ICTERICIA NEONATAL POR BILIRRUBINA INDIRETA

* **Conceito:**

Constitui-se em um dos problemas mais frequentes no período neonatal e corresponde à expressão clínica da hiperbilirrubinemia.

Hiperbilirrubinemia é definida como a concentração sérica de bilirrubina indireta (BI) maior que 1,5mg/dL ou de bilirrubina direta (BD) maior que 1,5mg/dL, desde que esta represente mais que 10% do valor de bilirrubina total (BT).

* **Classificação da hiperbilirrubinemia:**

**Significante:** BT sérica >15–17mg/dL (1 a 8% dos nascidos vivos);

**Grave:** BT >25mg/dL (1 caso em 500 a 5.000 nascidos vivos).

**Severa-Extrema:** BT >30mg/dL (1 caso em 15.000 nascidos vivos).

A hiperbilirrubinemia significante, presente na primeira semana de vida, é um problema comum em RN a termo e pré-termo tardio.

A Presença de icterícia PRECOCE-antes de 24 horas de vida e valores de BT >12mg/dL, independentemente da idade pós-natal, alerta para a investigação da causa.

* **A investigação da etiologia:**

Independentemente das idades gestacional e pós-natal, inclui análise do quadro clínico e dos exames laboratoriais.

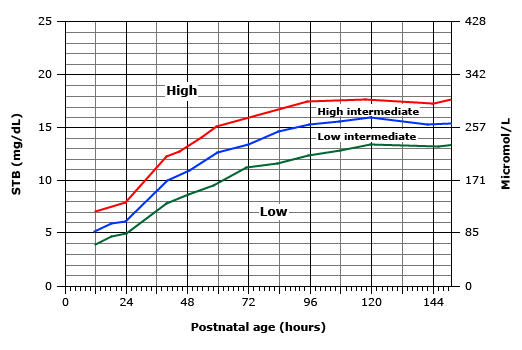
#### **A Icterícia fisiológica (IF):**

#### É causada por alterações neonatais normais no metabolismo da bilirrubina, por deficiência de maturação da enzima *uridina difosfato glicuroniltransferase* (UGT), responsável pela sua conjugação, o que resulta em diminuição de sua depuração. Soma-se a isto o aumento da produção e da circulação entero-hepática da bilirrubina. A IF tem seu pico entre 48-120 horas de vida e se resolve em até 2 semanas, variando com a etnia e idade gestacional (IG). Se persistir por período maior que este, deve ser investigada.

#### HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRETA EM PREMATUROS >= 35 semanas

#### A Hiperbilirrubinemia neonatal em lactentes de idade gestacional (IG) ≥ 35 semanas é definida como BT > percentil 95 sobre a nomograma de Bhutani.

É UMA DAS CAUSAS MAIS FREQUENTES DE INTERNAÇÃO APÓS A ALTA.



Valores de BT= 20 mg//dL já estão associados a acometimento de sistema nervoso central e devem ser investigados e tratados.

Hiperbilirrubinemia neonatal severa é definida como BT > 30 mg/dL . É associada com um risco aumentado de encefalopatia bilirrubínica e disfunção neurológica induzida por bilirrubina (BIND), a qual ocorre quando a bilirrubina atravessa a barreira hemato-encefálica, acumula-se no tecido cerebral e provoca neurotoxicidade.

O termo *Kernicterus* é usado para descrever a sequela crônica e permanente de BIND, e pode ocorrer em qualquer idade.

**Fatores De Risco Para Hiperbilirrubinemia Neonatal:**

Os principais fatores de risco para Hiperbilirrubinemia neonatal severa são:

### **Maiores:**

Icterícia nas primeiras 24 horas de vida;

Incompatibilidade de grupo sanguíneo com teste de antiglobulina direta positivo;

Outras doenças hemolíticas (por exemplo, deficiência de G6PD);

Idade gestacional de 35 a 36 semanas;

Irmão que necessitou fototerapia;

Cefalohematoma ou contusão significativa;

Aleitamento materno exclusivo, principalmente se houver dificuldades na amamentação e houver perda de peso excessiva;

Descendência asiática;

### **Menores:**

BT de alta em faixa intermediária, percentil entre 75 e 95 para idade;

Icterícia observada antes da alta;

Bebê macrossômico, filho de mãe diabética;

Policitemia;

Sexo masculino;

Idade materna superior a 25 anos.

