

Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**

**Fundação Oswaldo Cruz**

Instituto Fernandes Figueira

**FOTOTERAPIA DE ALTA INTENSIDADE NO  
TRATAMENTO DA HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL  
GRAVE ( $BT \geq 20$  mg/dl) EM RECÉM-NASCIDOS A TERMO E  
PRÓXIMO AO TERMO SEM DOENÇA HEMOLÍTICA**

**Christieny Chaipp Mochdece**

**Rio de Janeiro**

**Abril, 2009**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.



Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Fernandes Figueira  
Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher

**FOTOTERAPIA DE ALTA INTENSIDADE NO  
TRATAMENTO DA HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL  
GRAVE ( $BT \geq 20$  mg/dl) EM RECÉM-NASCIDOS A TERMO E  
PRÓXIMO AO TERMO SEM DOENÇA HEMOLÍTICA**

**Christieny Chaipp Mochdece**

**Orientador**

Prof. Dr. Manoel de Carvalho

**Co-Orientador**

Cynthia Amaral Moura Sá

Dissertação de Mestrado  
apresentada a Pós Graduação em Saúde  
da Criança e da Mulher, como requisito  
final para obtenção de título de Mestre em  
Ciências da Saúde.

**Abril, 2009**



### **Dedicatória**

Dedico este trabalho a minha família. A minha mãe e meu pai, pela minha formação, pelo incentivo e pelo apoio constantes.

Ao meu marido Luís, que me incentivou e ajudou durante esta caminhada. Aos meus irmãos Ronaldo, Joyce, Vivian , Hudson e meus sobrinhos pelo amor que nos une.

## **Agradecimentos**

Ao Instituto Fernandes Figueira, que me permitiu conhecer e me interessar pela pesquisa acadêmica de qualidade.

Ao meu orientador, Dr Manoel de Carvalho, por todo conhecimento, pela oportunidade de ter realizado esta obra, pela compreensão, paciência, estímulo e apoio durante o período do Mestrado.

À Cynthia Amaral Moura Sá, minha co-orientadora, pelas opiniões, incentivo, paciência e pelo apoio.

À Dra Maria Elisabeth Lopes Moreira pelas opiniões e incentivo.

Ao Dr Saint Clair S Gomes Jr, pela ajuda na estatística.

À Sandra Zobaran, responsável pela realização dos potenciais evocados de tronco cerebral (BERA).

A meu marido Luís, pela paciência durante esses 2 anos e ajuda na informática.

Aos profissionais do arquivo da Clínica Perinatal Laranjeiras pela dedicação e boa vontade no fornecimento dos prontuários.

Aos amigos do Departamento de Neonatologia do Instituto Fernandes Figueira, pelo estímulo.

Aos amigos que me ajudaram durante estes 2 anos com trocas e substituições de plantões.

A todos que de maneira direta ou indireta contribuíram tornando possível a finalização desta obra.

## **Fototerapia de alta intensidade no tratamento da hiperbilirrubinemia neonatal grave (BT $\geq$ 20 mg/dl) em recém-nascidos a termo e próximo ao termo sem doença hemolítica.**

### **Resumo**

**Objetivos:** Analisar a efetividade da fototerapia de alta intensidade em recém-nascidos com idade gestacional maior ou igual a 35 semanas com hiperbilirrubinemia grave (bilirrubina total  $\geq$  20mg/dl), sem doença hemolítica.

**Material e Métodos:** Trata-se de um estudo de efetividade onde os dados foram coletados retrospectivamente dos prontuários médicos de uma coorte de recém-nascidos (RN) internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Clínica Perinatal Laranjeiras entre janeiro de 2000 e dezembro de 2007, com bilirrubina total (BT) sérica  $\geq$  20 mg/dl e idade gestacional maior ou igual a 35 semanas, submetidos à fototerapia de alta intensidade (irradiância espectral maior que 30  $\mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ). Este nível de irradiância foi conseguido utilizando-se um ou mais aparelhos de fototerapia. Foram excluídos os pacientes com malformações congênitas, infecções, anemias hemolíticas (teste de Coombs direto positivo), colestase (bilirrubina direta  $>$  2mg/dl) e Apgar  $<$  6 no 5º minuto. O efeito da fototerapia no nível sérico de BT, a queda nos níveis séricos de BT nas primeiras 24 horas de tratamento, a incidência de exsanguíneotransfusão e o resultado do teste de captação das respostas auditivas evocadas do tronco cerebral (BERA) na alta hospitalar foram os principais desfechos analisados.

