



ALBERT EINSTEIN
HOSPITAL ISRAELITA

ICTERÍCIA NEONATAL

Versão eletrônica atualizada em
Novembro - 2010

ICTERÍCIA NEONATAL

Victor Nudelman
Fernanda Kamei

Introdução

Estima-se que 60% dos recém-nascidos (RN) a termo desenvolvam icterícia e 2% atinjam concentrações de bilirrubina total sérica (BTS) maior que 20 mg/dL. A hiperbilirrubinemia não conjugada é decorrente da excessiva formação de bilirrubina e também porque o fígado neonatal não consegue conjugá-la e eliminá-la rapidamente o suficiente do sangue. Apesar da maioria dos RN com icterícia serem saudáveis eles precisam ser monitorados pelo efeito potencialmente tóxico da bilirrubina para o sistema nervoso central.

Encefalopatia aguda geralmente não ocorre no RN a termo saudável com pico de BTS abaixo de 20 mg/dL e é muito rara a menos que atinja mais que 25 mg/dL; mais de 75% dos lactentes no registro americano de kernicterus (1992 a 2002) tiveram BTS superior a 30 mg/dL¹.

Os fatores de risco para hiperbilirrubinemia grave (HG)² definida como BTS maior ou igual a 20 mg/dL são: gestação menor que 38 semanas, irmão anterior com HG, equimoses visíveis, cefalo-hematoma, sexo masculino, idade materna maior que 25 anos, etnia asiática, desidratação, hiperosmolaridade, desconforto respiratório, hidropsia, prematuridade, acidose, hipoalbuminemia, hipoxia e convulsões.

Como prever a hiperbilirrubinemia grave?

O melhor método disponível para prever HG parece ser a determinação de BTS ajustada para horas de vida e para a idade gestacional atingida até o nascimento (nível de evidência 2b).