## **Causas De Hiperbilirrubinemia Indireta:**

### AUMENTO DE PRODUÇÃO: **processos de doença hemolítica**

- Incompatibilidade ABO ou Rh;

- Defeitos hereditários da membrana de glóbulos vermelhos (por exemplo, esferocitose hereditária e eliptocitose);

- Defeitos enzimáticos do eritrócito (por exemplo, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase [G6PD], deficiência de piruvato quinase e porfiria eritropoiética congênita).

- Sepse;

- Macrossomia;

- Cefalohematoma;

- Policitemia

### ALTERAÇÃO DE METABOLISMO DA BILIRRUBINA:

Hipóxia ou acidose;

Hipoglicemia;

Drogas;

Hipotiroidismo;

SÍNDROME DE CRIGLER-NAJJAR — EXISTEM DUAS VARIANTES:

**Tipo I** é a forma mais grave de desordens hereditárias UGT1A1. A atividade da UGT é praticamente ausente e a hiperbilirrubinemia severa se desenvolve nos primeiros dois a três dias após o nascimento. Fototerapia ao longo da vida é necessária para evitar a BIND, a menos que o transplante de fígado seja realizado. O modo de herança é autossômica recessiva.

**Tipo II** – é menos grave , mantém certa função da UGT. Embora algumas crianças afetadas desenvolvam icterícia grave, a hiperbilirrubinemia frequentemente responde ao tratamento com fenobarbital. Geralmente é herdada de maneira autossômica recessiva, embora a transmissão autossômica dominante ocorre em alguns casos.

SÍNDROME DE GILBERT: é o distúrbio hereditário mais comum de glicuronidação da bilirrubina. Resulta de uma mutação na região promotora do gene UGT1A1. A mutação provoca uma diminuição da produção da UGT, levando a aumento de BI. Icterícia do leite materno durante a segunda semana após o nascimento pode ser devido a manifestação neonatal simultânea da síndrome de Gilbert.

### AUMENTO DA CIRCULAÇÃO ENTERO-HEPÁTICA:

- Deficiência na motilidade intestinal causada por uma obstrução anatômica ou funcional ( p.ex.: estenose hipertrófica de piloro);

- Icterícia do leite materno: definida como a persistência de “icterícia fisiológica” além da primeira semana de idade. Apresenta-se normalmente após os primeiros 3 a 5 dias de vida, um pico dentro de 2 semanas e progressivamente volta a níveis normais durante 3 a 12 semanas. Icterícia do leite materno deve ser distinguida da falha na amamentação com icterícia que ocorre dentro da 1ª semana de vida, resultando em perda excessiva de peso e/ou desidratação;

- Alteração da microbiota por antibióticos.

* **Quando investigar a icterícia?**

- Aumento precoce e/ou muito rápido de BT ( >0,2 mg/dL/hora) devem ser internados para fototerapia e investigação;

- Manutenção de icterícia após 2 semanas de vida;

- BT maior ou igual ao percentil 95;

- Suspeita de doença hemolítica

* **Sugere-se como investigação inicial:**

- Bilirrubina total e frações (BTF): é de fundamental importância diferenciar se a hiperbilirrubinemia se dá às custas de direta/conjugada (BD) ou indireta/não-conjugada (BI);

- Tipagem sanguínea e teste de Coombs direto para avaliar doença hemolítica;

- Hemograma e esfregaço – hemoglobina baixa pode ser indicativa de hemólise, que pode ser confirmado pela presença de células fragmentadas no esfregaço de sangue;

- Reticulócitos – um aumento de reticulócitos durante as primeiras 72 horas de vida é consistente com a destruição de células vermelhas do sangue (por exemplo, hemólise);

- Dosagem de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD);

- Se não realizado na triagem neonatal: TSH e T4L.

## **Tratamento da Icterícia:**

Para casos não graves, a fototerapia é o tratamento de escolha, sendo segura e eficaz. Para lactentes que foram readmitidos, pode-se suspender a fototerapia quando a BT atingiu 12 a 14 mg/dL. Deve ser coletado controle em 24-48 horas devido à possibilidade de efeito rebote, podendo ser realizado em seguimento ambulatorial.

