

BMJ Best Practice

Icterícia neonatal

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	6
Classificação	8
Prevenção	9
Prevenção primária	9
Rastreamento	9
Prevenção secundária	9
Diagnóstico	10
Caso clínico	10
Abordagem passo a passo do diagnóstico	10
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	14
Diagnóstico diferencial	16
Tratamento	17
Abordagem passo a passo do tratamento	17
Visão geral do tratamento	19
Opções de tratamento	21
Novidades	32
Acompanhamento	33
Recomendações	33
Complicações	33
Prognóstico	35
Diretrizes	36
Diretrizes de diagnóstico	36
Diretrizes de tratamento	36
Recursos online	39
Referências	40
Imagens	46
Aviso legal	49

Resumo

- ◇ Geralmente observada clinicamente quando a bilirrubina sérica é >85.5 micromoles/L (5 mg/dL). Ocorre em 50% a 70% dos neonatos nascidos a termo. A maioria dos casos é fisiológica.
- ◇ A icterícia nas primeiras 24 horas de vida é considerada patológica.
- ◇ O tratamento de hiperbilirrubinemia grave inclui fototerapia e/ou exsanguineotransfusão.
- ◇ A principal complicação da hiperbilirrubinemia não conjugada é o kernicterus.

Definição

A icterícia neonatal é a descoloração amarelada da pele e da esclera de um neonato, que é causada por níveis elevados de bilirrubina no sangue. Neonato refere-se a um bebê nos primeiros 28 dias de vida.

Este tópico aborda o reconhecimento e o manejo da icterícia neonatal precoce, que é mais comumente causada por hiperbilirrubinemia não conjugada. Embora a icterícia prolongada com hiperbilirrubinemia conjugada possa se manifestar durante esse período, o manejo adequado depende da causa patológica, e uma abordagem detalhada está além do escopo deste material.

Epidemiologia

A icterícia é a afecção mais comum nos neonatos que requer atendimento médico. Cerca de 50% a 70% dos neonatos nascidos a termo e 80% dos bebês prematuros desenvolvem icterícia na primeira semana de vida.[2] A icterícia geralmente aparece de 2 a 4 dias após o nascimento e remite 1 ou 2 semanas depois, sem a necessidade de tratamento.

A incidência de hiperbilirrubinemia varia. Um estudo no Reino Unido e na Irlanda mostrou uma incidência de hiperbilirrubinemia grave (bilirrubina sérica máxima não conjugada ≥ 510 micromoles/L [29.8 mg/dL]) de 7.1 casos a cada 100,000 nascimentos.[3] Um estudo na Dinamarca mostrou uma incidência de hiperbilirrubinemia extrema (492 micromoles/L [28.8 mg/dL]) de 25 casos a cada 100,000 nascimentos.[4] Nos EUA, a hiperbilirrubinemia grave (bilirrubina sérica total > percentil 95) ocorre em 8% a 9% dos neonatos durante a primeira semana; aproximadamente 4% após 72 horas de vida.[5] Em estudos nos EUA, uma população predominantemente branca e alimentada por aleitamento materno em Michigan mostrou um percentil 95 de níveis de bilirrubina sérica total em 96 horas de vida de 224.1 micromoles/L (13.1 mg/dL);[6] na Pensilvânia[1] e no norte da Califórnia,[7] o percentil 95 foi de 299.3 (17.5 mg/dL). Em uma população mista de neonatos dos EUA, de Hong Kong, do Japão e de Israel, o percentil 95 foi de 265.1 micromoles/L (15.5 mg/dL).[8] O risco de hiperbilirrubinemia neonatal é maior no sexo masculino e aumenta progressivamente com a diminuição da idade gestacional.

Etiologia

A icterícia fisiológica pode resultar de:

- Aumento da carga de bilirrubina devido ao aumento do volume de eritrócitos, à diminuição da meia-vida eritrocitária ou ao aumento da circulação entero-hepática
- Diminuição da captação pelo fígado por causa da diminuição de ligandinas ou ligação de ligandinas a outros ânions
- Diminuição da conjugação no fígado decorrente da atividade reduzida da uridina difosfato glucuronosiltransferase (UDPGT). Observou-se que os polimorfismos do gene UGT1A1 do promotor Gly71Arg e TATA, que diminuem a atividade enzimática da UDPGT, são fatores de risco significativos associados à hiperbilirrubinemia neonatal[9]
- Redução da excreção na bile.

A icterícia patológica com hiperbilirrubinemia não conjugada pode resultar de:

- Anemias hemolíticas: resultam em aumento da destruição dos eritrócitos, com decorrente aumento de heme, que é convertido em bilirrubina não conjugada em excesso; o fígado imaturo não é capaz

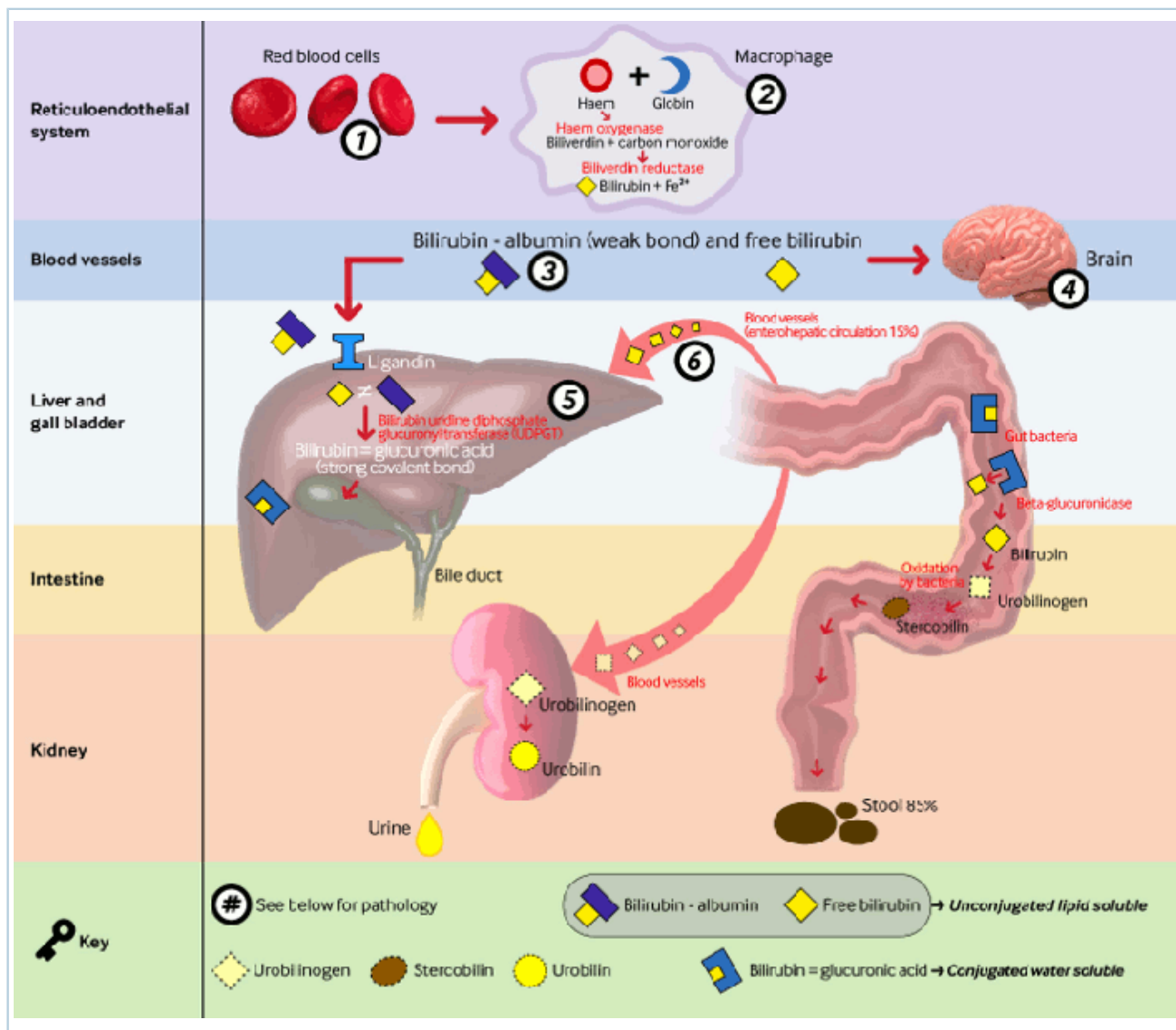
- de lidar com o excesso de carga. Elas podem ser decorrentes da incompatibilidade de grupos sanguíneos (fator Rhesus, sistema ABO), defeitos da enzima eritrocitária (deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase; deficiência de piruvato quinase), defeitos da membrana eritrocitária (por exemplo, esferocitose hereditária, picnositose infantil), talassemia, anemia induzida por medicamento (por vitamina K, sulfonamidas, nitrofurantoína, antimaláricos, penicilina) ou sepse
- Extravasamento de sangue: o sequestro do sangue nas cavidades resulta em aumento da carga de bilirrubina. Os exemplos incluem céfalo-hematoma; hemorragia intracraniana, pulmonar ou gastrointestinal; hemangiomas grandes; equimoses em excesso; ou petéquias
 - Policitemia: um número maior de eritrócitos causa o aumento da produção de bilirrubina
 - Aumento da circulação entero-hepática: o trânsito gastrointestinal retardado aumenta os níveis de bilirrubina. Os exemplos incluem atresia/estenose intestinal, estenose pilórica, doença de Hirschsprung, íleo meconial/síndrome de aspiração de mecônio
 - Conjugação defeituosa: as deficiências congênitas da enzima UDPGT incluem a síndrome de Crigler-Najjar; a inibição da enzima UDPGT pode resultar de medicamentos (por exemplo, novobiocina) ou da síndrome de Lucey-Driscoll
 - Condições metabólicas (galactosemia, hipotireoidismo, tirosinemia, hipermetioninemia, diabetes materno)
 - Amamentação (incluindo incapacidade de estabelecer lactação)
 - Diminuição da ligação da bilirrubina à albumina: maior disponibilidade de bilirrubina livre (não conjugada) para atravessar a barreira hematoencefálica. Isso pode ser causado por medicamentos (sulfonamidas, penicilina, gentamicina), acidose, asfixia, hipotermia, aumento da osmolalidade ou hipoglicemia.

A icterícia patológica com hiperbilirrubinemia conjugada (bilirrubina direta >34.2 micromoles/L (2.0 mg/dL)) pode resultar de:

- Doença hepatocelular:
 - Defeitos metabólicos ou genéticos. Os exemplos incluem deficiência de alfa 1-antitripsina, fibrose cística, síndrome de Zellweger, síndrome de Dubin-Johnson (ausência de proteína 2 associada à resistência a múltiplos medicamentos da membrana canalicular dos hepatócitos), síndrome de Rotor (os polipeptídeos transportadores de ânion orgânico [OATP]1B1 e OATP1B3 estão ausentes na membrana sinusoidal dos hepatócitos) e galactosemia
 - Infecções. Os exemplos incluem rubéola, citomegalovírus, herpes, sífilis, hepatite A e B, toxoplasmose e infecção do trato urinário por *Escherichia coli*
 - nutrição parenteral total[10]
 - Hemocromatose neonatal
 - Hepatite neonatal idiopática
 - Choque.
- Doença biliar intra-hepática devido à síndrome de Alagille (displasia artério-hepática) ou síndrome da bile espessa
- Doença biliar extra-hepática devido à atresia das vias biliares, cisto de colédoco, estenose do ducto biliar, colelitíase.

