

UNIVERSIDADE BANDEIRANTE DE SÃO PAULO
ANA PAULA DA SILVA

KERNICTERUS: A IMPORTÂNCIA DO
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO PRECOCE

SÃO PAULO
2008
www.paulomargotto.com.br

ANA PAULA DA SILVA
CURSO DE BIOMEDICINA

KERNICTERUS: A IMPORTÂNCIA DO
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO PRECOCE

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Ban-
deirantes de São Paulo, como exigência
do Curso de Biomedicina.
Orientadora: Profa. Ms. Priscila Ferreira
Silva

SÃO PAULO
2008

Silva, Ana Paula da
Orientações de biomedicina quanto ao diagnóstico e tratamento da hiperbilirrubinemia em neonatos / Ana Paula da silva. -- São Paulo: [s.n], 2008.
00 f ; il. ; 30cm.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Bandeirantes de São Paulo, Curso de Biomedicina.
Orientadora: Profa. Ms. Priscila Ferreira Silva

1. Kernicterus 2. Hiperbilirrubinemia 3. Diagnóstico
4. Tratamento I. Título

Dedico este trabalho aos Mestres que acompanharam esta minha jornada que agora chega ao fim. Aos parentes e amigos que me apoiaram e incentivaram quando quase desisti.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter conseguido terminar mais esta etapa da minha vida. Depois a minha família, que me suportaram em momentos de angústia, de fraqueza e finalmente de alegria.

Agradeço aos meus professores, muitos incansáveis, que não me deixaram desistir. As minhas amigas Kelli e Rosimeire que participou na realização deste sonho

.
A minha orientadora Professora Ms. Priscila Ferreira Silva, pelas horas de leitura, correção e compreensão.

Ao Professor Ms. Paulo R. Margotto, por ter acreditado e confiado seus estudos para realização desta obra, aos Professores Ms. Marco Zonta e Karine pelas orientações cedidas.

Não poderia deixar de agradecer aos Bibliotecários da UNIBAN, no apoio às pesquisas e na orientação das inúmeras normas brasileiras.

Meus sinceros agradecimentos a todos.

Porventura pode uma mulher esquecer-se
tanto do seu filho que cria, que não se
compadeça dele, do filho de seu ventre.
Mas ainda que esta se esquecesse dele,
contudo eu não me esquecerei de ti.

Isaias 49:15

RESUMO

SILVA, A. P. **Kernicterus**: a importância do diagnóstico e tratamento precoce. 2008. 00f. Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) – Curso de Biomedicina, Universidade Bandeirante de São Paulo, São Paulo, 2008.

Neste estudo foi pesquisada a alta frequência de hiperbilirrubinemia associada à eritroblastose e ocasionalmente a doença hemolítica ABO e Rh D e subgrupos menor como os Rh C, c, E, e, anti-Kell, anti-Duffy, relacionado à grande incidência de alta hospitalar precoce da mãe e do neonato, devido custo hospitalar e também do seguimento ambulatorial com profissionais preparados a diagnóstica a hiperbilirrubina em estágio inicial, pois já está comprovado em estudos que os níveis de bilirrubina sanguínea continuam aumentando após 48 horas e que a amamentação inadequada ocasionada pela ingestão calórica diminuída aumenta também os níveis de bilirrubina no sangue. O objetivo é revisar as informações médicas e de enfermagem contida em estudos bibliográficos, artigos e acesso eletrônico. Através dessas informações foi possível detectar diagnósticos e tratamento para a diminuição da hiperbilirrubinemia evitando a toxicidade do SNC (Kernicterus). Chamando a atenção para um problema grave, pouco divulgado e de extrema importância para o desenvolvimento de um recém nascido sadio.

Palavras-chave: Kernicterus. Hiperbilirrubinemia. Diagnóstico. Tratamento.

ABSTRACT

SILVA, A. P. **Kernicterus**: The importance of early diagnosis and treatment. 2008. 00f. Trabalho de Conclusão Curso (TCC) – Curso de Biomedicina, Universidade Bandeirante de São Paulo, São Paulo, 2008.

This study investigated the high frequency of hyperbilirubinaemia eritroblastose and occasionally associated with the ABO and Rh hemolytic disease D and smaller subgroups such as Rh C, c, E, and anti-Kell, anti-Duffy, related to the high incidence of hospital Early the mother and newborn, because hospital costs and also the follow-up with professionals prepared to diagnostic hyperbilirubinaemia in the early stage because it is already proven in studies that levels of bilirubin blood still increasing after 48 hours and that breastfeeding caused by inadequate reduced caloric intake also increases the levels of bilirubin in the blood. The goal is to review the medical and nursing information contained in bibliographical studies, articles and electronic access. Through this information was possible to detect diagnoses and treatment to reduce the hyperbilirubinaemia avoiding toxicity of CNS (Kernicterus). Calling attention to a serious problem, little known and of great importance to the development of a healthy newborn.

Key-word: Kernicterus. Hyperbilirubinaemia. Diagnostic. Treatment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Histologia do neurônio.....	13
Figura 2 - Macroscopia de crânio.....	14
Figura 3 - Estrutura linear da bilirrubina.....	16
Figura 4 - Catabolismo da hemoglobina.....	19
Figura 5 - Criança com Kernicterus.....	20
Figura 6 - Bilimapa.....	26
Figura 7- Recém-nascido apresentando fase I.....	27
Figura 8 - Criança com paralisia cerebral	28
Figura 9 - Criança com espasticidade.....	29
Figura 10 - Criança com dificuldade motora.....	29
Figura 11 - Posturas típicas de crianças espásticas.....	30
Figura 12 - Zonas de Kramer.....	31
Figura 13 - Bilichek.....	39
Figura 14 - Sinal de hiperbilirrubinemia em ressonância magnética.....	40
Figura 15 - Proteção ocular na fototerapia.....	44
Figura 16 - Recém nascido em fototerapia na incubadora.....	44
Figura 17 - Fototerapia com lâmpada fluorescente light.....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Fatores etiopatogênicos para hiperbilirrubinemia.....	21
Tabela 2 - Condutas terapêuticas de acordo com os níveis de bilirrubina.....	25
Tabela 3 - Bilirrubina total em recém nascido de 34 semanas.....	35
Tabela 4 - Indicações de fototerapia (recém nascido a termo saudável e sem doença hemolítica).....	45
Tabela 5- Indicação de fototerapia em recém nascido com peso de nascimen- to inferior a 2500 gramas (bilirrubina total).....	46
Tabela 6 - Exsanguineotransfusão sugestão de indicação para recém nascido de termo	48
Tabela 7- Exsanguineotransfusão - sugestão de indicação para recém nascido prematuro (na presença de doença hemolítica considerando níveis inferiores.....	48
Tabela 8 - Complicações na exsanguíneotransfusão.....	49

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	DESENVOLVIMENTO	13
2.1	BILIRRUBINA.....	16
2.1.1	Fisiopatologia da bilirrubina.....	17
2.1.2	Metabolismo e excreção da bilirrubina.....	18
2.2.	ICTERÍCIA.....	22
2.2.1	Classificação da icterícia.....	22
2.3	FATORES QUE AUMENTAM A INCIDÊNCIA DE KERNICTERUS.....	23
2.4	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	27
2.5	DIAGNÓSTICO.....	30
2.5.1	Clínico.....	30
2.5.2	Diagnóstico laboratorial.....	32
2.5.3	Diagnóstico por imagem.....	39
2.6	TRATAMENTO.....	40
2.6.1	Terapias medicamentosas.....	41
2.6.2	Fototerapia.....	42
2.6.3	Exsanguíneotransfusão.....	46
2.7	PROFILAXIA.....	50
3	CONCLUSÃO	52
	REFERÊNCIAS	53
	BIBLIOGRAFIAS	57

1 INTRODUÇÃO

O avanço na área obstétrica tem mudado o perfil da isoimunização ABO, Rh D e subgrupos menor como os Rh C, c, E, e, anti-Kell, anti-Duffy, porém continua havendo índices que apontam hiperbilirrubinemia significativas que podem levar ao Kernicterus e, que na maioria das instituições neonatais ficam sem diagnóstico e tratamento adequado (CIANCIARULLO et al., 2003; MALONO et al., 2008).

A encefalopatia bilirrubínica deve-se principalmente a alta hospitalar precoce (24 - 48 horas) de recém nascidos saudáveis próximos ao termo (35 a 36 semanas) e inclusive recém nascido com 37 semanas, não permitindo que se reconheça à icterícia, pois os níveis de bilirrubina no sangue podem continuar subindo após este período o que pode levar a esta patologia e também falta de acompanhamento com profissional adequado depois das 48 horas seguintes, subestimando a gravidade da icterícia utilizando apenas a avaliação visual (VERONA et al., 2004).

A amamentação inadequada também está ligada ao aumento de níveis séricos de bilirrubina sangüínea, porque o leite materno contém a enzima beta-glucuronidase que causa maior absorção de bilirrubina no intestino do recém nascido, assim bloqueando a excreção de bilirrubina levando ao acúmulo de bilirrubina sangüínea e também a perda excessiva de peso devido à ingestão calórica ineficaz o que leva a desidratação, e com isto o desenvolvimento desta neuropatologia (CUNHA et al., 2008; KENNER, 2001).

A utilização de técnicas antieritrocitários, como o teste de Coombs Indireto e o teste de eluição conseguem diagnosticar anticorpos raros, mas apesar dos avanços, a hemólise no recém nascido é de difícil documentação, porque a hiperbilirrubina indireta é comum e os níveis de hemoglobina são estáveis durante a primeira semana de vida (CIANCIARULLO et al., 2003).

Para um correto tratamento de hiperbilirrubinemia deve-se promover uma diminuição da circulação enterohepática através de uma terapia apropriada como: o aumento da ingestão enteral; o uso de fototerapia intensiva apropriada para idade gestacional e nível de bilirrubina porque a fototerapia favorece a excreção de bilirrubina através de transformação fotoquímica da bilirrubina em produtos

hidrossolúveis nas áreas expostas a luz; o uso de medicamentos específicos pelo bloqueio de receptores Fc dos macrófagos do sistema retículo-endotelial no neonato, e impede a destruição dos eritrócitos sensibilizados, evitando a hemólise prevenindo a anemia e a hiperbilirrubinemia; exsanguíneotransfusão é recomendada ao recém nascido que mostra sinais de encefalopatia bilirrubínica, pois remove mecanicamente a bilirrubina intravascular (RAMOS et al., 2003; MALONO et al., 2008).

Cresce o interesse pelo quimioprevenção deve-se diminuir a produção de bilirrubina, prevenir a reabsorção enteral da bilirrubina, aumentar da eliminação enteral da bilirrubina promovendo a neuroproteção, aumentando a habilidade da ligação bilirrubina-albumina e facilitando a proteção neuronal da bilirrubina (MARGOTTO, 2007).

A proposta desse trabalho é esclarecer a importância quanto à necessidade de uma maior divulgação sobre a doença Kernicterus, que é devastadora, porém evitável quando devidamente diagnosticada e se feito à prevenção adequada por seus efeitos deletérios ocasionados por uma hiperbilirrubinemia não monitorada.

2 DESENVOLVIMENTO

A primeira descrição da toxicidade por bilirrubina foi feita por Orth em 1875, que verificou a coloração amarelada no cérebro do recém nascido com hiperbilirrubinemia, sendo que o termo Kernicterus foi introduzido por Schmorl em 1903, só que somente na década de 1950, é que houve o reconhecimento da associação de grave hiperbilirrubinemia associada à Kernicterus (VOLPE, 1995).