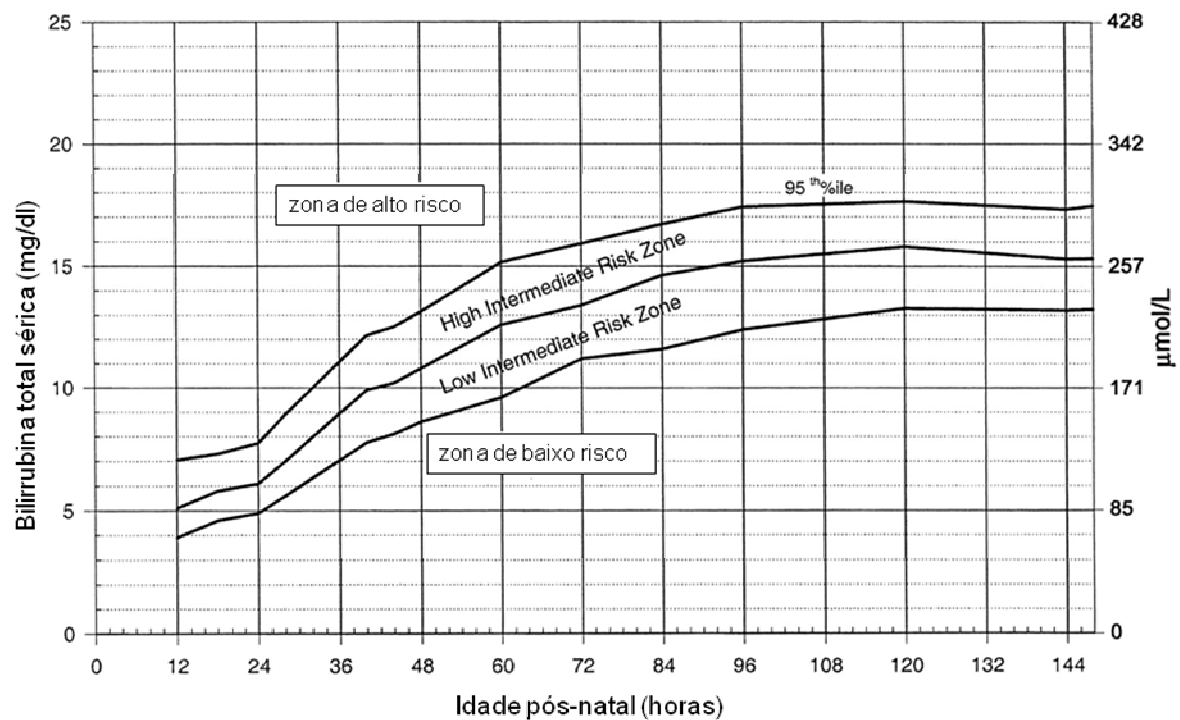


Figura 1. A designação de risco de RN saudável de termo ou próximo do termo é baseada nos valores de bilirrubina específica para sua idade em horas de vida. A zona de alto risco é designada pelo canal de percentil 95. A zona de risco intermediária é subdividida em zonas de risco superior e inferior pelo canal de percentil 75. A zona de baixo risco foi eletivamente e estatisticamente definida pelo canal de percentil 40. (Extensões pontilhadas são baseadas em menos de 300 valores de BTS por época). Adaptado de Bhutani VK, Johnson L e Sivieri EM. *Pediatrics* 1999;103;6-14.

Recomendações

- A determinação da BTS ajustada para horas de vida (entre 18h e 72h) pode ser usada para prever as chances do RN desenvolver HG no RN sem Coombs direto positivo (nível de evidencia 1b)^{1,2}.
- Todas as mães devem ser testadas para ABO e Rh e triadas para anticorpos anti hemácias durante a gestação (recomendação grau D).
- Se a mãe não foi testada, o sangue de cordão deve ser enviado para tipagem e Coombs (recomendação grau D).
- Tipagem sanguínea e Coombs devem ser feitos em RN com icterícia precoce de mães do grupo sanguíneo O (recomendação grau B).
- RN de risco para deficiência de G6PD (de origem mediterrânea, Oriente Médio, africana e do sudoeste asiático) deve ser triado para tal (recomendação grau D).
- Um teste para G6PD deve ser feito em todo RN com HG (recomendação grau D).
- A determinação rotineira de hemoglobina ou hematócrito no sangue de cordão não ajuda na previsão de HG (nível de evidencia 2b).
- O teste universal para incompatibilidade de grupos sanguíneos e

- isoimunização usando teste de Coombs, no sangue de cordão, não melhora os desfechos clínicos se comparados só com o teste para RN cujas mães são do grupo sanguíneo O positivo (nível de evidência 2b).
- Testar todos RN cujas mães são do grupo sanguíneo O positivo não melhora os desfechos clínicos se comparados com aqueles desse mesmo grupo mas que apresentem icterícia (nível de evidência 2b)³.
 - BTS em sangue de cordão umbilical tem valor preditivo positivo baixo e a especificidade é muito ruim (nível de evidência 1b).

Conduta frente aos resultados da triagem para bilirrubina baseada no normograma de Bhutani

Zona	> 37 semanas e CD negativo	35-37 6/7 semanas ou CD positivo	35-37 6/7 semanas e CD positivo
ALTA	Fototerapia	Fototerapia	Fototerapia
INTERMEDIARI A ALTA	Investigação adicional ou necessita tratamento*	Fototerapia	Fototerapia
INTERMEDIARI A BAIXA	Cuidados de rotina	Cuidados de rotina	Investigação adicional ou necessita tratamento*
BAIXA	Cuidados de rotina	Cuidados de rotina	Cuidados de rotina

*Planejamento deve ser feito para uma reavaliação da bilirrubina em 24 h da BTS. Fototerapia também pode ser indicada dependendo do nível indicado na figura 1. Adaptado de Canadian Paediatric Society. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks' gestation). *Paediatr Child Health* Vol 12 Suppl B May/June 2007.

Quem deveria ser testado para BTS ? Quando e como?

Recomendações

- BTS ou bilirrubina transcutânea (BTc) deve ser medida em todos RN durante as primeiras 72 horas de vida. Essa determinação pode coincidir com a coleta de sangue para o “teste do pezinho” se o RN não necessitar mais cedo pela icterícia clínica ou a BTS deveria ser obtida na alta ou com pelo menos com 72 horas de vida (recomendação grau C). A avaliação clínica de icterícia não é adequada para o diagnóstico de hiperbilirrubinemia; icterícia não é evidente quando a BTS for menor que 4,0 mg/dL e somente 50% dos RN com BTS maior que 7,5 mg/dL parecem icterícos⁴.
- Se a concentração de BTS não indicar intervenção imediata o resultado deverá ser aplicado ao normograma preditivo com a idade em horas do RN que foi obtido a amostra e a zona de risco deverá ser registrada no

prontuário e copiada para os pais. A orientação pós-alta deve ser individualizada de acordo com a avaliação de risco do RN (recomendação grau D).