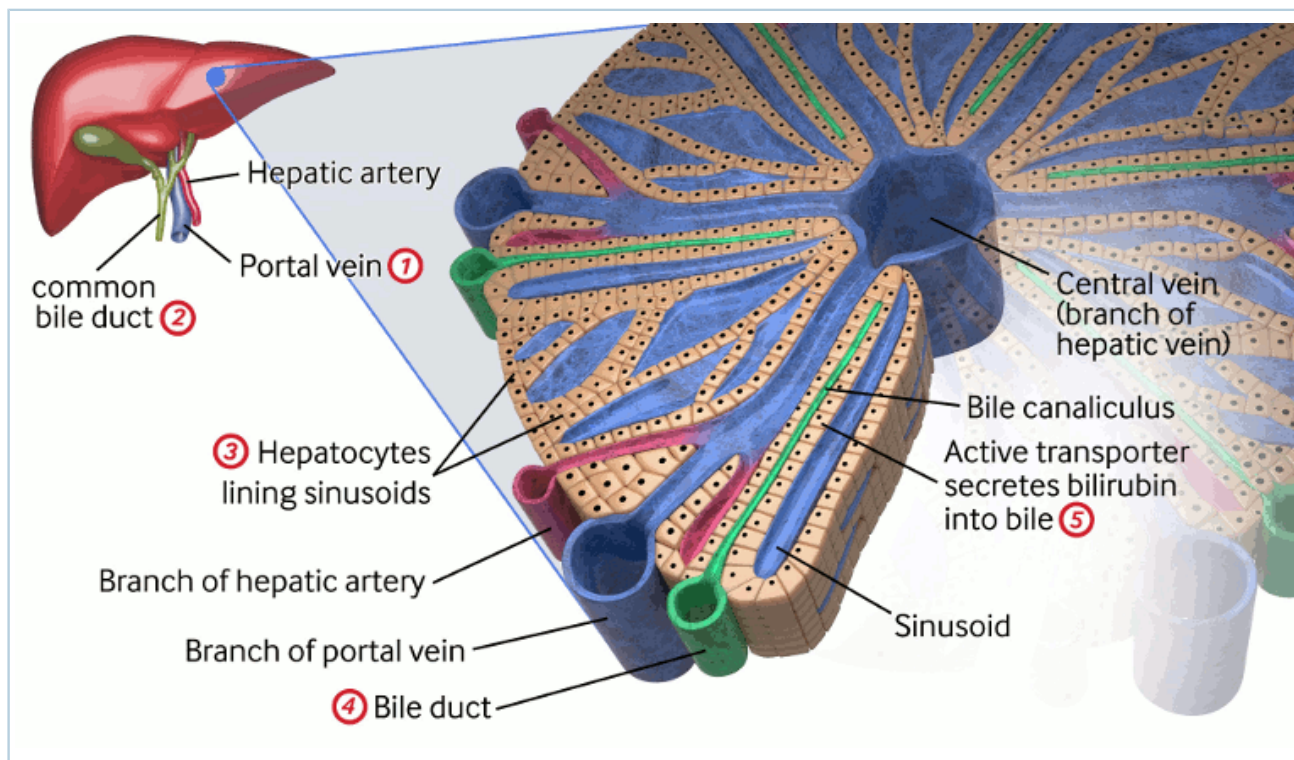
Fisiopatologia

A bilirrubina é o produto final do catabolismo de heme, que é derivado principalmente da hemoglobina. A quebra da hemoglobina dos eritrócitos resulta na produção de heme (75% da origem de bilirrubina). O heme também pode ser derivado (25% da origem de bilirrubina) da quebra de outras proteínas como mioglobina, citocromos e óxido nítrico sintases. No sistema reticuloendotelial, o heme é catabolizado novamente pela heme oxigenase (etapa limitante da produção de bilirrubina) em biliverdina. Ela é sintetizada pela biliverdina redutase para formar a bilirrubina. Em seguida, a bilirrubina é ligada à albumina sérica no plasma e transportada para o fígado. A bilirrubina se dissocia da albumina e, com a ajuda de proteínas transportadoras como as ligandinas, é levada até os hepatócitos. A bilirrubina é então conjugada pela enzima uridina difosfato glucuronosiltransferase nos hepatócitos. O glicuronídeo de bilirrubina chega aos intestinos pela vesícula biliar e pelo ducto colédoco. Nos intestinos do neonato, a maior parte de glicuronídeo de bilirrubina é desconjugada pela beta-glucuronidase. Parte dessa bilirrubina não conjugada é reabsorvida e entra na circulação entero-hepática. O restante da bilirrubina conjugada chega ao cólon, onde é rompido pelas bactérias e se transforma em urobilinogênio, que é excretado. Quando esse processo normal de formação e excreção de bilirrubina é afetado, ocorre hiperbilirrubinemia.^[11]



Via metabólica da bilirrubina com patologias relacionadas à hiperbilirrubinemia não conjugada. 1. Incompatibilidade de ABO, incompatibilidade de Rhesus, menor tempo de vida eritrocitário em neonatos, hematomas durante o parto; 2. indução por mediadores inflamatórios associados a comorbidades da prematuridade (por exemplo, síndrome do desconforto respiratório, infecção); 3. dissociação aumentada por acidose, cetose, insuficiência renal; 4. barreira hematoencefálica permeável em neonatos nascidos a termo e bebês prematuros; 5. mutação no gene UGT1A1 resulta na síndrome de Gilbert ou síndrome de Crigler-Najjar I e II; 6. carga de bilirrubina não conjugada aumentada pela diminuição da motilidade intestinal

Criado pelo BMJ Knowledge Centre



Detalhe do lóbulo hepático e suas funções, destacando patologias que causam hiperbilirrubinemia conjugada. As patologias incluem: 1. trombose da veia porta; 2. cisto de colédoco; 3. infecção (sepse, infecção do trato urinário por E coli, hepatite A ou B, toxoplasmose, citomegalovírus, sífilis, herpes), metabólica (síndrome de Rotor, galactosemia, tirosinemia, deficiência de alfa 1-antitripsina, hipotireoidismo, fibrose cística, síndrome de Zellweger), medicamentos, hepatite neonatal idiopática, nutrição parenteral total, hemocromatose neonatal, choque/hipoxia/isquemia; 4. escassez de ductos biliares, atresia das vias biliares, síndrome de Alagille, colestase neonatal idiopática, colestase intra-hepática progressiva familiar, síndrome da bile espessada; 5. mutações no gene MRP2 (também conhecido como ABCB2) na membrana canalicular dos hepatócitos resultam em síndrome de Dubin-Johnson, ausência de OATP1B1 e OATP1B3 na membrana sinusoidal dos hepatócitos resultam em síndrome de Rotor

Criado pelo BMJ Knowledge Centre

Classificação

Icterícia fisiológica

A icterícia fisiológica geralmente é observada no 2º dia pós-parto, com picos nos dias 3 a 5. Depois, ela diminui. Os níveis de bilirrubina sérica até 205.2 micromoles/L (12 mg/dL) são considerados fisiológicos nos neonatos nascidos a termo.

Icterícia patológica

Toda icterícia nas primeiras 24 horas de vida é considerada patológica. Os níveis de bilirrubina que ultrapassam o percentil 95, conforme definido por um nomograma, são patológicos.^[1]

Prevenção primária

O apoio apropriado e o aconselhamento para as mulheres lactantes, além do aumento da frequência da amamentação para 8 a 12 vezes por dia nos primeiros dias, devem ser recomendados.

Rastreamento

Não há evidências suficientes para dar suporte ao rastreamento universal de icterícia a fim de evitar a encefalopatia bilirrubínica crônica.[36] [37] Contudo, o rastreamento de neonatos assintomáticos é importante para o reconhecimento precoce de icterícia e/ou dos sinais de encefalopatia a bilirrubina para avaliar a etiologia, monitorar de perto os níveis de bilirrubina sérica e fornecer intervenção terapêutica, se necessária. Como a icterícia ocorre principalmente na primeira semana de vida, esse é o melhor momento para fazer o rastreamento. Antes da alta hospitalar, a icterícia deve ser avaliada a cada 8 a 12 horas no neonato. Apenas a avaliação visual de icterícia não é considerada confiável e o uso de bilirrubinômetro transcutâneo e bilirrubina sérica total são as ferramentas de rastreamento normalmente recomendadas.[38] [39] [40] [41]

A American Academy of Pediatrics recomenda o rastreamento universal da bilirrubina pré-alta usando níveis de bilirrubina sérica total ou bilirrubina transcutânea que, quando interpretados por meio das zonas de risco no nomograma hora-específico, [Bhutani nomogram for designation of risk based on hour-specific serum bilirubin values] fornecem uma avaliação mensurável do grau de hiperbilirrubinemia.[39] Acredita-se que a combinação de uma medição pré-alta de bilirrubina sérica total ou bilirrubina transcutânea com fatores de risco clínicos melhore a precisão da predição de risco. Portanto, sugere-se uma abordagem estruturada para o manejo e acompanhamento de acordo com a bilirrubina sérica total/bilirrubina transcutânea pré-alta, a idade gestacional e outros fatores de risco para hiperbilirrubinemia. Quando há duas ou mais medições sucessivas de bilirrubina sérica total ou bilirrubina transcutânea, é útil marcá-las no nomograma para avaliar a taxa de elevação da bilirrubina. Se os níveis de bilirrubina sérica total/bilirrubina transcutânea estiverem cruzando os percentis do nomograma, a hemólise é provável e mais investigação e acompanhamento são indicados.

Prevenção secundária

Dependendo da etiologia, se os níveis de bilirrubina não conjugada forem altos (por exemplo, em defeitos parciais de conjugação enzimática), a fototerapia intermitente ao longo da vida é necessária para evitar danos neurológicos. O tratamento específico deve continuar na maioria dos casos de etiologias metabólicas/genéticas/cirúrgicas para manter os níveis de hiperbilirrubinemia conjugada sob controle. A prevenção da desnutrição e das deficiências de vitaminas é importante em associação com a promoção do fluxo biliar e a prevenção de sangramentos.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um bebê do sexo masculino nasce aproximadamente na 36ª semana de gestação de uma mãe primigesta. A gestação e o parto não têm complicações, com índices de Apgar 9 em 1 e 5 minutos. O grupo sanguíneo tanto da mãe quanto do bebê é O+. A mãe opta pelo aleitamento materno exclusivo do bebê. Nas primeiras 24 horas de vida, nota-se icterícia no bebê, e observa-se que a bilirrubina sérica total é de 119.7 micromoles/L (7 mg/dL). Ele recebe alta no mesmo dia mais tarde, com uma consulta de acompanhamento marcada com o pediatra com 1 semana de idade. No entanto, 48 horas depois, o bebê é levado ao pronto-socorro. A mãe conta que o bebê começou a ficar mais icterício gradativamente, não está se alimentando bem e está letárgico. O exame físico também revela evidências de depleção de volume moderada e icterícia significativa (incluindo as solas dos pés). O exame neurológico é normal, e a bilirrubina sérica total é de 342.1 micromoles/L (20 mg/dL).

Caso clínico #2

Um bebê a termo nasce de uma mãe que, anteriormente, teve um bebê com história de icterícia no período neonatal, sem precisar de hospitalização. A gestação e o parto não têm complicações, com índices de Apgar 8 e 9 em 1 e 5 minutos, respectivamente. Os grupos sanguíneos da mãe e do bebê são O+ e B+, respectivamente. Nas primeiras 12 horas de vida, o bebê tem icterícia, e a bilirrubina sérica total é de 85.5 micromoles/L (5 mg/dL). Os exames revelam que o teste de Coombs direto é positivo, além da presença de microesferócitos no esfregaço de sangue periférico.

Outras apresentações

O neonato pode apresentar sinais clínicos de encefalopatia bilirrubínica. Eles incluem irritabilidade com choro em tom agudo, possivelmente febre e aumento do tônus muscular (geralmente envolvendo o grupo de músculos extensores) e o arqueamento para trás intermitente do pescoço (retrocolo) e do tronco (opistótono) característicos. A diminuição do tônus e o reflexo de Moro anormal são possíveis manifestações.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A icterícia geralmente é observada pela descoloração amarela da pele e da esclera a olho nu.^{[30] [31] [32] [33]} No entanto, a estimativa visual do grau de icterícia pode causar erros, principalmente em neonatos com pigmentação escura. Portanto, todos os neonatos icterícios devem ser submetidos à medição de bilirrubina transcutânea. A icterícia será fisiológica se ocorrer no 2º dia pós-parto, remitir após uma semana de vida e a medição transcutânea for normal. Todos os neonatos com icterícia nas primeiras 24 horas de vida e aqueles com aumento da bilirrubina transcutânea após 24 horas de vida precisam ser avaliados novamente.

Avaliação da icterícia patológica

Se a criança tiver menos de 24 horas de vida ou a medição de bilirrubina transcutânea for de 205.2 micromoles/L (12 mg/dL), a bilirrubina sérica total deverá ser medida. Se a bilirrubina sérica total for >205.2 micromoles/L (12 mg/dL) ou > percentil 95 para a idade (em horas) em um nomograma, um teste

de Coombs deve ser realizado.[1] [Bhutani nomogram for designation of risk based on hour-specific serum bilirubin values] Se o teste de Coombs for positivo, os grupos sanguíneos ABO e Rhesus (Rh) da mãe e do neonato deverão ser verificados. Se não houver incompatibilidade (a incompatibilidade ocorre quando a mãe é do grupo sanguíneo O e o neonato é A ou B ou quando a mãe é Rhesus negativo e o neonato é Rhesus positivo), uma pequena incompatibilidade de antígenos do grupo sanguíneo deverá ser considerada. Se o resultado for negativo, a bilirrubina sérica direta deverá ser verificada.

Bilirrubina direta >34.2 micromoles/L (2 mg/dL)

Se a bilirrubina direta for >34.2 micromoles/L (2 mg/dL), várias causas de hiperbilirrubinemia conjugada, como doença hepatocelular decorrente de infecções/causas metabólicas ou genéticas e doença biliar extra-hepática, precisarão ser consideradas e testadas.[34] Os exames incluem testes da função hepática, hemocultura, urina para substâncias redutoras, aminoácidos plasmáticos, aminoácidos urinários, cultura da urina, ultrassonografia abdominal e biópsia hepática percutânea.