O conceito clássico desta neurotoxicidade tem sido empregado desde 1982, após estudos de Turkel em 1980, que associou a presença de hiperbilirrubinemia aos sintomas neurológicos, ao depósito de bilirrubina na macroscópica cerebral e a evidência histológica de toxicidade da bilirrubina (RAMOS et al., 2003).

Na análise histológica do neurônio, figura 1 observou: o corpo do neurônio, células da glia (células menores fuziformes), núcleos em vírgula, corpúsculo de Luys, de acordo com o tempo e a severidade da impregnação (VOLPE, 1995).

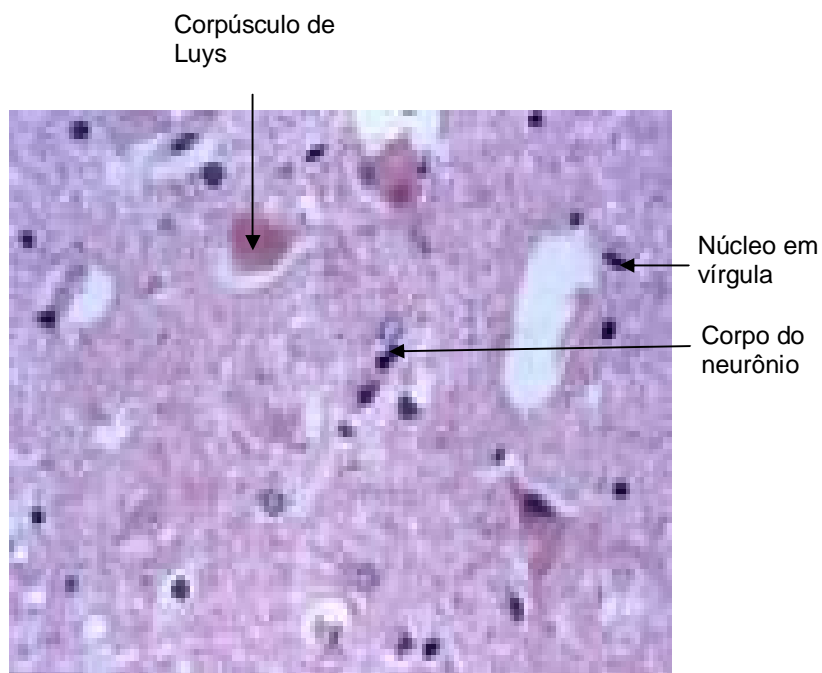


Figura 1 - Histologia do neurônio
Fonte: Veiga (2006)

A avaliação macroscópica do crânio, figura 2 evidenciou as seguintes características: Globo pálido, periferia cinzenta, substância branca, e impregnação de bilirrubina (VOLPE, 1995).

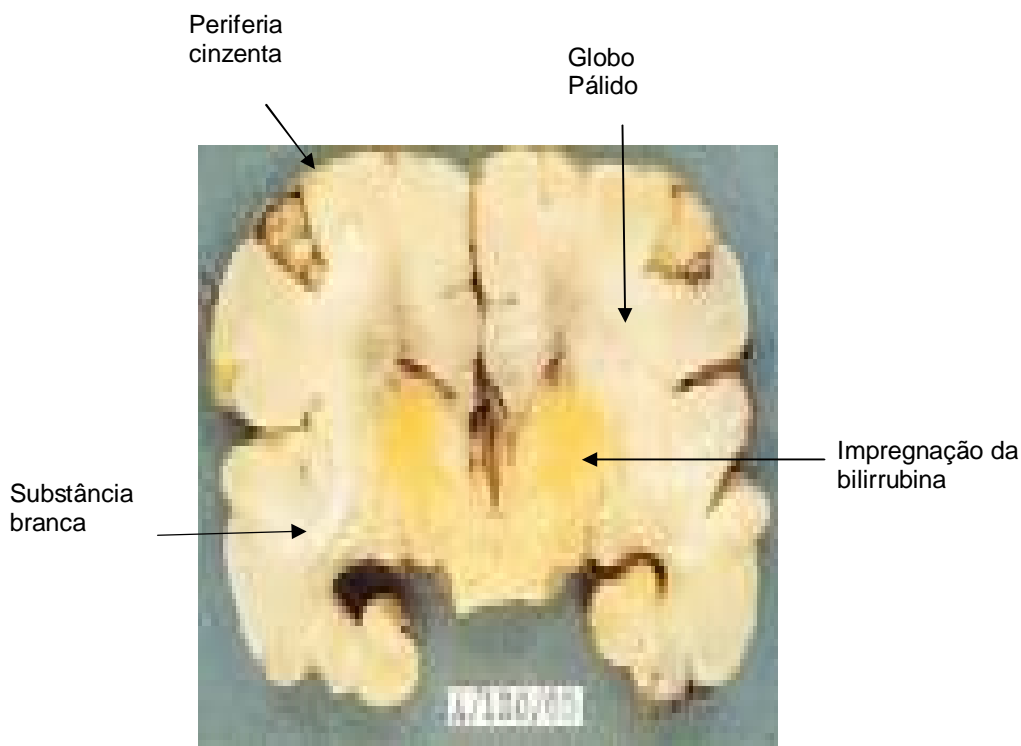


Figura 2 – Macroscopia de crânio
Fonte: Veiga (2006)

A toxicidade desse pigmento no cérebro tem sido muito estudada pelos pesquisadores, sendo Hsia em 1996 o responsável pela “vigintofobia” (medo de bilirrubinemia maior ou igual a 20mg/dl), que praticamente norteou a conduta dos recém-nascidos ictericos desde a década 1950 até os dias atuais (RAMOS et al., 2003).

Nos anos 40 e 50, o Kernicterus era associado á eritroblastose fetal e ocasionalmente a doença hemolítica, o uso de exsanguíneotransfusão reduziu de forma significativa seus efeitos (MAISELS, 2002).

A introdução da imunoglobulina na prevenção da sensibilização e o uso de fototerapias cada vez mais potentes para auxiliar a degradação da bilirrubina depositada nos tecidos levaram a redução significativa na realização da exsanguíneotransfusão em recém nascido de termo e pré-termo, comparando com um período anterior á 1961 e o período de 1980-1992 (MAISELS, 2001).

Há evidências de que ocorre uma maior incidência de icterícia severa na atualidade em comparação aos anos 60 e 70. Em 1960, somente 0,8% das crianças tinham pico de bilirrubina maior que 20mg, comparando com 2% no estudo destes pesquisadores (MAISELS, 2002).

O maior número de recém nascidos amamentados ao seio alterou a história natural da icterícia, pois o pico de bilirrubina é atingido com 96 horas e não mais com 72 horas, os níveis de risco não mostraram declínio significativo antes do 7º dia de vida, portanto os recém nascidos que receberam alta antes deste período ficam sem uma correta avaliação, podendo desenvolver aumento nos níveis de bilirrubina sangüínea. Em estudos realizados por pesquisadores indicam que é mais provável que a inadequada ingesta de leite materno tenha contribuído com o aumento nos níveis de bilirrubina. (MAISELS, 2002).

Os recém nascidos próximos do termo, particularmente aqueles amamentados ao seio necessitam de maior atenção, porque geralmente a alta é dada nas primeiras 48 horas de vida o que nos anos 60 e 70 era diferente, os recém nascidos permaneciam hospitalizados de 3 a 4 dias, possibilitando reconhecer melhor a icterícia, sabendo se ela é do tipo patológica, fisiológica ou associada ao leite materno, sabendo assim qual conduta terapêutica tomar (MAISELS, 2002).

Em estudos feitos, o mais importante fator que ocasionou o modo de pensar dos pediatras sobre a icterícia neonatal foram 2 publicações (POLAND, 2002).

Na publicação de 1983 foi relatada que a vigintofobia, ou seja, bilirrubina maior que 20mg/dl no recém-nascido a termo saudável necessita de fundamento. Em 1990, pesquisadores citam que o benefício da exsanguíneotransfusão não excede provavelmente o risco até uma bilirrubina sérica total de 25-30mg/dl, na publicação de 1992 demonstrou-se que relataram que níveis de bilirrubina entre 0-29,9mg/dl já não correlacionavam com o desenvolvimento neurocomportamental no recém nascido a termo e sugeriram que a exsanguíneotransfusão deveria ser realizada com níveis de bilirrubina maior 25mg/dl (POLAND, 2002).

Baseado nestes estudos, a Academia Americana de Pediatria, em 1994, recomendou exsanguíneotransfusão para os recém nascidos a termo saudáveis sem hemólise, níveis de bilirrubina entre 25mg a 30mg/dl. Estas recomendações assinalaram um aparente desvio na atitude dos pediatras sobre a icterícia neonatal (passaram medir a bilirrubina menos freqüentemente e a tratar o recém nascido menos intensamente e passara a confiar exclusivamente na fototerapia como modalidade de tratamento). Assim, recém nascido com hemólise oculta, não se alimentando adequadamente e recém nascidos prematuros começaram a ser tratados com as mesmas normas (PEDIATRICS, 1994).

A encefalopatia hiperbilirrubínica ou Kernicterus vem do alemão kern ou núcleos + ikteros é uma condição resultante da toxicidade da bilirrubina as células dos gânglios da base e diversos núcleos do tronco cerebral (Kernicterus é um diagnóstico histológico que se caracteriza pela impregnação da bilirrubina nos núcleos do tronco cerebral e refere-se à coloração amarelada destas áreas nucleares) (HALAMEK; STEVENSON, 1997).

2.1 BILIRRUBINA

A bilirrubina é um pigmento amarelo alaranjado de fórmula C 33-H 36-N 4-O 6, possui quatro núcleos pirrólicos e cuja molécula é apresentada em forma linear, Conforme mostra a figura 3 (RAMOS et al., 2003).

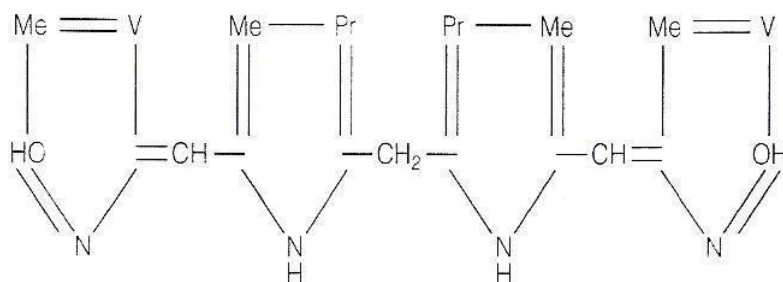


Figura 3 - Estrutura linear da bilirrubina
Fonte: Ramos et al. (2003)

2.1.1 Fisiopatologia da bilirrubina.

A bilirrubina ocasiona apoptose, em neurônios. Sabe-se que há uma morte celular tanto in vivo ou in vitro. O mecanismo desta morte celular se baseia no nível de cálcio que é composto dentro da célula para depois levar à apoptose. A bilirrubina age prejudicando a homeostasia do cálcio intracelular, a célula permite a entrada da bilirrubina, mas também a bombeia para fora. Se houver ruptura deste sistema podemos ter neurotoxicidade. A P-glicoproteínas é um dos transportadores deste sistema; é expressa nas células endoteliais dos capilares da barreira hematocefálica, astrócitos e no plexo coróide (MARGOTTO, 2007).

A bilirrubina entra no cérebro na presença das seguintes condições: alterações da permeabilidade da barreira hematoencefálica como: hiperosmolaridade, severa asfixia, havendo rompimento desta barreira, o complexo bilirrubina-albumina move-(se rapidamente para o espaço extracelular do cérebro); tempo de trânsito prolongado, como no aumento da pressão venosa; aumento do fluxo sangüíneo, como na hipercapnia; aumento da taxa de dissociação, como ocorre nos recém- nascidos doentes (MARGOTTO, 2007).