**Resultados:** Foram estudados 117 recém-nascidos com BT  $\geq$  20 mg/dl admitidos na unidade neonatal. A maioria dos recém-nascidos (n=113- 97%) vieram de outros hospitais, consultórios de pediatra e domicílio e apenas 3% (n=4) estavam internados na maternidade e evoluíram com níveis séricos altos de bilirrubina, sendo encaminhados para Unidade de

Terapia Intensiva Neonatal. A média do peso de nascimento (PN) e idade gestacional (IG) foi respectivamente  $3161 \pm 466$ g (2075-4710) e  $37,8 \pm 1,6$  semanas (35-42). A média da concentração sérica inicial da BT foi  $22,4 \pm 2,9$  mg/dl (variação 20-34) e média da concentração sérica máxima foi  $22,8 \pm 2,8$  mg/dl (variação 20-34). Os recém-nascidos permaneceram, em média, em fototerapia de alta intensidade por  $35,4 \pm 19,5$  horas (10-132). O decréscimo percentual nos níveis séricos de bilirrubina com 2, 4, 6, 12, 18 e 24 horas de fototerapia foram 10%, 16%, 23%, 40%, 44% e 50%, respectivamente. Após 24 horas de tratamento, a concentração sérica de bilirrubina havia caído para  $11,2 \pm 2,3$  mg/dl (50% do valor inicial) e, em 64% (n=55) dos recém-nascidos, a fototerapia foi suspensa neste momento. Nenhum recém-nascido foi submetido à exsanguíneotransfusão. Foi realizado o BERA em 86% (n=101) dos pacientes antes da alta hospitalar e apenas 3,9% (n=4) evoluíram com alteração neste exame, sendo 3 com alterações leves e reversíveis decorrentes da hiperbilirrubinemia (1 com ausência de onda 1 em uma orelha e 2 com disfunção auditiva leve em uma orelha). Em apenas um recém-nascido foi detectado disfunção auditiva grave (ausência de resposta em ambas as orelhas em 110 dB). O exame neurológico na alta foi normal em todos os pacientes incluídos no estudo.

**Conclusão:** A fototerapia de alta intensidade reduziu de maneira rápida e acentuada a concentração sérica de bilirrubina e não houve necessidade de se realizar exsanguíneotransfusão em nenhum dos recém-nascidos com hiperbilirrubinemia grave incluídos no estudo.

**Palavras-chave:** fototerapia, recém-nascido, hiperbilirrubinemia neonatal.

## Abstract

### **High intensity phototherapy for severe non-haemolytic hyperbilirubinemia (TSB $\geq$ 20mg/dl) in near-term and term newborn infants**

**Objectives:** to analyse the effectiveness of high intensity phototherapy used in newborn infants with gestacional age of 35 weeks or more, with severe non-haemolytic hyperbilirubinemia (serum total bilirubin levels  $\geq$  20mg/dl).

**Methods:** This is a effectiveness study where data were collected from medical charts of near-term and term newborn infants admitted to the Intensive Care Unit the Laranjeiras Perinatal Clinic between January 2000 and December 2007, with total serum bilirubin levels (TSB)  $\geq$  20mg/dl and gestacional age  $\geq$  35 weeks submitted to high intensity phototherapy (irradiance  $>$  30 $\mu$ w/cm<sup>2</sup>/nm). This level of irradiance was reached using one or more phototherapy device. Patients with congenital malformations, infection, hemolytical anemia (Direct Coombs test positive), cholestase (direct bilirubin  $>$  2mg/dl) and Apgar  $<$ 6 at the fifth minute were excluded from this study. The effect of phototherapy on serum bilirubin levels during the first 24 hours of treatment, the incidence of exchange transfusion and the results of the brainstem auditory evoked response (BAER) were the main outcomes analysed.