Bilirrubina direta <34.2 micromoles/L (2 mg/dL)

Se a bilirrubina direta for <34.2 micromoles/L (2 mg/dL), as causas de hiperbilirrubinemia não conjugada (como anemias hemolíticas, extravasamento de sangue, causas de aumento da circulação entero-hepática ou defeitos de conjugação) deverão ser verificadas com um hemograma completo. Se o hematócrito estiver >65%, a policitemia deve ser verificada obtendo-se o nível de hematócrito (com uma amostra venosa ou arterial). Se o nível de hematócrito for normal ou reduzido, a contagem de reticulócitos e o esfregaço de sangue periférico devem ser verificados. Se a contagem de reticulócitos for elevada, as causas de anemia hemolítica (incompatibilidade de grupo sanguíneo, deficiências de enzimas eritrocitárias) deverão ser consideradas. Os testes incluem checagem dos grupos sanguíneos e da glicose-6-fosfato desidrogenase. Se o esfregaço sanguíneo for anormal, defeitos específicos da membrana eritrocitária devem ser identificados pelo teste de fragilidade osmótica.

Fatores de risco

Fortes

leste da Ásia

- Neonatos do leste asiático apresentaram uma taxa média maior de bilirrubina sérica total máxima, enquanto neonatos afro-americanos apresentaram uma taxa média menor de bilirrubina sérica total máxima.[12] [13] [14] O mecanismo pode envolver o aumento da produção em decorrência de influências genéticas.

Índio norte-americano

- Os neonatos de índios norte-americanos apresentaram uma taxa média maior de bilirrubina sérica total máxima, possivelmente devido ao aumento da produção em decorrência de influências genéticas.[15] [16]

diabetes materno

- Neonatos macrossômicos de mães diabéticas insulínod dependentes têm altos níveis de eritropoetina e aumento de eritropoiese.[17] [18] Mães diabéticas têm uma concentração 3 vezes maior de beta-glucuronidase no leite materno.[17]

baixo peso ao nascer

- Fator de risco para icterícia neonatal.[23]

menor idade gestacional

- A 37 semanas de gestação, os neonatos tiveram uma probabilidade 4 vezes maior de ter uma bilirrubina sérica total de pelo menos 222.4 micromoles/L (13 mg/dL) em comparação com nascidos a 40 semanas.[24] Isso provavelmente ocorre devido à imaturidade das enzimas envolvidas no metabolismo da bilirrubina.

menor ingestão de calorias e perda de peso

- Neonatos que tiveram aumento da perda de peso e receberam ≤ 90 kcal/kg/dia tiveram uma bilirrubina sérica total significativamente maior.[25] [26] Os mecanismos em potencial incluem diminuição da eliminação hepática de bilirrubina, aumento da atividade da heme oxigenase, aumento dos níveis de ácido graxo não esterificado que afetam a ligação da bilirrubina à membrana celular hepática, ligação competitiva com a ligandina e inibição da difosfato glicuronil transferase.

aleitamento materno

- Foi observado aumento da incidência de icterícia em bebês que são amamentados.[27] [28] [14] O tipo de início precoce provavelmente se deve a atraso na produção de leite e à baixa aceitação alimentar, causando diminuição da ingestão de calorias e desidratação e resultando em níveis mais altos de bilirrubina sérica total. Acredita-se que o tipo de início tardio é causado pelo aumento da circulação entero-hepática de bilirrubina. Vários fatores no leite materno têm sido envolvidos, incluindo as atividades de 3-alpha 20-beta-pregnanediol, ácidos graxos livres não esterificados (que inibem a glicuronil transferase hepática), lipase lipoproteica e beta-glucuronidase.

Fracos**oxitocina no trabalho de parto**

- Foi relatado o aumento da incidência (30%) de icterícia neonatal em neonatos de mães que receberam oxitocina em comparação com as que receberam prostaglandina E2 para indução do trabalho de parto.[19] [20] [21] Isso ocorre por causa da hemólise decorrente da maior fragilidade osmótica dos eritrócitos.[22]

clampeamento tardio do cordão (2-3 minutos)

- Houve um aumento significativo de bebês que precisaram de fototerapia para icterícia no grupo de clampeamento tardio em comparação com o grupo de clampeamento precoce.[29]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico**presença de fatores de risco (comum)**

- Os principais fatores de risco incluem herança do leste asiático ou de índios norte-americanos, diabetes materno, baixo peso ao nascer, redução da idade gestacional, diminuição da ingestão de calorias, perda de peso e amamentação.

progressão cefálico-caudal (comum)

- Aparece primeiro no rosto e evolui no sentido cefálico-caudal conforme a bilirrubina sérica total aumenta.

menor idade gestacional (comum)

- O risco de icterícia aumenta com a menor da idade gestacional.

sexo masculino (comum)

- A icterícia neonatal é mais comum em meninos.

história familiar de icterícia (incomum)

- A história de icterícia em outro irmão sugere incompatibilidade do grupo sanguíneo, icterícia do leite materno ou deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase.

história familiar de anemia (incomum)

- Em pacientes com anemia hemolítica hereditária (esferocitose hereditária, eliptocitose hereditária, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, deficiência de piruvato quinase, anemia falciforme, talassemia), as características clínicas incluem icterícia neonatal, cálculos biliares e anemia. Em alguns casos, a esplenectomia é uma opção terapêutica (por exemplo, com anemia falciforme). Portanto, se houver uma história familiar positiva de anemia e/ou esplenectomia, deve-se suspeitar dessas condições metabólicas/genéticas.

história familiar de esplenectomia (incomum)

- Em pacientes com anemia hemolítica hereditária (esferocitose hereditária, eliptocitose hereditária, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, deficiência de piruvato quinase, anemia falciforme, talassemia), as características clínicas incluem icterícia neonatal, cálculos biliares e anemia. Em alguns casos, a esplenectomia é uma opção terapêutica (por exemplo, com anemia falciforme). Portanto, se houver uma história familiar positiva de anemia e/ou esplenectomia, deve-se suspeitar dessas condições metabólicas/genéticas.

exposição materna a sulfonamidas ou antimaláricos (incomum)

- Resultam em aumento da destruição dos eritrócitos e aumento da produção de heme, que são convertidos em bilirrubina não conjugada em excesso. O fígado imaturo não é capaz de lidar com o excesso da carga de bilirrubina.

hepatoesplenomegalia (incomum)

- Sugere doença hepatocelular.

microcefalia (incomum)

- Sugere infecção congênita.

coriorretinite (incomum)

- Sugere infecção congênita.

pequeno para a idade gestacional (incomum)

- Sugere infecção congênita.

céfalo-hematoma (incomum)

- Extravasamento de sangue.

hipertonia (incomum)

- Sinal tardio de encefalopatia bilirrubínica.

choro em tom agudo (incomum)

- Sinal tardio de encefalopatia bilirrubínica.

retrocolo (incomum)

- Sinal tardio de encefalopatia bilirrubínica.

opistótono (incomum)

- Sinal tardio de encefalopatia bilirrubínica.

Outros fatores de diagnóstico**asfixia perinatal (incomum)**

- Pode causar diminuição da ligação da bilirrubina à albumina e maior disponibilidade de bilirrubina livre (não conjugada) para atravessar a barreira hematoencefálica.

macrossomia (incomum)

- Sugere diabetes materno, aumento do risco.

pletora (incomum)

- Sugere policitemia.

hipotonia (incomum)

- Sinal precoce de encefalopatia bilirrubínica.

letargia (incomum)

- Sinal precoce de encefalopatia bilirrubínica.

Exames diagnóstico**Primeiros exames a serem solicitados**

Exame	Resultado
bilirrubinômetro transcutâneo <ul style="list-style-type: none"> • Exame de rastreamento. Precisa de confirmação com a medição da bilirrubina sérica total, caso o valor da medição transcutânea seja >205.2 micromoles/L (12 mg/dL). 	fisiológico ou elevado
bilirrubina sérica total <ul style="list-style-type: none"> • Melhor exame para confirmar o diagnóstico. Colete o sangue e mantenha-o distante de fontes de luz forte; envie para processamento no laboratório o mais brevemente possível. Valor específico conforme o nomograma específico da idade (hora). A bilirrubina sérica total >205.2 micromoles/L (12 mg/dL) deve ser investigada mais profundamente. 	aumentada

Exame	Resultado
teste de Coombs direto <ul style="list-style-type: none"> Para diagnosticar isoimunização ABO ou Rhesus (Rh). 	positivos ou negativos
bilirrubina sérica direta <ul style="list-style-type: none"> A fração direta >34.2 micromoles/L (2 mg/dL) necessita de uma investigação focada para icterícia conjugada. A bilirrubina indireta é a fração não conjugada, derivada da subtração do valor de bilirrubina direta do total de bilirrubina sérica. 	elevada ou diminuída
hematócritos <ul style="list-style-type: none"> As amostras capilares geralmente são suficientes. Uma amostra central (venosa ou arterial) é necessária para confirmar a policitemia. 	anemia hemolítica se <45%; policitemia se >65%
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> A contagem leucocitária alta ou baixa pode sugerir sepse. A trombocitopenia pode sugerir sepse. 	contagens altas ou baixas de plaquetas ou de leucócitos
contagem de reticulócitos <ul style="list-style-type: none"> As contagens elevadas são sugestivas de hemólise. 	normais ou elevadas
esfregaço de sangue periférico <ul style="list-style-type: none"> Evidência de hemólise. Pode auxiliar no diagnóstico de esferocitose hereditária. 	formas/tamanho de eritrócitos normais ou anormais
grupos sanguíneos <ul style="list-style-type: none"> Se a mãe for O e o neonato A ou B, isso sugere incompatibilidade de ABO. Mãe Rh negativa com neonato Rh positivo sugere incompatibilidade de Rh. 	status de ABO e de Rh

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
rastreamento de glicose-6-fosfato desidrogenase <ul style="list-style-type: none"> Deve ser realizado após algumas semanas para evitar resultados falso-negativos, devido aos níveis de enzima mais altos em eritrócitos mais jovens na circulação. 	níveis de enzima normais ou reduzidos
teste de fragilidade osmótica <ul style="list-style-type: none"> Positivo na esferocitose hereditária. 	positivos ou negativos
hemocultura <ul style="list-style-type: none"> Positiva na sepse. 	positivos ou negativos
testes da função hepática <ul style="list-style-type: none"> Os níveis reduzidos de albumina podem ser úteis para avaliar a capacidade de ligação da bilirrubina e o risco de toxicidade da bilirrubina. As enzimas hepáticas podem ser elevadas em infecções congênitas. 	normais, elevados ou reduzidos
substâncias redutoras na urina <ul style="list-style-type: none"> Presente na galactosemia, se o neonato estiver recebendo alimentos que contêm galactose. 	presentes ou ausentes
aminoácidos plasmáticos <ul style="list-style-type: none"> Anormais em erros inatos do metabolismo específicos. 	normais ou elevadas

Exame	Resultado
ácidos orgânicos urinários <ul style="list-style-type: none"> Anormais em erros inatos do metabolismo específicos. 	normais ou elevadas
urocultura <ul style="list-style-type: none"> Positiva na infecção do trato urinário. 	positivos ou negativos
ultrassonografia abdominal <ul style="list-style-type: none"> Anormal em casos específicos de doença hepatocelular ou causas obstrutivas de icterícia conjugada.[35] 	normal ou anormal
biópsia hepática percutânea <ul style="list-style-type: none"> Anormal quando há redução dos ductos biliares intra-hepáticos, distúrbios metabólicos e de armazenamento e infecção.[35] 	normal ou anormal

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Carotenemia	<ul style="list-style-type: none"> Cor amarela observada principalmente na palma das mãos e na sola dos pés, mas não observada na esclera ou nas membranas mucosas. [Fig-3] 	<ul style="list-style-type: none"> Os níveis de bilirrubina sérica total serão normais. Níveis de caroteno sérico elevados.