SE Grave: BT >25mg/dL ou Severa: BT >30mg/Dl;

AVALIAR Exsanguíneotransfusão (160ml/Kg - sangue total) de acordo com os níveis de Bilirrubina total e organograma de risco \*Nos casos hemolíticos;

Iniciar fototerapia intensiva imediatamente e considerar o uso de Imunoglobumina (Gamaglobulina imune);

Encaminhar para acompanhamento e reavaliação ambulatorial os pacientes com hiperbilirrubinemia indireta sem nível para fototerapia, sem elevação de bilirrubina direta, bom estado geral e boa evolução ponderal, em 48h.

Lembrar de repetir o teste da orelinha (BERA) após a alta hospitalar.

* **Colestase Neonatal (Hiperbilirrubinemia Direta):**

Definida como BD> 1mg/dL se BT < 5mg/dl e/ou BD > 20% da BT se BT>5 mg/dL. Clinicamente, a suspeita deve ser feita quando houver colúria e/ou acolia/hipocolia fecal (sempre deve ser avaliada pelo médico, que deve partir as fezes para observar seu interior).

A avaliação de um bebê com hiperbilirrubinemia conjugada é complexa, porque muitos distúrbios podem apresentar colestase neonatal e a distinção entre eles é difícil, devido à falta de testes diagnósticos específicos. No entanto, relativamente poucos diagnósticos representam a maioria dos casos.

|  |  |
| --- | --- |
| Causas mais comuns de colestase | Porcentagem dos diagnósticos |
| Atresia de vias biliares (AVB) | 25% |
| Hepatite neonatal idiopática | 25% |
| Hepatite infecciosa | 11% |
| Associada a nutrição parenteral | 6% |
| Doenças metabólicas | 4% |
| Deficiencia de alfa 1 -antitripsina | 4% |
| Sd. de Alagille | 1% |
| Colestase progressiva familiar intrahepática (PIFC) | 1% |

#### **Tipos De Colestase Neonatal:** os casos de colestase neonatal são divididos em 2 grupos:

### **Extra-hepáticas (anormalidades da árvore biliar):**

- Atresia de vias biliares (AVB);

- Hipoplasia de vias biliares;

- Cisto de colédoco;

- Estenose ductal;

- Doença de Caroli;

- Colangite esclerosante;

- Colelitíase;

### **Intra-hepáticas:**

- Infecciosas (TORCHS, hepatites virais e outros vírus , tuberculose, infecções bacterianas);

- Doenças metabólicas hereditárias/Erros inatos do metabolismo (Gaucher, Niemann-pick, hemocromatose, Colestase familiar intra hepática, hipotiroidismo, deficiência de alfa1-antitripsina, Wilson, fibrose cística, glicogenose tipo IV, galactosemia, tirosinemia, Sd. de Alagille, entre outras).

- Tóxicas ( Nutrição parenteral, drogas, sepse).

- Outras (Insuficiência cardíaca congestiva, lúpus neonatal, histiocitose X, tumores)

Portanto, as causas são inúmeras e o diagnóstico é, muitas vezes, desafiador. A investigação deve ser realizada no menor tempo possível, pois a idade de intervenção muda drasticamente o prognóstico em grande parte das etiologias. É importante nunca deixar bebês colestáticos sem um seguimento próximo, e se possível tratá-los em centros de referência.

## **Investigação Inicial:**

Como investigação inicial, deve-se afastar causas infecciosas, avaliar função hepática e caracterizar a colestase:

- Hemograma, hemocultura (se for o caso), VHS/PCR;

- Aminotransferases (AST/ALT/FA/GGT);

- Bilirrubinas total e frações;

- Tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial;

- Eletroforese de proteínas;

- Colesterol total e frações e triglicerídeos;

- Urina 1 e urocultura;

- Sorologias ZTORCHS mãe e bebê se possível;

- Avaliar teste do pezinho;

**Numa segunda avaliação:**

- Alfa 1-antitripsina sérica;

- Ferro e ferritina;

- Testes de função metabólica: glicemia de jejum, gasometria venosa, eletrólitos, lactato, piruvato e amônia séricos;

- Triagem urinária para erros inatos do metabolismo;

- Dosagens enzimáticas específicas.