Existem outros mecanismos de defesa celular como os transportadores incluindo a P-glicoproteína e fatores anti-apoptóticos, agentes endógenos que atuam como competidores da bilirrubina com a albumina, como o lactato, o piruvato, acetona, acetoacetado, a betahidroxibutirato, agentes estabilizadores que também realizam esta competição: N-acetiltryptofano, caprilato de sódio (MARGOTTO, 2007).

Na patogênese desta encefalopatia bilirrubínica, a bilirrubina indireta livre move-se do plasma para o neurônio, resultante a quantidade e qualidade (forte ou fraca) da ligação da bilirrubina com a albumina, a capacidade de ligação da albumina com a bilirrubina é menor no recém-nascido pré-termo e no recém nascido a termo doente, além destes pacientes apresentarem menor concentração sérica de albumina (MELLO, 2006).

2.1.2 Metabolismo e excreção da bilirrubina

A bilirrubina é o produto final do catabolismo dos aminoácidos e hemoproteínas, ela é formada principalmente pelo catabolismo da hemoglobina, os principais órgãos de formação da bilirrubina são o baço e o fígado (ZAGO, 2002).

No momento em que as hemácias se rompem, o anel porfirínico é reduzido em bilirrubina indireta nas células retículo-endoteliais e o heme através da ação da enzima hemeoxigenase sofre oxidação até biliverdina, e esta, através da enzima biliverdina-redutase, é reduzida à bilirrubina indireta (LIBERALESSO et al., 2006).

Aproximadamente 99% da bilirrubina indireta ligam-se à albumina circulante, sendo desta forma transportada até o fígado, penetrando nos hepatócitos por ação das proteínas Y e Z, sendo conjugada à bilirrubina direta por ação da enzima uridina-difosfato-glicuronil-transferase atingem o trato digestivo intestinal sofre ação da enzima beta-glicuronidase, responsável por converter novamente a forma conjugada em bilirrubina indireta, que através da circulação entero-hepática, retorna ao fígado para uma nova conjugação (LIBERALESSO et al., 2006).

No fígado, a bilirrubina e a albumina se dissociam, na presença da enzima glucoroniltransferase, é conjugada com o ácido glicurônico, produzindo a bilirrubina conjugada, que é excretada na bile (WHALEY et al., 1999).

Diversos fatores podem ser citados para explicar a presença de níveis séricos elevados de bilirrubina total no período neonatal, destacando-se a imaturidade do sistema de metabolização hepático (atividade diminuída da enzima uridina-difosfato-glicuronil-transferase), menor capacidade de absorção da bilirrubina circulante (deficiência transitória de ligandina e proteína Y) e a menor capacidade de excreção pelos hepatócitos (LIBERALESSO et al., 2006).

A menor vida média das hemácias no período neonatal, em torno de 90 dias, associada a maior quantidade de hemoglobina, contribuem para maior produção de bilirrubina indireta, aumentando a sobrecarga para os hepatócitos (LIBERALESSO et al., 2006).

Um recém nascido saudável produz por dia em torno de 9 mg/kg de bilirrubina, sendo 75% originada do catabolismo das hemácias (principalmente glóbulos vermelhos mortos), e 25%, da destruição dos precursores das hemáceas

na medula óssea e do catabolismo das hemoglobinas e heme livres no fígado (ZAGO, 2002; LIBERALESSO et al., 2006).

A maior atividade da enzima beta-glicuronidase no intestino dos recém nascidos potencializa a conversão de bilirrubina conjugada em não conjugada, através da ação das bactérias, a bilirrubina conjugada é reduzida em urobilinogênio e estercobilina, pigmento que dá coloração às fezes, conforme mostra figura 4 (WHALEY, et al., 1999; LIBERALESSO et al., 2006).

Este aspecto fisiológico da mucosa intestinal no período neonatal associado com a circulação êntero-hepática mais ativa, aumenta a reabsorção de bilirrubina indireta da luz intestinal e, conseqüentemente, aumenta a sobrecarga ao hepatócito (LIBERALESSO et al., 2006).

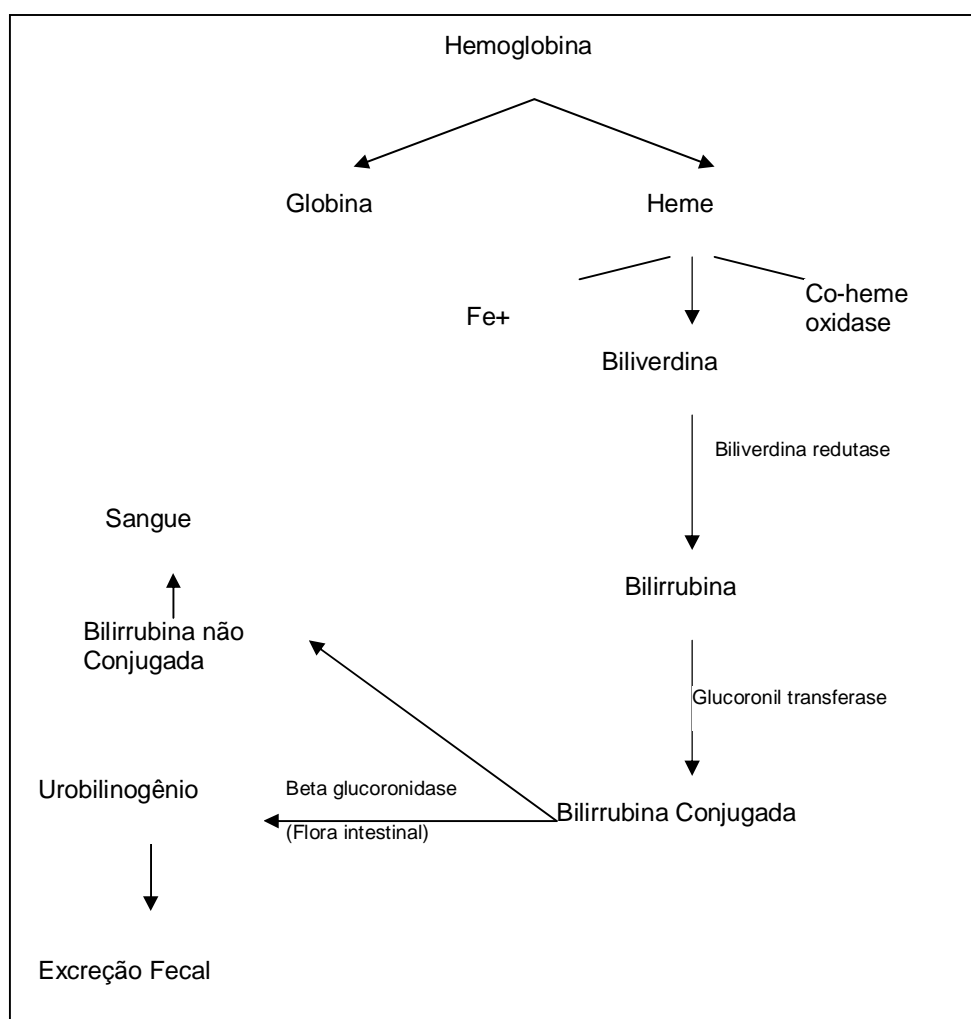


Figura 4 - Catabolismo da hemoglobina.
Fonte: Medstudents (2008)

Quando a bilirrubina está ligada à albumina sérica, é incapaz de atravessar a membrana celular, mas, quando está em forma livre ou seja, bilirrubina indireta não ligada à albumina, pode passar ao sistema nervoso central, atravessando facilmente a barreira sangüínea cerebral ; transfere às células cerebrais, causando a cor amarelada no tecido cerebral chamada de Kernicterus (ZAGO, 2002).

Os recém nascidos sobreviventes desses efeitos tóxicos da bilirrubina podem manifestar diversos níveis de seqüelas neurológicas, como dificuldade no aprendizado nos casos leves. Nos casos graves podem ocorrer seqüelas neurológicas que envolvem retardo mental, disfunções motoras e perda da audição (ZAGO, 2002).

Os recém nascidos prematuros, devido a hipoproteinemia e pouca albumina com local disponível para ligação com a bilirrubina têm maior possibilidade para o desenvolvimento dessa neuropatologia (ZAGO, 2002).

Fatores como acidose e hipóxia aumentam a produção de íons de hidrogênio e ativação do metabolismo anaeróbico, impedindo que bilirrubina se ligue à albumina de forma eficiente (ZAGO, 2002).

Quando o pH esta ao redor de 7.1 cai pra 50% a ligação bilirrubina-albumina, devido ao fato de ter que competir com ácidos graxos livres que são produzidos durante o metabolismo anaeróbico e também competem para ligarem à albumina (ZAGO, 2002).

Portanto a presença de acidose e hipóxia contribuem para o desenvolvimento do Kernicterus mesmo com níveis mais baixos de bilirrubina (ZAGO, 2002).



Figura 5 - Criança com kernicterus
Fonte: Verona (2004)

Tabela 1 - Fatores etiopatogênico para hiperbilirrubinemia.

Aumento na produção da bilirrubina	Aumento da circulação enterohepática:	Diminuição da conjugação:	Deficiência da excreção hepática da bilirrubina conjugada:
Isoimunização Rh, ABO e subgrupos	Retardo na eliminação de mecônio;	Deficiência congênita da glucoronil-transferase;	Atresia de veias biliares;
Esferocitose hereditária	Demora no início da amamentação (jejum prolongado);	Hipotireoidismo congênito;	Obstrução biliar extrínseca
Deficiência enzimática do eritrócito: G-6 PD: piruvatoquinase e outras;	Óleo paralítico induzido por drogas;	Inibição enzimática;	Colestase intra-hepática;
Hematomas;	Obstrução intestinal;	Drogas e hormônios (novobiocina e pregnanediol);	Doença fibrocística do pâncreas;
Policitemia;	Aporte calórico reduzido;	Galactosemia inicial;	Deficiência de alfa-antitripsina;
Drogas (vitamina K 3).	Sangue deglutido.	Síndrome de Lucey-Driscoll;	Hepatite;
		Doença de Crigler-Najjar;	Infecções;
		Hiperbilirrubinemia neonatal familiar transitória;	Nutrição parenteral prolongada
		Leite humano;	
		Recém nascido de mãe diabética;	
		Síndrome de Down.	
Prematuridade;			

Fonte: Zago (2002); Cunha (2004)

2.2 ICTERÍCIA

Icterícia é o acúmulo de bilirrubina nos tecidos do organismo, caracterizada por uma coloração amarelada da pele, mucosa e escleras, colúria e acolia. É freqüente em recém nascido, principalmente prematuro, pois seus sistemas e órgãos são imaturos, o que dificulta o processamento da bilirrubina (ZAGO, 2002; CORREA, TOMASI, 2006).

2.2.1 Classificação da icterícia

A icterícia fisiológica é caracterizada por um aumento da bilirrubina não conjugada durante a primeira semana de vida, chegando a atingir concentrações de 7mg/dl próximo ao terceiro dia de vida. Os níveis da bilirrubina indireta, no recém nascido a termo, podem chegar a 10mg/dl e, nos prematuros, a mais de 4-5mg/dl (ZAGO, 2002).