**Results:** We studied 117 newborn infants with TB  $\geq$  20mg/dl admitted to the intensive care unit. Most of the patients (n=113- 97%) were admitted from other hospitals, pediatricians office and home. Only 3% (n=4) of them came from our own nursery. The average birth weight and gestacional age (GA) were 3161  $\pm$  466g and 37,8  $\pm$  1,6 weeks. The mean initial serum bilirubin concentration was 22,4  $\pm$  2,9 mg/dl (20-34) and the mean maximum TSB was 22,9  $\pm$  2,8 mg/dl (20-34). The patients remained under intensive

phototherapy for an average of  $35,4 \pm 19,5$  hours (10-132). The mean percentual decrease in serum bilirubin levels with 2,4,6,12,18 e 24 hours of phototherapy was respectively, 10%, 16%, 23%, 40%, 44% and 50%. After 24 hours of treatment the mean TSB concentration had decreased to  $11,2 \pm 2,3$  mg/dl (50% of the initial value) and in 64% (n=55) of the patients phototherapy was suspended at this moment. No patient was submitted to exchange transfusion. The BAER was performed in 86%(n=101) of the infants and only 3,9% (n=4) this exam was altered, being 3 with mild abnormalities (1 with absence of wave one in one ear and 2 with mild dysfunction in one ear). Only in one newborn infant was detected severe hearing dysfunction in both ears. At discharge from the hospital all patients involved in the study, had normal neurological exam.

**Conclusion:** High intensity phototherapy reduced fast and sharply the serum bilirubin concentration and there were no necessity to proceed exchange transfusion in none newborn infants with severe non-haemolytic hyperbilirubinemia included in this study.

**Key-words:** phototherapy, newborn infants, neonatal hyperbilirubinemia.

**Lista de abreviatura**

<b>AAP</b>	<b>Academia Americana de Pediatria</b>
<b>BERA</b>	<b>Potencial evocado auditivo de tronco cerebral</b>
<b>BT</b>	<b>Bilirrubina total</b>
<b>BD</b>	<b>Bilirrubina direta</b>
<b>CPL</b>	<b>Clínica Perinatal Laranjeiras</b>
<b>EXTF</b>	<b>Exsanguíneotransfusão</b>
<b>IFF</b>	<b>Instituto Fernandes Figueira</b>
<b>RN</b>	<b>Recém-nascido</b>
<b>UTIN</b>	<b>Unidade de Terapia Intensiva Neonatal</b>
<b>DNIB</b>	<b>Disfunção neurológica induzida pela bilirrubina</b>

## Lista de Figuras e Tabelas

- Figura 1** Normograma para identificação do risco de hiperbilirrubinemia  
.....pág.9
- Artigo** **Fototerapia de alta intensidade no tratamento da hiperbilirrubinemia neonatal grave ( $BT \geq 20$  mg/dl) em recém-nascidos a termo e próximo ao termo sem doença hemolítica**
- Figura 1** Distribuição percentual do nível sérico de bilirrubina máxima  
.....pág.32
- Figura 2** Evolução dos níveis séricos médios de bilirrubina durante a utilização de fototerapia de alta intensidade.....pág.33
- Figura 3** Porcentagem de recém-nascidos em fototerapia segundo tempo de exposição  
.....pág.34

## Sumário

I - Introdução .....	01
II - Referencial Teórico.....	04
III - Justificativa.....	20
IV-Objetivos .....	22
V-Artigo .....	23
VI- Considerações Finais.....	40
VII - Referências Bibliográficas.....	41
VIII- Apêndice I.....	51

## I- Introdução

A hiperbilirrubinemia é a patologia mais freqüente do período neonatal. Na maioria das vezes ela é decorrente do aumento da fração indireta da bilirrubina e apresenta uma evolução benigna. Aproximadamente 60% dos recém-nascidos desenvolvem níveis séricos de bilirrubina superiores a 5mg/dl na primeira semana de vida (Bland, 1996). Em 2% deles, devido à produção elevada e/ou dificuldade de eliminação, os níveis de bilirrubina podem evoluir para valores superiores a 20mg/dl (Chou, 2003).

