo de transição que requer maior intervenção médica.

Aproximadamente 67% dos RNs de termo ficam

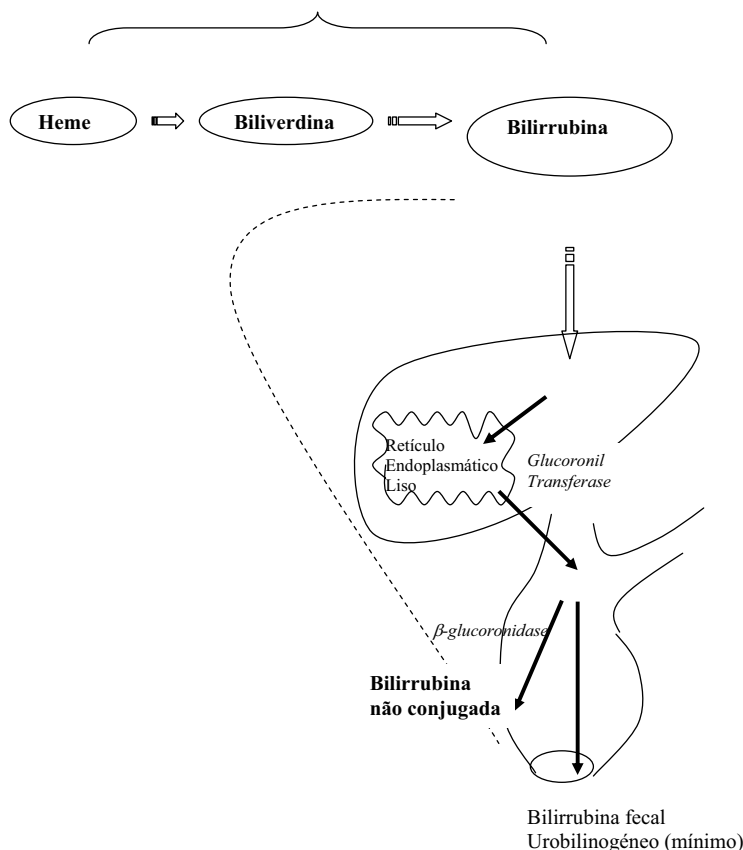


Figura 1 - Metabolismo da bilirrubina
(MacMahon RJ, Stevenson KD, Oski AF. *Bilirubin Avery Disease of Newborn*. Taeush WH, Ballard AR, eds. 7th ed. WB Saunders Company, 1998:995-1040)

ictéricos. No PT a hiperbilirrubinemia é mais prevalente (este valor chega a 80%), mais grave e com curso mais prolongado.

Define-se hiperbilirrubinemia significativa no RN de termo o valor de bilirrubina total superior a 17 mg/dl, podendo cursar com encefalopatia bilirrubínica.

Apesar de a hiperbilirrubinemia ser mais prevalente no PT, os casos de kernicterus descritos na literatura nos anos 90 são em RNs de termo “saúdáveis”.

Metabolismo da bilirrubina

A bilirrubina advém do catabolismo das proteínas do heme. A fonte mais significativa é a hemoglobina (figura 1).

Setenta e cinco por cento da bilirrubina no RN resultam da destruição dos glóbulos vermelhos senescentes em circulação, no sistema retículo-endotelial do fígado e baço. Um grama de hemoglobina produz 35 mg de bilirrubina. A bilirrubina não conjugada, não ionizada, lipofílica, ao atravessar as membranas celulares é tóxica, nomeadamente para as células do sistema nervoso central. Vinte e cinco por cento da bilirrubina resulta do catabolismo do heme livre, do heme tecidual e da eritropoiese ineficaz.

No sistema retículo-endotelial a bilirrubina é libertada para a circulação, onde se liga reversivelmente mas fortemente à albumina. Em condições fisiológicas só pequenas quantidades de bilirrubina circula livre.

A bilirrubina é captada pelo hepatócito, transportada activamente para o sistema retículo-endotelial, onde é conjugada com o ácido glucorónico, tornando-se hidrossolúvel – bilirrubina conjugada, não tóxica para as células e suficientemente polar para ser excretada pelas vias biliares ou filtrada pelo rim.

A bilirrubina conjugada uma vez no intestino não é absorvida e é eliminada como estercobilina e urobilinogéneo produzidos pelas bactérias intestinais. A escassa flora intestinal do RN deixa a bilirrubina conjugada disponível para a β -glucuronidase, enzima da bordadura em escova da parede intestinal, que a desconjuga, permitindo o retorno ao hepatócito (aumento da circulação entero-hepática).

Icterícia Fisiológica

A hiperbilirrubinemia está presente em cerca de 97% dos RNs de termo mas só 67% deles ficam icterícios, isto é, acima de 5 mg/dl.

Define-se como hiperbilirrubinemia fisiológica:

- 1) No RN de termo: aumento de bilirrubina nos primeiros 3 dias até 6-8 mg/dl, estando dentro dos limites fisiológicos se inferior a 12 mg/dl;
- 2) No RN PT: o valor máximo de bilirrubina pode ser de 10-12 mg/dl no 5º dia, podendo atingir 15 mg/dl sem nenhuma anomalia no metabolismo.

A principal causa de hiperbilirrubinemia é o aumento da quantidade de bilirrubina que chega ao hepatócito. Outros factores importantes que contribuem para a icterícia fisiológica são a deficiente captação; deficiente conjugação, deficiente excreção biliar; presença de β -glucoronidase na bordadura em escova da parede intestinal contribuindo para o aumento da circulação entero-hepática.

Os factores genéticos também têm o seu papel. Os asiáticos e nativos americanos têm valores mais elevados de bilirrubina e concomitantemente maior incidência de Kernicterus.

Por motivos desconhecidos o sexo masculino tem valores mais elevados de bilirrubina.

Toxicidade da Bilirrubina

Em RNs de termo, sem factores de risco para hemólise, podemos encontrar hiperbilirrubinemia significativa (bilirrubina total é superior a 17 mg/dl), na primeira semana de vida pós-natal e manifestações neurológicas de kernicterus.

Kernicterus define a alteração anatomopatológica do cérebro, com morte neuronal por deposição de pigmento de bilirrubina em áreas específicas, especialmente gânglios da base e cerebelo. Estruturas profundas, tais como os núcleos subtalâmicos, hipocampo e tronco cerebral, também podem ser afectados.

Encefalopatia bilirrubínica define-se coma as manifestações clínicas da lesão do sistema nervoso central provocada pela bilirrubina. Abrange as manifestações precoces, ligeiras e reversíveis (letargia e alteração do tonus muscular) até às manifestações graves de lesão pela bilirrubina (opistótonus, convulsões e morte). Recentemente, o subcomité para a hiperbilirrubinemia da Academia Americana de Pediatria, recomenda o uso de

“encefalopatia bilirrubínica aguda” para descrever as manifestações agudas da toxicidade da bilirrubina e “kernicterus” reservado para as sequelas permanentes e crónicas da toxicidade da bilirrubina.