Abordagem passo a passo do tratamento

O principal objetivo do tratamento de hiperbilirrubinemia não conjugada é evitar a toxicidade da bilirrubina, especificamente a encefalopatia bilirrubínica e o kernicterus.[30] [31] [32] [33] [42] Os nomogramas de Bhutani ajudam a avaliar o risco com base no nível de bilirrubina. [Bhutani nomogram for designation of risk based on hour-specific serum bilirubin values] [Bhutani nomogram guidelines for phototherapy in hospitalised infants of 35 or more weeks' gestation] [Bhutani nomogram guidelines for exchange transfusion in infants 35 or more weeks' gestation]

Hiperbilirrubinemia não conjugada

Fototerapia

- Os neonatos cujos níveis de bilirrubina sérica total ultrapassam o percentil 95 em um nomograma hora-específico são tratados com fototerapia para diminuir os níveis de bilirrubina. [Bhutani nomogram guidelines for phototherapy in hospitalised infants of 35 or more weeks' gestation] A fototerapia poderá ser iniciada nesses neonatos se o critério clínico sugerir que a bilirrubina pode aumentar.
- A fototerapia usa a energia da luz para causar reações fotoquímicas que transformam a bilirrubina em isômeros que são menos lipofílicos e podem ser excretados com mais facilidade e gerar produtos de metabolização que não precisam de conjugação no fígado. Os comprimentos de onda de fototerapia mais efetivos são de 425 nm a 490 nm.[43]
- A fototerapia de luz dupla costuma ser considerada mais eficaz que a fototerapia de luz única ou de fibra óptica.[44] As unidades de fototerapia de fibra óptica ou com LED são alternativas à fototerapia convencional em neonatos nascidos a termo.[45] [46] A fototerapia com LED é tão eficaz quanto a terapia convencional,[47] e o uso acima da cabeça (em comparação à iluminação abaixo do bebê) diminuiu a duração média da fototerapia e aumentou a taxa de redução da bilirrubina sérica total.[48] [49]
- A fototerapia com lâmpada fluorescente compacta azul especial não foi superior à fototerapia com luz de tubo de comprimento padrão azul especial em termos de eficácia e efeitos adversos no neonato e efeitos na equipe de enfermagem.[50]
- O perfil risco/benefício é excelente, com início imediato da ação ao passar para a luz da fototerapia. Os efeitos adversos geralmente são leves e incluem perda insensível de água, evacuação diarreica, erupção cutânea e possíveis danos na retina. Eles podem ser evitados mantendo a hidratação adequada e fazendo o bebê usar óculos de proteção durante a fototerapia.
- Dois grandes estudos retrospectivos indicaram uma relação entre a fototerapia neonatal e epilepsia na infância, mas não convulsão febril.[51] [52] Em ambos os estudos, o efeito foi observado apenas em meninos. Embora a diferença entre os sexos possa ser atribuída à maior suscetibilidade de lactentes do sexo masculino à lesão perinatal, não se sabe como a fototerapia aumenta o risco de convulsão na infância. Esses dados são limitados por vários motivos, inclusive a falta de informações sobre a dose ou o tipo de fototerapia usada e a dependência dos códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID-9) para alguns dados covariáveis. No entanto, pode ser prudente iniciar a fototerapia estritamente nos valores limite (isto é, evitando o tratamento profilático) e suspendê-la quando a bilirrubina sérica ficar abaixo desses níveis.
- Um ensaio clínico randomizado e controlado relatou que a fototerapia agressiva não afetou o desfecho da deficiência no neurodesenvolvimento ou morte em bebês com peso ao nascer extremamente baixo (peso ao nascer <1000 g), em comparação com a fototerapia conservadora.[53] No entanto, uma revisão sistemática de 9 estudos mostrou que a fototerapia

profilática pode reduzir o atraso do neurodesenvolvimento em longo prazo.[54] Embora a fototerapia agressiva tenha reduzido a taxa de retardo no neurodesenvolvimento isoladamente, houve um aumento na mortalidade entre os bebês com peso ao nascer de 500 g a 750 g.[53] Assim, uma abordagem de fototerapia agressiva não é recomendada para bebês com peso ao nascer extremamente baixo.

Hidratação

- A amamentação/alimentação por mamadeira podem continuar na maioria dos casos durante a fototerapia.

exsanguineotransfusão

- A decisão de realizar uma exsanguineotransfusão é tomada com referência ao nomograma de Bhutani para exsanguineotransfusão. [\[Bhutani nomogram guidelines for exchange transfusion in infants 35 or more weeks' gestation\]](#)
- Exsanguineotransfusão imediata é indicada se:
 - Sinais clínicos como hipertonia, arqueamento, retrocolo, opistótono, febre ou choro em tom agudo estiverem presentes, mesmo se a bilirrubina sérica total estiver em queda.
 - A bilirrubina sérica total for ≥ 5 mg/dL acima das linhas no nomograma de Bhutani para exsanguineotransfusão.
- O risco de encefalopatia aguda a bilirrubina é considerado alto se:
 - Valores de bilirrubina aproximarem-se dos níveis de 428 micromoles/L (25 mg/dL).
 - Níveis menores de bilirrubina estão associados a fatores de risco adicionais, incluindo doença hemolítica isoimune, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, instabilidade de temperatura, letargia significativa, asfixia perinatal, sepse e acidose.
 - A icterícia é refratária à fototerapia (por exemplo, a bilirrubina não diminui após 4 a 6 horas de fototerapia).
- O manejo de suporte inclui hidratação quando o valor da bilirrubina está no percentil 95 em um nomograma hora-específico.[55] A transfusão de albumina pode ser considerada antes da exsanguineotransfusão,[56] embora a eficácia dessas intervenções não tenha se mostrado consistentemente útil.[57] [58]
- A fototerapia deve ser continuada durante a preparação para a exsanguineotransfusão e continuada após o procedimento, conforme necessário, durante a marcação das medições da bilirrubina sérica total nos nomogramas relevantes, de modo a avaliar a necessidade de continuação da fototerapia ou repetir as exsanguineotransfusões.

Imunoglobulina intravenosa (IGIV)

- O uso de IGIV na hiperbilirrubinemia não conjugada neonatal secundária a doença hemolítica é controverso. A IGIV demonstrou reduzir significativamente a necessidade de transfusões,[59] mas não há dados definitivos que comprovem sua eficácia.[60] As razões para essa discrepância permanecem sem explicação. As diretrizes de 2004 da American Academy of Pediatrics recomendam a administração de IGIV na doença hemolítica isoimune se a bilirrubina sérica total estiver aumentando apesar da fototerapia intensiva ou se o nível de bilirrubina sérica total estiver entre 34-51 micromoles/L (2-3 mg/dL) do nível de exsanguineotransfusão. Uma revisão Cochrane de 2018 de 9 estudos com 658 bebês nascidos a termo e pré-termo com incompatibilidade de

rhesus e/ou ABO concluiu que mais estudos são necessários antes que o uso de IGIV para o tratamento de doença hemolítica aloimune do neonato possa ser recomendado.^[61]

Hiperbilirrubinemia conjugada

O tratamento da hiperbilirrubinemia conjugada depende da etiologia. A fototerapia é contraindicada nesses pacientes, pois pode causar síndrome do "bebê bronze". Transfusões simples ou exsanguineotransusão não são indicadas. Pode ser necessário passar por uma consulta com um especialista apropriado para tratamento adicional, dependendo da etiologia encontrada.

Icterícia fisiológica

Nenhum tratamento é necessário para icterícia fisiológica.

Devido ao leite materno

Em neonatos com icterícia decorrente do leite materno, a interrupção da amamentação por 24-48 horas e a alimentação suplementar poderão ser consideradas se os níveis de bilirrubina sérica exigirem fototerapia, o que pode resultar na redução dos níveis de bilirrubina.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		(resumo)
hiperbilirrubinemia fisiológica		
	1a	tranquilização e observação
hiperbilirrubinemia patológica: não conjugada		
■ encefalopatia bilirrubínica aguda	1a	exsanguineotransusão imediata
	mais	fototerapia
	mais	hidratação
	adjunto	IGIV
■ bilirrubina total acima do percentil 95 no nomograma hora-específico para fototerapia	1a	fototerapia
	mais	hidratação
■ níveis de bilirrubina total acima do percentil 95 no nomograma	1a	exsanguineotransusão

Agudo		(resumo)
	hora-específico para exsanguineotransfusão	
	mais	fototerapia
	mais	hidratação
	adjunto	IGIV
hiperbilirrubinemia patológica: conjugada		
	1a	tratamento da causa subjacente
icterícia do leite materno		
	1a	interrupção temporária da amamentação + alimentação suplementar
	2a	fototerapia
	mais	hidratação
	3a	exsanguineotransfusão

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

hiperbilirrubinemia fisiológica

1a

tranquilização e observação

- » A icterícia será fisiológica se ocorrer no segundo dia pós-parto, remitir em 7-10 dias e a medição transcutânea for normal.
- » Nenhum tratamento é necessário para icterícia fisiológica.

hiperbilirrubinemia patológica: não conjugada

■ encefalopatia bilirrubínica aguda

1a

exsanguineotransfusão imediata

- » Os sinais de encefalopatia aguda a bilirrubina incluem hipertonia, arqueamento, retrocolo, opistótono, febre e choro em tom agudo, mesmo se a bilirrubina sérica total estiver em queda.
- » Isso é uma emergência médica.
- » Inicie assim que o sangue puder ser preparado para a exsanguineotransfusão. A lógica é remover a bilirrubina não conjugada fazendo uma exsanguineotransfusão de volume duplo, o que deve permitir que a bilirrubina saia do tecido cerebral e assim diminua o risco de toxicidade neurológica. Uma exsanguineotransfusão também removerá os anticorpos responsáveis por anemia hemolítica. Nos casos graves de eritroblastose e/ou hidropisia, ela também corrigirá a anemia.
- » Não há evidências suficientes para dar suporte ou refutar o uso da exsanguineotransfusão de volume único em vez da exsanguineotransfusão de volume duplo nos neonatos ictericos.[62]
- » As principais complicações potenciais do procedimento incluem distúrbios eletrolíticos, sangramento, infecção, arritmias cardíacas, trombose com embolização, enterocolite necrosante e doença do enxerto contra o hospedeiro.

mais

fototerapia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Agudo

» Inicie a fototerapia durante a preparação para a exsanguineotransusão e continue a fototerapia após a exsanguineotransusão. Continue a marcar os níveis da bilirrubina sérica total de acordo com a idade gestacional e a hora após o nascimento em nomogramas de modo a avaliar a necessidade de fototerapia continuada ou repetir a exsanguineotransusão. [\[Bhutani nomogram guidelines for phototherapy in hospitalised infants of 35 or more weeks' gestation\]](#) [\[Bhutani nomogram guidelines for exchange transfusion in infants 35 or more weeks' gestation\]](#)

» Os fatores de risco incluem doença hemolítica isoimune, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, asfixia, letargia significativa, instabilidade de temperatura, sepse, acidose e albumina <30 g/L (<3.0 g/dL; se medida).

» A fototerapia usa a energia da luz para causar reações fotoquímicas que transformam a bilirrubina em isômeros que são menos lipofílicos e podem ser excretados com mais facilidade e gerar produtos de metabolização que não precisam de conjugação no fígado. Os comprimentos de onda de fototerapia mais efetivos são de 425-490 nm.[\[43\]](#)

» Como terapia de primeira linha, a fototerapia de luz dupla costuma ser considerada mais eficaz que a fototerapia de luz única ou de fibra óptica.[\[44\]](#)

» As unidades de fototerapia de fibra óptica ou com LED são alternativas de segunda linha à fototerapia convencional em neonatos nascidos a termo.[\[45\]](#) [\[46\]](#) A fototerapia com LED é outra alternativa de segunda linha, pois é tão eficaz quanto a terapia convencional,[\[47\]](#) e o uso acima da cabeça (em comparação à iluminação abaixo do bebê) diminuiu a duração média da fototerapia e aumentou a taxa de redução da bilirrubina sérica total.[\[48\]](#) A fototerapia com lâmpada fluorescente compacta azul especial não foi superior à fototerapia com luz de tubo de comprimento padrão azul especial em termos de eficácia e efeitos adversos no neonato e efeitos na equipe de enfermagem.[\[50\]](#)

» O perfil risco/benefício é excelente, com o início imediato da ação ao passar para as luzes da fototerapia. Os efeitos adversos geralmente são leves e incluem perda insensível de água, evacuação diarreica, erupção cutânea e possíveis danos na retina. Eles podem ser evitados mantendo a hidratação adequada e

Agudo

fazendo o bebê usar óculos de proteção durante a fototerapia.

» A amamentação/alimentação por mamadeira podem continuar na maioria dos casos durante a fototerapia.

» Um ensaio clínico randomizado e controlado relatou que a fototerapia agressiva não afetou o desfecho da deficiência no neurodesenvolvimento ou morte em bebês com peso ao nascer extremamente baixo (peso ao nascer <1000 g) em comparação com a fototerapia conservadora.[53] No entanto, uma revisão sistemática de 9 estudos mostrou que a fototerapia profilática pode reduzir a deficiência no neurodesenvolvimento em longo prazo.[54] Embora a fototerapia agressiva tenha reduzido a taxa de retardo no neurodesenvolvimento isoladamente, houve um aumento na mortalidade entre bebês com peso ao nascer de 500 a 750 g.[53] Assim, uma abordagem de fototerapia agressiva não é recomendada para bebês com peso ao nascer extremamente baixo.

» Pode ser prudente iniciar a fototerapia estritamente nos valores limite (isto é, evitando o tratamento profilático) e suspendê-la quando a bilirrubina sérica ficar abaixo desses níveis, devido a uma relação entre a fototerapia neonatal e o aumento do risco de epilepsia na infância (não convulsão febril), principalmente em meninos.[51] [52]

mais

hidratação

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A hidratação intravenosa geralmente é reservada para neonatos que recebem fototerapia com níveis de bilirrubina próximos ao valor de troca.

