

Especialização em
**SAÚDE DA
FAMÍLIA**



Caso complexo
Danrley e Darlene

Fundamentação teórica
Icterícia neonatal



ICTERÍCIA NEONATAL

Cecilia Maria Draque

A icterícia constitui-se em um dos problemas mais frequentes do período neonatal e corresponde à expressão clínica da hiperbilirrubinemia, que é definida como a concentração sérica de bilirrubina indireta (BI) maior que 1,3 a 1,5 mg/dL ou de bilirrubina direta (BD) superior a 1,5 mg/dL, desde que esta represente mais do que 10% do valor de bilirrubina total (BT).

No período neonatal, na maioria das vezes, a icterícia decorre de um aumento da fração indireta da bilirrubina e apresenta uma evolução benigna. No entanto, um pequeno número de pacientes com níveis “críticos” elevados de BI pode desenvolver a encefalopatia bilirrubínica, que ao exame anátomo-patológico caracteriza-se pela coloração amarelada dos núcleos da base, sendo denominada “kernicterus”.

Os RN a termo ictéricos que desenvolvem kernicterus evoluem inicialmente com os seguintes sintomas: hipotonia, debilidade de sucção, recusa alimentar e convulsões. Esse conjunto de sintomas progride em três a quatro dias para hipertonia, opistótono, hipertermia e choro com tonalidade aguda.

Nessa fase, 70% dos pacientes podem evoluir para óbito devido à parada respiratória. Nos sobreviventes, ocorre uma melhora aparente até que, em período variável, aparecem as sequelas definitivas: paralisia cerebral espástica, movimentos atetóides, distúrbios de deglutição e fonação, surdez e deficiência mental leve a moderada.

Os RN de maior risco para o desenvolvimento da encefalopatia bilirrubínica são os portadores de doença hemolítica, os prematuros e os que apresentam fatores agravantes da hiperbilirrubinemia. Entretanto, na última década, inúmeras publicações têm alertado para a presença dessa encefalopatia em RN próximo ao termo (35-36 semanas) ou a termo na ausência dessas condições.

O termo “kernicterus” é reservado à forma crônica da doença com sequelas clínicas permanentes da toxicidade da bilirrubina.

Estima-se que, na década de 2000 em países desenvolvidos, ocorra um caso de kernicterus para 40 mil a 150 mil nascidos vivos.

Quais são os mecanismos que explicam a icterícia neonatal fisiológica?

Na prática, 98% dos RN apresentam níveis séricos de bilirrubina total acima de 1 mg/dL durante a primeira semana de vida, sendo que cerca de dois terços ou mais desenvolvem icterícia com valores superiores a 5 mg/dL.

Várias são as limitações do metabolismo da bilirrubina que explicam a icterícia fisiológica, tais como: a sobrecarga de bilirrubina ao hepatócito e a menor capacidade de captação, conjugação e excreção hepática da bilirrubina.

A sobrecarga de bilirrubina ao hepatócito decorre da produção e da circulação êntero-hepática aumentadas de bilirrubina indireta. O neonato produz duas a três vezes mais bilirrubina do que o adulto, devido à menor vida média das hemácias, que é de 70-90 dias, e à maior quantidade de hemoglobina. Uma vez que o catabolismo de 1 g de hemoglobina fornece 34 mg de bilirrubina, a produção diária de bilirrubina no neonato é de 8-10mg/kg, sendo 75% derivada do catabolismo dos eritrócitos e 25% do heme livre, das proteínas hepáticas e da destruição de eritrócitos imaturos.

A circulação êntero-hepática elevada de bilirrubina decorre da escassa flora intestinal e da maior atividade da enzima beta-glicuronidase na mucosa intestinal. Existe diminuição da conversão de mono e diglicuronídeos de bilirrubina em urobilinogênio devido à pequena quantidade de bactérias intestinais, tornando os glicuronídeos suscetíveis à desconjugação pela beta-glicuronidase. Isso se reflete na entrada da bilirrubina não conjugada pela circulação êntero-hepática e na sobrecarga de bilirrubina ao hepatócito.