A tabela I resume as manifestações clínicas, alterações na ressonância magnética cerebral e dos potenciais evocados auditivos nas diferentes fases da encefalopatia bilirrubínica aguda.

A passagem pelas diversas fases pode ser de horas a dias, podendo ser interrompida em qualquer ponto, se for instituída terapêutica agressiva.

Em função da localização anatómica da lesão é possível prever a clínica. A deposição de bilirrubina ao nível da formação reticular produz alterações da consciência. Nos núcleos da base a bilirrubina provoca alterações do movimento, variando da hipotonia até à hipertonia. A lesão do tronco cerebral traduz-se por sucção e choro débeis.

As alterações no desenvolvimento psicomotor após kernicterus só se tornam evidentes depois do ano de idade. As anomalias dos movimentos extra-piramidais são as manifestações major (coreoatetose das extremidades, alterações da deglutição e disartria). Podem associar-se alterações da visão, perda da audição (ao nível dos agudos) e displasia do esmalte dentário.

Apesar de a hiperbilirrubinemia ser mais prevalente no PT, os casos de kernicterus quase que desapareceram e as sequelas de neurodesenvolvimento associadas à encefalopatia bilirrubínica não aumentaram. Este facto é atribuído ao uso agressivo de fototerapia e aos melhores cuidados do RN de muito baixo peso.

Nos últimos anos, sobretudo depois dos anos 90, os casos de kernicterus, nos países ocidentais industrializados, estão descritos em RNs de termo “saúdáveis” e parece haver um aumento da sua incidência. Este fenómeno deve-se às altas precoces (com menos de 36 – 48 horas), ao aumento do número de RNs com aleitamento materno e à falta de preocupação com valores elevados de bilirrubina.

As altas precoces têm como vantagens a diminuição dos custos e permitem que a transição à vida extra-uterina seja efectuada no domicílio. No entanto, aquando da alta a evolução natural da hiperbilirrubinemia é no sentido do aumento. É imperioso uma informação oral e se possível escrita aos pais no momento da alta que inclua explicação sobre a icterícia do RN e também alertar a mãe que amamenta sobre a necessidade de o fazer

	Clínica	RNM cerebral	PEA
Fase Precoce (reversível)	Ligeiro estupor, hipotonia, poucos movimentos, sucção débil, choro débil.	Normal	Ligeiro aumento do tempo de latência das ondas I a V.
Fase Intermédia (potencialmente reversível se exsanguino-transfusão emergente)	Moderado estupor, irritabilidade, febre, hipertonia, dificuldade na alimentação, choro gritado.	Ligeiro aumento do sinal em T1 no globo pálido.	Aumento do tempo de latência das ondas I a V, com diminuição da amplitude.
Fase Avançada (irreversível)	Coma, opistótonus, hiperextensão cervical, apneias, febre, recusa alimentar, choro gritado e persistente e ocasionalmente convulsões.	Aumento definitivo do sinal em T1 no globo pálido, hipocampo e tálamo.	Ondas mínimas ou ausentes.

Tabela I - Encefalopatia bilirrubínica aguda - RNM= Ressonância magnética; PEA= Potenciais evocados auditivos; T1= Tempo de aquisição em RMN

Icterícia Neonatal

frequentemente, nos primeiros dias. Esta informação não prescinde um bom seguimento após alta, sobretudo naqueles RNs que apresentam factores de risco (quadro I). O aleitamento materno, os RNs “quase” termo e a presença de icterícia à data da alta são factores de risco importantes. Deve ser sempre doseada a bilirrubina total na presença de icterícia e os valores serem analisados em função da idade do RN em horas (figura 4). Valores de bilirrubina no percentil 75 implicam um risco de reinternamento de 13% e para o percentil 95 este valor atinge os 40%.

Há factores que aumentam a toxicidade da bilirrubina (quadro II). Numa situação de acidose grave (ou respiratória ou metabólica), com pH < 7,15, uma diminuição de pH de 0,15 corresponde a um aumento sérico de bilirrubina para o dobro.

O risco de encefalopatia é provavelmente uma combinação do valor de bilirrubina total, bilirrubina livre e da susceptibilidade das células cerebrais. A relação da bilirrubina (mg/dl) com a albumina (g/dl) correlaciona-se com a bilirrubina livre no RN e tem sido usada como medida aproximada da mesma. No entanto, é preciso ter presente que a capacidade de ligação da albumina varia significativamente entre RNs, está alterada no doente, aumenta com a idade gestacional e a idade pós-natal. A razão molar de 1 da bilirrubina/albumina representa a ligação de 8,5 mg de bilirrubina por grama de albumina. Assim sendo, um RN de termo com albumina sérica de 3-3,5 g/dl é capaz de ligar 25 a 28 mg/dl de bilirrubina. Num RN doente com hipoalbuminemia a capacidade de ligação da albumina é menor. Stevenson e Wennberg sugerem o uso de factor de 7x a concentração de albumina para prever a capacidade de ligação da albumina no RN de termo saudável e um múltiplo de 5 ou 6 no RN de termo doente ou no RN de baixo peso.

A relação bilirrubina/albumina pode ser usada em conjunto mas não isoladamente como factor adicional para a decisão da exsanguino-transfusão (tabela II e V).

Aleitamento materno

Existe evidência recente que os RN com aleitamento materno exclusivo apresentam valores mais elevados de bilirrubina do que os RNs com leite de fórmula e portanto com risco aumentado de hiperbilirrubinemia significativa e Kernicterus. Numa revisão de 8000 RNs, os alimentados com leite materno têm um risco de 6 vezes superior de hiperbilirrubinemia superior a 15 mg/dl em relação aos que são alimentados com leite de fórmula.

A hiperbilirrubinemia nos RNs que fazem exclusivamente leite materno atinge o seu pico ao quinto dia e pode persistir por semanas a meses. Têm sido descritas duas identidades associadas ao aleitamento materno, baseadas na idade de aparecimento. Uma de início precoce, na 1ª semana – *Icterícia do aleitamento*, com uma incidência de 12,9%. Outra de início depois da 1ª semana e que persiste à terceira semana em 2-4 % dos RNs – *Icterícia do leite materno*. Se estas duas entidades são distintas ou a continuação do mesmo processo continua por esclarecer. A primeira está

associada ao défice de aporte.

O aleitamento materno está associado no início a um défice de aporte, à inibição da excreção hepática de bilirrubina e ao aumento da circulação entero-hepática.

O défice de aporte aumenta a reabsorção intestinal de bilirrubina. Nos primeiros 3 a 5 dias o RN amamentado tem um aporte total de calorias que varia de 12 kcal/kg no 1º dia até 66 kcal/kg às 72 horas. Há estudos que demonstram uma correlação positiva entre valores de bilirrubina > 12,9 mg/dl e a perda de peso.