A falta de entendimento e/ou conhecimento dos possíveis efeitos tóxicos causados pela bilirrubina, a alta hospitalar precoce, a não valorização dos possíveis riscos da icterícia grave em RN a termo ou próximo do termo e o aumento considerável na amamentação sem suporte e aconselhamento, facilitaram o reaparecimento da hiperbilirrubinemia grave e suas complicações nos últimos anos (Bhutani, 2007).

A icterícia neonatal é de etiologia multifatorial e seu tratamento dependerá do seu tipo e intensidade. As possíveis formas de tratamento propostas para hiperbilirrubinemia são fototerapia, exanguíneotransfusão e a administração de drogas adjuvantes tais como as metaloporfirinas inibidoras da heme-oxigenase, fenobarbital e imunoglobulina endovenosa (De Carvalho, 2001). A fototerapia é a opção terapêutica mais comumente usada para tratamento da hiperbilirrubinemia (Vreman, 2004; Maisels, 2008), tendo se mostrado eficiente em reduzir níveis elevados de bilirrubina sérica (Maisels, 2001, 2008). Atualmente é considerada a opção terapêutica mais segura em tratamento de curto prazo, em recém-nascidos a termo e próximo do termo (Vreman 2004).

Apesar de muitos lactentes que se tornam icterícos não necessitarem de avaliação ou tratamento agressivo, é necessário que a equipe de saúde que os acompanha esteja vigilante (Buthani, 2004).

Desde o reconhecimento das possíveis seqüelas da icterícia no cérebro humano e do início da terapêutica, vem sendo observado que alguns RN icterícos, sem doença hemolítica, mesmo tendo níveis considerados elevados, parecem saudáveis, sem sinais de encefalopatia tanto no período neonatal, como mais tarde na vida adulta (Newman, 2006).

A hiperbilirrubinemia em uma minoria de RN eleva-se ao nível de requerer tratamento, cuja finalidade é evitar os efeitos tóxicos da bilirrubina sobre o sistema nervoso central e periférico (Almeida, 2002).

Diante de uma bilirrubina muito alta ( $BT > 20\text{mg/dl}$ ), muitos pediatras optam de imediato pela exsangüíneotransusão. Apesar de ser um procedimento relativamente seguro, em mãos experientes, a EXTF apresenta um risco de 2% de mortalidade e 12% de sérias morbidades, incluindo trombocitopenia, trombose de veia porta, enterocolite necrotizante, distúrbios eletrolíticos, sobrecarga cardíaca e infecção (Davidson, 2003).

A hiperbilirrubinemia pode produzir efeito tóxico sobre os núcleos da base do encéfalo, assim como nas vias auditivas cerebrais, e acarretar surdez (Funato, 1996). O diagnóstico precoce da deficiência auditiva e o tratamento com fototerapia ou exangüíneotransusão em pacientes icterícos, tende a apresentar boa resposta, havendo diminuição da concentração sérica da bilirrubina e o restabelecimento da normalidade dos órgãos acometidos (Riko, 1985). É importante a avaliação eletrofisiológica das vias auditivas mesmo com dosagem sérica de bilirrubina baixa, pois, mesmo nesta situação, podem ser encontradas alterações (Almeida, 2002).

O teste de captação das respostas auditivas evocadas do tronco cerebral (BERA) é um exame eficiente e não invasivo para avaliar a condução do nervo auditivo pelo tronco cerebral. Anormalidades nele, correlacionam-se significativamente com os níveis de bilirrubina (Shapiro, 1996).

Nos últimos anos, com o advento de fototerapias que emitem alta irradiância, podemos notar que é possível reduzir consideravelmente (e rapidamente), a concentração sérica de bilirrubina e a necessidade de EXTf (Canadian Paediatric Society, 2007; Maisels, 2008).

