

HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRETA

Liu Campello de Mello

Capítulo do livro **Assistência ao Recém-Nascido de Risco**, editado por Paulo R. Margotto, 2ª Edição, 2004

Icterícia é a coloração amarelada da pele, mucosas e escleróticas devido a uma elevação da concentração de bilirrubinas séricas. Apresenta etiologias diversas, sendo a manifestação clínica mais frequente do período neonatal.

ETIOPATOGENIA

A) AUMENTO DA PRODUÇÃO

- Isoimunização Rh, ABO e sub grupos;
- Esferocitose hereditária;
- Deficiência enzimática do eritrócito: G-6 PD; piruvato-quinase e outras;
- Hematomas;
- Policitemia;
- Drogas (Vitamina K 3)

B) AUMENTO DA CIRCULAÇÃO ÊNTERO-HEPÁTICA

- Jejum prolongado
- Sangue deglutido
- Obstrução intestinal
- Íleo paralítico (induzido por drogas)

C) DIMINUIÇÃO DA CONJUGAÇÃO

- Deficiência congênita da glucoronil-transferase;
- Hipotireoidismo congênito;
- Inibição enzimática;
- Drogas e hormônios (novobiocina e pregnanediol);
- Galactosemia (inicial);
- Síndrome de Lucey-Driscoll;
- Leite humano;
- Recém-nascido (RN) de diabética;
- Prematuridade;
- Síndrome de Down.

CLASSIFICAÇÃO E FISIOPATOLOGIA

A) ICTERÍCIA FISIOLÓGICA

1) CARACTERÍSTICAS

- Inicia-se após as 24 h de vida.
- RN a termo
 - .níveis séricos até 13 mg %
 - .pico entre 3º e 5º dia de vida
 - .duração de 1 semana.
- RN pré-termo
 - . níveis séricos até 15 mg%
 - . pico entre o 5º e 7º dia de vida
 - . duração até 2 semanas.

B) HEMOLÍTICA

1) CARACTERÍSTICAS

- Inicia-se antes de 24 horas de vida, com valores de bilirrubina que ultrapassam 13 mg% nos RN a termo e 15mg% nos RN pré-termo e com formas eritrocitárias jovens (reticulócitos) e anormais (eliptócitos e esferócitos).

2) TIPOS

a) Anemias hemolíticas adquiridas: por incompatibilidade materno-fetal (ABO, Rh, grupos raros) ou associadas a infecções.

1) incompatibilidade ABO

2) incompatibilidade Rh:

- Há risco menor de sensibilização materna se houver incompatibilidade ABO concomitante: passa de 16% para 2%.

C) OUTRAS CAUSAS

- Icterícia induzida pelo leite materno
- Policitemia
- Sangue no extravascular
- Defeito de conjugação de bilirrubina
- Patologias que retardam o trânsito intestinal.

QUADRO CLÍNICO

O RN deverá ser avaliado quanto à intensidade (expressa em cruzes) e a abrangência da icterícia (zona de Kramer).

A) HIDROPSIA FETAL

Causada pela hipoalbuminemia devido à redução da capacidade de síntese do fígado pela distorção do cordão de células hepáticas. A intensa hemólise resulta

em aumento das ilhotas de eritropoiese que causam alteração da arquitetura hepática.

B) KERNICTERUS (Encefalopatia bilirrubínica)

- Fase I: hipotonia, letargia e reflexo de sucção débil nos primeiros 2 a 3 dias;
- Fase II: espasticidade, opistótono e febre;
- Fase III: aparente melhora, instalando-se, geralmente, no fim da primeira semana, com diminuição da espasticidade;
- Fase IV: incide, geralmente, aos 2 a 3 meses de vida, com sinais sugestivos de paralisia cerebral.

DIAGNÓSTICO

- Dosagem de bilirrubinas (total e frações);
- Determinação de grupo sanguíneo e Rh maternos e do RN;
- Teste de Coombs direto do sangue do RN;
- Determinação do hematócrito;
- Contagem de reticulócitos (caso hematócrito normal ou baixo).