» Manter hidratação com leite materno ou fórmula enteral.

adjunto

IGIV

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **imunoglobulina humana normal**: 0.5 a 1 g/kg por via intravenosa ao longo de 2 horas; repetir em 12 horas se necessário

» Em lactentes com doença hemolítica isoimune, o tratamento com IGIV pode ser

Agudo

- **bilirrubina total acima do percentil 95 no nomograma hora-específico para fototerapia**

1a

iniciado se a bilirrubina sérica total estiver aumentando apesar da fototerapia intensiva ou se o nível de bilirrubina sérica total estiver entre 34 e 51 micromoles/L (2-3 mg/dL) do nível de troca.

fototerapia

» Os níveis limiares dependem da idade gestacional, do bem-estar e da presença de fatores de risco adicionais. [[Bhutani nomogram guidelines for phototherapy in hospitalised infants of 35 or more weeks' gestation](#)]

» Os fatores de risco incluem doença hemolítica isoimune, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, asfixia, letargia significativa, instabilidade de temperatura, sepse, acidose e albumina <30 g/L (<3.0 g/dL; se medida).

» A fototerapia usa a energia da luz para causar reações fotoquímicas que transformam a bilirrubina em isômeros que são menos lipofílicos e podem ser excretados com mais facilidade e gerar produtos de metabolização que não precisam de conjugação no fígado. Os comprimentos de onda de fototerapia mais efetivos são de 425-490 nm.[43]

» Como terapia de primeira linha, a fototerapia de luz dupla costuma ser considerada mais eficaz que a fototerapia de luz única ou de fibra óptica.[44]

» As unidades de fototerapia de fibra óptica ou com LED são alternativas de segunda linha à fototerapia convencional em neonatos nascidos a termo.[45] [46] A fototerapia com LED é outra alternativa de segunda linha, pois é tão eficaz quanto a terapia convencional,[47] e o uso acima da cabeça (em comparação à iluminação abaixo do bebê) diminuiu a duração média da fototerapia e aumentou a taxa de redução da bilirrubina sérica total.[48] A fototerapia com lâmpada fluorescente compacta azul especial não foi superior à fototerapia com luz de tubo de comprimento padrão azul especial em termos de eficácia e efeitos adversos no neonato e efeitos na equipe de enfermagem.[50]

» O perfil risco/benefício é excelente, com o início imediato da ação ao passar para as luzes da fototerapia. Os efeitos adversos geralmente são leves e incluem perda insensível de água, evacuação diarreica, erupção cutânea e possíveis danos na retina. Eles podem ser evitados mantendo a hidratação adequada e

Agudo

fazendo o bebê usar óculos de proteção durante a fototerapia.

» A amamentação/alimentação por mamadeira podem continuar na maioria dos casos durante a fototerapia.

» Um ensaio clínico randomizado e controlado relatou que a fototerapia agressiva não afetou o desfecho da deficiência no neurodesenvolvimento ou morte em bebês com peso ao nascer extremamente baixo (peso ao nascer <1000 g) em comparação com a fototerapia conservadora.[53] No entanto, uma revisão sistemática de 9 estudos mostrou que a fototerapia profilática pode reduzir a deficiência no neurodesenvolvimento em longo prazo.[54] Embora a fototerapia agressiva tenha reduzido a taxa de retardo no neurodesenvolvimento isoladamente, houve um aumento na mortalidade entre bebês com peso ao nascer de 500 a 750 g.[53] Assim, uma abordagem de fototerapia agressiva não é recomendada para bebês com peso ao nascer extremamente baixo.

» Pode ser prudente iniciar a fototerapia estritamente nos valores limite (isto é, evitando o tratamento profilático) e suspendê-la quando a bilirrubina sérica ficar abaixo desses níveis, devido a uma relação entre a fototerapia neonatal e o aumento do risco de epilepsia na infância (não convulsão febril), principalmente em meninos.[51] [52]

mais

hidratação

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Trate qualquer desidratação e mantenha a hidratação com leite materno ou fórmula enteral.

» A hidratação intravenosa geralmente é reservada para neonatos que recebem fototerapia com níveis de bilirrubina próximos ao valor de troca.

■ **níveis de bilirrubina total acima do percentil 95 no nomograma hora-específico para exsanguineotransusão**

1a

exsanguineotransusão

» Os níveis limiares dependem da idade gestacional, do bem-estar e da presença de fatores de risco adicionais. [Bhutani nomogram guidelines for exchange transfusion in infants 35 or more weeks' gestation]

» Os fatores de risco incluem doença hemolítica isoimune, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, asfixia, letargia significativa, instabilidade de temperatura, sepse e acidose.

Agudo

- » O risco de encefalopatia aguda a bilirrubina é considerado alto quando os valores da bilirrubina se aproximam de níveis >428 micromoles/L (>25 mg/dL) ou se os níveis menores de bilirrubina estiverem associados a fatores de risco adicionais.
- » Inicie assim que puder ser providenciado sangue para a exsanguineotransfusão. Continue a fototerapia enquanto espera para iniciar o procedimento, pare ao realizar a transfusão e recomece a fototerapia assim que a exsanguineotransfusão for completada.
- » A lógica é remover a bilirrubina não conjugada fazendo uma exsanguineotransfusão de volume duplo, o que deve permitir que a bilirrubina saia do tecido cerebral e assim diminua o risco de toxicidade neurológica. Uma exsanguineotransfusão também removerá os anticorpos responsáveis por anemia hemolítica. Nos casos graves de eritroblastose e/ou hidropisia, ela corrigirá a anemia.
- » Não há evidências suficientes para dar suporte ou refutar o uso da exsanguineotransfusão de volume único em vez da exsanguineotransfusão de volume duplo nos neonatos ictericos.[62]
- » As principais complicações potenciais do procedimento incluem distúrbios eletrolíticos, sangramento, infecção, arritmias cardíacas, trombose com embolização, enterocolite necrosante e doença do enxerto contra o hospedeiro.

mais fototerapia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

- » Providencie fototerapia intensiva para bebês enquanto espera a exsanguineotransfusão e continue a fototerapia após a exsanguineotransfusão. Continue a usar nomogramas para marcar os níveis de bilirrubina sérica total para a idade gestacional e a hora após o nascimento, de modo a avaliar a necessidade de fototerapia adicional ou repetir exsanguineotransfusões.
- » Os fatores de risco incluem doença hemolítica isoimune, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, asfixia, letargia significativa, instabilidade de temperatura, sepse, acidose e albumina <30 g/L (<3.0 g/dL; se medida).
- » A fototerapia usa a energia da luz para causar reações fotoquímicas que transformam

Agudo

a bilirrubina em isômeros que são menos lipofílicos e podem ser excretados com mais facilidade e gerar produtos de metabolização que não precisam de conjugação no fígado. Os comprimentos de onda de fototerapia mais efetivos são de 425-490 nm.[43]

» Como terapia de primeira linha, a fototerapia de luz dupla costuma ser considerada mais eficaz que a fototerapia de luz única ou de fibra óptica.[44]

» As unidades de fototerapia de fibra óptica ou com LED são alternativas de segunda linha à fototerapia convencional em neonatos nascidos a termo.[45] [46] A fototerapia com LED, que é uma alternativa de segunda linha, é tão eficaz quanto a terapia convencional,[47] e o uso acima da cabeça (em comparação à iluminação abaixo do bebê) diminuiu a duração média da fototerapia e aumentou a taxa de redução da bilirrubina sérica total.[48] A fototerapia com lâmpada fluorescente compacta azul especial não foi superior à fototerapia com luz de tubo de comprimento padrão azul especial em termos de eficácia e efeitos adversos no neonato e efeitos na equipe de enfermagem.[50]

» O perfil risco/benefício é excelente, com o início imediato da ação ao passar para a luz da fototerapia. Os efeitos adversos geralmente são leves e incluem perda insensível de água, evacuação diarreica, erupção cutânea e possíveis danos na retina. Eles podem ser evitados mantendo a hidratação adequada e fazendo o bebê usar óculos de proteção durante a fototerapia.

» A amamentação/alimentação por mamadeira podem continuar na maioria dos casos durante a fototerapia.

» Um ensaio clínico randomizado e controlado relatou que a fototerapia agressiva não afetou o desfecho da deficiência no neurodesenvolvimento ou morte em bebês com peso ao nascer extremamente baixo (peso ao nascer <1000 g) em comparação com a fototerapia conservadora.[53] No entanto, uma revisão sistemática de 9 estudos mostrou que a fototerapia profilática pode reduzir a deficiência no neurodesenvolvimento em longo prazo.[54] Embora a fototerapia agressiva tenha reduzido a taxa de retardo no neurodesenvolvimento isoladamente, houve um aumento na mortalidade entre bebês com peso ao nascer de 500 a 750 g.[53] Assim, uma abordagem de fototerapia agressiva não é

Agudo

recomendada para bebês com peso ao nascer extremamente baixo.

» Pode ser prudente iniciar a fototerapia estritamente nos valores limite (isto é, evitando o tratamento profilático) e suspendê-la quando a bilirrubina sérica ficar abaixo desses níveis, devido a uma relação entre a fototerapia neonatal e o aumento do risco de epilepsia na infância (não convulsão febril), principalmente em meninos.^{[51] [52]}

mais **hidratação**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A hidratação intravenosa geralmente é reservada para neonatos que recebem fototerapia com níveis de bilirrubina próximos ao valor de troca.

» Manter hidratação com leite materno ou fórmula enteral.

adjunto **IGIV**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **imunoglobulina humana normal**: 0.5 a 1 g/kg por via intravenosa ao longo de 2 horas; repetir em 12 horas se necessário

» Em lactentes com doença hemolítica isoimune, o tratamento com IGIV pode ser iniciado se a bilirrubina sérica total estiver aumentando apesar da fototerapia intensiva ou estiver entre 34 e 51 micromoles/L (2-3 mg/dL) do nível de troca.

hiperbilirrubinemia patológica: conjugada

1a **tratamento da causa subjacente**

» O tratamento da hiperbilirrubinemia conjugada depende da etiologia. Pode ser necessário passar por uma consulta com um especialista apropriado para tratamento adicional, dependendo da etiologia encontrada.

icterícia do leite materno

1a **interrupção temporária da amamentação + alimentação suplementar**

» Em neonatos com icterícia devido ao leite materno, a interrupção da amamentação por 24 a 48 horas e a alimentação suplementar

Agudo

2a

poderão ser consideradas se os níveis de bilirrubina sérica exigirem fototerapia, o que pode resultar na redução dos níveis de bilirrubina.

fototerapia

» Os níveis limiares dependem da idade gestacional, do bem-estar e da presença de fatores de risco adicionais. [\[Bhutani nomogram guidelines for phototherapy in hospitalised infants of 35 or more weeks' gestation\]](#)

» Os fatores de risco incluem doença hemolítica isoimune, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, asfixia, letargia significativa, instabilidade de temperatura, sepse, acidose e albumina <30 g/L (<3.0 g/dL; se medida).

» A fototerapia usa a energia da luz para causar reações fotoquímicas que transformam a bilirrubina em isômeros que são menos lipofílicos e podem ser excretados com mais facilidade e gerar produtos de metabolização que não precisam de conjugação no fígado. Os comprimentos de onda de fototerapia mais efetivos são de 425-490 nm.[\[43\]](#)

» Como terapia de primeira linha, a fototerapia de luz dupla costuma ser considerada mais eficaz que a fototerapia de luz única ou de fibra óptica.[\[44\]](#)

» As unidades de fototerapia de fibra óptica ou com LED são alternativas de segunda linha à fototerapia convencional em neonatos nascidos a termo.[\[45\]](#) [\[46\]](#) A fototerapia com LED, uma opção de segunda linha, é tão eficaz quanto a terapia convencional,[\[47\]](#) e o uso acima da cabeça (em comparação com a iluminação abaixo do bebê) diminuiu a duração média da fototerapia e aumentou a taxa de redução da bilirrubina sérica total.[\[48\]](#) A fototerapia com lâmpada fluorescente compacta azul especial não foi superior à fototerapia com luz de tubo de comprimento padrão azul especial em termos de eficácia e efeitos adversos no neonato e efeitos na equipe de enfermagem.[\[50\]](#)

» O perfil risco/benefício é excelente, com o início imediato da ação ao passar para as luzes da fototerapia. Os efeitos adversos geralmente são leves e incluem perda insensível de água, evacuação diarreica, erupção cutânea e possíveis danos na retina. Eles podem ser evitados mantendo a hidratação adequada e fazendo o bebê usar óculos de proteção durante a fototerapia.

Agudo

» A amamentação ou a alimentação por mamadeira pode continuar na maioria dos casos durante a fototerapia.

» Um ensaio clínico randomizado e controlado relatou que a fototerapia agressiva não afetou o desfecho da deficiência no neurodesenvolvimento ou morte em bebês com peso ao nascer extremamente baixo (peso ao nascer <1000 g), em comparação com a fototerapia conservadora.[53] No entanto, uma revisão sistemática de 9 estudos mostrou que a fototerapia profilática pode reduzir o atraso do neurodesenvolvimento em longo prazo.[54] Embora a fototerapia agressiva tenha reduzido a taxa de retardo no neurodesenvolvimento isoladamente, houve um aumento na mortalidade entre os bebês com peso ao nascer de 500 a 750 g.[53] Assim, uma abordagem de fototerapia agressiva não é recomendada para bebês com peso ao nascer extremamente baixo.