O RN apresenta captação hepática limitada da bilirrubina nos primeiros três a quatro dias devido à deficiência de ligandina, principal proteína carreadora da bilirrubina dentro do hepatócito. Além disso, a conjugação hepática deficiente decorre da atividade diminuída da glicuronil-transferase. Ao nascimento, a atividade é inferior a 0,1% em relação à do adulto, atingindo seu nível entre 6 e 14 semanas.

A excreção hepática de bilirrubina também é limitada, ocorrendo contra o gradiente de concentração, uma vez que o nível biliar é muito superior ao citoplasmático no hepatócito.

Assim, o RN apresenta várias limitações no metabolismo da bilirrubina que culminam com a bilirrubinemia aumentada.

Como evolui a bilirrubina em recém-nascidos a termo saudáveis?

Classicamente, a hiperbilirrubinemia “fisiológica” é definida em recém-nascidos de termo como um nível de BT sérica que aumenta após o nascimento, atinge seu pico médio por volta de 6 mg/dL entre o terceiro e quarto dia de vida e então declina em uma semana com um valor máximo que não ultrapassa 12,9 mg/dL. Dessa maneira, a presença de icterícia antes de 24 horas de vida e de valores de BT > 12 mg/dL, independentemente da idade pós-natal, alerta para a investigação de processos patológicos.

O quadro 1 relaciona as causas da hiperbilirrubinemia indireta, de acordo com as fases do metabolismo da bilirrubina: aquelas que ocasionam sobrecarga de bilirrubina ao hepatócito ou as decorrentes da conjugação hepática deficiente de bilirrubina.

A investigação da etiologia inclui o quadro clínico e os exames realizados rotineiramente em bancos de sangue e laboratórios clínicos que estão relatados no quadro 2, independentemente da idade gestacional e da idade pós-natal.

Alguns fatores epidemiológicos estão associados ao aumento expressivo de BI e devem ser verificados por meio da história clínica em todos os recém-nascidos de termo e prematuros tardios (idade gestacional > 34 semanas), pois permitem detectar a possibilidade de desenvolvimento de hiperbilirrubinemia significativa na primeira semana de vida (QUADRO 3).

O aparecimento de icterícia nas primeiras 24-36 horas de vida alerta para a presença de doença hemolítica por incompatibilidade sanguínea Rh (antígeno D – mãe negativo e RN positivo; anticorpos maternos anti-D e Coombs direto positivo; anemia e reticulócitos aumentados), por incompatibilidade ABO (mãe O ou RN A ou B; Coombs direto negativo ou positivo; esferócitos), ou por antígenos eritrocitários irregulares (anticorpos maternos anti-c, -e, -E, -Kell, entre outros; Coombs direto positivo).

A idade gestacional entre 35 e 36 semanas, independentemente do peso ao nascer, é considerada um dos fatores de risco mais importantes para hiperbilirrubinemia significativa devido à capacidade diminuída da conjugação hepática da bilirrubina e à dificuldade na sucção e deglutição para manter uma oferta adequada de leite materno. O risco de RN com 36 semanas desenvolver BT > 20 mg/dL é oito vezes maior quando comparado a RN de 41 semanas de idade gestacional.

O aleitamento materno exclusivo também é um dos principais fatores associados ao desenvolvimento de hiperbilirrubinemia significativa na primeira semana de vida atribuída à dificuldade na amamentação e pouca oferta láctea com consequente perda de peso > 7% em relação ao peso de nascimento, às vezes acompanhada de desidratação. Essa condição propicia o aumento da circulação êntero-hepática da bilirrubina e a sobrecarga de bilirrubina ao hepatócito. Muitas vezes, esse aumento da bilirrubina é associado à alta hospitalar antes de 48 horas de vida e à falta do retorno ambulatorial em 1 a 2 dias após a alta hospitalar. Esses pacientes têm contribuído para reinternações em leitos de hospitais pediátricos, elevando os custos no âmbito da saúde pública.