- Todo RN que tiver alta antes de 24 horas de vida deverá ser reavaliado em 24 horas por profissional treinado em neonatologia que tem acesso a recursos para testes e tratamento de icterícia neonatal (recomendação grau D).
- Deve existir uma abordagem sistemática de avaliação de todos RN antes da alta e introdução dos cuidados de seguimento pós-alta se o RN desenvolver icterícia (recomendação grau D)⁵.
- Todo RN com icterícia visível nas primeiras 24 horas de vida deverá ter a determinação da concentração de sua bilirrubina (recomendação grau D).
- A determinação de Btc é um método aceitável seja como rotina de triagem seja para RN com icterícia visível. Ao resultado deve ser acrescido o intervalo de confiança do equipamento para estimar a concentração máxima provável de BTS (recomendação grau C).
- BTS pode ser feita em amostra de sangue coletada de capilar ou de veia (recomendação grau C).
- RN com hiperbilirrubinemia grave ou prolongada (mais que 2 semanas) deve ser investigado mais extensamente inclusive com determinação da bilirrubina conjugada (recomendação grau C). Bilirrubina conjugada maior que 1,0 mg/dL ou maior que 20% da BTS indica investigação subsequente (p. ex. colestase, hepatopatia, eritroblastose Rh).

Como reduzir o risco de hiperbilirrubinemia grave?

Intervenções ineficazes

O uso rotineiro de supositórios de glicerina ou enemas de glicerina, ácido L-aspártico, caseína hidrolisada enzimaticamente, proteína de soro de leite/caseína e caseína foi aplicado em pequenos estudos randomizados e controlados mas seu uso não mostrou efeito nos resultados clínicos.

Prevenção de hiperbilirrubinemia grave em RN com hemólise

Fenobarbital

Um estudo de uso de fenobarbital para prevenir HG em RN com deficiência de G6PD não mostrou clinicamente resultados importantes. (evidencia 1b).

Tin-mesoporfirina

Os análogos sintéticos da heme oxigenase, como a tin-mesoporfirina (SnMP) inibe intensamente sua atividade e suprime a produção de bilirrubina. Apesar de evidências iniciais favoráveis ao seu uso, estudos posteriores prospectivos fracassaram em demonstrar um benefício clínico importante (evidencia grau 1b)

e os compostos não estão disponíveis comercialmente.

Fototerapia profilática

Um estudo quase randomizado e controlado não conseguiu encontrar benefício clínico de fototerapia profilática em isoimunização ABO (evidencia nível 2b)

Prevenção de hiperbilirrubinemia grave em RN com hiperbilirrubinemia leve a moderada

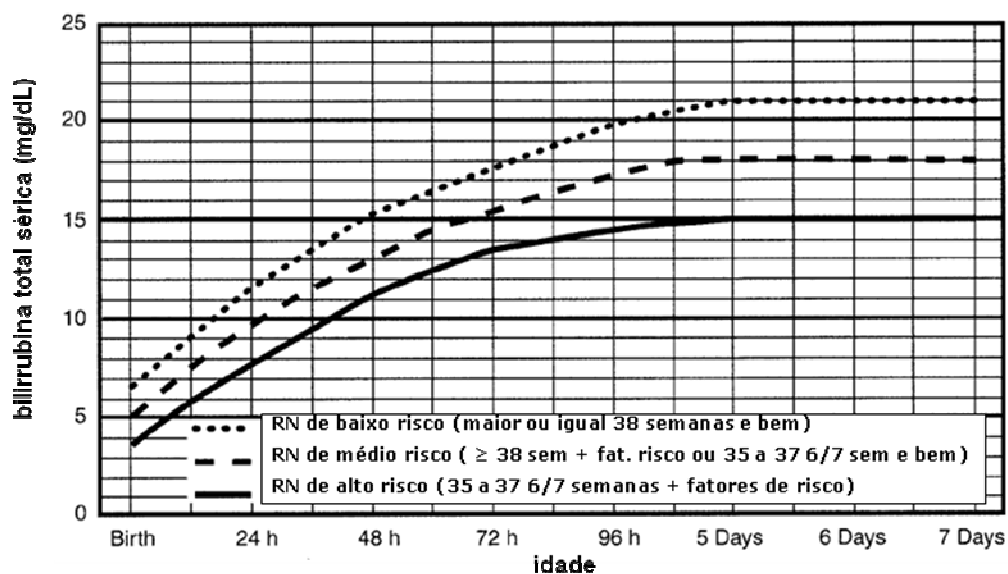
Fototerapia⁶

Fototerapia pode ser usada tanto para prevenir HG em RN com BTS moderadamente elevada como para tratamento inicial daqueles com HG. A fototerapia no período neonatal é percebida pelos pais como implicação que a icterícia no RN é uma doença grave e é associada com aumento da ansiedade e dos cuidados de saúde (evidencia grau 2).