Dessa forma, o objetivo desse estudo foi avaliar a efetividade da fototerapia de alta intensidade (irradiância espectral maior que  $30 \text{ w/cm}^2/\text{nm}$ ) nos níveis séricos de bilirrubina e na necessidade de exsangüíneotransfusão, em RN com idade gestacional maior ou igual a 35 semanas com hiperbilirrubinemia neonatal grave (concentração sérica de bilirrubina maior ou igual a 20 mg/dl) internados na Clínica Perinatal Laranjeiras no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007.

## II- Referencial Teórico

A icterícia permanece ao longo de anos ainda um importante desafio para os pediatras e neonatologistas. Ela é uma das patologias mais frequentes no período neonatal (De Carvalho, 2001).

Estima-se que cerca de 60% dos RN desenvolvam níveis séricos de bilirrubina superiores a 5 mg/dl na primeira semana de vida (Bland, 1996) e, somente 2% desses RN evoluem com hiperbilirrubinemia grave ( $> 20$  mg/dl) (AAP, 1994; Chou, 2003; Canadian Paediatric Society, 2007). Embora, na maioria das vezes, ela seja a expressão de uma transição fisiológica normal, pode haver risco de neurotoxicidade em diferentes concentrações séricas de bilirrubina, o que nos obriga a um manuseio cauteloso de RN icterícios (Hansen, 2005).

O manejo do RN icterício tem tido historicamente diferentes guias para suas decisões.

O período da “vigintifobia” (medo do número 20), termo criado por Watchko em 1983, após revisar os estudos de Hsia, em RN com doença hemolítica que desenvolveram eventos neurológicos adversos com níveis de BT sérica superiores a 20 mg/dl, foi um período onde era sugerido que nenhum RN, qualquer que fosse a etiologia da icterícia, devia superar 20 mg/dl de bilirrubina sérica (Watchko, 1983). Este foi o momento no qual mais se praticou exsanguíneotransfusões e, apesar de ter havido uma redução drástica da incidência de *kernicterus*, a morbimortalidade relacionada ao procedimento era alta e variava de acordo com os serviços e a experiência dos neonatologistas (Hansen, 2002).

Embora os benefícios da exsanguíneotransusão para isoimunização Rh estivessem bem estabelecidos, começaram a surgir controvérsias sobre a abordagem agressiva da

hiperbilirrubinemia neonatal em RN sem doença hemolítica (Bengtsson, 1974; Buthani, 1999, 2004; Hansen, 2002).

Dessa forma, entre 1989 a 1992, uma abordagem menos agressiva da icterícia neonatal começou a ser implantada - *kinder, gentler approach* (Hansen, 1996; Newman, 2000). A recomendação era de se tolerar níveis mais altos de bilirrubina sérica (25-30 mg/dl) se o RN fosse a termo e sem evidência de hemólise ou fatores de risco, pois não existiam até o momento evidências de que esses níveis de bilirrubina sérica poderiam causar danos nesses pacientes (Newman, 1993; Maisels, 1996). Com isso, diminuiu-se a incidência de exsanguíneotransfusão e a “fobia do 20 mg”, levando os profissionais da saúde a uma maior tolerância na monitorização dos RN ictéricos.

Entretanto, desde o início da década de 90, inúmeras publicações começaram a alertar para o reaparecimento de casos de encefalopatia bilirrubínica aguda e/ou crônica (*kernicterus*) em RN a termo e próximo do termo (> 35 semanas) em aleitamento materno e que receberam alta hospitalar precoce (< 48 horas de vida) (Johnson, 1998, 2002; Draque, 2002; Ebbesen, 2001; Ip, 2004).

Segundo Bhutani, estes RN com icterícia não detectada constituíam uma população vulnerável, que podiam não receber atenção preventiva e/ou terapêutica logo após a alta hospitalar (Bhutani, 2007). Embora a maioria dos RN com hiperbilirrubinemia tenha um desfecho favorável, com pequeno ou nenhum risco de comprometimento neurológico durante o primeiro ano de vida, alguns com fatores de risco para hiperbilirrubinemia grave podem evoluir com um desfecho adverso, que pode ser um espectro de disfunção neurológica induzida pela bilirrubina (DNIB) e sua manifestação mais grave, o *kernicterus* (Bhutani, 2007).