A icterícia fisiológica desaparece ao final do sétimo dia. Condições que podem causar icterícia fisiológica são: circulação hepática diminuída, carga de bilirrubina aumentada, captação hepática de bilirrubina plasmática reduzida, conjugação da bilirrubina diminuída e excreção de bilirrubina diminuída (KENNER, 2001).

A icterícia patológica caracteriza pela apresentação de icterícia visível nas primeiras 24 horas após o nascimento, com um aumento na concentração da bilirrubina total maior que 5mg/dl/dia. Concentração de bilirrubina direta maior que 2mg/dl; bilirrubina total, nos recém nascidos a termo, maiores que 15mg/dl 10 a 14mg/dl nos prematuros, podendo chegar a um aumento de maior de 0,5mg/dl/h (ZAGO, 2002).

Etiologia:

Aumento da carga de bilirrubina – Doenças hemolíticas como incompatibilidade sangüínea materno-fetal (Rh, ABO): devida hemólise ocorre aumento da liberação de glóbulos vermelhos mortos circulantes; coleções extravasculares de sangue: cefalematoma, petéquias, hemorragias ocultas, equimoses, policitemia (transfusão materno-fetal ou feto-fetal e ligadura tardia do cordão umbilical); sangue deglutido (ZAGO, 2002).

Diminuição da eliminação da bilirrubina – Diminuição da motilidade intestinal (jejum prolongado, íleo paralítico induzido por medicamentos); lesão celular hepática secundária a asfixia e hipóxia; galactosemia; hipotireoidismo; filho de mãe diabética; erros inatos do metabolismo; causas obstrutivas: atresia, estenose biliar, cisto de colédoco, fibrose cística, obstrução biliar extrínseca (ZAGO, 2002).

Estudos mostram associação entre aleitamento materno e níveis mais elevados de bilirrubina no recém nascido, tais como a: icterícia associada ao leite materno, com início precoce, na primeira semana de vida, modificando o padrão da icterícia fisiológica; e a de início tardio chamado de icterícia do leite materno, que se inicia após a primeira semana, prolongando-se por três semanas (MELLO, 2006).

Enquanto a icterícia relacionada ao aleitamento é freqüentemente associada a ingesta inadequada, com aporte calórico deficiente, baixa freqüência de mamadas e inadequado ganho ponderal, a icterícia do leite materno tem sido atribuída a vários fatores. Entretanto, o aumento da absorção intestinal da bilirrubina facilitado pela β -glicoronidase presente no leite parece ser o mecanismo mais aceito para explicar a icterícia prolongada em recém nascido que se apresentam saudáveis ativos e sem dificuldade de ganho de peso (MELLO, 2006).

2.3 FATORES QUE AUMENTAM A INCIDÊNCIA DE KERNICTERUS

É de extrema importância a conscientização de que quanto mais cedo identificar fatores de risco para Kernicterus melhor serão as condições do tratamento e prognóstico para o recém nascido (CORREA, TOMASI, 2006).

Recém-nascido com hipoglicemia, hipercapnia, asfixia (Apgar de 5 minutos menor que 3) acidose, hipotermia (temperatura axilar menor 36C por três ou quatro

horas), hipóxia (oxigênio menor que 50 mmHg por 2 horas), infecção bacteriana, hipoalbuminemia albumina menor que 2,5 mg%), crises convulsivas, hipertensão arterial sistêmica, acidose metabólica (pH menor 7,45 por mais de duas horas), acidose respiratória, hiperosmolaridade, meningite, encefalite e sepse, hemólise aguda (VOLPE, 1995; LIBERALESSO et al., 2006; RIBEIRO et al., 2004).

A hipóxia, a acidose e a infecção podem desempenhar um papel importante no sentido de preparar estas células para serem lesadas, aumentando a sua afinidade pela bilirrubina ou modificando a barreira hematoencefálica (VOLPE, 1995).

Administração de drogas que competem com a bilirrubina na ligação com a albumina (benzoatos, sulfanomidas, ibuprofeno, salicilatos, diuréticos, como furosemida, clorotrazida, ácido etacrínico) (VOLPE, 1995).

A ceftriaxona é um potente deslocador da bilirrubina da albumina, com o potencial de induzir encefalopatia bilirrubínica nos recém nascidos predispostos (VOLPE, 1995).

Os recém nascidos de 35 a 37 semanas de gestação que não apresentam qualquer um destes sinais para neurotoxicidade da bilirrubina, vamos nos preocupar quando a bilirrubina total atinge a 15mg/dl se tiver com 4 dias de vida e níveis menores, como 11mg/dl se tiver 48 horas de vida, tabela 2 (MARGOTTO, 2007).

Tabela 2 – Conduas terapêuticas de acordo com os níveis de bilirrubina

	Nível de Bilirrubina Total Plasmática até 48h (mg%)		Nível de Bilirrubina Total Plasmática > 96h (mg%)	
	Fototerapia	Exasanguíneo	Fototerapia	Exsanguíneo
Risco para DNIB * (SegundoAAP**)				
Alto Risco (presença de risco para DNIB em RN de 35 - 37 sem IG)	11	18	15	19
Moderado Risco (35 – 37 sem IG sem risco DNIB)	13	20	18	22,5
Baixo Risco (RN de termo sem risco para DNIB)	15	22	21	25

Fonte: Margotto (2007)

DNIB* : Disfunção Neurológica induzida pela Bilirrubina
AAP** : Academia Americana de Pediatria

O risco para apresentar bilirrubina acima de 20mg/dl nos recém nascidos que apresentavam níveis de bilirrubina na pré-alta no percentil 75-95 foi de 9,4% para os recém nascidos abaixo de 38 semanas e 1,5% nos recém nascidos com idade gestacional maior ou igual a 40 semanas. Com a bilirrubina na pré-alta acima do percentil 95, este risco passou a ser de 38% nos recém nascidos menor 38 semanas e 8,6% nos recém nascidos com idade gestacional maior ou igual 40 semanas, conforme mostra figura 6 (BUTHANI, 1999).

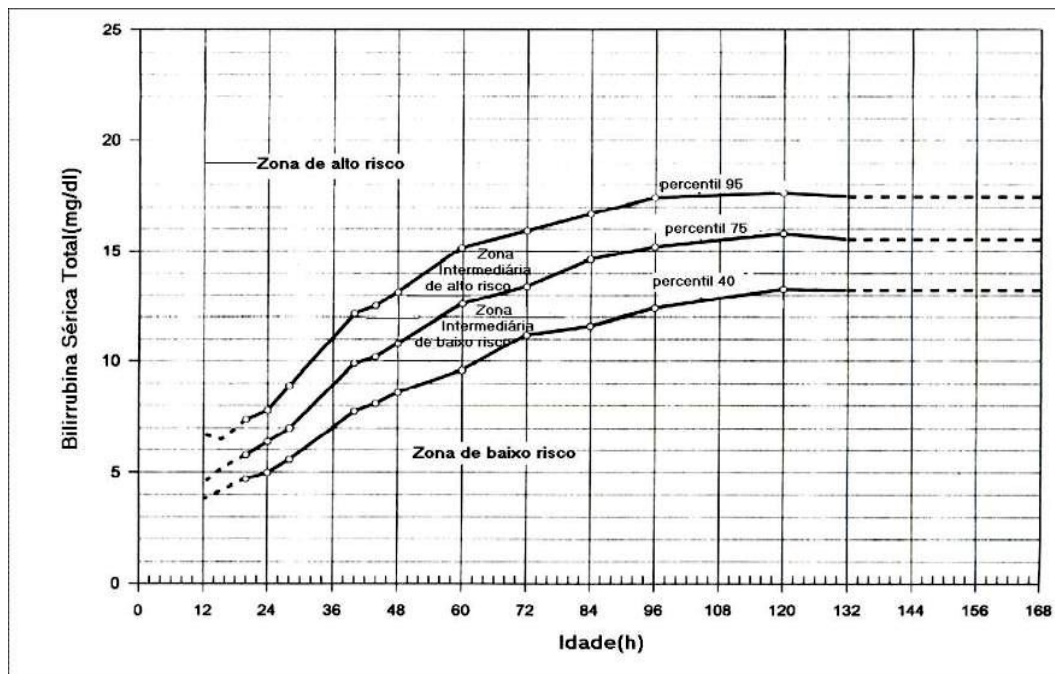


Figura 6 - Bilimapa
Fonte: Bhutani (1999)

Para os recém nascidos na zona de alto risco (maior percentil 95) a alta é atrasada para maior observação ou intervenção, como fototerapia (a probabilidade dos recém nascidos nesta zona apresentar hiperbilirrubinemia grave foi de 14,08 %). A zona intermediária compreende o intervalo entre o percentil 75 e 95 (zona intermediária alta: probabilidade de hiperbilirrubinemia de 3,2%) e a zona de percentil 40 e 75 (zona intermediária baixa: a probabilidade de hiperbilirrubinemia de 0,48%). A zona de baixo risco compreende os recém nascidos com níveis de bilirrubina abaixo do percentil 40 (probabilidade de hiperbilirrubinemia foi de zero). Com o bilimapa se pode determinar o não risco de icterícia clínica significante com uma sensibilidade de 100% e 65% de especificidade. Assim, na alta hospitalar o bilimapa pode determinar qual recém nascido está nas zonas de alto, intermediário e baixo risco para hiperbilirrubinemia (BUTHANI, 1999).

2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Muitos recém-nascidos morrem ou apresentam encefalopatia aguda, convulsões, apnéia, hipertensão, taquicardia, distúrbio eletrolítico e alterações nas respostas auditivas do pedúnculo cerebral (MELLO, 2006).

Segundo Praagh em 1961 estabeleceu quatro fases clínicas:

Fase I: hipotonia, letargia e reflexo de sucção débil nos primeiros 2 a 3 dias;

Fase II: espasticidade, opistótomos e febre;

Fase III: aparente melhora, instalando-se, geralmente, no fim da primeira semana, com diminuição da espasticidade;

Fase IV: incide, geralmente, aos 2 a 3 meses de vida, com sinais sugestivos de paralisia cerebral.



Figura 7 – Recém-nascido apresentando fase I
Fonte: Ramos (2006)

➤ Áreas cerebrais afetadas:

Gânglios da base, tronco cerebral, córtex cerebral e cóclea, que exercem um papel importante na motricidade (MELLO, 2006).



Figura 8 - Criança com paralisia cerebral
Fonte: Lemos (2006)

➤ Seqüelas:

Paralisia cerebral, ataxia, letargia, atetose ou espasticidade, problemas no processamento auditivo, déficits auditivos, hipoplasia dentária, hipotonia, hipertonia (recém nascidos com esta encefalopatia tem mudança rápida de tônus muscular passando de hipotonia para hipertonia rapidamente), deformidades, luxações, refluxo gastroesofágico, muitas dificuldades de se alimentar e comunicar-se, sucção débil, tremores, dificuldade de desenvolvimento, dificuldades oromotoras, retardo mental secundário (MELLO, 2006).