» Pode ser prudente iniciar a fototerapia estritamente nos valores limite (isto é, evitando o tratamento profilático) e suspendê-la quando a bilirrubina sérica ficar abaixo desses níveis, devido a uma relação entre a fototerapia neonatal e o aumento do risco de epilepsia na infância (não convulsão febril), principalmente em meninos.[51] [52]

mais

hidratação

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A hidratação enteral com leite materno ou fórmula é recomendada, a menos que a bilirrubina sérica total esteja muito alta. A hidratação intravenosa geralmente é reservada para neonatos que recebem fototerapia com níveis de bilirrubina próximos ao valor de troca.

3a

exsanguineotransfusão

» O risco de encefalopatia aguda a bilirrubina é considerado alto quando os valores da bilirrubina se aproximam de níveis >428 micromoles/L (>25 mg/dL) ou se os níveis menores de bilirrubina estiverem associados a fatores de risco adicionais, conforme o nomograma de Bhutani [[Bhutani nomogram guidelines for exchange transfusion in infants 35 or more weeks' gestation](#)] (como doença hemolítica isoimune, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, instabilidade de temperatura, letargia significativa, asfixia

Agudo

perinatal, sepse e acidose ou sinais de encefalopatia aguda a bilirrubina).

» Inicie assim que puder ser providenciado sangue para a exsanguineotransfusão. Continue a fototerapia enquanto espera para iniciar o procedimento, pare ao realizar a transfusão e recomece a fototerapia assim que a exsanguineotransfusão for completada.

» A lógica é remover a bilirrubina não conjugada fazendo uma exsanguineotransfusão de volume duplo, o que deve permitir que a bilirrubina saia do tecido cerebral e, assim, diminua o risco de toxicidades neurológicas. Uma exsanguineotransfusão também removerá os anticorpos responsáveis pela anemia hemolítica. Nos casos graves de eritroblastose e/ou hidropisia, ela corrigirá a anemia.

» Não há evidências suficientes para dar suporte ou refutar o uso da exsanguineotransfusão de volume único em vez da exsanguineotransfusão de volume duplo nos neonatos ictéricos.[62]

» As principais complicações potenciais do procedimento incluem distúrbios eletrolíticos, sangramento, infecção, arritmias cardíacas, trombose com embolização, enterocolite necrosante e doença do enxerto contra o hospedeiro.

Novidades

Tin-mesoporfirina

Funciona inibindo a heme oxigenase, uma etapa inicial importante na produção de bilirrubina. Ainda não foi aprovado em muitos países, mas tem sido usado com doentes sem outra alternativa terapêutica.[63] Uma opção alternativa, se esse tratamento falhar, seria uma exsanguineotransfusão. A tin-mesoporfirina pode ser usada em todos os neonatos que não respondem à fototerapia intensiva, em uma tentativa de evitar a exsanguineotransfusão. Pode ser administrada em qualquer momento durante a fototerapia.[64] A Food and Drug Administration dos EUA aceitou uma solicitação de registro de novo medicamento visando à aprovação de um produto em desenvolvimento da tin-mesoporfirina. Se aprovada, ela pode se tornar a primeira opção farmacológica nos EUA indicada para o tratamento de neonatos com risco de desenvolver hiperbilirrubinemia ou icterícia graves.

Luz solar filtrada

Em um ensaio clínico de não inferioridade, randomizado e controlado conduzido na Nigéria, a luz solar filtrada demonstrou ser tão segura e efetiva quanto a fototerapia convencional.[65] É importante observar que esse estudo foi conduzido em lactentes que tinham pelo menos 35 semanas de gestação ou pesavam >2.2 kg, com idade pós-parto de até 14 dias e com níveis de bilirrubina que não excediam 257 micromoles/L (15 mg/dl).[65]

Ursodiol

Um ácido biliar hidrofóbico que diminui a secreção de colesterol do fígado e sua absorção intestinal em neonatos com nutrição parenteral, atresia das vias biliares e fibrose cística. O perfil de risco/benefício é desconhecido.

Clofibrato

O clofibrato melhora a atividade da enzima glicuronil transferase, aumentando a conjugação da bilirrubina não conjugada no fígado. Metanálises de ensaios clínicos sugerem que a terapia com clofibrato diminui a necessidade e a duração da fototerapia, bem como os níveis máximos de bilirrubina sérica total. Esses efeitos foram mais óbvios para lactentes nascidos a termo e para os que não apresentam doença hemolítica. No entanto, nenhum estudo relatou encefalopatia a bilirrubina ou taxas de mortalidade neonatal.[66] [67] Assim, embora pareça haver algum tipo de benefício em curto prazo dessa terapia, ensaios adicionais são necessários para confirmar os desfechos de neurodesenvolvimento em longo prazo para que recomendações definitivas possam ser feitas.

Recomendações

Monitoramento

- Os neonatos tratados para hiperbilirrubinemia não conjugada devem ser monitorados quanto aos níveis de bilirrubina sérica total e de hematócrito.
- Em neonatos com anemia hemolítica (devida à incompatibilidade de grupo sanguíneo), policitemia e extravasamento de sangue, o monitoramento dos níveis de hematócrito é importante para descartar anemia de início tardio e problemas contínuos em excreção e conjugação de bilirrubina normal.
- Avaliações de audição e de neurodesenvolvimento também devem ser realizadas para identificar efeitos residuais de encefalopatia a bilirrubina.[38]
- As causas cirúrgicas do aumento da circulação entero-hepática precisam ser acompanhadas por cirurgias pediátricas para garantir a excreção adequada da bile.
- Neonatos com defeitos de conjugação enzimática específicos parciais precisam de monitoramento periódico dos níveis de bilirrubina sérica total para evitar valores altos sustentados.
- O monitoramento dos neonatos com hiperbilirrubinemia conjugada depende da etiologia: aqueles com defeitos metabólicos/genéticos e síndromes clínicas (como deficiência de alfa 1-antitripsina, fibrose cística, síndromes de Zellweger, Dubin-Johnson e Rotor) precisam ser acompanhados e monitorados por uma equipe especializada que possa cuidar de vários problemas clínicos além da hiperbilirrubinemia conjugada. Os neonatos com hiperbilirrubinemia conjugada causada por hepatite decorrente de infecção geralmente não precisam de monitoramento de acompanhamento assim que a infecção é tratada e a hepatite remite.

Instruções ao paciente

Acompanhamento com pediatra 48 horas após a alta para verificar os valores de bilirrubina sérica total e de hematócritos. Continue normalmente com a amamentação ou a alimentação por mamadeira.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
danos neurológicos	curto prazo	média
<p>A toxicidade neurológica precoce induzida por bilirrubina pode ser detectada medindo-se as respostas auditivas evocadas do tronco encefálico. Supostamente, isso resulta da entrada específica de bilirrubina nas células neurais da via auditiva.</p> <p>Em neonatos ictéricos, há latências de pico de onda ausentes ou prolongadas e latências entre picos. Os bebês tratados mostraram uma tendência de recuperação nas respostas auditivas evocadas.[68]</p> <p>O tratamento consiste em fototerapia e/ou exsanguineotransfusão para diminuir os níveis de bilirrubina sérica não conjugada, que, por sua vez, devem diminuir os níveis de bilirrubina cerebral e normalizar as respostas auditivas evocadas.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
encefalopatia bilirrubínica aguda	curto prazo	média
<p>A bilirrubina é uma toxina celular no cérebro e preferencialmente captada pelos núcleos da base, pelo globo pálido, pelo putâmen e pelos núcleos caudados. Acredita-se que ela interrompe o metabolismo energético das células ao afetar a função mitocondrial.</p> <p>A fase inicial é caracterizada por letargia, hipotonia e dificuldade de sucção com um choro em tom agudo.</p> <p>Na fase intermediária, o bebê tem irritabilidade com choro em tom agudo e entonação variável.</p> <p>Na fase avançada, o bebê vai de letargia profunda ao coma com hipertonia (retrocolo e/ou opistótono).</p> <p>O tratamento consiste em fototerapia e/ou exsanguineotransfusão para diminuir os níveis de bilirrubina sérica não conjugada, que, por sua vez, devem diminuir os níveis de bilirrubina cerebral e normalizar a função neurológica.</p>		
complicações da exsanguineotransfusão	curto prazo	média
<p>Incluem distúrbios eletrolíticos, sangramento, infecção, arritmias cardíacas, trombose com embolização, enterocolite necrosante e doença do enxerto contra o hospedeiro. A irradiação do sangue é recomendada antes de usá-lo para exsanguineotransfusão a fim de diminuir o risco de doença do enxerto contra o hospedeiro.</p> <p>O monitoramento adequado é fundamental durante exsanguineotransfusões. O tratamento é fornecido se a criança for sintomática e/ou apresentar resultados laboratoriais anormais para complicações específicas: por exemplo, infusão de cálcio para hipocalcemia, transfusões plaquetárias para trombocitopenia.[38] [39] [43]</p>		
complicações da fototerapia	curto prazo	baixa
<p>Incluem perda insensível de água, evacuação diarreica, erupção cutânea e possíveis danos na retina.</p> <p>Elas geralmente podem ser tratadas garantindo a hidratação adequada e colocando óculos de proteção nos olhos durante a fototerapia.</p> <p>A erupção cutânea é benigna e remite após a interrupção da fototerapia.[38] [39] [43]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
kernicterus (encefalopatia bilirrubínica crônica)	variável	baixa
<p>Patologicamente, o kernicterus é diagnosticado por coloração amarela macroscópica e necroses de neurônios nos gânglios da base, na área hipocampal e no cerebelo. Ele decorre da entrada de bilirrubina no cérebro, o que causa uma interrupção do metabolismo de energia celular nos gânglios da base, na área do hipocampo e no cerebelo.</p> <p>A condição é rara: o registro piloto de kernicterus nos EUA computou 125 bebês afetados de 1984 a 2002.</p> <p>O córtex cerebral geralmente não é afetado. Se o neonato sobreviver, as características clínicas incluirão paralisia cerebral coreoatetóide, paralisia do olhar para cima, perda auditiva neurosensorial, displasia dentária e deficits intelectuais (menos frequentemente na faixa de retardo mental).^[43]</p> <p>O kernicterus pode ser evitado com fototerapia e/ou exsanguineotransfusão precoces e agressivas.</p>		

Prognóstico

A maioria dos neonatos com hiperbilirrubinemia neonatal não conjugada passa bem depois da fototerapia e/ou exsanguineotransfusão. O kernicterus pode ser evitado se as recomendações para tratamento de hiperbilirrubinemia forem seguidas de maneira correta.^[39]

Para neonatos com anemia hemolítica devida a incompatibilidade de grupo sanguíneo, a hemólise não deverá ser um problema assim que os anticorpos maternos não existirem mais.

Os bebês com policitemia e extravasamento de sangue não deverão ter nenhum problema quando a quebra de hemoglobina extra for realizada.

As causas cirúrgicas do aumento da circulação entero-hepática devem remitir após o tratamento da condição específica. Os níveis bilirrubínicos de bebês com defeitos parciais de conjugação enzimática específicos geralmente podem ser mantidos sob controle com a fototerapia noturna.