CONTROLE LABORATORIAL

- Nos casos de icterícia precoce e hemólise acentuada: dosagem de bilirrubinas e hematócrito de 6 em 6 horas.
- Nos casos de icterícia tardia, controlar de 12/12 horas ou de 24/24h conforme a gravidade do caso

TRATAMENTO

A) FOTOTERAPIA

1) MECANISMO DE AÇÃO:

- Utilização de energia luminosa na transformação da bilirrubina em produtos mais hidrossolúveis, através da **fotoisomerização** e **fotooxidação**
- **Fotoisomerização:** é a mais importante; causando a transformação de bilirrubina em lumirrubina: solúvel em água, rapidamente excretada pela bile e urina sem necessidade de conjugação
- A molécula de bilirrubina absorve energia luminosa emitida no comprimento de onda entre 425-475 μm . A eficácia da fototerapia dependerá da sua irradiância no comprimento de onda citado
- **Irradiância:** é a quantidade de energia luminosa liberada. A irradiância ideal ainda é discutível, mas a mínima considerada eficaz é de $4\mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$.

2) EFICÁCIA:

- **Dependerá de:**

a) **Irradiância** do aparelho: quantidade de energia luminosa emitida na faixa de comprimento de onda entre 425-475 (lâmpadas azuis são as que têm maior

irradiância nesse comprimento de onda).A bilirrubina absorve luz entre 400-500 nm (pico máximo: 460nm que corresponde à luz azul);

b) Nível sérico inicial de bilirrubina: quanto maior, mais rápida a queda. A eficácia é mínima com níveis < 5mg%;

c) Superfície corporal exposta à luz: redução significativa de bilirrubina iluminando-se todo o corpo;

d) Tipo de nutrição: livre demanda auxilia na queda dos níveis de bilirrubina.

- **COMO MELHORAR A EFICÁCIA:**

DAS FOTOTERAPIAS COMUNES:

- Envolver a fototerapia com pano branco: a irradiância aumenta em 20% (exige mais atenção aos cuidados com o RN);
- Iniciar fototerapia com níveis séricos de bilirrubina mais elevados;
- Posicionar foto comum à distância de 30-35 cm do RN;
- Manter limpos os acrílicos da incubadora e do aparelho de fototerapia.
- Verificar se todas as lâmpadas estão acesas;
- Trocar as lâmpadas quando a irradiância medida por irradiômetro for menor que $4 \mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$ (ideal) ou após 2000h de uso ou a cada 3 meses, caso não haja irradiômetro;
- Utilizar 7 ou 8 lâmpadas brancas. Se possível substituir as duas do centro por lâmpadas azuis;
- RN despido;
- Utilizar fototerapia dupla nos RN com hiperbilirrubinemia mais grave.

A mudança de posição do RN, embora seja prática comum, não auxilia na eficácia da fototerapia. A queda dos níveis de bilirrubina foi maior nos RN mantidos em posição supina do que nos RN que eram mudados de posição, num estudo israelense de 2002.

3)TIPOS DE APARELHO DE FOTOTERAPIA

- **-FOTOTERAPIA COMUN:**

- Aparelho com 6 a 7 lâmpadas fluorescentes brancas (day light) na maioria dos serviços, sendo que o ideal é 7 a 8 lâmpadas.
- Irradiância de $3-4 \mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$ (50% menor que similares importadas), emitindo doses subterapêuticas.

-**FOTOTERAPIA COM LÂMPADAS AZUIS:**

- Maior irradiância no comprimento de onda ideal: 425-475 nm.
- Irradiância = $22 \mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$ (7 lâmpadas "special blue").
- Irradiância 2 a 3 vezes maior que lâmpadas brancas.
- Similares nacionais emitem 25% menos irradiância que as importadas.
- RN deve ser monitorizado com monitores cardíacos e respiratórios, pois a avaliação da cianose é prejudicada.