Nos últimos anos, houve um aumento do número de cesáreas no Brasil. O aumento na incidência de cesárea é um fenômeno comum a quase todos os países do mundo. Contudo, no Brasil, esta incidência tem alcançado níveis extremamente altos, principalmente em hospitais privados. (Faúndes, 1991, Ministério da Saúde, 2008). Essas taxas estão muito acima do preconizado pela Organização Mundial da Saúde (15%). Há evidências de que quanto mais altas as taxas, mais forte fica sua associação com a mortalidade materna e com a morbimortalidade neonatal (Barros, 2005).

O aumento do número de cesáreas é um fator associado ao aumento do número de nascimentos de RN com idades gestacionais (IG) maiores, mas ainda imaturos. Embora estes RN pareçam “grandes e saudáveis”, eles apresentam características e necessidades específicas, com morbidade e mortalidade específicas, que os diferencia dos RN de baixo risco e dos prematuros mais extremos, de maior risco (Raju, 2006).

Dessa forma, em 2005 o *National Institute of Child Health and human Development* (NICHD) organizou um *workshop* a fim de padronizar uma definição que caracterizasse os RN a termo e próximo ao termo, que passaram a ser definidos como RN com IG compreendida entre 34 semanas e menos de 37 semanas completas. O limite de 34 semanas apoiou-se na importância dessa IG, em obstetrícia, como limite a partir do qual não se costuma indicar o uso de corticosteróide antenatal da iminência de parto prematuro (Raju, 2006).

A mudança na denominação desses RN próximo ao termo ou limítrofes baseou-se na necessidade de enfatizar que são ainda imaturos e, portanto, não poderiam receber o mesmo nível de cuidado que os RN a termo. Estes RN podem apresentar distúrbios em várias funções que os diferenciam dos RN a termo, como: menores escores de Apgar ao nascimento, hipotermia/instabilidade térmica, sucção e deglutição deficientes,

hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, insuficiência respiratória/apnéia, risco infeccioso, alterações do desenvolvimento (Wang, 2004; Raju, 2006).

As condições de imaturidade de funções metabólicas e neurológicas aumentam o risco desse grupo de RN apresentar distúrbios metabólicos. A presença de sucção e deglutição ainda deficientes está relacionada à menor maturidade dessa função ao nascimento. Em geral, os RN próximos ao termo, conseguem obter sucesso no aleitamento materno mais tardiamente, o que repercute em menor ganho ponderal, maior perda inicial de peso, maior risco de hipoglicemia, febre ou hipertermia por desidratação, intensificação e manutenção da icterícia por um tempo mais prolongado decorrente de imaturidade hepática (Leone, 2008).

A icterícia é resultado do desequilíbrio entre a produção e a eliminação de bilirrubina sanguínea (Vreman, 2004). RN prematuros limítrofes produzem maior carga de bilirrubina ao hepatócito para metabolização, pois eles possuem maior massa eritocitária e estas têm menor vida média, além de intensificação da circulação êntero-hepática devido à maior atividade intestinal da betagliguronidase e menor capacidade de captação e conjugação hepáticas.

Devido à menor capacidade de ligação da bilirrubina à albumina, por menores concentrações desta em RN com 35-36 semanas de IG, à maior permeabilidade da barreira hematoencefálica à bilirrubina indireta e maior imaturidade dos mecanismos de proteção neuronais, este grupo de RN prematuros limítrofes podem apresentar maior risco de encefalopatia bilirrubínica (Watchko, 2006). Estes fatores, geralmente associados à alta precoce (menos de 48h de vida) aumentam ainda mais a chance de desenvolvimento de encefalopatia (Bhutani, 2006).

Dentre as causas de reinternações dos RN a termo e próximo ao termo nas primeiras quatro semanas de vida, as mais freqüentes são: icterícia, dificuldades de alimentação e desidratação (Seidman, 1995; Wang, 2004).