A fototerapia diminui a progressão para HG em RN com hiperbilirrubinemia moderada (evidencia 1a).

O guideline para tratamento (figura abaixo) é baseado em evidencia direta limitada mas recomendamos que o consenso do Subcomite em Hiperbilirrubinemia da American Academy of Pediatrics é atualmente o mais apropriado padrão disponivel.

Níveis de bili total sérica para indicação de fototerapia e fatores de risco (AAP, 2004)



As linhas tracejadas para as primeiras 24 h indicam incerteza pela ampla gama de condições clínicas e variação de respostas a fototerapia.

Exsanguineotransfusão imediata é recomendada se o RN mostrar sinais de encefalopatia bilirrubinêmica aguda (hipertonia, arqueamento, retrocolis, opistótono, febre, choro estridente) ou se a bili total sérica for maior ou igual a 5 mg/dL acima dessas linhas.

Fatores de risco: doença hemolítica isoimune, deficiência de G-6-PD, asfixia, letargia significativa, instabilidade térmica, sepse e acidose.

Determinar a albumina sérica e calcular a fração bilirrubina/albumina. Considerar EXT para RN da linha contínua se fração B/A maior ou igual 6,8.

Use bilirrubina sérica total, sem subtrair bili direta ou bili conjugada. Se o RN estiver bem e com 35 a 37 6/7 semanas (médio risco) poderá ser individualizado os níveis de bili segundo a idade gestacional corrigida.

As recomendações depreendidas da figura acima são:

1. Fototerapia intensiva para o RN com HG ou aqueles com risco bem elevado de desenvolver HG.
2. Além disto há a opção de indicar a fototerapia convencional para aqueles RN com risco moderadamente elevado de HG e BTS abaixo em 2,0 mg/dL a 3,0 mg/dL dos limites mostrados na figura 2. Se tomarmos em consideração o uso de Btc para indicar foto esses níveis podem ser 4,5 mg/dL a 7,5 mg/dL abaixo dos limites mostrados na figura 2, pela adição do intervalo de confiança do equipamento de bilirrubina transcutânea em relação a BTS. *Na prática pode-se utilizar a curva tracejada para indicar fototerapia convencional em RN a termo sem fatores de risco e a curva contínua para o RN de 35 a 37 5/7 semanas ou RN de termo com fatores de risco.*

Existe uma ferramenta útil na internet para ajudar a decidir na indicação de fototerapia intensiva seguindo esse guideline: <http://bilitool.org>

Agar

Agar oral usado para prevenir o ciclo entero-hepático da bilirrubina não tem suporte pelas evidências disponíveis (evidência 1b).

Recomendações

- Um programa de apoio a amamentação deve ser instituído em todos berçários (recomendação grau D)⁷.
- A suplementação rotineira de RN sob aleitamento materno com água ou água e glicose não é recomendada (recomendação grau B)⁸.

- RN com teste de Coombs direto positivo que tem previsão de doença grave baseado no diagnóstico antenatal ou com elevado risco de progressão para exsanguineo transfusão baseado na progressão pós-natal da BTS deveria receber imunoglobulina intravenosa na dose de 0,5 g/kg a 1,0 g/kg (recomendação grau A), com cuidados para evitar hiperviscosidade sanguínea^{10,11,12}.
- Uma BTS consistente com risco elevado (figura 1 e tabela 1) merece vigilância aumentada para o desenvolvimento de HG com seguimento pós-alta em 24 a 48 horas, seja no hospital, seja na comunidade e repetição da BTS ou Btc na maioria das vezes (recomendação grau C).
- A amamentação ao seio deve ser mantida durante a fototerapia (recomendação grau A).
- Líquidos suplementares devem ser administrados por via oral ou intravenosa para RN em fototerapia com risco elevado de progressão para exsanguineo transfusão (recomendação grau A)⁹.

Como tratar a hiperbilirrubinemia grave?