-FOTOTERAPIA COM LÂMPADAS VERDES

- A maior eficácia das lâmpadas verdes deve-se ao seu maior comprimento de onda e, conseqüentemente, a maior penetração nos vasos sanguíneos da derme.

-FOTOTERAPIA DE FIBRA ÓPTICA (BILIBLANKET)

- -Consiste num colchão de 13 x 10 cm, no qual a luz trafega em um cabo de fibra óptica se espalhando através do mesmo.
- Irradiância em torno de 35-60 $\mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$.
- Mais eficaz em RN pequenos, pois o tamanho do colchão é um fator limitante para RN com peso maior que 2500g. Constitui-se de um foco de 20 cm de diâmetro com uma lâmpada de halogênio-tungstênio e filtro para ultravioleta e infravermelho.
- Irradiância de 25-35 $\mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$
- Mais eficaz em RN < 2500g.

-BILI-BERÇO

- Trata-se de um berço de acrílico com 5 lâmpadas fluorescentes brancas no fundo. O RN deita-se sobre um colchão de silicone e são colocados filmes refletores nas paredes internas do berço e da cúpula curva que o cobre.
- Irradiância é de 19 $\mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$.

CUIDADOS COM O RN

- RN totalmente despido;
- Usar protetor ocular;
- Aumentar a ingesta, se possível, oral;
- Temperatura deverá ser medida de 4/4h;
- Proteção da genitália é discutível.

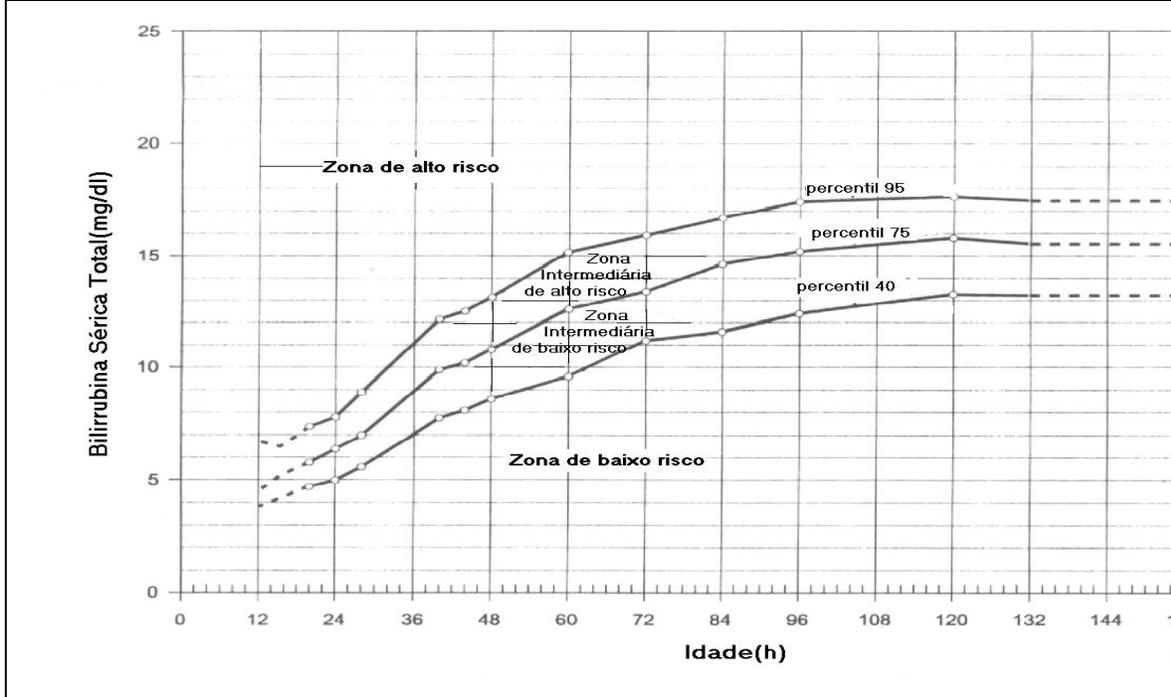
INDICAÇÃO

A indicação de fototerapia dependerá dos níveis séricos de bilirrubina, do tipo de icterícia (hemolítica ou não) e das características do RN (idade gestacional, peso de nascimento e fatores de risco para Kernicterus).