Figura 9 - Criança com espasticidade
Fonte: Lemos (2006)



Figura 10 - Criança com dificuldade motora
Fonte: Fonte: Lemos (2006)

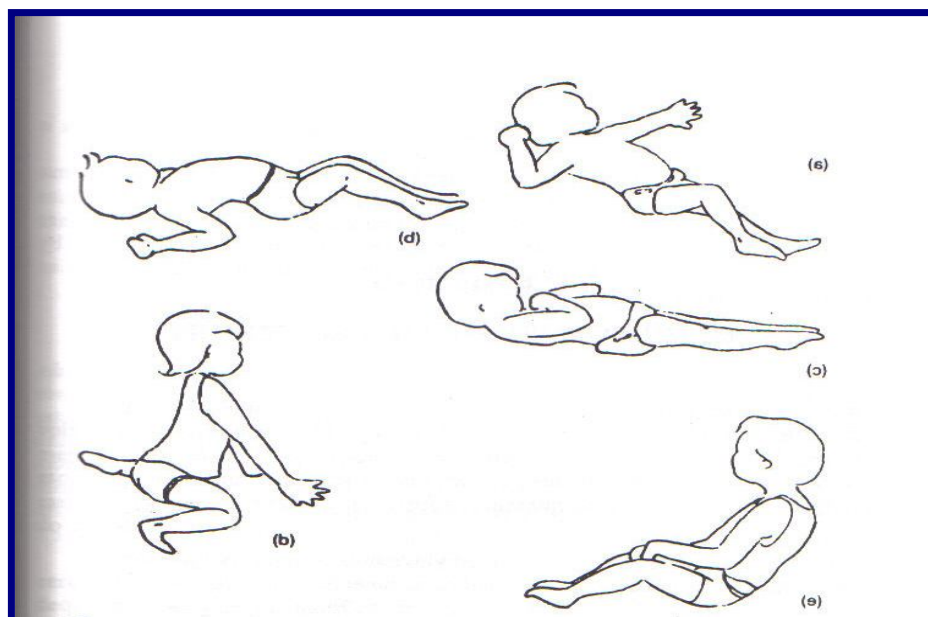


Figura 11 - Posturas típicas de crianças espásticas
Fonte: Lemos (2006)

2.5 DIAGNÓSTICO

2.5.1 Clínico

Com base no conhecimento das principais etiologias, diante de um recém nascido icterício, antes da solicitação de exames complementares, deve ser feita uma anamnese detalhada, que, juntamente com os resultados dos exames laboratoriais, irá definir a necessidade e o tipo de tratamento a ser instituído (ZAGO, 2002).

São pesquisadas nesta anamnese, histórias maternas (idade materna superior 25 anos), etnia também parece influenciar nos níveis de bilirrubina circulante de modo que recém nascido de origem asiática tendem apresentar níveis mais elevados de bilirrubina total quando comparados aos caucasianos, primiparidade, presença de patologia como diabetes, uso de medicamentos; histórias do parto (tipo de parto, tempo de clampeamento do cordão umbilical, tempo do parto); história neonatal como a perda ponderal do recém nascido, dificuldades com a amamentação, aparecimento e evolução da icterícia (precoce com menos de 24 horas e tardia com mais de 24 horas) (ZAGO, 2002; LIBERALESSO et al., 2006).

O aleitamento inadequado com aporte calórico deficiente pode elevar níveis de bilirrubina e também diminuir peso do recém nascido, devido desidratação (FALCÃO; DEUTSCH, 1997; CUNHA et al., 2004).

Idade gestacional entre 35 e 38 semanas, prematuridade extrema tem retardo na eliminação do mecônio e reabsorção intestinal exagerada que pode levar aumento níveis de bilirrubina ou imaturidade do sistema de conjugação da bilirrubina quer pela ingestão deficiente de calorias decorrente da sucção pouco efetiva característica do prematuro (FALCÃO; DEUTSCH, 1997).

Estado geral, avaliar respiração, batimentos cardíacos, cor da pele, choro, temperatura, tônus muscular, avaliação do coto umbilical e abdome e sinais de infecção (CUNHA et al., 2004).

Hematomas que aumenta a carga de bilirrubina no sangue (CUNHA et al., 2004).

Devem-se também identificar os fatores de risco para formas severas de hiperbilirrubinemia como hiperosmolaridade, hipercapnia, hipóxia, hiperóxia, hipotermia, acidose, asfixia e prematuridade (CUNHA et al, 2004).

Recomenda-se que o médico aprenda a calcular o nível aproximado de bilirrubina sérica pela localização da icterícia da seguinte forma: Utilizando as zonas de Kramer, figura 12 como diagnóstico inicial (CUNHA et al., 2004).

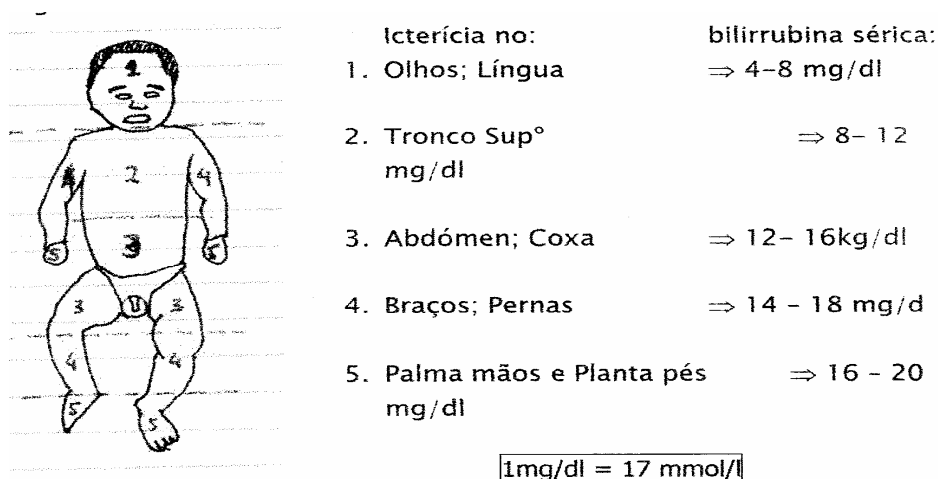


Figura 12 - Zonas de Kramer.
Fonte: Margotto (2007)

2.5.2 Diagnóstico laboratorial

Na investigação da icterícia patológica a coleta deve ser feita da seguinte maneira: No recém nascido dosagem de bilirrubina total (tabela 3) e frações, Coombs direto, tipagem sanguínea e fator Rh, teste de eluato para identificação de anticorpo, isto é, IgG anti A ou anti B (se recém nascido for do tipo sanguíneo A ou B) colher também hematócrito e hemoglobina, hematoscopia, hemograma com reticulócitos e esferócitos prestando atenção na morfologia das hemácias (podendo observar microesferócitos), dosagem de glicose-6-fosfato desidrogenase, eritrograma, prova de resistência globular, dosagem de bilirrubina por determinação do urobilinogênio fecal e urinário, determinação de haptoglobina no soro, pesquisa de hemossiderina na urina, eletroforese de hemoglobina, teste de HAM, auto hemólise, dosagem de desidrogenase láctica (BERHMAN et al., 2002; LORENZI et al., 2003).

Na mãe pesquisar anticorpos irregulares no soro (Coombs indireto é uma fase deste), titulação do anticorpo, grupo sanguíneo (geralmente mãe tipo sanguíneo O) e fator Rh (BERHMAN et al., 2002).

Podem ser observados corpúsculos de Heinz (fragmentos de hemoglobina acumulados nos eritrócitos) (CUNHA et al., 2004).

Teste de Coombs direto e indireto é usado método colorimétrico (PARDINI, 2005).

➤ Teste de Coombs direto.

Teste direto da antiglobulina humana, detecta hemácias sensibilizadas com imunoglobulina IgG e complemento. É comum dar resultado positivo em pacientes sem anemia hemolítica é a presença de anticorpos induzidos por drogas como: penicilina, tetraciclina, metildopa, insulina, dipirona, clorpropamida, sulfonamidas e outras (PARDINI, 2005).

Método: teste em gel (Micro Typing System).

Valor de referência: negativo.

Condição: 0,5 ml de sangue total com EDTA. (PARDINI, 2005).

➤ Teste de Coombs indireto.

A pesquisa de anticorpos irregulares ou teste de Coombs indireto, detecta no soro imunoglobulinas IgG ou frações do complemento ligada às hemácias. Informar se a paciente estiver grávida, mês de gestação e número de filhos.

Método: teste em gel (Micro Typing System).

Valor de referência: negativo.

Condição: 0,5 ml de soro. (PARDINI, 2005).

➤ Pesquisa de hemossiderina na urina.

A hemoglobina quando ocorre crise hemolítica pode chegar aos rins e ser eliminada sob a forma de ferritina ou hemossiderina na urina. A reação do azul - da - Prússia é usada para detectar a presença desses componentes na urina (LORENZI et al., 2003).

➤ Determinação de haptoglobina no soro.

A haptoglobina é uma proteína sintetizada no fígado, e o seu papel é unir-se a qualquer quantidade de hemoglobina livre no plasma. Quando ocorre hemólise intravascular, a haptoglobina se satura de hemoglobina, formando um complexo que é metabolizada a seguir pelas células hepáticas, ocorrendo assim uma diminuição da haptoglobina livre no soro (LORENZI et al., 2003).

➤ Eletroforese de hemoglobina.

O exame é feito do material hemolisado em acetado de celulose, amido ou gel de poliacrilamida. Quando a hemoglobina normal (HbA) varia, pode ocorrer alteração da mobilidade eletroforética (LORENZI et al., 2003).

➤ Teste de HAM

Este exame revela a sensibilidade maior de certa população de eritrócitos à hemólise, em presença do complemento e em meio acidificado. É positivo na hemoglobinúria paroxística noturna (LORENZI et al., 2003).

➤ Dosagem da desidrogenase

Este exame dosa esta enzima que costuma ser aumentada no soro durante as crises hemolíticas (LORENZI et al., 2003).

➤ Dosagem de bilirrubinas – determinação do urobilinogênio fecal e urinário.

Em condições normais, a bilirrubina está presente no plasma em níveis inferiores a 1 mg/dl. Quantidades superiores podem ser observadas pela coloração amarelada do plasma, que pode indicar um excesso de destruição da hemoglobina, diminuição da função hepática ou obstrução extra-hepática (LORENZI et al., 2003).

Em indivíduos normais, o urobilinogênio fecal é excretado nas taxas de 50 à 250 mg/dia, e o urobilinogênio urinário em quantidade mínima 1 mg/dia (LORENZI et al., 2003).

Tabela 3 - Bilirrubina total em recém nascido

IDADE	PREMATURO	A TERMO
CORDÃO	2,9 mg/dL	2,5 mg/dL
< 24 HORAS	8,0 mg/dL	6,0 mg/dL
< 48 HORAS	12,0 mg/dL	10,0 mg/dL
3 A 5 DIAS	15,0 mg/dL	12,0 mg/dL
7 DIAS	15,0 mg/dL	10,0 mg/dL

Fonte: Pardini (2005)

- Exame de Glicose-6-Fosfato (PARDINI, 2005).

Método enzimático (PARDINI, 2005).

Valor de referência: 4,6 a 13,5 U/G Hb (PARDINI, 2005).

Condição 1,0 ml de sangue total com heparina ou EDTA ou ACD (PARDINI, 2005).

➤ Exame de eritrograma (PARDINI, 2005).

Método citometria de fluxo (PARDINI, 2005).

Valor de referência: (PARDINI, 2005)

Recém nascido a termo: 4,4 a 5,8 milhões de hemácias/ml de sangue capilar ao nascimento, diminuindo para 3,8 milhões de hemácias/ml na idade de 2 meses, e aumentando lentamente daí em diante (PARDINI, 2005).

Os índices hematimétricos testados incluem volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) (PARDINI, 2005).

VCM: 84 a 99mm³, HCM: 26 a 32 pg, CHCM: 31 a 36 g/dl (PARDINI, 2005).

➤ Hematócrito

O exame de hematócrito (Ht) pode ser efetuado separadamente ou como parte de um hemograma completo. Ele mede a porcentagem por volume de hemácias contidas em uma amostra de sangue total. Essa concentração é obtida centrifugando-se o sangue total anti-coagulado em um tubo capilar, de forma que as hemácias sejam firmemente concentradas sem hemólise (PARDINI, 2005).