Exsanguineo transfusão (EXT)

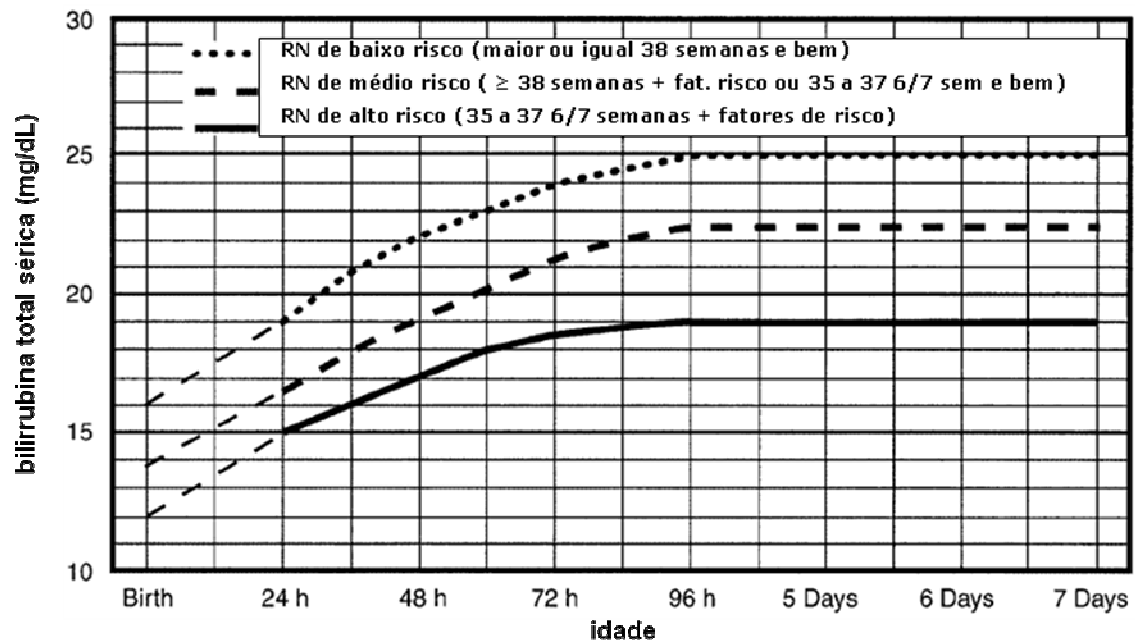
Se a fototerapia falhar em controlar a elevação da bilirrubina indica-se a exsanguineo transfusão para baixar a concentração de bilirrubina. Para o RN a termo saudável sem fatores de risco considera-se EXT quando a BTS for entre 22,0 mg/dL e 25,0 mg/dL (apesar da fototerapia intensiva adequada). A investigação das causas da HG deve ser lembrada antes da EXT pois a coleta de sangue após esse procedimento contém sangue do doador e pouco do RN; amostras devem ser obtidas e estocadas para testes em glóbulos vermelhos como fragilidade osmótica, atividade enzimática (G6PD, deficiência de piruvato quinase), bem como para doenças metabólicas, hemoglobinopatias e análise cromossômica. O preparo do sangue para EXT pode levar algumas horas, durante o que se recomenda manter o RN sob fototerapia intensiva, aporte de líquidos e IGIV. Se o RN for encaminhado para tratamento e já vier com exames mostrando níveis de BTS acima do limite para EXT é razoável repetir a BTS logo antes da EXT desde que isto não atrase o tratamento; com isto algumas EXT podem ser evitadas e por conseguintes seus riscos inerentes. EXT é um procedimento com morbidade substancial e para tanto deverá ser realizada somente em centros especializados com a supervisão de um neonatologista experiente. Um RN com sinais clínicos de encefalopatia bilirrubinêmica aguda deverá ser submetido a EXT o mais breve possível (evidência nível 4).

Recomendações

- RN com BTS acima dos limites mostrados na figura 2 deverá receber fototerapia intensiva imediatamente e encaminhada para investigação

- subsequente e preparo de EXT (recomendação grau B).
- Um RN com sinais clínicos de encefalopatia bilirrubinêmica aguda deverá ser submetido a EXT o mais rápido possível (recomendação grau D).

Níveis de bili total sérica para indicação de exsanguineotransfusão e fatores de risco (AAP, 2004)



Use bili total sérica sem subtrair a bilirrubina direta ou a bili conjugada.