**Os erros inatos do metabolismo apresentam em geral acidose metabólica, alcalose respiratória, hiperamoniemia, hipoglicemia, cetose, aumento de lactato e piruvato.**

## **Exames Complementares**

### RADIOLOGIA: alguns achados característicos:

- Vértebra em asa de borboleta: Sd. de Alagille;

- Dextrocardia e *situs inversus :* AVB;

- Calcificações cranianas : Toxo e CMV.

### ULTRASSOM DE ABDOME: requer jejum de 6 horas e avalia alterações anatômicas.

### CINTILOGRAFIA DE VIAS BILIARES (DISIDA -Tc99m): sua presença no intestino fala contra AVB, porém é um exame de moderada confiança, com sensibilidade de 99% e especificidade de 70%.

### COLANGIORESSONÂNCIA: sensibilidade para obstrução de 100%.

### BIÓPSIA HEPÁTICA: melhor exame para diagnóstico de AVB. Deve-se realizar biópsia em praticamente todos os bebês com suspeita de AVB para identificar histologia consistente com obstruções que justificam a exploração cirúrgica e diferenciar de outras causas de colestase intra-hepática.

* **TRATAMENTO:**

INTERNAR PARA INVESTIGACAO, ACOMPANHAMENTO E TRATAMENTO.

Devido à complexidade do assunto, sempre que possível a colestase neonatal deve ser acompanhada por um hepatologista pediátrico.

HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL NO PS:

**ÀS CUSTAS DE:**

Bb Indireta: (Aleitamento, leite materno, policitemia, sangue extra-vascular, incompatibilidade, deficiência de G6PD)

Bb Direta (BD > 2 se BTF até 5 ou BD > 20% do total se BTF > 5)

**SOLICITAR:**

- Hemograma, reticulócitos, teste de Coombs, bilirrubina total e frações, transaminases, fosfatase alcalina, Gama GT, albumina.

- Checar Grupo Sanguíneo e fator RH da mãe e do RN.

- Checar sorologias para ZTORCH’s do pré-natal,

- USG de abdome

Importante avaliar na história clínica: idade do RN em horas e dias, tempo de aparecimento da icterícia, tipo de alimentação, déficit ponderal e hidratação, diurese e dejeções (colúria, acolia)

Investigar os casos onde há elevação da bilirrubina direta

Investigar os casos onde há elevação da bilirrubina direta. Atenção especial para a Atresia de Vias Biliares, Infecções Congênitas ,Erros Inatos do Metabolismo (Galactosemia), Deficiência de alfa-1 antitripsina e Cisto de Colédoco.

Consulta com Gastropediatra - \*Avaliar necessidade

* **Tratamento:**

**INICIAR:**

Fototerapia única ou dupla

SE Significante: BT sérica >15–17mg/dL

SE Grave: BT >25mg/dL ou Severa: BT >30mg/dL

**AVALIAR**:

- Exsanguíneotransfusão (160ml/Kg - sangue total) de acordo com os níveis de Bilirrubina total e organograma de risco \*Nos casos hemolíticos

- iniciar fototerapia intensiva imediatamente e considerar o uso de Imunoglobumina (Gamaglobulina imune )

Encaminhar para acompanhamento e reavaliação ambulatorial os pacientes com hiperbilirrubinemia indireta sem nível para fototerapia, sem elevação de bilirrubina direta, bom estado geral e boa evolução ponderal, em 48h.

* + **Referências Bibliograficas:**

DE TOMMASO, A.M.A; PORTA, G; Manual de hepatologia pediátrica.1a ed, São Paulo, Atheneu 2009.

Downloads/guia-atencao-ao-recem-nascido-vol-2-[444-090312-SES-MT]%20(1).pdf:

“Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde: intervenções comuns, icterícias e infecções. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2011. v. 2. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).”

[Leandro Buck](http://www.portalped.com.br/blog/author/leandrobuck/) ,Icterícia neonatal – Abordagem no seguimento ambulatorial de bebês ictéricos,Revisão com causas, fatores de risco, tipos e tratamentos para a icterícia neonatal:

<http://www.portalped.com.br/blog/author/leandrobuck/>

Responsável pela rotina: Dra. Maria Aparecida Moreira Machado