A grande discussão, atualmente, é quando colocar sob fototerapia ou optar pela exsanguíneotransfusão em RN de termo, saudáveis, sem doença hemolítica. Com relação aos demais RN, as indicações vêm sendo pouco alteradas, na literatura mundial.

INDICAÇÕES DE FOTOTERAPIA (RN a TERMO SAUDÁVEIS SEM DOENÇA HEMOLÍTICA)

HORAS DE VIDA	FOTOTERAPIA
24 – 48	15
>48	18



Obs: RN ictericos com peso de nascimento < 2500 g e < 24 h de vida não são considerados saudáveis. RN com níveis de bilirrubina direta que ultrapassem 15-20% do valor de bilirrubina não serão colocados sob fototerapia.

AVALIAÇÃO DE RISCO NA ALTA HOSPITALAR

Dados recentes mostram aumento da incidência de kernicterus nos RN com alta precoce. Um nomograma realizado em RN normais a termo, mostra a zona de alto risco (\geq percentil 93), a zona intermediária (zona intermediária alta bilirrubina entre o percentil de 75 e 95 e zona intermediária baixa: bilirrubina entre o percentil de 40 e 75) e a zona de baixo risco (bilirrubina abaixo de percentil 40). Na alta hospitalar o nomograma (Bilimapa) pode prever que RN está nas zonas de alto intermediário e baixo risco para hiperbilirrubinemia além de permitir a individualização do seguimento do RN.

INDICAÇÃO DE FOTOTERAPIA (peso ao nascer < 2500g)

Peso nasc (g)	HORAS DE VIDA			
	Primeiras 24-48 hs	48-72 hs	72-96 hs	>96 hs
< 1500	6	8	8	8
1501 – 2000	8	10	10	10
2001 – 2500	12	14	14	14

FOTOTERAPIA PROFILÁTICA

Sabemos que a fototerapia é eficaz na modificação das moléculas de bilirrubina que estão acumuladas no tecido subcutâneo, caracterizando a pele icterica e níveis de bilirrubina indireta > 5-6 mg%. Se não há icterícia não há sentido em se fazer fototerapia profilática.

FOTOTERAPIA PRECOCE

Indicada em RN com peso de nascimento < 1000g e níveis séricos de bilirrubina indireta de 5-6 mg%.

B) EXSANGUINEOTRANSFUSÃO

Os mecanismos responsáveis pela sua eficácia são

1. bilirrubina é removida da circulação e dos tecidos;
2. o sangue removido do paciente está revestido de anticorpos maternos que tem possibilidade de ser hemolisado. A remoção dessas células remove a “bilirrubina potencial”;
3. o sangue que retorna ao paciente é Rh negativo não será hemolisado e terá tempo de vida mais prolongado;
4. durante o procedimento algum anticorpo materno é removido;
5. outros subprodutos da hemólise, desconhecidos, podem também ser removidos;
6. melhora do hematócrito em pacientes anêmicos;
7. hemoglobina fetal substituída pela do adulto tem a vantagem de ter menor afinidade pelo oxigênio, aumentando a liberação da molécula ao nível dos tecidos

COMPLICAÇÕES

Alterações dos níveis de antioxidantes e alteração do volume sanguíneo cerebral.