Os estudos falharam na demonstração de factores de inibição presentes no leite materno, com consequente diminuição da conjugação e excreção hepática de bilirrubina.

O aumento da circulação entero-hepática facilitada pela β -glucuronidase e o atraso na eliminação de mecónio nestes RNs são também causa da hiperbilirrubinemia do leite materno.

No sentido de aumento do aporte calórico e diminuição da circulação entero-hepática, as recomendações da Academia Americana de Pediatria para suplementação dos RNs amamentados é com leite de fórmula. A água ou glicose não diminuem os níveis de bilirrubina.

A β -glucuronidase é uma enzima presente em várias células de tecidos e fluidos. O leite materno tem grandes quantidades desta enzima (7-8 vezes mais que os níveis séricos maternos). O leite de fórmula possui escassa quantidade. Os hidrolisados de caseína não a possuem e têm presente um inibidor da mesma – ácido L-aspartico.

A associação dos casos de kernicterus e o aleitamento materno como factor de risco importante (dos casos registados até 25/01/02 no Registo de Kernicterus dos Estados Unidos da América, 98% eram amamentados), devem orientar os nossos esforços para a mãe que amamenta e o RN com aleitamento materno.

Doseamento da bilirrubina pelo método transcutâneo

A icterícia tem uma progressão cefalo-caudal. A avaliação do nível da icterícia pela observação da coloração da pele não é fiável e pode levar a erros. O doseamento da bilirrubina transcutânea pode ser usado como método de rastreio ou como substituto do doseamento plasmático em muitas circunstâncias, sobretudo no RN com idade superior a 35 semanas e para valores de bilirrubina inferiores a 15 mg/dl porque o factor de erro destes aparelhos está dentro dos 2-3 mg/dl, com tendência à subestimação. O seu uso está contra-indicado no PT (<35 semanas) e naqueles que estão em fototerapia, uma vez que esta branqueia a pele, não sendo fiáveis os resultados.

Os vários aparelhos disponíveis utilizam diferentes técnicas. Aqueles que se baseiam na coloração da pele (Chromatics Colormate III®) têm vários factores de erro e necessitam de um doseamento antes da pele se tornar ictérica. Aparelhos mais recentes, como por exemplo o BiliCheck®, usam todo o espectro de luz visível. Fórmulas matemáticas complexas isolam a absorção de luz de vários factores que interferem (hemoglobina, melanina e espessura dérmica), da absorção da luz pela

presença de bilirrubina nos capilares e tecido celular subcutâneo, subtraindo ao espectro de luz reflectido. Em teoria, é independente da pigmentação cutânea e da espessura da pele.

Estudos multicêntricos, comparando o BiliCheck® com o melhor método laboratorial de doseamento da bilirrubina (cromatografia líquida de alta resolução) mostraram uma correlação muito próxima entre ambos. O coeficiente de variação diminui para valores mais elevados de bilirrubina o que o torna um bom método de rastreio. Embora a acuidade seja semelhante para doseamentos na região frontal ou sobre o esterno, a correlação é maior na última, possivelmente devido à exposição à “fototerapia natural” da primeira. No PT a correlação é menor, não devendo ser usado em RNs com menos de 35 semanas de idade gestacional.

Existe outro estudo que compara o Minolta AirShields® (doseia a bilirrubina por espectrofotometria utilizando dois comprimentos de onda) com o BiliCheck® concluindo que o último pode ser usado como método de rastreio mas não terá vantagens em relação ao primeiro. O BiliCheck® tem como desvantagem utilizar sondas descartáveis e portanto dispendiosas, acrescida da necessidade de calibração prévia. Neste estudo ambos os aparelhos mostram uma tendência à subestimação do valor de bilirrubina para valores mais elevados. Pode ser apontado como crítica a este estudo o método de comparação laboratorial de doseamento de bilirrubina não ser a cromatografia líquida de alta resolução.

Diagnóstico

Todo o RN deve ser avaliado para a presença de icterícia desde o primeiro dia (figura 3).

O exame do RN deve ser efectuado com luz natural. Na dúvida sobre a coloração deve pressionar-se a pele com o dedo para valorizar melhor.

Apesar de 67% dos RNs de termo saudáveis ficarem ictericos, só alguns necessitam de investigação.

A história natural dá uma perspectiva diagnóstica (figura 2).

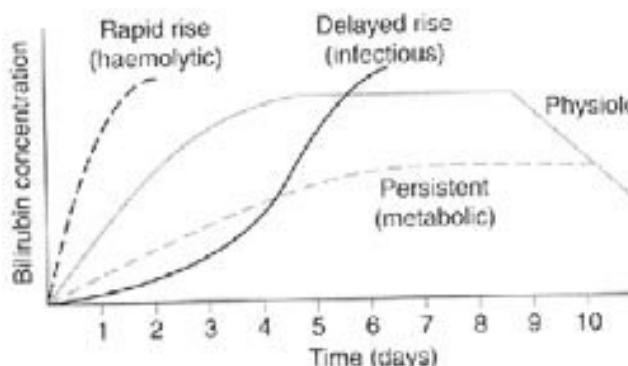


Figura 2 - Modelos de Icterícia Neonatal - Rennie JM, Robertson NRC. Neonatal jaundice and liver disease In: A manual of Neonatal Intensive Care 4th ed. Arnold 2002: 414-432.

Na avaliação de um RN devem identificar-se os factores de risco para hiperbilirrubinemia (quadro I) e na presença de icterícia é necessário dosear a bilirrubina total e avaliar de acordo com a idade em horas (figura 4). Se não existem factores de risco a probabilidade de hiperbilirrubinemia é extremamente baixa e quanto mais factores de risco estão presentes maior a probabilidade de hiperbilirrubinemia severa.

Nas altas precoces deve ser assegurado um seguimento adequado e se existe um risco elevado de hiperbilirrubinemia severa pode ser necessário prolongar o internamento.

A avaliação depois da alta deve incluir: dados sobre o aleitamento materno (nº de mamadas e forma), peso, aspecto geral, icterícia, estado de hidratação e informação do nº de micções e dejectões.

Se temos um RN icterico devemos questionar a etiologia e proceder ao estudo para as causas mais comuns(ver algoritmo da figura 5).