Além dessa condição, foi demonstrado que o leite materno age como modificador ambiental para determinados genótipos associados à deficiência na captação da bilirrubina ao hepatócito e na conjugação da bilirrubina, elevando muito o risco (22 vezes) de BT > 20 mg/dL e icterícia prolongada após duas semanas, denominada síndrome da icterícia pelo leite materno. Lembrar que a icterícia prolongada pode ser a única manifestação do hipotireoidismo congênito, pois o hormônio tireoideano é um indutor da atividade da glicuronil-transferase.

Fatores étnico-raciais (descendência asiática) e familiares (irmão com icterícia neonatal tratado com fototerapia) são associados à BT > 20 mg/dL e decorrem de possível polimorfismo genético relacionado à diminuição da atividade glicuronil-transferase, com consequente diminuição da conjugação hepática.

Na presença de céfalo-hematoma, equimoses ou outros sangramentos, a hiperbilirrubinemia se manifesta 48 a 72 horas após o extravasamento sanguíneo e pode causar icterícia prolongada.

A deficiência de glicose-6-fosfatodesidrogenase (G-6-PD) deve ser pesquisada em todo RN que apresente 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, entre 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 de filtro e a dosagem quantitativa realizada em sangue com reticulócitos normais.

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 recém-nascido em decorrência da progressão da icterícia. O pediatra deve realizar a primeira consulta após a saída da maternidade, no máximo até o quinto dia de vida, para avaliação das condições de amamentação, além da icterícia e outras possíveis intercorrências.

Determinação da bilirrubina

A icterícia por hiperbilirrubinemia indireta apresenta progressão céfalo-caudal. Em recém-nascidos de termo saudáveis, a constatação de icterícia somente na face (zona 1) está associada a valores de BI que variam de 4 a 8 mg/dL e a presença de icterícia desde a cabeça até a cicatriz umbilical (zona 2) corresponde a valores de 5 até 12 mg/dL. Já pacientes de termo com icterícia até os joelhos e cotovelos (zona 3) podem apresentar BI superior a 15 mg/dL. Considera-se que a progressão caudal não é útil em identificar os pacientes com BI igual ou maior que 12 mg/dL.

Além disso, estudos mostram que não existe concordância entre a avaliação clínica da icterícia por médicos e/ou enfermeiros e os valores de BI sérica, pois a sua detecção depende principalmente da pigmentação da pele do recém-nascido, sendo subestimada em ambientes com muita luminosidade e prejudicada em locais com pouca luz. Dessa maneira, recomenda-se a dosagem rotineira da bilirrubina sérica ou transcutânea.

Para a determinação da bilirrubina sérica, após a coleta da amostra de sangue, o frasco ou capilar deve ser envolto em papel alumínio para evitar o contato com a luz e a degradação da bilirrubina.

A avaliação da bilirrubina transcutânea é realizada de preferência no esterno por meio de aparelhos de fabricação americana (BiliCheck® – Respironics) e japonesa (JM-103 – Minolta/Hill-Rom Air-Shields) que evidenciam coeficiente elevado de correlação (0,91 a 0,93) com a BT sérica até 13-15 mg/dL em recém-nascidos pré-termo tardios e de termo, independentemente da coloração da pele. Entretanto, valores iguais ou maiores que 13 mg/dL devem ser confirmados pela mensuração sérica de BT.

Como os níveis de BT refletem a bilirrubina indireta, atualmente a evolução e o tratamento da icterícia nas duas primeiras semanas de vida são realizados por meio da dosagem seriada da BT, sendo a fração direta determinada se houver suspeita de causa relacionada à colestase neonatal.

Conduta terapêutica

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

Os níveis séricos de BT para a indicação da fototerapia e de exsanguíneo transfusão em recém-nascidos de termo e em prematuros não são considerados de maneira uniforme pelos autores. Com base em evidências limitadas, leva-se em conta a avaliação periódica da BT, a idade gestacional e a idade pós-natal, além dos fatores agravantes da lesão bilirrubínica neuronal, para indicar a fototerapia e a exsanguíneo transfusão. De maneira simplificada, o quadro 4 mostra os valores para recém-nascidos com 35 ou mais semanas de gestação.