Método: automatizado (PARDINI, 2005).

Valores de referência:

O hematócrito é normalmente medido eletronicamente. Os resultados são até 3% mais baixos do que as medições manuais, que aprisionam o plasma na coluna de hemácias concentradas. Os valores de referência variam dependendo do tipo de amostra, do laboratório que estiver efetuando o teste e do sexo e idade do paciente (PARDINI, 2005).

Recém-nascidos: 42% a 60% de hematócrito.

Uma semana de idade: 47% a 65% de hematócrito.

Seis meses de idade: 33% a 39% de hematócrito.

Crianças de 6 meses a 18 anos: 35% a 45% de hematócrito.

Homens: 42% a 54% de hematócrito.

Mulheres: 36% a 46% de hematócrito (PARDINI, 2005).

Achados anormais:

Um hematócrito baixo sugere anemia, hemodiluição ou uma perda maciça de sangue. Um hematócrito alto indica policitemia ou hemoconcentração devido à perda sangüínea ou desidratação (PARDINI, 2005).

- Exame de grupo sangüíneo e fator Rh (PARDINI, 2005).

Método classificação em tubo e Micro Typing System (PARDINI, 2005).

Condição 3,0 ml de sangue total em EDTA, citrato, heparina (PARDINI, 2005).

- Teste fragilidade osmótica

Os eritrócitos em soluções salinas hipotônicas aumentam a sensibilidade à medida que estes se tornam esféricos. As células se rompem chamando-se de esferócitos em solução de NaCl hipotônica. Inversamente, as células que tem maior quantidade de membrana em relação ao estroma (exemplo: células-alvo) são mais resistentes a essas soluções hipotônicas (LORENZI et al., 2003).

O teste de fragilidade osmótica mostra este desvio (LORENZI et al., 2003).

É útil no estudo de anemias. Pode estar aumentada na anemia esferocítica hereditária, na anemia hemolítica adquirida, na doença hemolítica do recém-nascido por incompatibilidade do grupo ABO, e em casos de anemia hemolítica por leucemia, carcinoma, gravidez, cirrose, infecções em geral, tuberculose, malária e sífilis. A fragilidade está diminuída em casos de anemia ferropriva, talassemia e anemia falciforme (PARDINI, 2005).

Material: 2,0 ml sangue colhido com EDTA (PARDINI, 2005).

Método: Espectrofotométrico (PARDINI, 2005) (PARDINI, 2005).

➤ Hemoglobina Total

Este teste é usado para medir a quantidade de hemoglobina encontrada em um decilitro (100 ml) de sangue total. Usualmente ele é parte de um hemograma completo. A concentração de hemoglobina correlaciona-se estreitamente com a contagem de hemácias (PARDINI, 2005).

Exame feito para medir a gravidade de anemia ou policitemia e monitorar a resposta à terapia, obter dados para o cálculo da hemoglobina corpuscular média e concentração de hemoglobina corpuscular média (PARDINI, 2005).

Método: automatizado (PARDINI, 2005).

Valores de referência:

As concentrações de hemoglobina variam, dependendo do tipo de amostra retirada (amostras de sangue capilar para bebês e amostras de sangue venoso para todos os demais) e da idade e sexo do paciente. (PARDINI, 2005).

Recém-nascidos: 14 a 20 g/dl

Uma semana de idade: 15 a 23 g/dl

Seis meses de idade: 11 a 14 g/dl

Crianças de 6 meses a 18 anos: 12 a 16 g/dl

Homens: 14 a 18 g/dl

Mulheres: 12 a 16 g/dl (PARDINI, 2005).

Algumas instituições usam o Bilicheck[®] (SpectRx Inc, Norcross, Georgia, EUA), conforme mostra figura 13, que é um equipamento que emite um feixe de luz em direção à pele do recém nascido e capta novamente sua reflexão. A absorção da luz pela bilirrubina é avaliada após devidamente depurada a porção afetada pela

quantidade de colágeno, melanina e hemoglobina. Os estudos iniciais com este tipo de equipamento sugeriam a possibilidade de substituição dos métodos laboratoriais de dosagem da bilirrubinemia pela dosagem transcutânea (LEITE et al., 2007).



Figura 13 - Bilichek
Fonte: Ramos (2006)

2.5.3 Diagnóstico por imagem

O diagnóstico desta patologia pode ser confirmado através da realização de ressonância nuclear magnética do encéfalo ou ultra-sonografia. Em grande parte dos casos observa-se hipersinal bilateral e simétrico em hipocampo, tálamo, subtálamo e no globus pallidus tanto nas seqüências ponderadas em T1 (usado para observar anatomia) como T2 (usado para observar patologia) (LIBERALESSO et al., 2006)

Na figura 14 observamos uma ressonância magnética (T1). Lesão nos núcleos subtalâmicos. Paciente 12 dias evidenciando sinal de alta intensidade anormal no globo pálido (seta horizontal) e subtálamo (seta vertical) (MARGOTTO, 2007).

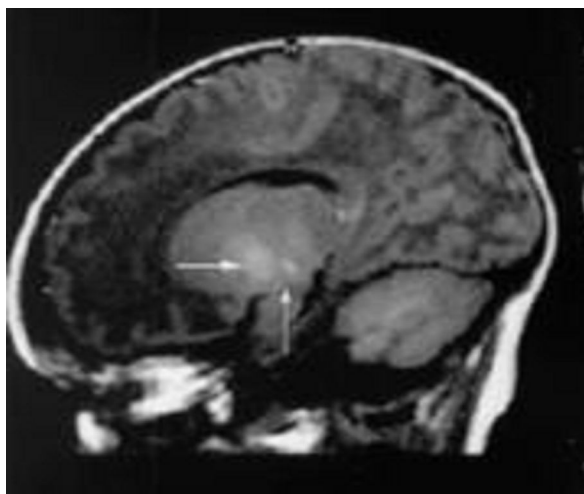


Figura 14-Sinal de hiperbilirrubinemia em ressonância magnética
Fonte: Margotto (2005,2007)

2.6 TRATAMENTO

Devem-se indicar terapias específicas que possam diminuir os níveis de bilirrubina no sangue. Desta forma, dispõe-se de medidas profiláticas que atuam inibindo a atuação da bilirrubina, isto é, que ela seja formada, como as porfirinas sintéticas ou também substâncias que diminuam sua reabsorção intestinal, como o uso de ágar ou colestiramina (MELLO, 2006).

Já com a doença instalada pode ser administrada albumina ou plasma frescos para diminuir a fração livre de bilirrubina. Entretanto, essas substâncias têm papel marginal na diminuição dos níveis de bilirrubina (MELLO, 2006).

A associação de dois ou mais desses recursos podem resultar maior benefício para o paciente. Outras medidas coadjuvantes como a alimentação precoce e a administração de glicose parecem ser importantes, principalmente para prematuros pelo fornecimento de radicais glicurônicos (MELLO, 2006).

Duas abordagens terapêuticas são reconhecidas e eficazes: a fototerapia, que atua levando a um metabolismo alternativo da bilirrubina, e a

exsanguíneotransfusão, que remove mecanicamente a bilirrubina intravascular (RAMOS et al., 2003).

A alimentação freqüente e precoce dos recém nascidos diminui a incidência e a gravidade da hiperbilirrubinemia, e aumentam a motilidade gastrointestinal e a freqüência das fezes, minimizando a circulação êntero-hepática da bilirrubina. O tipo de alimentação não parece importante no aumento da excreção de bilirrubina (LIBERALESSO et al., 2006).

2.6.1 Terapias medicamentosas

➤ Gamaglobulina endovenosa

O mecanismo de ação se deve ao bloqueio dos receptores Fc do sistema reticuloendotelial que diminui a velocidade da hemólise (DE CARVALHO, 2001).

O seu uso deve ser feito em associação com a fototerapia eficaz, porque a gamaglobulina não remove a bilirrubina. No recém nascido com alta a velocidade de hemólise a gamaglobulina não tem sido eficaz (DE CARVALHO, 2001).

O seu uso diminui a indicação da exsanguineotransfusão e o tempo do uso da fototerapia (DE CARVALHO, 2001).

➤ Metaloporfirina

Sua administração, análogas da heme, após o nascimento tem sido efetiva, como na fototerapia intensiva, no controle de icterícia não hemolítica em recém nascido a termo e próximo do termo. Tin mesoporfirina (SnMP) é a preparação mais utilizada, atuando através da inibição competitiva da heme-oxigenase e assim. Interrompe o primeiro passo da degradação de bilirrubina, prevenindo a produção da bilirrubina (MARTINEZ, 1999, 2001).

➤ Fenobarbital

O fenobarbital aumenta a atividade glucoroniltransferase e da conjugação da bilirrubina, indução do transporte hepático da bilirrubina (DE CARVALHO, 2001).

2.6.2 Fototerapia

Mecanismo pela qual a bilirrubina, sofre transformações, tornando-se mais hidrossolúvel e sendo eliminada pelo organismo sem a necessidade de conjugação hepática. São dois mecanismos de transformação da bilirrubina ao absorver um fóton luminoso. A isomerização, processo inicial, em que a molécula de bilirrubina altera uma de suas ligações, por meio de rotação de 180 graus de uma das suas ligações (isomerização configuracional), ou forma novas ligações na sua estrutura original (isomerização estrutural) expondo ao lado mais polar para o lado exterior da molécula, ambos de eliminação hepática sem necessidade de conjugação; a oxidação processo de oxidação mais tardio, na qual a molécula da bilirrubina se quebra em cinco fragmentos de eliminação renal (RAMOS et al., 2003).

Tipos de fototerapia: Fototerapia convencional, bilispot, biliblanket e biliberço (CUNHA et al., 2004).

Tipos de luz utilizada na fototerapia: Luz branca, azul e verde (CUNHA et al., 2004).

➤ Eficácia da fototerapia:

Depende de fatores como, concentração sérica inicial de bilirrubina – Quanto mais alto é o nível sérico inicial de bilirrubina, maior e mais rápida é a queda. Com concentração sérica igual ou inferior a 5 mg% é mínima a eficácia da fototerapia (CUNHA et al.,2004).

Superfície corporal exposta à luz – Quanto maior a área irradiada, maior a eficácia da fototerapia. Para aumentar a superfície exposta à luz têm-se utilizado

superfícies refletoras no recém nascido, fototerapia dupla ou tripla (CUNHA et al.,2004).

Distância entre a fonte luminosa e o paciente – A energia luminosa que atinge o recém nascido varia inversamente com a distância entre a fonte luminosa e o paciente. Tem sido recomendada uma distância de 30 cm entre o paciente e a fototerapia convencional e 50 cm entre o paciente e a fototerapia com lâmpadas halógenas (devido ao risco de queimaduras) (CUNHA et al., 2004).

Envolver a fototerapia com pano branco: a irradiância aumenta 20% (exige mais atenção aos cuidados com o recém nascido) (MARGOTTO, 2007; MELLO, 2006).

Dose de irradiância – Irradiância é a quantidade de energia liberada pelo aparelho de fototerapia. A dose mínima depende do tipo de aparelho que está sendo utilizado (é de $4\text{uw/cm}^2/\text{nm}$ para aparelhos convencionais e $10\text{mw/cm}^2/\text{nm}$ para aparelhos Bilispot). Quanto maior a dose de irradiância que atinge o recém nascido e maior a superfície corporal iluminada, mais eficaz será a fototerapia (CUNHA et al., 2004).