Quadro I – Factores de risco de hiperbilirrubinemia

Factores de risco Major

- Níveis de bilirrubina > P95 para a idade em horas – zona de risco alto (Figura 4)
- Icterícia nas primeiras 24 horas
- Incompatibilidade sanguínea com teste de Coombs directa positiva ou outra doença hemolítica conhecida
- Idade gestacional de 35 –36 semanas
- Aleitamento materno (se perda ponderal significativa)
- Cefalo-hematoma /Equimoses significativas
- História de irmão com icterícia neonatal que recebeu tratamento
- Asiático

Factores de Risco Minor

- Níveis de bilirrubina P75-95 para a idade em horas – zona de risco intermédia-alta (Figura 4)
- Idade gestacional de 37 –38 semanas
- Icterícia observada antes da alta
- História de irmão com icterícia neonatal
- RN macrossómico filho de mãe com diabetes
- Idade materna ≥ 25 anos
- Sexo masculino

Pediatrics. 2004; 114: 297-316

Quadro II - Factores que aumentam a Toxicidade da Bilirrubina

- Prematuridade e muito baixo peso
- Acidose metabólica ou respiratória grave (pH < 7,15)
- Hipóxia persistente (Pa O₂ < 40mmHg)
- Sepsis
- Hipoalbuminemia (< 2,5 g/dl)
- Aumento da bilirrubina total >1mg/dl/h

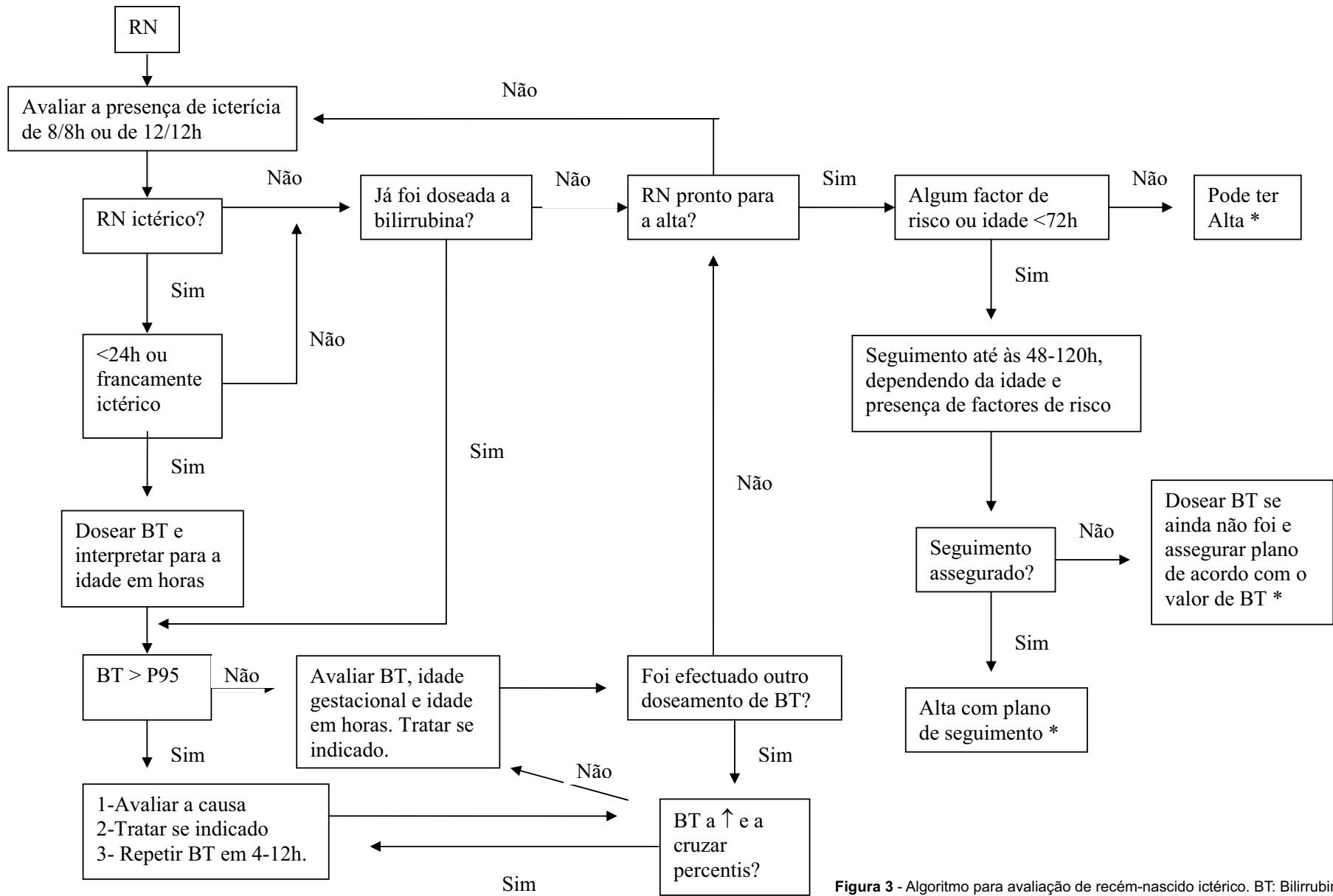


Figura 3 - Algoritmo para avaliação de recém-nascido icterício. BT: Bilirrubina total; RN: recém-nascido
 *Dar informação aos pais aquando da alta.
 Adaptado das recomendações do subcomité da hiperbilirrubinemia da AAP (07/04)

TRATAMENTO

Fototerapia

O tratamento de eleição da hiperbilirrubinemia no RN é a fototerapia.

Esta pode ser profiláctica (evitando níveis tóxicos de bilirrubina) ou terapêutica. É comparável à restante farmacologia, sendo a molécula os fotões de energia que são absorvidos pela bilirrubina, dando-se uma reacção fotoquímica e como resultado temos isómeros solúveis.

A eficácia da fototerapia depende da dose de fototerapia administrada bem como de factores clínicos.

A dose de fototerapia é medida habitualmente em radiância espectral. O fabricante da unidade de fototerapia aconselha o radiómetro adequado. Existe uma grande variabilidade na medição entre os diferentes radiómetros. Não é necessário medir a radiância em cada utilização dos aparelhos de fototerapia, mas é necessário um controle periódico. A radiância varia na superfície iluminada pelos aparelhos de fototerapia, podendo ser o dobro no centro em relação à periferia. Define-se como área efectiva - 60x30 cm.

Os factores que determinam a dose de fototerapia são: espectro de luz emitido; radiância emitida pela fonte; "design" unidade de fototerapia; área de pele exposta; distância da unidade ao RN.

O espectro de luz mais eficaz é azul-verde, isto é, no comprimento de onda 430-490 nm.

Existem vários tipos de lâmpadas, sendo os foto-emissores de díodos, as fluorescentes azuis especiais e as azuis as mais eficazes. Os foto-emissores de díodos e as fluorescentes azuis especiais são mais eficazes porque emitem luz no espectro azul-verde.

Para as lâmpadas fluorescentes a distância ideal entre o aparelho e o RN está compreendida entre os 10 e 50 cm. Nas lâmpadas de halógeno, que são as únicas com risco de queimadura, deve ser respeitada a distância recomendada pelo fabricante. Sempre que possível usar um berço em vez de incubadora e pousar o aparelho de fototerapia no berço. A área exposta pode ser aumentada colocando superfícies reflectoras (material branco ou folha de alumínio).