INDICAÇÃO

A indicação de exsanguineotransfusão (ET) está sendo mundialmente reconsiderada para aqueles RN saudáveis (a termo, peso de nascimento > 2500 g, sem doença hemolítica): bilirrubina indireta ≥ 22 mg%. Com hemólise ou doente: 20 mg%

Esses RN têm chance muito pequena de desenvolver Kernicterus, pois a sua instalação dependerá do aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, o que geralmente não ocorre nesse grupo.

Antes da indicação de exsanguineotransfusão devemos levar em consideração:

- ⇒ idade gestacional do RN
- ⇒ peso de nascimento
- ⇒ **fatores de risco para aumento de permeabilidade da barreira hemato-encefálica** (hemorragia intracraniana, anóxia, hipoalbuminemia, infecção, hipercapnia)
- ⇒ tempo de fototerapia

Alguns serviços consideram, além dos níveis de bilirrubina as seguintes condições: (não considerados em nosso serviço)

- ⇒ dosagem de bilirrubina livre
- ⇒ métodos eletrofisiológicos: potencial evocado auditivo do tronco cerebral (BAER)
- ⇒ ressonância magnética: rotura da barreira hematoencefálica

FOTOTERAPIA INTENSIVA

Existem casos em que o RN tem níveis de bilirrubinas indicativos de ET e optamos por colocá-lo sob fototerapia intensiva (dupla ou tripla) na tentativa de evitar a ET. A fototerapia intensiva associada à alimentação em livre demanda foi realizada em alguns centros enquanto se aguardava o sangue para a realização da ET na tentativa de diminuir os riscos de neurotoxicidade. Em 2 e 6 horas foram verificados novamente os níveis de bilirrubinas que muitas vezes estavam abaixo dos níveis indicativos de ET, que era suspensa. Porém, se a fototerapia intensiva não era eficaz em diminuir os níveis de bilirrubinas, a ET era realizada. Portanto, **se optarmos por fazer fototerapia intensiva em RN com níveis indicativos de ET, devemos ter resultados de bilirrubinas nas próximas 6 horas e, optar pela ET, caso os níveis ainda sejam indicativos.**

EXSANGUÍNEOTRANSFUSÃO MUITO PRECOCE

Realizada até 12 h de vida nas seguintes condições:

- a) hemoglobina < 12,5%
- b) Htc < 40%
- c) Coombs direto +
- d) Bilirubina total > 5 mg% no sangue de cordão
- e) Elevação dos níveis de bilirrubina indireta de 0,5 mg%/h, na doença hemolítica por fator Rh

Realizada desde o nascimento até 24 horas de vida de acordo com os níveis de bilirrubina indireta

PRECOCE

AUMENTO DA BILIRRUBINA INDIRETA 0,5 mg% / h ou:

HORAS DE VIDA	BILIRRUBINA INDIRETA
<12	>10
<18	>12
<24	>14

TARDIA

RN	SEM COMPLICAÇÃO	COM COMPLICAÇÃO
< 1000	10	10
1000-1249	13	10
1250-1499	15	13
1500-1999	17	15
2000-2499	18	17
>2500	22	20

De uma forma geral, para os RN pré-termos, a ET deve ser realizada quando a bilirrubina sérica atingir a metade da idade gestacional. (Não realizar ET com nível abaixo de 10 mg%).

EM CASO DE DOENÇA Rh CONSIDERAR NÍVEIS COM COMPLICAÇÃO

OBS: 1) os RN serão considerados com complicação se os fatores anteriormente mencionados estiverem causando a instabilidade do paciente. Paciente já estável será considerado sem complicação;

2) os RN deverão já estar sob fototerapia intensiva. Devem ser dosados os níveis de bilirrubina, após 6 horas de fototerapia intensiva e, caso os níveis tenham caído 3 mg%, a exsanguineotransfusão não será indicada;

3) os valores se referem à bilirrubina indireta. Considerar bilirrubina total quando os níveis de bilirrubina direta forem pelo menos metade do valor da total.