Para bebês com hiperbilirrubinemia conjugada, a perspectiva depende da etiologia da condição. A evolução clínica é variável em bebês com deficiência de alfa 1-antitripsina e fibrose cística. Em bebês com a síndrome de Zellweger, o prognóstico é desfavorável: a maioria dos neonatos morre durante o primeiro ano de vida ou sobrevive com retardo mental grave e convulsões. Os pacientes com as síndromes de Dubin-Johnson e Rotor (herança autossômica recessiva) têm um prognóstico excelente. O prognóstico em bebês com outros defeitos metabólicos/genéticos depende do reconhecimento precoce e do tratamento de deficiências enzimáticas específicas e do acúmulo de metabólitos. A colestase induzida de modo parenteral deve melhorar caso seja possível estabelecer a alimentação enteral. Algumas etiologias infecciosas (como sífilis congênita, bacteriana) da hepatite melhoram com tratamentos específicos; outras remitem com o passar do tempo. O tratamento de suporte é necessário para os sobreviventes de kernicterus. O tratamento de reabilitação é recomendado para deficits neurológicos específicos.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Jaundice in newborn babies under 28 days

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2016

América do Norte

Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation: an update with clarifications

Publicado por: American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia

Última publicação em:
2009

Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants

Publicado por: Canadian Paediatric Society

Última publicação em:
2007 (re-affirmed 2018)

Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation

Publicado por: American Academy of Pediatrics

Última publicação em:
2004

Oceania

Maternity and neonatal clinical guideline: neonatal jaundice

Publicado por: Queensland Clinical Guidelines

Última publicação em:
2018

Neonatal - jaundice identification and management in neonates ≥ 32 weeks gestation

Publicado por: New South Wales Government

Última publicação em:
2016

Diretrizes de tratamento

Europa

Jaundice in newborn babies under 28 days

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2016

Europa

Postnatal care up to 8 weeks after birth

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2015

Internacional

Postnatal care of the mother and newborn

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2013

Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2013

América do Norte

Technical report: phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation

Publicado por: American Academy of Pediatrics

Última publicação em:
2011

Safe discharge of the late preterm infant

Publicado por: Canadian Paediatric Society

Última publicação em:
2010 (re-affirmed 2017)

Prevention of acute bilirubin encephalopathy and kernicterus in newborns

Publicado por: National Association of Neonatal Nurses

Última publicação em:
2010

Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation: an update with clarifications

Publicado por: American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia

Última publicação em:
2009

Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants

Publicado por: Canadian Paediatric Society

Última publicação em:
2007 (re-affirmed 2018)

Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation

Publicado por: American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia

Última publicação em:
2004

Oceania

Neonatal jaundice

Publicado por: Queensland Health Statewide Maternity and Neonatal Clinical Guidelines Program

Última publicação em: 2018

Neonatal - jaundice identification and management in neonates ≥ 32 weeks gestation

Publicado por: New South Wales Government

Última publicação em: 2016

Recursos online

1. [Bhutani nomogram for designation of risk based on hour-specific serum bilirubin values](#) (*external link*)
2. [Bhutani nomogram guidelines for phototherapy in hospitalised infants of 35 or more weeks' gestation](#) (*external link*)
3. [Bhutani nomogram guidelines for exchange transfusion in infants 35 or more weeks' gestation](#) (*external link*)

Artigos principais

- Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischage hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*. 1999 Jan;103(1):6-14. [Resumo](#)
- Singhi SC, Choo-Kang E, Hall JS. Intrapartum infusion of oxytocin and glucose water and neonatal jaundice. *West Indian Med J*. 1984 Jun;33(2):80-3. [Resumo](#)
- Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding. *Pediatrics*. 1986 Nov;78(5):837-43. [Resumo](#)
- Schneider AP, II. Breast milk jaundice in the newborn: a real entity. *JAMA*. 1986 Jun 20;255(23):3270-4. [Resumo](#)
- Queensland Clinical Guidelines. Maternity and neonatal clinical guideline: neonatal jaundice. April 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
- National Institute for Health and Care Excellence. Jaundice in newborn babies under 28 days. October 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Jan;64(1):154-68. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Ip S, Chung M, Trikalinos T, et al. Screening for bilirubin encephalopathy. Agency for Healthcare Research and Quality. 2009;1. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, et al. Hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥ 35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics*. 2009 Oct;124(4):1193-8. [Resumo](#)
- Dijk PH, Hulzebos CV. An evidence-based view on hyperbilirubinaemia. *Acta Paediatr*. 2012 Apr;101(464):3-10. [Resumo](#)
- Maisels MJ. Neonatal jaundice. *Pediatr Rev*. 2006 Dec;27(12):443-54. [Resumo](#)
- Mehta S, Kumar P, Narang A. A randomized controlled trial of fluid supplementation in term neonates with severe hyperbilirubinemia. *J Pediatr*. 2005 Dec;147(6):781-5. [Resumo](#)
- Slusher TM, Olusanya BO, Vreman HJ, et al. A randomized trial of phototherapy with filtered sunlight in African neonates. *N Engl J Med*. 2015 Sep 17;373(12):1115-24. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Bhandari V, Narang A, Mann SB, et al. Brain stem electric response audiometry in neonates with hyperbilirubinemia. *Indian J Pediatr*. 1993 May-Jun;60(3):409-13. [Resumo](#)

Referências

1. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischage hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*. 1999 Jan;103(1):6-14. [Resumo](#)
2. Kumar RK. Neonatal jaundice: an update for family physicians. *Aust Fam Physician*. 1999 Jul;28(7):679-82. [Resumo](#)
3. Manning D, Todd P, Maxwell M, et al. Prospective surveillance study of severe hyperbilirubinaemia in the newborn in the UK and Ireland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007 Sep;92(5):F342-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Ebbesen F, Andersson C, Verder H, et al. Extreme hyperbilirubinaemia in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr*. 2005 Jan;94(1):59-64. [Resumo](#)
5. Smitherman H, Stark AR, Bhutani VK. Early recognition of neonatal hyperbilirubinemia and its emergent management. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006 Jun;11(3):214-24. [Resumo](#)
6. Maisels MJ, Kring E. Transcutaneous bilirubin levels in the first 96 hours in a normal newborn population of ≥ 35 weeks' gestation. *Pediatrics*. 2006 Apr;117(4):1169-73. [Resumo](#)
7. Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM, et al. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. *Pediatrics*. 1999 Nov;104(5 Pt 2):1198-203. [Resumo](#)
8. Maisels MJ. What's in a name? Physiologic and pathologic jaundice: the conundrum of defining normal bilirubin levels in the newborn. *Pediatrics*. 2006 Aug;118(2):805-7. [Resumo](#)
9. Yu Z, Zhu K, Wang L, et al. Association of neonatal hyperbilirubinemia with UGT1A1 gene polymorphisms: a meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2015 Oct 15;21:3104-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Klein CJ, Revenis M, Kusenda C, et al. Parenteral nutrition-associated conjugated hyperbilirubinemia in hospitalized infants. *J Am Diet Assoc*. 2010 Nov;110(11):1684-95. [Resumo](#)
11. Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr*. 2015 Nov 20;15:192. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, et al. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 1985 Apr;75(4):770-4. [Resumo](#)
13. Horiguchi T, Bauer C. Ethnic differences in neonatal jaundice: comparison of Japanese and Caucasian newborn infants. *Am J Obstet Gynecol*. 1975 Jan 1;121(1):71-4. [Resumo](#)
14. Lain SJ, Roberts CL, Bowen JR, et al. Early discharge of infants and risk of readmission for jaundice. *Pediatrics*. 2015 Feb;135(2):314-21. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Johnson JD, Angelus P, Aldrich M, et al. Exaggerated jaundice in Navajo neonates. The role of bilirubin production. *Am J Dis Child*. 1986 Sep;140(9):889-90. [Resumo](#)

16. Porter ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the term newborn. *Am Fam Physician*. 2002 Feb 15;65(4):599-606. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Berk MA, Mimouni F, Miodovnik M, et al. Macrosomia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Pediatrics*. 1989 Jun;83(6):1029-34. [Resumo](#)
18. Widness JA, Susa JB, Garcia JF, et al. Increased erythropoiesis and elevated erythropoietin in infants born to diabetic mothers and in hyperinsulinemic rhesus fetuses. *J Clin Invest*. 1981 Mar;67(3):637-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Calder AA, Ounsted MK, Moar VA, et al. Increased bilirubin levels in neonates after induction of labour by intravenous prostaglandin E2 or oxytocin. *Lancet*. 1974 Dec 7;2(7893):1339-42. [Resumo](#)
20. Haeri AD, Scher J, Davey DA, et al. Comparison of oral prostaglandin E2 and intravenous oxytocin for induction of labour. *S Afr Med J*. 1976 Mar 24;50(13):516-8. [Resumo](#)
21. Lange AP, Secher NJ, Westergaard JG, et al. Neonatal jaundice after labour induced or stimulated by prostaglandin E2 or oxytocin. *Lancet*. 1982 May 1;1(8279):991-4. [Resumo](#)
22. Singhi SC, Choo-Kang E, Hall JS. Intrapartum infusion of oxytocin and glucose water and neonatal jaundice. *West Indian Med J*. 1984 Jun;33(2):80-3. [Resumo](#)
23. Olusanya BO, Slusher TM. Infants at risk of significant hyperbilirubinemia in poorly-resourced countries: evidence from a scoping review. *World J Pediatr*. 2015 Nov;11(4):293-9. [Resumo](#)
24. Gale R, Seidman DS, Dollberg S, et al. Epidemiology of neonatal jaundice in the Jerusalem population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990 Jan;10(1):82-6. [Resumo](#)
25. Osborn LM, Reiff MI, Bolus R. Jaundice in the full-term neonate. *Pediatrics*. 1984 Apr;73(4):520-5. [Resumo](#)
26. Wu PY, Hodgman JE, Kirkpatrick BV, et al. Metabolic aspects of phototherapy. *Pediatrics*. 1985 Feb;75(2 Pt 2):427-33. [Resumo](#)
27. Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding. *Pediatrics*. 1986 Nov;78(5):837-43. [Resumo](#)
28. Schneider AP, II. Breast milk jaundice in the newborn: a real entity. *JAMA*. 1986 Jun 20;255(23):3270-4. [Resumo](#)
29. McDonald SJ, Middleton P. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 11;(7):CD004074. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Queensland Clinical Guidelines. Maternity and neonatal clinical guideline: neonatal jaundice. April 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
31. National Institute for Health and Care Excellence. Jaundice in newborn babies under 28 days. October 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)

32. National Association of Neonatal Nurses. Prevention of acute bilirubin encephalopathy and kernicterus in newborns. Position Statement #3049. NANN Board of Directors, March 2010. Adv Neonatal Care. 2010 Jun;10(3):112-8. [Resumo](#)
33. New South Wales Government. Neonatal - jaundice identification and management in neonates ≥ 32 weeks gestation. November 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
34. Benchimol EI, Walsh CM, Ling SC, et al. Early diagnosis of neonatal cholestatic jaundice: test at 2 weeks. Can Fam Physician. 2009 Dec;55(12):1184-92. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017 Jan;64(1):154-68. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Trikalinos TA, Chung M, Lau J, et al. Systematic review of screening for bilirubin encephalopathy in neonates. Pediatrics. 2009 Oct;124(4):1162-71. [Resumo](#)
37. Ip S, Chung M, Trikalinos T, et al. Screening for bilirubin encephalopathy. Agency for Healthcare Research and Quality. 2009;1. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. Pediatr Clin North Am. 2004 Aug;51(4):843-61. [Resumo](#)
39. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, et al. Hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥ 35 weeks' gestation: an update with clarifications. Pediatrics. 2009 Oct;124(4):1193-8. [Resumo](#)
40. Mishra S, Chawla D, Agarwal R, et al. Transcutaneous bilirubinometry reduces the need for blood sampling in neonates with visible jaundice. Acta Paediatr. 2009 Dec;98(12):1916-9. [Resumo](#)
41. De Luca D, Jackson GL, Tridente A, et al. Transcutaneous bilirubin nomograms: a systematic review of population differences and analysis of bilirubin kinetics. Arch Pediatr Adolesc Med. 2009 Nov;163(11):1054-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Dijk PH, Hulzebos CV. An evidence-based view on hyperbilirubinaemia. Acta Paediatr. 2012 Apr;101(464):3-10. [Resumo](#)
43. Maisels MJ. Neonatal jaundice. Pediatr Rev. 2006 Dec;27(12):443-54. [Resumo](#)
44. Holtrop PC, Ruedisueli K, Maisels MJ. Double versus single phototherapy in low birth weight newborns. Pediatrics. 1992 Nov;90(5):674-7. [Resumo](#)
45. Mills JF, Tudehope D. Fiberoptic phototherapy for neonatal jaundice. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(1):CD002060. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Kumar P, Murki S, Malik GK, et al. Light emitting diodes versus compact fluorescent tubes for phototherapy in neonatal jaundice: a multi center randomized controlled trial. Indian Pediatr. 2010 Feb;47(2):131-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)

47. Kumar P, Chawla D, Deorari A. Light-emitting diode phototherapy for unconjugated hyperbilirubinaemia in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;(12):CD007969. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Tayman C, Tatli MM, Aydemir S, et al. Overhead is superior to underneath light-emitting diode phototherapy in the treatment of neonatal jaundice: a comparative study. *J Paediatr Child Health*. 2010 May;46(5):234-7. [Resumo](#)
49. Tridente A, De Luca D. Efficacy of light-emitting diode versus other light sources for treatment of neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2012 May;101(5):458-65. [Resumo](#)
50. Sarin M, Dutta S, Narang A. Randomized controlled trial of compact fluorescent lamp versus standard phototherapy for the treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Indian Pediatr*. 2006 Jul;43(7):583-90. [Resumo](#)
51. Maimburg RD, Olsen J, Sun Y. Neonatal hyperbilirubinemia and the risk of febrile seizures and childhood epilepsy. *Epilepsy Res*. 2016 Aug;124:67-72. [Resumo](#)
52. Newman TB, Wu YW, Kuzniewicz MW, et al. Childhood seizures after phototherapy. *Pediatrics*. 2018 Oct;142(4):e20180648. [Resumo](#)
53. Morris BH, Oh W, Tyson JE, et al; NICHD Neonatal Research Network. Aggressive vs. conservative phototherapy for infants with extremely low birth weight. *N Engl J Med*. 2008 Oct 30;359(18):1885-96. [Texto completo](#) [Resumo](#)
54. Okwundu CI, Okoromah CA, Shah PS. Prophylactic phototherapy for preventing jaundice in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;(1):CD007966. [Texto completo](#) [Resumo](#)
55. Mehta S, Kumar P, Narang A. A randomized controlled trial of fluid supplementation in term neonates with severe hyperbilirubinemia. *J Pediatr*. 2005 Dec;147(6):781-5. [Resumo](#)
56. Mitra S, Samanta M, Sarkar M, et al. Pre-exchange 5% albumin infusion in low birth weight neonates with intensive phototherapy failure: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr*. 2011 Jun;57(3):217-21. [Resumo](#)
57. Lai NM, Ahmad Kamar A, Choo YM, et al. Fluid supplementation for neonatal unconjugated hyperbilirubinaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Aug 1;(8):CD011891. [Texto completo](#) [Resumo](#)
58. Dash N, Kumar P, Sundaram V, et al. Pre-exchange albumin administration in neonates with hyperbilirubinemia: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr*. 2015 Sep;52(9):763-7. [Resumo](#)
59. Huizing K, Røislien J, Hansen T. Intravenous immune globulin reduces the need for exchange transfusions in Rhesus and AB0 incompatibility. *Acta Paediatr*. 2008 Oct;97(10):1362-5. [Resumo](#)