De acordo com a irradiância, a fototerapia se divide em três tipos:

Baixa intensidade de luz (menos que $6\text{uw/cm}^2/\text{nm}$).

Média intensidade (entre 6 e $12\text{uw/cm}^2/\text{nm}$).

Alta intensidade (entre 12 e $40\text{uw/cm}^2/\text{nm}$) (CUNHA et al., 2004).

Verificar se todas as lâmpadas estão acesas (MARGOTTO, 2007).

Trocar as lâmpadas quando a irradiância medida por irradiômetro ou dosímetros for menor que $4\text{uw/cm}^2/\text{nm}$ ou após 2000hs de uso ou a cada 3 meses, caso não haja irradiômetro (MARGOTTO, 2007; MELLO, 2006).

Utilizar 7 ou 8 lâmpadas brancas. Se possível substituir as duas do centro por lâmpadas azuis (MARGOTTO, 2007; MELLO, 2006).

Recém nascido despido com proteção ocular, conforme figura 15 e 16 (MARGOTTO, 2007; MELLO, 2006).

Uso de superfícies refletoras colocadas abaixo ou lateralmente ao paciente, tais como espelho parabólico, filme refletor, folha de alumínio, ou tecido branco ao redor da fototerapia (MARGOTTO, 2007; MELLO, 2006).

Utilizar fototerapia dupla ou com lâmpadas fluorescente light em casos de hiperbilirrubina mais severa, conforme figura 17 (MARGOTTO, 2007; MELLO, 2006).

A queda dos níveis de bilirrubina foi maior nos recém nascidos mantidos em posição supina do que nos recém nascidos que eram mudados de posição, segundo estudo israelense de 2002 (MARGOTTO, 2007; MELLO, 2006).

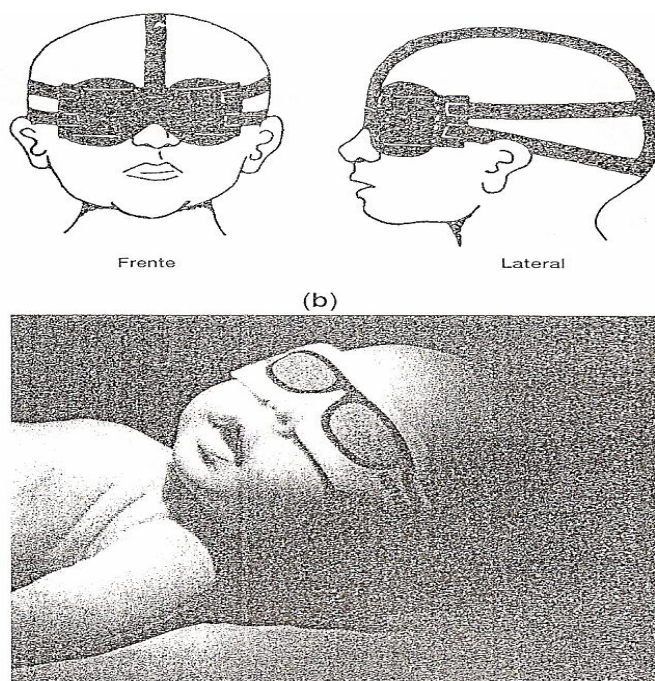


Figura 15 – Proteção ocular na fototerapia
Fonte: Zago (2005)



Figura 16 – Recém nascido em fototerapia na incubadora
Fonte: Reis; Jansen (2005)



Figura 17 - Fototerapia com lâmpada fluorescente light:
Fonte: Felix; Amorim (2006)

➤ Diretrizes para fototerapia:

Tabela 4 - Indicações de fototerapia (recém nascido a termo saudável e sem doença hemolítica)

HORAS DE VIDA	FOTOTERAPIA
24 – 48	>15
> 48	>18

Fonte: Margotto (2007)

Observação: Recém nascido ictericos com peso de nascimento < 2500 g e < 24 horas de vida não são considerados saudáveis. Para os recém nascidos com doença hemolítica, considerar a tabela de peso na faixa entre 2001-2500g. Recém nascido com níveis de bilirrubina direta que ultrapassem 15-20% do valor de bilirrubina não serão colocados sob fototerapia.

Tabela 5 - Indicação de fototerapia em recém nascido com peso de nascimento inferior a 2500 gramas (bilirrubina total)

Peso de nascimento	24 – 48 horas de vida	48 - 72 horas de vida	72 - 96 horas de vida	> 96 horas de vida
<1500	6	8	8	8
1501-2000	8	10	10	10
2001-2500	12	14	14	14

Fonte: Margotto (2007)

➤ Efeitos adversos

São observados alguns efeitos colaterais associados a fototerapia entre eles:

Alteração do equilíbrio hídrico: aumento das perdas insensíveis de água, erupção cutânea, hipertemia, choque, queimaduras, fezes diarréicas (MELLO, 2006).

Bronzeamento – Observado em crianças negras devido à absorção de raio ultravioleta com indução da síntese de melanina (MELLO, 2006).

Síndrome do bebê-bronze – recém nascidos com aumento da bilirrubina direta, submetidos á fototerapia, apresentam coloração marrom-acinzentada da pele, plasma e urina pela formação cobreporfirina (retenção de fotobilirrubina no pigmento biliar) (MELLO, 2006).

2.6.3 Exsanguineotransfusão

Mecanismo de troca mecânica de sangue no qual se removem parcialmente as hemácias hemolisadas e anticorpos ligados ou não as hemácias e a bilirrubina

plasmática. Estima-se que 80% dos anticorpos e 50% da bilirrubina plasmática são removidos durante esse procedimento, sendo que a bilirrubina do espaço extravascular, que é praticamente de mesmo valor que a intravascular equilibra-se pela ligação com a albumina plasmática (RAMOS et al., 2003).

A falta de queda da bilirrubinemia após o uso de fototerapia de alta intensidade pode sugerir doença hemolítica ainda não diagnosticada sendo necessário exsanguíneotransfusão (RAMOS et al., 2003).

A exsanguíneotransfusão é o único tratamento capaz de reduzir rapidamente os níveis séricos de bilirrubina, e nos casos em que ocorre o aumento da hemólise, sua indicação deve ser antes mesmo que se desenvolvam níveis elevados de bilirrubinemia no sistema nervoso central (RAMOS et al., 2003).

O volume trocado deve ser de duas volemias (em recém nascido a termo 80ml/kg e em recém nascido prematuro 100ml/kg). O sangue prescrito deve ser o mais fresco possível, de preferência de 48 horas, preservado com anticoagulante CPD (ácido-fosfato-dextrose), o tipo do sangue é o total reconstruído, tendo alguns cuidados específicos quanto a tipagem: a) Rh negativo para os casos de incompatibilidade recém nascido, de preferência o tipo O; b) hemácias O suspensas em plasma compatível com o do recém nascido ou em plasma ABO, respeitando-se o tipo Rh do recém nascido (RAMOS et al., 2003).

O acesso venoso a ser usado é de preferência a veia umbilical ou veias profundas para esse procedimento (RAMOS et al., 2003).

Deve ser considerada além dos níveis de bilirrubina para a indicação desse procedimento, a velocidade de aumento da bilirrubina pode ser tal que indique a intervenção. Em geral, intervém-se quando o aumento é superior a 0,5mg/100ml/hora nas primeiras 24 horas de vida nos casos de isoimunização Rh, conforme tabelas 6 e 7 (RAMOS et al., 2003).

Tabela 6 - Exsanguineotransfusão – sugestão de indicação para recém nascido de termo

CATEGORIA	NÍVEIS BILIRRUBINA TOTAL(mg/dl)
Recém nascido de termo com doença hemolítica	18-20
Recém nascido de termo sem doença hemolítica	>22

Fonte: Ramos et al. (2003).

Tabela 7 - Exsanguineotransfusão – sugestão de indicação para recém nascido prematuro (na presença de doença hemolítica considerando níveis inferiores)

CATEGORIA	NÍVEIS DE BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)
< 1.500 g	15
1.500-1.999 g	18
2.000-2.499 g	20
>2.500 g	22

Fonte: Ramos et al. (2003)

Tabela 8 - Complicações na exsanguíneotransfusões

CARDIÁCAS	Arritmias (hipocalcemia, hipomagnesemia, hipopotasemia), mau de posicionamento de cateter;	Insuficiência cardíaca (sobregarga de volume de administração rápida).	Parada cardíaca (sangue velho ou frio).
VASCULARES	Tromboembolismo	Vasoespasma	Perfuração de vasos
HEMATOLÓGICOS	Sangramentos	Trombocitopenia	Deficiência de fatores de coagulação
METABÓLICAS	Hiperglicemia Hipomagnesemia Hipoglicemia	Hipocalcemia Hipernatremia Hiperpotassemia	Acidose metabólica Enterocolite necrosante
INFEÇÕES	Bacteremia	Septicemia (contaminação do sangue ou durante o procedimento)	Enterocolite necrotizante

Fonte: Cunha et al. (2004).

➤ Técnica da exsanguíneotransusão

Lavar as mão e preparar o material, colher exames laboratoriais pré-procedimento, requisitar o sangue ao banco de sangue, colocar recém nascido em berço aquecido e imobiliza-lo, instalar oxímetro de pulso, monitor cardíaco e de

pressão arterial, conferir o sangue a ser transfundido, chegando nome do recém nascido, doador e tipo sanguíneo, colher amostra de sangue das bolsas que serão administradas (RAMOS et al., 2003; ZAGO, 2002).

Auxiliar médico a cateterização umbilical, retirar no início 10 á 20 ml de sangue, deixando o recém nascido em déficit durante a execução para evitar sobrecarga cardíaca ou embolia, concluir transfundindo volume igual. O volume a ser trocado de cada vez é de 5 a 10 ml e lentamente, e anotar toda saída e entrada de sangue na ficha própria do procedimento, administrar gluconato de cálcio a cada 100 ml de sangue transfundido, porque o anticoagulante adicionado no sangue altera o metabolismo do cálcio, podendo levar a hipocalcemia, movimentar bolsa sangue do doador a cada 5 minutos, verificar sinais vitais, cor e perfusão das extremidades a cada 15 minutos durante o procedimento (RAMOS et al., 2003; ZAGO, 2002).

Após término do procedimento, colher amostra de sangue conforme prescrição médica, fazer exame de glicose com 1, 2, 4 horas de término (RAMOS et al., 2003; ZAGO, 2002).

2.7 PROFILAXIA

O risco de Kernicterus é maior em recém nascidos com aumento de bilirrubina sérica, diminuição de albumina ou substâncias presentes no soro como: ácidos graxos livres, íon de hidrogênio e certas drogas (sulfisoxazol, ceftriaxona e aspirina) que competem pelos locais de ligação da bilirrubina na albumina, assim aumentando taxa de bilirrubina livre na corrente sanguínea (VOLPE, 1995; LIBERALESSO et al., 2006; RIBEIRO et al., 2004).

As concentrações de albumina sérica são menores em recém nascidos pré-termo, colocando-os em um risco maior. As moléculas competidoras (ácidos graxos livres e íons de hidrogênio) provavelmente estão alta no soro de recém nascidos que se submeteram a jejum prolongado, sépticos, os que apresentam acidose respiratória e metabólica, hemólise, hipercapnia, hipotermia (que pode resultar a hipoglicemia, hipóxia tecidual e até a morte). O estresse prolongado pelo frio não

reconhecido pode desviar calorías para a produção do calor e impedir o crescimento do recém nascido (VOLPE, 1995; LIBERALESSO et al., 2006; RIBEIRO et al., 2004).