Fatores de risco: doença hemolítica isoimune, deficiência de G-6-PD, asfixia, letargia significativa, instabilidade térmica, sepse, acidose ou albumina menor que 3,0 g/dL.

Para RN saudáveis de 35 a 37 6/7 semanas pode ser ajustada a BTS para a linha de risco médio para intervenção. É uma opção intervir com níveis mais baixos de BTS para RN próximos a 35 semanas e naqueles com níveis maiores de BTS para RN próximos a 37 6/7 semanas.

É uma opção indicar fototerapia convencional em hospital ou em casa com níveis de BTS 2 a 3 mg/dL abaixo daqueles mostrados; fototerapia domiciliar não deve ser usada em nenhum RN com fatores de risco.

Seguimento clínico

O seguimento clínico do RN com hiperbilirubinemia não termina na alta do berçário. O conhecimento e o compromisso de acompanhamento da icterícia devem ser compartilhados com o pediatra da família que cuidará do RN pós-alta. A vigilância rotineira do RN seja no berçário, seja pós-alta inclui a avaliação da amamentação e icterícia a cada 24 a 48 horas até que o padrão de alimentação esteja satisfatório (por volta do 3º o 4º dia de vida). Todos RN icterícos especialmente aqueles de alto risco e aqueles em aleitamento exclusivo deverão continuar sob monitorização até que as mamadas estejam bem estabelecidas, o ganho de peso adequado e a BTS começar a declinar. RN com isoimunização são de risco para desenvolverem anemia intensa após algumas semanas; recomenda-se a repetição da hemoglobina em duas semanas se esta encontrava-se baixa na alta do berçário e em quatro semanas se encontrava-se normal na alta (evidencia grau 5). RN que necessitaram EXT ou aqueles com alterações neurológicas devem ser encaminhados para um programa de seguimento multidisciplinar. A perda de audição neurosensorial é de particular importância nos RN com HG e a triagem auditiva desses RN deverá incluir o potencial evocado auditivo do tronco cerebral.

Investigação diagnóstica

A ocorrência de HG exige uma investigação da causa da hiperbilirubinemia; esta inclui a história clínica do RN e sua mãe, antecedentes familiares, descrição do trabalho de parto e tipo do parto e a evolução clínica do RN no berçário. O exame físico deve ser subsidiado com exames laboratoriais (bilirrubina não conjugada e conjugada, teste direto de Coombs, hemoglobina e hematócrito, hemograma com avaliação do esfregaço e morfologia das hemácias). Investigação para sepse deve ser incluída se a evolução clínica indicar suspeição.

Recomendações

- O seguimento pós alta adequado deve ser garantido para todos RN icterícos (recomendação grau D).
- RN que necessitam fototerapia intensiva devem ser investigados para a causa da icterícia (recomendação grau C).

Referências bibliográficas

1. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Neonatal Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316. (Erratum in 2004;114:1138)
2. Canadian Paediatric Society. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks' gestation). *Paediatr Child Health* Vol 12 Suppl B May/June 2007.
3. Ip S, Chung M, Kulig J, et al; American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2004;114:e130-53.
4. Riskin A, Abend-Weinger M, Bader D. How accurate are neonatologists in identifying clinical jaundice in newborns? *Clin Pediatr (Phila)* 2003;42:153-8.
5. Eggert LD, Wiedmeier SE, Wilson J, Christensen RD. The effect of instituting a prehospital-discharge newborn bilirubin screening program in an 18-hospital health system. *Pediatrics* 2006;117:e855-62.
6. Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinaemia of infants. *Lancet* 1958;1:1094-7.
7. Martinez JC, Maisels MJ, Otheguy L, et al. Hyperbilirubinemia in the breast-fed newborn: A controlled trial of four interventions. *Pediatrics* 1993;91:470-3.
8. Horvath A, Koletzko B, Kalisz M, Szajewska H. The effect of supplemental fluids or feedings during the first days of life on the success and duration of breastfeeding: A systematic review of randomized controlled trials. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:597-8.
9. Mehta S, Kumar P, Narang A. A randomized controlled trial of fluid supplementation in term neonates with severe hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 2005;147:781-5.
10. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD003313.
11. Gottstein R, Cooke RWI. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F6-F10
12. Navarro, M Negre S Matoses ML, Golombek SG, Vento M. Necrotizing enterocolitis following the use of intravenous immunoglobulin for haemolytic disease of the newborn. *Acta Pædiatrica* 2009 98, pp. 1214-1217