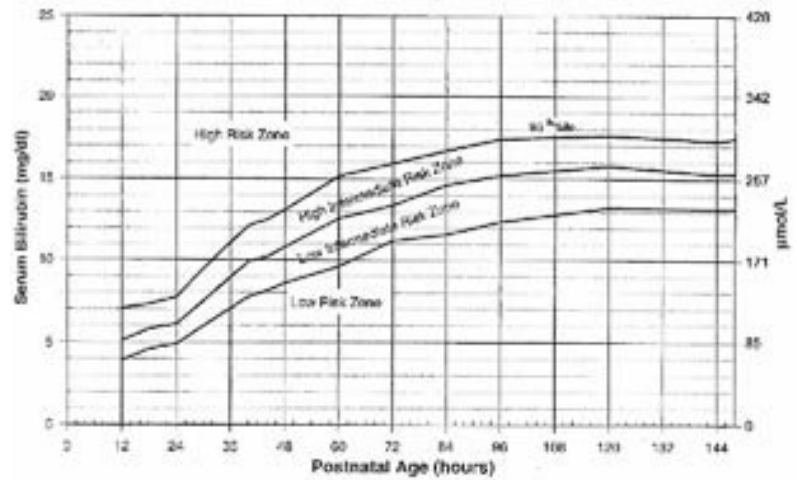


Figura 4 - Gráfico de percentis de bilirrubina

(Bhutani VK et al: Predictive ability of a predischage hour-specific serum bilirubin for subsequent significant

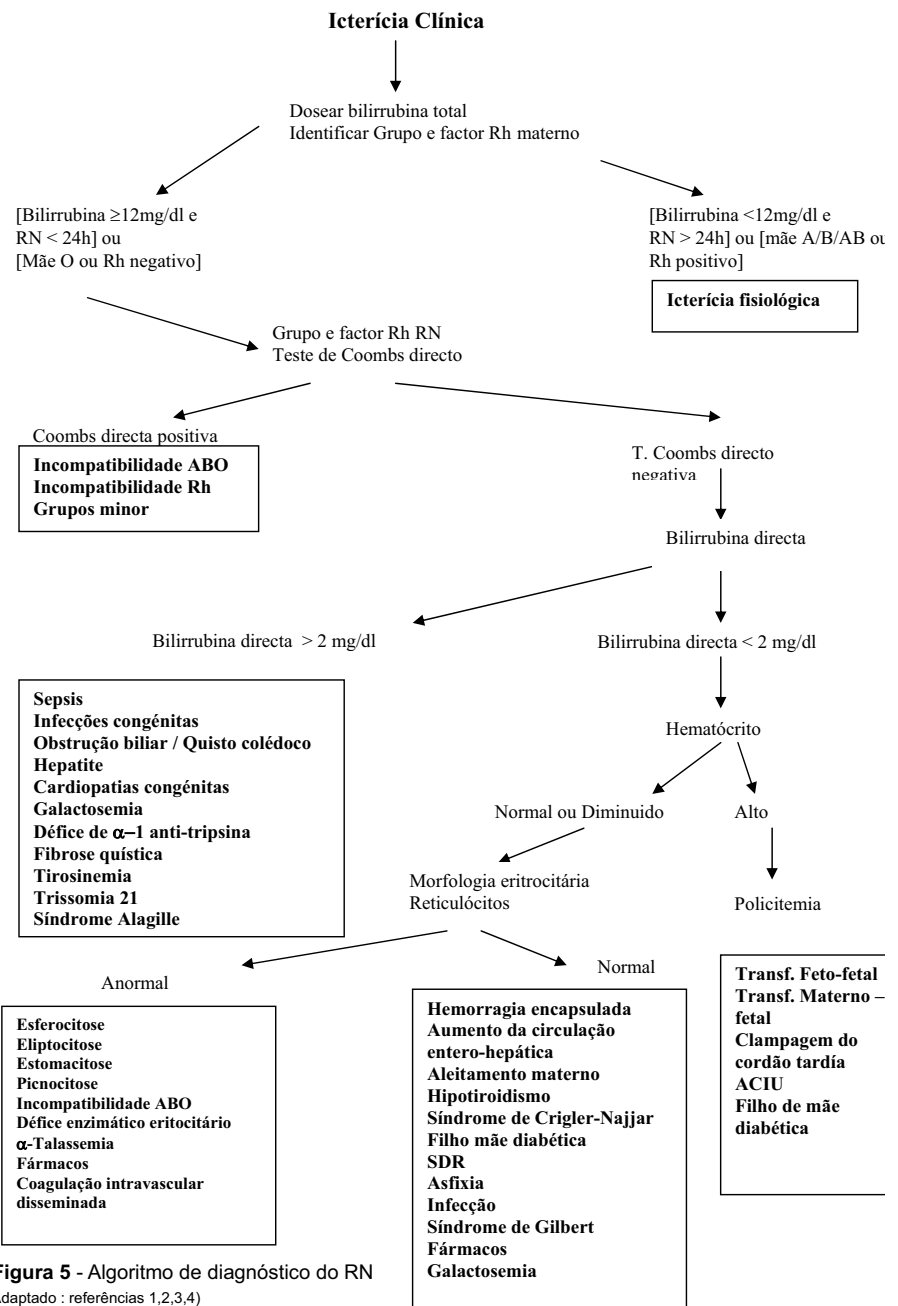


Figura 5 - Algoritmo de diagnóstico do RN
(Adaptado : referências 1,2,3,4)

Icterícia Neonatal

Pode ser usada de forma simples ou combinar várias unidades de fototerapia (fototerapia intensiva).

Define-se como fototerapia intensiva aquela que usa níveis altos de radiação no comprimento de onda 430-490 nm (isto é, $\geq 30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$), administrada na maior superfície possível. Pode ser conseguida com aparelhos específicos ou combinação de várias unidades de fototerapia.

Os serviços que tratam RNs devem possuir o equipamento necessário para administrar fototerapia intensiva.

Existe um ponto de saturação para além do qual o aumento da radiação não aumenta o efeito terapêutico apesar de não ser tóxica (figura 6).

A fototerapia não necessita de reforço hídrico. O leite materno deve ser mantido e se há perda ponderal significativa fazer suplemento com leite de fórmula. Deve ser assegurado um bom débito urinário. A fluidoterapia endovenosa só é necessária se o aporte entérico não está assegurado.