RN com > 35 semanas readmitidos após a alta hospitalar com BT 18-20 mg/dL devem receber imediatamente fototerapia de alta intensidade (irradiância de 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ na maior superfície corpórea possível), sendo a BT colhida em 4-6 horas. Nos pacientes com BT entre 20-25 mg/dL, colher em 3-4 horas, e nos pacientes com BT > 25 mg/dL, colher em 2-3 horas, enquanto o material da exsanguíneo transfusão está sendo preparado.

Quadro 1. Etiologia da hiperbilirrubinemia indireta neonatal.

SOBRECARGA DE BILIRRUBINA AO HEPATÓCITO

• **DOENÇAS HEMOLÍTICAS**

▪ **HEREDITÁRIAS**

- **IMUNES:** incompatibilidade de Rh (antígeno D), ABO, antígenos irregulares (c, e, E, Kell, entre outros)
- **ENZIMÁTICAS:** deficiência de G-6-PD, piruvato-quinase, hexoquinase
- **MEMBRANA ERITROCITÁRIA:** esferocitose, eliptocitose
- **HEMOGLOBINOPATIAS:** alfa-talasemia
- **ADQUIRIDAS:** infecções bacterianas (sepse, infecção urinária) ou virais

▪ **COLEÇÕES SANGUÍNEAS EXTRAVASCULARES**

- Hemorragia intracraniana, pulmonar, gastrointestinal
- Céfalohematoma, hematomas, equimoses

▪ **POLICITEMIA**

- Recém-nascido pequeno para a idade gestacional
- Recém-nascido de mãe diabética
- Transfusão feto-fetal ou materno-fetal
- Clampeamento após 60 segundos ou ordenha de cordão umbilical

▪ **CIRCULAÇÃO ÊNTERO-HEPÁTICA AUMENTADA DE BILIRRUBINA**

- 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

- Hipotireoidismo congênito
- Síndrome da icterícia pelo leite materno
- Síndrome de Gilbert
- Síndrome de Crigler Najjar tipo 1 e 2

Quadro 2. Exames laboratoriais para investigação da etiologia da hiperbilirrubinemia indireta neonatal.

- Bilirrubina total com as frações indireta e direta
- Hemoglobina, hematócrito, morfologia de hemácias, reticulócitos e esferócitos
- Tipagem sanguínea da mãe e recém-nascido – sistemas ABO e Rh (antígeno D)
- Coombs direto no sangue de cordão ou no recém-nascido
- 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, entre outros), se mãe multigesta/transfusão sanguínea anterior e recém-nascido com Coombs direto positivo
- Dosagem sanguínea quantitativa de glicose-6-fosfatodesidrogenase
- Dosagem sanguínea de hormônio tireoideano e TSH (exame do pezinho)

Quadro 3. Fatores de risco para o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia significativa em recém-nascidos > 35 semanas de idade gestacional.

- 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, entre outros)
- Idade gestacional de 35 e 36 semanas (independentemente do peso ao nascer)
- Aleitamento materno exclusivo com dificuldade ou perda de peso > 7% em relação ao peso de nascimento
- Irmão com icterícia neonatal tratado com fototerapia
- Descendência asiática
- Céfalohematoma ou equimoses
- Deficiência de glicose-6-fosfatodesidrogenase
- Bilirrubina total sérica ou transcutânea na zona de alto risco (> percentil 95) ou intermediária superior (percentis 75 a 95) antes da alta hospitalar

Quadro 4. Nível de BT (mg/dL) para indicação de fototerapia e exsanguíneo transfusão (EST) em RN > 35 semanas de idade gestacional ao nascer. Adaptado de AAP.

IDADE	BILIRRUBINA TOTAL (mg/dL)			
	FOTOTERAPIA		EXSANGUÍNEO TRANSFUSÃO	
	35 ^{0/7} -37 ^{6/7} semanas	> 38 ^{0/7} semanas	35 ^{0/7} -37 ^{6/7} semanas	> 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 2 mg/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 g/dL. A EST deve ser realizada imediatamente se houver sinais de encefalopatia bilirrubínica ou se a BT estiver 5 mg/dL acima dos níveis referidos.