C) GLOBULINA hiperimmune: (SANDOGLOBULINA)

-O seu uso sugere um possível efeito benéfico testado em um pequeno grupo. É necessária a validação da eficácia do tratamento em estudos randomizados.

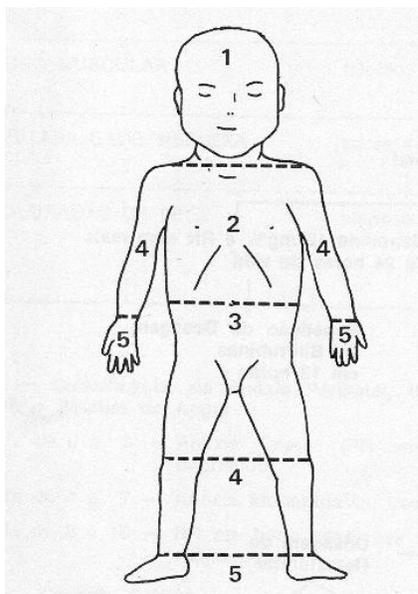
A gamaglobulina reduz a taxa de hemólise pelo bloqueio de receptores Fc dos macrófagos do sistema retículo-endotelial neonatal, sítio de destruição dos eritrócitos. Com isso, também há redução do número de ET.

INDICAÇÃO:

O uso da globulina hiperimmune está indicado em casos de icterícia precoce incompatibilidade ABO/Rh com Coombs Direto +

Observou-se que quanto mais tardio o uso da globulina mais tempo de fototerapia foi necessário.

DOSE: 1 g / Kg EV por 4-5 horas .



Zona cutânea	RN termo		RN Baixo peso	
	Bilirrubina (mg/100ml)		Bilirrubina (mg/100ml)	
	Limites	Média	Limites	Média
1	4,3 - 7,8	5,9 ($\pm 0,3$)	4,1 - 7,5	-
2	5,4 - 12,2	8,9 ($\pm 1,7$)	5,6 - 12,1	9,4 ($\pm 1,9$)
3	8,1 - 16,5	11,8 ($\pm 1,8$)	7,1 - 14,8	11,4 ($\pm 2,3$)
4	11,1 - 18,3	15,0 ($\pm 1,7$)	9,3 - 18,4	13,3 ($\pm 2,1$)
5	15	-	10,5	-

Zonas dérmicas de progressão craniocaudal da icterícia.

- 1- Cabeça e pescoço
- 2- Tronco até umbigo
- 3- Hipogástrico e coxas
- 4- Mãos e pés incluindo palmas e plantas

Adaptado de: Kramer, L.: Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn, Am. J. Dis. Child. , 118:454-458,1969

Bibliografia

1. Maisels MJ. Jaundice. IN: Avery GH, Fletcher MA, Macdonald MG. Neonatology. Pathophysiology and Management of the Newborn. Fourth edition. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, pg 630, 1994
2. De Carvalho M et al. Fototerapia simples x dupla no tratamento da hiperbilirrubinemia em recém-nascidos de risco. J Pediatr (Rio J) 72: 151, 1996.
3. De Carvalho M, Lopes JM. Indicações de fototerapia em recém-nascidos a termo com icterícia não hemolítica: uma análise crítica. J Pediatr (RIO J) 71: 189,1995
4. Ramos J A. Hiperbilirrubinemia neonatal, ainda um desafio. IN: Margotto
5. PR. Boletim Informativo Pediátrico (BIP)-Brasilia, N° 31, 1983
6. Hiperbilirrubinemia indireta. IN: Margotto PR. Boletim Informativo Pediátrico (BIP)- Brasília N° 31, 1983
7. Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice, and hospital readmission. Pediatrics 101: 995, 1998.
8. Facchini FP. Icterícia neonatal. IN: Marba STM, Mezzacarpa FF. Manual de Neonatologia. UNICAMP. Ed. Revinter, Rio de Janeiro, pg 59, 1998
9. Joaquim, MCM, Filho Corrêa L, Jácomo, AJD, Diniz, EMA, Kopelman BI, Lope, JM, Oliveira, ND, Nader, PJH, Margotto, PR. Icterícia, pg 61, 1994.
10. Pope A. Jaundice in Healthy, term Neonates: Do We need New Action Levels or New Approaches? Paediatrics 93: 827, 1992