60. Beken S, Hirfanoglu I, Turkyilmaz C, et al. Intravenous immunoglobulin G treatment in ABO hemolytic disease of the newborn, is it myth or real? *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014 Mar;30(1):12-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
61. Zwiers C, Scheffer-Rath ME, Lopriore E, et al. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Mar 18;(3):CD003313. [Texto completo](#) [Resumo](#)
62. Thayyil S, Milligan DW. Single versus double volume exchange transfusion in jaundiced newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD004592. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. Reddy P, Najundaswamy S, Mehta R, et al. Tin-mesoporphyrin in the treatment of severe hyperbilirubinemia in a very-low-birth-weight infant. *J Perinatol.* 2003 Sep;23(6):507-8. [Resumo](#)
64. Drummond GS, Kappas A. Chemoprevention of severe neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Perinatol.* 2004 Oct;28(5):365-8. [Resumo](#)
65. Slusher TM, Olusanya BO, Vreman HJ, et al. A randomized trial of phototherapy with filtered sunlight in African neonates. *N Engl J Med.* 2015 Sep 17;373(12):1115-24. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Gholitabar M, McGuire H, Rennie J, et al. Clofibrate in combination with phototherapy for unconjugated neonatal hyperbilirubinaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;(12):CD009017. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Xiong T, Chen D, Duan Z, et al. Clofibrate for unconjugated hyperbilirubinemia in neonates: a systematic review. *Indian Pediatr.* 2012 Jan;49(1):35-41. [Texto completo](#) [Resumo](#)
68. Bhandari V, Narang A, Mann SB, et al. Brain stem electric response audiometry in neonates with hyperbilirubinemia. *Indian J Pediatr.* 1993 May-Jun;60(3):409-13. [Resumo](#)

Imagens

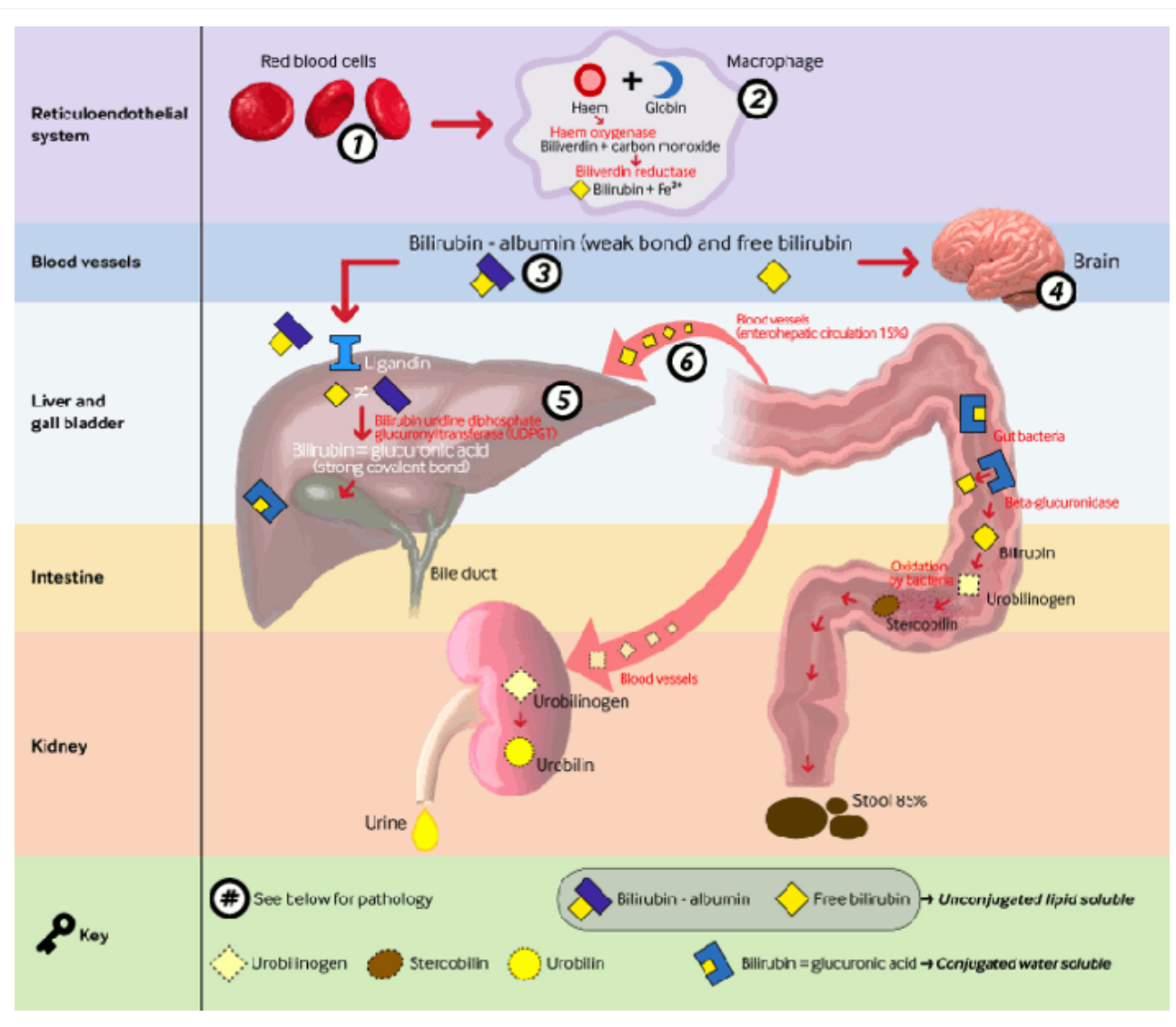


Figura 1: Via metabólica da bilirrubina com patologias relacionadas à hiperbilirrubinemia não conjugada. 1. Incompatibilidade de ABO, incompatibilidade de Rhesus, menor tempo de vida eritrocitário em neonatos, hematomas durante o parto; 2. indução por mediadores inflamatórios associados a comorbidades da prematuridade (por exemplo, síndrome do desconforto respiratório, infecção); 3. dissociação aumentada por acidose, cetose, insuficiência renal; 4. barreira hematoencefálica permeável em neonatos nascidos a termo e bebês prematuros; 5. mutação no gene UGT1A1 resulta na síndrome de Gilbert ou síndrome de Crigler-Najjar I e II; 6. carga de bilirrubina não conjugada aumentada pela diminuição da motilidade intestinal

Criado pelo BMJ Knowledge Centre

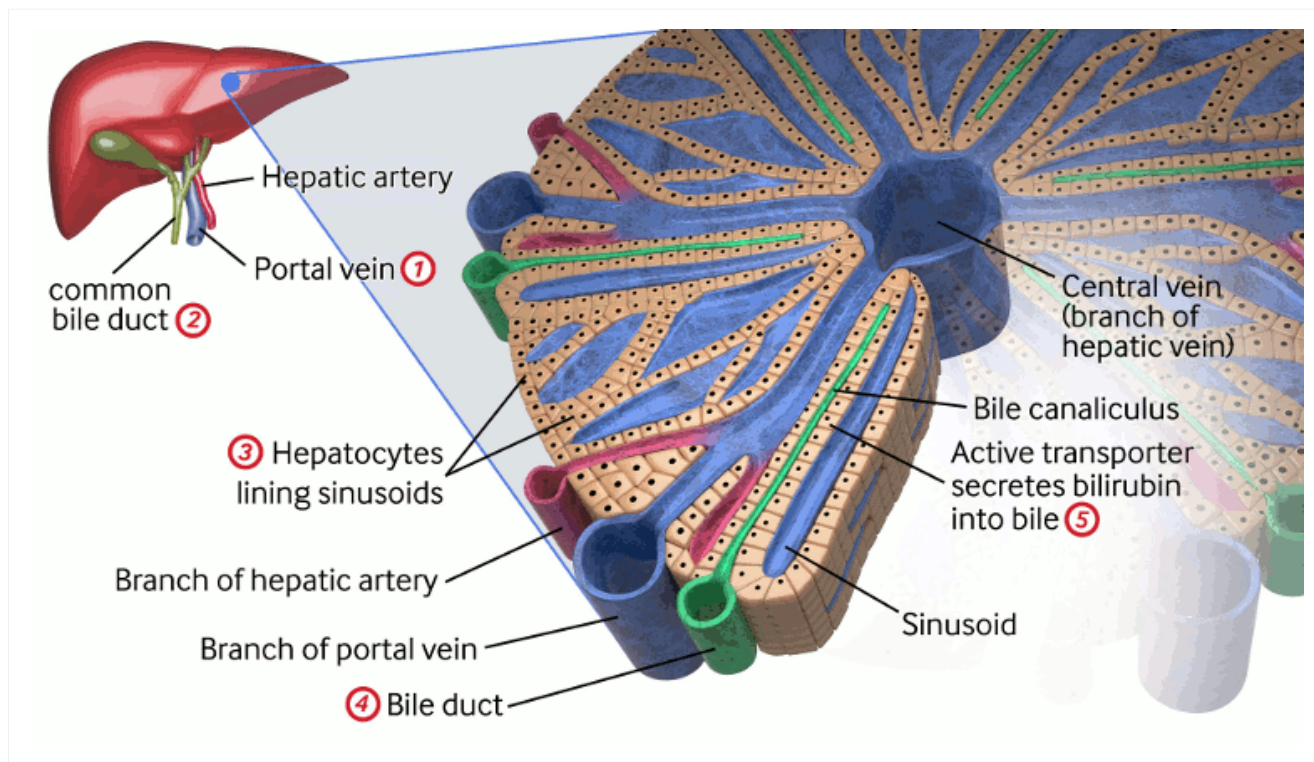


Figura 2: Detalhe do lóbulo hepático e suas funções, destacando patologias que causam hiperbilirrubinemia conjugada. As patologias incluem: 1. trombose da veia porta; 2. cisto de colédoco; 3. infecção (sepse, infecção do trato urinário por E coli, hepatite A ou B, toxoplasmose, citomegalovírus, sífilis, herpes), metabólica (síndrome de Rotor, galactosemia, tirosinemia, deficiência de alfa 1-antitripsina, hipotireoidismo, fibrose cística, síndrome de Zellweger), medicamentos, hepatite neonatal idiopática, nutrição parenteral total, hemocromatose neonatal, choque/hipoxia/isquemia; 4. escassez de ductos biliares, atresia das vias biliares, síndrome de Alagille, colestase neonatal idiopática, colestase intra-hepática progressiva familiar, síndrome da bile espessada; 5. mutações no gene MRP2 (também conhecido como ABCC2) na membrana canalicular dos hepatócitos resultam em síndrome de Dubin-Johnson, ausência de OATP1B1 e OATP1B3 na membrana sinusoidal dos hepatócitos resultam em síndrome de Rotor

Criado pelo BMJ Knowledge Centre



Figura 3: Descoloração amarelo alaranjada da palma das mãos e da sola dos pés contrastada com a cor de pele normal da mãe

BMJ Case Reports 2009; doi:10.1136/bcr.2008.139014. Usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Jan 29, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Vineet Bhandari, MBBS, MD, DM

Professor of Pediatrics Obstetrics and Gynecology

Drexel University College of Medicine, Chief, Section of Neonatal Medicine, St. Christopher's Hospital for Children/Hahnemann University Hospital/Temple University Hospital, Philadelphia, PA

DIVULGAÇÕES: VB declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Gautham K. Suresh, MD, DM, MS

Professor of Pediatrics

Baylor College of Medicine, Section Head and Service Chief of Neonatology, Texas Children's Hospital, Houston, TX

DIVULGAÇÕES: GKS declares that he has no competing interests.

Helen McElroy, MBChB, MRCPI, MSc

Consultant Neonatologist

Neonatology, Medway Maritime Hospital, Gillingham, UK

DIVULGAÇÕES: HM declares that she has no competing interests.