Sendo também de extrema importância uma correta orientação da mãe sobre a forma de amamentação, pois já é confirmado que o aumento da absorção intestinal da bilirrubina facilitado pela β -glicoronidase presente no leite materno, pode ser um do fator de risco para Kernicterus (MARGOTTO, 2007; MELLO, 2006).

3 CONCLUSÃO

Baseado no que foi exposto neste trabalho, pode-se concluir que o diagnóstico e tratamento precoce da bilirrubina associada com o tempo de internação prolongada de 3 a 4 dias e o acompanhamento com profissionais adequados nos primeiros dias de vida são importante para avaliar o nível de bilirrubina e também se a amamentação está de sendo ofertada de forma adequada para uma correta oferta calórica, constituem fatores de importância para prevenção desta neurotoxicidade bilirrubínica.

Um diagnóstico preciso através da anamnese bem feita da história materna, do parto e do neonato associado ao exame físico que identificando fatores de risco e exames laboratoriais como: exame de Coombs indireta e direta, hemoglobina total, glicose-6-fosfato, hematócrito, eritrograma, grupo sanguíneo e fator Rh, reticulócitos (morfologia das hemácias), pesquisa de hemossiderina, determinação de haptoglobina no soro, eletroforese de hemoglobina, teste de HAM e fragilidade osmótica, dosagem de desidrogenase e bilirrubina, acompanhados a exames de imagem (ressonância magnética e ultra-sonografia) poderia evitar que o recém nascido desenvolva a neuropatologia.

Quanto ao tratamento observam-se uma melhora significativa nos níveis séricos de bilirrubina com uso de medicamentos como: gamaglobulina endovenosa, metaloporfirina e fenobarbital e uso de fototerapias cada vez mais potentes associados ou não com o tratamento medicamentoso tem diminuído o número de exsanguíneotransfusão, com sua indicação precoce pode-se evitar o aumento nos níveis séricos da bilirrubina a ponto de comprometer o sistema nervoso central.

Vários estudos declaram esta importância, porém pouco se faz para se reverter este quadro que cada vez mais tem aumentado nos dias de hoje.

REFERÊNCIAS

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinaemia. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. **Pediatrics**, v. 94. p. 558-565, 1994.

BERHMAN, R. E.; KLLGMAN, R. M.; JENSON, H. B. Icterícia. In:____. **Tratamento de Pediatria**. 16. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap. 8, p. 104-115.

BHUTANI, V. K.; JOHNSON, L.; SIVIERI, E. M. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. **Pediatrics**, v. 103, n. 1, p. 6-14, jan. 1999.

CIANCIARULLO, M. A.; CECCON, M. E. J.; VAZ, F. A.C. Prevalência de marcadores imuno-hematológicos em recém-nascidos ao nascimento e em suas respectivas mães e incidência de doença hemolítica numa maternidade de São Paulo. **Revista Associação Médica Brasileira**, v. 49, n. 1, p. 45-53, jan./mar. 2003.

CORREA, R. C.; TOMASI, N. T. S. **A importância do atendimento de enfermagem em crianças com icterícia neonatal**. 2006. 12 f. Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) – Curso de Enfermagem, Uniandrade, Curitiba, 2006. Disponível em: [<A importância do atendimento de enfermagem em crianças com icterícia neonatal>](#). Acesso em: 07 jun. 2008

CUNHA, G. W.;VILARIM. J. N. A.; BRAGA, T. D.A. Icterícia. In: LIMA, G.S.; BRAGA, T. D. A.; MENESES, J.A. (Coords.). **Neonatologia Instituto Materno- infantil de Pernambuco (IMIP)**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. cap. 9 , p. 137-154.

DE CARVALHO, M. Tratamento da icterícia neonatal. **J. Pediatria** (Rio J), v. 77, p. 71-80, 2001.

FALCÃO, M.C.; DEUTSCH, A. D. Abordagem clínica, laboratorial e terapêutica do recém-nascido icterício. **Pediatria São Paulo**, v. 19, n.4, p. 280-7, 1997

FELIX, G. M. A.; AMORIM, V.G. B. Kernicterus. 2006. Disponível em: [>](#) . Acesso em: 01 mar. 2008.

HALLAMEK, L. P.; STEVENSON, D. K. Neonatal jaundice and liver disease. In: _____. FANAROFF, A. A.; MARTIN, R. J. **Neonatal- Perinatal Medicine-Disease of the fetus and infant**, 6. th ed. St Louis: Mosby , 1997. p. 1345-1389.

Hiperbilirrubinemia do recém-nascido. **Medstudents**. Disponível em: http://www.medstudentes.com.br/artigo_contudo.asp?mnu=3&esp=13®id=188>. Acesso em: 27 fev. 2008.

KENNER, C. Adaptação do neonato. In: _____. **Enfermagem neonatal**. 2. ed. Rio de Janeiro: Reichmann e Affonso, 2001. cap. 1, p. 1-29.

WHALEY, L. F. et al. Problemas de saúde do recém nascido. In: _____. **Enfermagem Pediátrica: elementos essenciais à intervenção efetiva**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. cap.9, p. 195-252.

LEITE, M. G. et al. Comparison of transcutaneous and plasma bilirubin measurement. **J. Pediatría** (Rio J), v. 83, p. 283-286, 2007.

LEMOS, M. Kernicterus ainda um desafio. 2006. Disponível em: <http://www.paulomargotto.com.br>> . Acesso em: 01 mar. 2008.

LIBERALESSO, P.; JUNIOR, A. L., GARBERS, R. F. I. **Pequeno Príncipe Neuropediatria**. Encefalopatia bilirrubínica: Prevenção, diagnóstico e tratamento. 2006. Disponível em: <http://www.paulomargotto.com.br>>. Acesso em: 01 mar. 2008.

LORENZI, T. F. et al. **Manual de hematologia: propedêutica e clinica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2003. 655 p.

MARGOTTO, P. R. **Boletim Informativo Pediátrico**. Enfoque Perinatal. Brasília, v. 27, n. 70, 2007. 12 p. Disponível em: <http://www.paulomargotto.com.br>>. Acesso em: 01 mar. 2008.

MARGOTTO, P. R. **Boletim Informativo Pediátrico** . Enfoque Perinatal. Brasília, v. 25, n. 68, 2005. 12 p. Disponível em: <http://www.paulomargotto.com.br>>. Acesso em: 01 mar. 2008.

MAISELS, J. Phototherapy-traditional and nontraditional. **J. Perinatol.**, v. 21, n. 1, p. 93-97, 2001.

MAISELS, M. Encefalopatia hiperbilirrubínica: um problema ainda presente. **Clínica de Perinatologia**, v. 2, p. 355-366, 2002.

MALONO, J. et al. Doença Hemolítica do Recém-nascido. 2008. Disponível em: [< Doença Hemolítica do Recém-nascido >](#). Acesso em: 27 fev. 2008.

MARTINEZ, J. C. et al. Control of severe hyperbilirubinemia in full-term newborns with the inhibitor of bilirubin production Sn-mesoporphyrin. (Commentary: Maisels M.J.). **Pediatrics**, v. 109, n. 2, p.1-5, 1999.

MARTINEZ, J. C. et al . Treatment of hyperbilirubinemia pharmacologic aprosch SnMP (Tin-Mesoporphyrin). **J. Perinatol**, v. 21, n. 1, p. 101-103, 2001.

MELLO, L. C. , PAULA, A. M. C., MARGOTTO, P. R. Hiperbilirrubinemia neonatal. 2006. Disponível em: <http://www.paulomargotto.com.br>. Acesso em 01 mar. 2008

MELLO, L. C. Hiperbilirrubinemia indireta. In: MARGOTTO, P.R. **Assistência ao recém nascido de risco**. 2. ed., Hospital Anchieta, Brasília. cap. 14, p. 490-496, 2006.

PARDINI, H. **Manual de Exames**. São Paulo: Instituto H. Pardini, 2005. 528 p.

PRAAGH, R. V. Diagnosis of kernicterus in the neonatal period. **Pediatrics**, v. 28, p. 870-874, 1961.

POLAND, R. L. Preventing Kernicterus: almost there. **J. Pediatr.**, v. 140, p. 385-386, 2002.

RAMOS, J. L. A. et al. Icterícia do recém-nascido. In: MARCONDES, E. et al. **Pediatria Básica**. 9. ed. São Paulo: Sarvier, 2003. cap. 8, p. 466-478.

RAMOS, J. A. Hiperbilirrubinemia neonatal, ainda um desafio. Disponível em: <http://www.paulomargotto.com.br>. Acesso em: 01 mar. 2008.

REIS, L. R.; JANSEN, M. R. Icterícia no recém nascido. 2005. Disponível em: <http://www.paulomargotto.com.br>. Acesso em: 01 mar. 2008.

RIBEIRO, A. J.V. et al. Kernicterus: relato de caso - breve revisão de literatura. **Arquivos de Ciências da saúde**, v. 11, n. 1, jan./mar., p. 55-58, 2004. Disponível em: http://www.cienciasdasaude.famerp.br/racs_ol/Vol-11-1/ac13.pdf. Acesso em: 24 jun.2008.

VERONA, G. C. O. A.; MAISTRO, A. P.; BERNARDI, A. P. A. Achados audiológicos em um paciente portador de Kernicterus: relato de caso. **Revista CEFAC**, v. 6, n. 4, p. 405-413, out./ dez. 2004.

VEIGA, S. H. Paralisia Cerebral. 2006. Disponível em: <http://www.paulomargotto.com.br>. Acesso em: 01 mar. 2008.

VOLPE, J. J. Bilirubin and brain injury. In :____. **Neurology of newborn**, 3. th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995. p.490-514.

ZAGO, M.A. Hematologia: fundamentos e prática. In _____. **Distúrbios hematológicos**. São Paulo: Atheneu, 2002. cap. 5, p. 197-205.

BIBLIOGRAFIAS

BARRETO, S. M. V.; GONÇALVES, A. L.; et al. Efeito do fenobarbital sobre os níveis de bilirrubina em recém – nascidos a termo. **J. Pediatria**, v. 58. p. 25-28, fev. 1985. Disponível em:

[http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/? IsisScript iah/iah .xis&src= google&base=LILACS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch 2262 &indexSearch=ID](http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript%20iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch%202262&indexSearch=ID)>. Acesso em: 24 jul. 2008.

BARBOSA, A. D.; NOVAIS, M. E.; PERNETTA, C. Bilirrubinometria transcutânea: importante método na triagem do recém-nascido com hiperbilirrubinemia. **J. Pediatria**, v. 67, p.112-115, 1993.

BURGOS, A. E.; SCHMITT, S. K.; et al. Readmission for neonatal jaundice in California, 1991-2000: trends and implications. **Pediatrics**, v. 121, p. 864-869, april. 2008.

BUTHANI, V. Prevenção da injúria cerebral pelo Kernicterus. In: Simpósio Internacional de Neonatologia, 5., 2006, Rio de Janeiro. **Anais eletrônicos...** Rio de Janeiro: MARGOTTO, 2006. Mesa-redonda. Disponível em: <http://www.paulomargotto.com.br>>. Acesso em: 01 mar. 2008.

BHUTANI, V.K. Novas perspectivas no manejo da icterícia do recém-nascido a termo. Disponível em: <http://www.paulomargotto.com.br>>. Acesso em: 01 mar. 2008.

BHUTANI, V.K.; JOHNSON, L. Prevention of severe neonatal hyperbilirubinemia in healthy infants of 35 or more weeks of gestation: implementation of a systems-based approach. **J. Pediatria**, v. 83. n. 4. p. 289-293, 2007.