11. Hansen TWR. Acute management of extreme neonatal jaundice- the potencial benefits of intensified phototherapy and interruption of enterohepatic bilirubin circulation. *Acta Paediatr* 86:843, 1997
12. Ergaz Z, Arad I. Intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune hemolytic jaundice. *J. Perinat. Med* 21: 183, 1993
13. Ergaz Z, Gross D, Bar-Oz B, Peleg O, Arad I. Carboxihemoglobin Levels in neonatal immune hemolytic jaundice treated with Intravenous Gamaglobulin. *Vox Sang* 69:95-99, 1995.
14. Bifano EM, Ehrenkranz RA. Hematologia Perinatal. *Clin Perinatol* 3:559, 1995.
15. Aouthmany MM. Phototherapy Increases Hemoglobin Degradation and Bilirubin Production in Preterm Infants. *J Perinat Med* 19(4) 271, 1999
16. Carvalho M, Lopes JMA. Phototherapy units in Brazil: are they effective? *J Perinat Med* 23:315, 1995
17. De Carvalho M, De Carvalho D, Trzmielina S, Lopes JMA, Jansen TWR. Intensified phototherapy using daylight fluorescent lamps. *Acta Paediatr* 88:1, 1999.
18. Carvalho M e Bhutani VK. Controvérsias em icterícia neonatal. IN. Margotto PR. Boletim Informativo Pediátrico (BIP)-Brasília, N° 62, pg 173, 1999.
19. Carvalho M. Recentes Avanços em Fototerapia I Simpósio Internacional de Neonatologia, RJ, 26 a 28 de agosto de 1999.
20. Carvalho M. Icterícia Neonatal. *ARS CURANDIR*, pg 30, julho 1998.
21. Carvalho M. Fototerapia Integral de Alta Intensidade para o Tratamento da Icterícia do Recém Nascido. I Simpósio Internacional de Neonatologia, RJ, 26 a 28 de agosto de 1999.
22. Johnson L, Bhutani VK. Guidelines for management of the jaundice term and near-term. *Clin Perinatol* 25:555,1998
23. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischarge hour specific serum bilirubin for subsequent significant hiperbilirrubinemia in health term and near-term. *Pediatrics* 103: 6,1999
24. Bhutani VK. Novas perspectivas no manejo da icterícia do RN a termo. I Simpósio Internacional de Neonatologia, RJ, 26 a 28 de agosto de 1999
25. Polin R. Controvérsias no manejo da hiperbilirrubinemia. V Congresso Latino Americano de Perinatologia, Rio de Janeiro, 30 de novembro a 2 dezembro de 2000.
26. Carvalho M. Recentes avanços no tratamento da icterícia neonatal. *Clinica de Perinatologia* 1:407, 2001
27. Shinwell E, Sciaky Y. Effect of position changing on bilirubin levels during phototherapy *J Perinatol* 22:226, 2002
28. Porter M, Maj B. Hyperbilirubinemia in the term newborn. *65:25,2002*
29. Maisels MJ. Encefalopatia hiperbilirrubínica; um problema ainda presente. *Clínica de Perinatologia* 2:355, 2002.
30. Hansen TWR. Mechanisms of bilirubin toxicity: clinical implications. *Clin Perinatol*29:765, 2002
28. Seidman DS, Moise J, et al. A prospective randomized controlled study of phototherapy using blue and blue-green light-emitting devices, and conventional halogen-quartz phototherapy). *J Perinatol* 23:123, 2003