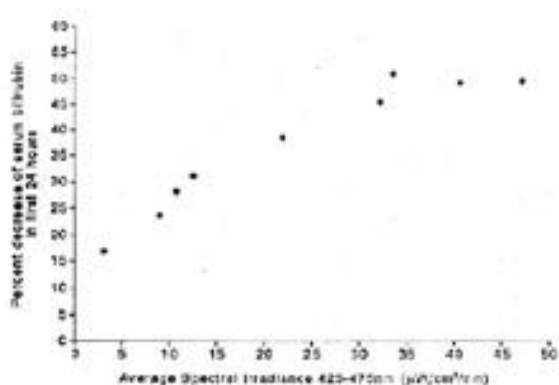


Figura 6 – Relação entre a radiação espectral média e a descida de bilirrubina total sérica - RNs de termo sem doença hemolítica expostos a luzes especiais azuis. *Pediatrics*. 1996; 98: 283-287

As complicações clínicas mais importantes da fototerapia ocorrem nos RNs com icterícia colestática. Na síndrome do bebé bronze, estes ficam com um tom escuro, cinza-acastanhado da pele, soro e urina. Atribui-se à acumulação de porfirinas e não tem normalmente consequências nefastas. A presença de colestase não é uma contra-indicação ao uso da fototerapia embora a sua eficácia esteja diminuída uma vez que os produtos da fototerapia são eliminados pela biliar. Nos que apresentam colestase grave podem aparecer erupções bolhosas e púrpura.

A fototerapia está contra-indicada na porfíria congénita ou quando há história familiar porque esta pode provocar fotosensibilidade ou erupções bolhosas graves.

Efeito de retorno nos níveis de bilirrubina

A. No RN de termo e no PT sem doença hemolítica a interrupção da fototerapia pode levar a um aumento de 1mg/dl de bilirrubina.

B. No RN com doença hemolítica, doente ou de muito baixo peso o aumento de bilirrubina não é previsível,

podendo ser superior a 1 mg/dl.

C. O efeito “rebound” da bilirrubina depende não só efectividade da fototerapia mas também da produção da bilirrubina. Como consequência em (A) não é necessário atrasar a alta hospitalar para controle. Em (B) é imperativo fazer controle após cessação de tratamento.

D. No RN de termo com idade superior 72h pode-se suspender a fototerapia com níveis de bilirrubina total de ≤ 14 -15 mg/dl.

E. No PT com mais de 5 dias pode-se suspender a fototerapia com níveis de bilirrubina total ≤ 12 mg/dl.

No PT com idade ≤ 5 dias pode-se suspender a fototerapia com níveis de bilirrubina total ≤ 10 mg/dl e ter muita atenção ao pico de bilirrubinemia ao 5º -7º dia.

Imunoglobulina polivalente

Na doença hemolítica (Rh, ABO e também anti-C e anti-E) a imunoglobulina intravenosa (0,5 – 1 g/kg, perfusão de 2 horas) é recomendada se a bilirrubina total aumentar apesar da fototerapia ou se tem valores dentro de 2 –3 mg/dl dos valores para exsanguino-transfusão). Se necessário a dose pode se repetida 12 horas após.

A imunoglobulina polivalente combinada com a fototerapia reduz a necessidade de exsanguino-transfusão nos RNs com doença hemolítica iso-imune. Ainda reduz a duração da fototerapia e o tempo de hospitalização.

Exsanguino-transfusão

A exsanguino-transfusão remove a bilirrubina, os anti-corpos hemolíticos e corrige a anemia. O uso da fototerapia e o tratamento conjunto com a imunoglobulina polivalente contribuíram para a diminuição do número de exsanguino-transfusões e em consequência menor tempo na execução da técnica, aumentando a morbilidade. A mortalidade associada é de aproximadamente 3/1000 mas em RNs >35 semanas que estão bem o risco é menor. A morbilidade significativa é de 5% (apneia, bradicardia, cianose, vasospasmo, trombose e NEC). Não deve ser esquecido o risco associado ao uso de produtos do sangue.

Na decisão de exsanguino-transfusão não deve ser subtraída a bilirrubina directa.

Uma exsanguino-transfusão emergente é recomendada se o RN apresenta sinais de encefalopatia bilirrubínica aguda (hipertonia, opistótonus, hiperextensão cervical, febre, choro gritado) mesmo quando a bilirrubina total diminui.

Albumina

No RN em fototerapia é uma opção dosear a albumina para considerar um valor $< 3,0$ g/dl como um factor de risco para diminuir o limiar de fototerapia. No RN que apresente indicação para exsanguino-transfusão, o doseamento de albumina deve ser feito e a relação bilirrubina/albumina usada em conjugação com o valor de bilirrubina para decidir a exsanguino-transfusão (Tabela II e V).

No RN doente que apresente concomitantemente hipoalbuminemia e tenha critérios de exsanguinotransfusão pode administrar-se albumina a 10 % de 1 – 1,5 g/kg.

Terapêutica farmacológica

A indução enzimática pelo fenobarbital está contraindicada pelos efeitos laterais. Resta o clofibrato que aumenta a conjugação e excreção hepática de bilirrubina. É usado pela escola francesa, no RN icterico com idade inferior a 3 dias, em dose única oral (50 mg/kg). O seu uso diminui a hiperbilirrubinemia e a necessidade de fototerapia.

As mesoporfirinas são potentes inibidores da hemo-

oxigenase. Está demonstrado que a Tin-mesoporfirina previne ou trata a hiperbilirrubinemia. Não existe ainda aprovação para o seu uso, que irá diminuir a necessidade de exsanguinotransfusão nos RNs que não respondam à fototerapia.

Quando tratar a hiperbilirrubinemia ?

A maioria dos dados que comparam a relação do Kernicterus e os níveis de bilirrubina são baseados em amostras capilares. Não deve ser feita colheita venosa para decisão terapêutica. Não existe uma relação linear entre os valores capilares/venosos.

No RN com idade gestacional igual ou superior a 35 semanas usar os gráficos para fototerapia e exsanguinotransfusão (figura 7 e 8) e a tabela II da relação bilirrubina/albumina da Academia Americana de Pediatria.

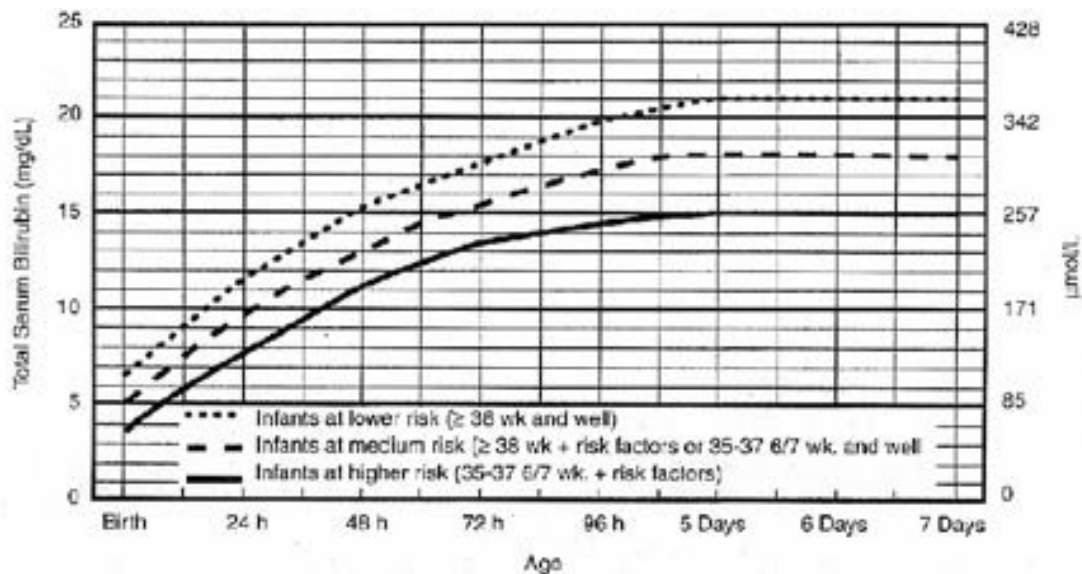


Figura 7 – Critérios para fototerapia no RN ≥ 35 semanas de idade gestacional
Pediatrics. 2004; 114: 297-316

Notas:

- Usar a bilirrubina total e não subtrair a bilirrubina directa ou conjugada
- Factores de Risco: hemólise (doença iso-imune ou déficit de G6DP), asfixia, letargia significativa, instabilidade da temperatura, sepsis, acidose, albuminemia <3,0 g/dl se doseada.
- Nos RN 35-36 6/7 semanas usar a linha de intervenção de risco médio. É uma opção intervir para valores mais baixos de bilirrubina total nos RN 35 semanas e superiores nos de 37 6/7 semanas.
- Fototerapia intensiva: níveis de radiação no espectro azul-verde (comprimento de onda 430-490 nm de pelo menos 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ (medida na pele do RN, no centro da unidade de fototerapia), administrada na

maior superfície possível. Não esquecer que a radiação no centro da fonte de luz é muito superior à da periferia. Usar o radiômetro aconselhado pelo fabricante da unidade de fototerapia.

- Se os níveis de bilirrubina se aproximam ou excedem as indicações para exsanguinotransfusão, as faces laterais do berço ou da incubadora devem ser forradas com papel de alumínio ou material branco. Isto permite o aumento da área corporal exposta e aumenta a eficácia da fototerapia.

- Se apesar da fototerapia intensiva os níveis de bilirrubina não diminuem ou aumentam, é fortemente a favor da presença de hemólise.

Icterícia Neonatal

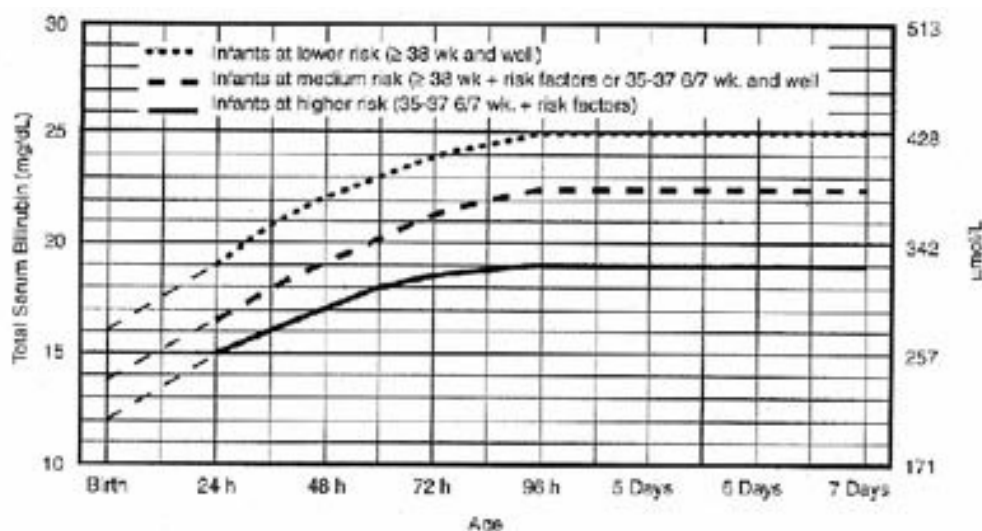


Figura 8 – Critérios para exsanguino-transfusão no RN ≥ 35 semanas de idade gestacional
Pediatrics. 2004; 114: 297-316

Notas:

- As linhas descontinuas nas primeiras 24h indicam as incertezas relativas às várias circunstâncias clínicas e à variabilidade de respostas à fototerapia
- Uma exsanguino-transfusão emergente é recomendada se o RN apresenta sinais de encefalopatia bilirrubínica aguda (hipertonia, opistótonus, hiperextensão cervical, febre, choro gritado) ou se a bilirrubina total é ≥ 5 mg/dl (85 $\mu\text{mol/L}$) acima destas linhas.
- Factores de Risco: hemólise (doença iso-imune ou défice de G6DP), asfixia, letargia significativa, instabilidade da temperatura, sepsis, acidose.
- Dosear a albuminemia e calcular a relação bilirrubina/albumina (ver tabela II).
- Usar a bilirrubina total e não subtrair a bilirrubina

directa ou conjugada.

- Se a bilirrubina total está acima do limite para exsanguino-transfusão o RN deve ser colocado em fototerapia intensiva e devem ser repetidos doseamentos de bilirrubina de 2/2h ou de 3/3h e considerar a exsanguino-transfusão se a bilirrubina se mantém acima dos limites para exsanguino-transfusão após 6h de fototerapia intensiva.
- Se a bilirrubina se aproxima dos níveis de exsanguino-transfusão, deve ser enviado de imediato sangue para fenotipagem e provas de compatibilidade. O sangue para exsanguino-transfusão é sangue total modificado (glóbulos vermelhos e plasma) compatíveis com o RN e a mãe.

Grupo de risco	Relação Bilirrubina/Albumina para a qual se deve considerar a Exsanguino-transfusão	
	mg/dl	$\mu\text{mol/L}$
RN ≥ 38 semanas	8,0	0,94
RN 35 – 36 6/ 7 semanas e bem ou ≥ 38 semanas e risco alto ou com doença hemolítica	7,2	0,84
RN 35 – 36 6/ 7 semanas e risco alto ou com doença hemolítica	6,8	0,80

Tabela II – Relação Bilirrubina/Albumina para a qual se deve considerar a Exsanguino-transfusão
Pediatrics. 2004; 114: 297-316

Na hiperbilirrubinemia do PT saudável ou doente, seguir as tabela III (baseada no peso) ou IV (baseada na idade gestacional) e a tabela V da relação bilirrubina/albumina como factor adicional de decisão de exsanguino-transfusão.

Peso (gramas)	Bilirrubina Total mg/dl ($\mu\text{mol/L}$)	
	Fototerapia	Exsanguino-transfusão
≤ 1500	5 – 8 (85-140)	13-16 (220-275)
1501-1999	8 – 12 (140-200)	16 – 18 (275-300)
2000-2499	11 – 14 (190-240)	18-20 (300-340)

Tabela III - Hiperbilirrubinemia do PT baseada no peso
Maisels MJ. Jaundice In: Neonatology: pathophysiology and management of the newborn. Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, eds. Philadelphia: JB Lippincott, Co, 1999: 765-819

Idade gestacional (semanas)	Bilirrubina Total mg/dl ($\mu\text{mol/L}$)		
	Fototerapia	Doente*	Bem
24	4,7 (80)	8,8 (150)	11,7 (200)
28	5,8 (100)	11,7 (200)	14,6 (250)
32	8,8 (150)	14,6 (250)	17,5 (300)
36	14,6 (250)	17,5 (300)	20,5 (350)

Tabela IV - Hiperbilirrubinemia do PT baseada na idade gestacional -
Ives NK. Neonatal jaundice. In Textbook of neonatology. Rennie JM, Robertson NRC, eds. New York : Churchill Livingstone, 1999: 715-732
*Doença hemolítica, asfixia perinatal, hipoxia, acidose e hipercapnia.

	<1250g	1250-1499g	1500-1999g	2000-2499g	≥2500g
Risco normal					
Bilirrubina	13	15	17	18	30
Rel. Bil/alb	5,2	6,0	6,8	7,2	8
Alto Risco*					
Bilirrubina	10	13	15	17	20
Rel. Bil/alb	4,0	5,2	6,0	6,8	7,2

Tabela V – Critérios de exsanguíno-transfusão baseados na bilirrubina total (mg/dl) e na relação bilirrubina/albumina (mg/g)

Ahlfors CE. *Criteria for exchange transfusion in jaundiced newborns*. Pediatrics 1994; 93: 488-494

***Factores de risco:** Apgar >3 aos 5 minutos; PaO₂ < 40mm hg ≥ 2 horas; pH ≤ 7,15 ≥ 1 hora; Peso ao nascimento < 1000g; hemólise; Deterioração do sistema nervoso central; proteínas totais ≤ 4 g/dl ou albumina ≤ 2,5 g/dl.

Rel. Bil/alb = relação bilirrubina (mg/dl)/albumina (g/dl)

Seguimento

Deve ser efectuado o rastreio audiológico nos RNs que apresentaram valores de bilirrubina total com necessidade de exsanguíno-transfusão.

A vigilância de anemia deve prolongar-se pelo menos até aos 3 meses de idade nos RNs que tiveram doença iso-imune.

Bibliografia

- Maisels MJ.** Jaundice In: *Neonatology: pathophysiology and management of the newborn*. Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, eds. Philadelphia: JB Lippincott, Co, 1999: 765-819
- MacMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Bilirubin** In: *Avery Disease of Newborn*. Taeusch WH, Ballard AR, eds. 7th ed. WB Saunders Company, 1998: 995-1040
- Halamarck LP, Stevenson DK.** Neonatal jaundice and Liver Diseases of the fetus and infants In: *Neonatal Perinatal Medicine*. Fanaroff AA, Martin RJ, eds. 6th ed. St. Louis, Mosby-Year Book Inc, 1997:1345-1389
- Harris CH.** Neonatal Hyperbilirubinemia. In: *Polin, Yoder, Burg. Workbook in Practical Neonatology*. 3th ed. WB Saunders Company, 2001: 71-90
- Rennie JM, Robertson NRC.** Neonatal jaundice and liver disease In: *A manual of Neonatal Intensive Care* 4th ed. Arnold, 2002: 414-432
- Ives NK.** Neonatal jaundice. In *Textbook of neonatology*. Rennie JM, Robertson NRC, eds. New York : Churchill Livingstone, 1999: 715-732
- Newman TB, Maisels MJ.** Does hyperbilirubinemia damage the brain of healthy full-term infants? *Clin Perinatol*. 1990; 17: 331–58
- Brodersen R, Stern L.** Deposition of bilirubin acid in central nervous system: a hypothesis for development of Kernicterus. *Acta Paediatr Scand*. 1990; 79: 12-19.
- Watchko JF, Maisels MJ.** Jaundice in low birthweight infants: pathobiology and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: 455-458
- Maisels MJ, Watchko JF.** Treatment of jaundice in low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: 459-463
- Bhutani VK, Jonhson LH, Sirieri EM:** Predictive ability of a predischage hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborn. *Pediatrics* 1999; 103: 6-14
- Brown Ak, Kim MH, Wu PYK, Brylaa DA.** Efficacy of Phototherapy in prevention and Management of Neonatal Hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985; 75 (Suppl): 393-400.
- Tan KL.** Efficacy of bidirectional Fiber-optic Phototherapy for Neonatal

Hyperbilirubinemia. *Pediatrics electronic pages* 1997; 99: May, el 3.

- Bertini G, Rubaltelli FF.** Non-invasive bilirubinometry in neonatal jaundice. *Semin Neonatology* 2002; 7:129-133.
- Wong CM, Dijk PJE, Laing IA.** A comparison of transcutaneous bilirubinometers: SpectRx BiliCheck versus Minolta AirShields. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 87: 137-140.
- Hansen RWT et al:** Kernicterus: an international perspective. *Semin Neonatology*. 2002; 7: 103-109.
- Gourley RG.** Breast feeding, neonatal jaundice and Kernicterus. *Semin Neonatology*. 2002; 7: 135-141.
- Dennery AP.** Pharmacological interventions for treatment of neonatal jaundice. *Semin Neonatology* 2002; 7:111-119.
- Harris MC, Bernbaum JC, Polin JR, Zimmermann R, Polin RA.** Developmental follow-up of breast-fed term and near-term infants with marked hyperbilirubinemia . *Pediatrics* 2002; 107:1075-1006.
- Yeo KL, et al:** Outcomes of extremely premature infants related to their peak serum bilirubin concentrations and exposure to phototherapy. *Pediatrics* 1998; 102: 1426
- Richard Lendon, Virginie Chassol** Ictère en maternité. *MT Pédiatrie* 2001; 4 :194-199.
- American Academy of Pediatrics.** Provisional Committee for Quality and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Practice parameter: management of Hyperbilirubinemia in healthy term newborn. *Pediatrics*. 1994; 94: 558-565.
- Alcock Gs, Lilley H.** Immunoglobulin Infusions for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford.Update Software*.
- Goststein R, Cooke IWR.** Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003; 88: 6-10
- Ahlfors CE.** Criteria for exchange transfusion in jaundiced newborns. *Pediatrics* 1994; 93: 488-494
- American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Hyperbilirubinemia.** Management of Hyperbilirubinemia in the newborn infant 36 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004; 114: 297-316