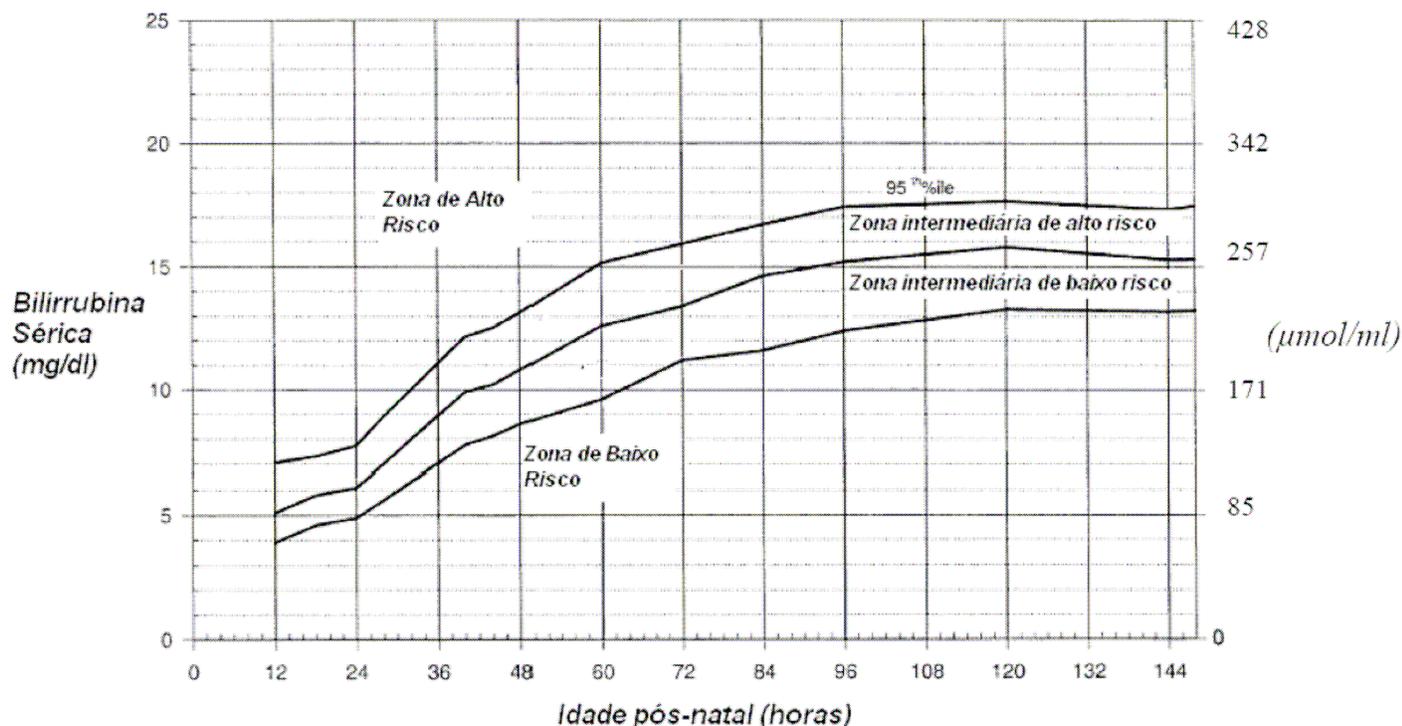
A alta hospitalar precoce, a não valorização dos possíveis riscos da icterícia grave em RN a termo ou próximo do termo e o aumento considerável na amamentação sem suporte e aconselhamento, facilitaram o reaparecimento da hiperbilirrubinemia grave e suas complicações nos últimos anos (Bhutani, 2007).

Desde o reconhecimento das possíveis seqüelas da icterícia no cérebro humano e do início da terapêutica, vem sendo observado que alguns RN ictéricos, sem doença hemolítica, mesmo tendo níveis considerados elevados, parecem saudáveis, sem sinais de encefalopatia tanto no período neonatal, como mais tarde na vida adulta (Bengtsson, 1974; Newman, 1982, 2006; Sarici, 2004). Por outro lado, parece estar bem estabelecido que na presença de doença hemolítica ou de patologias associadas tais como hipóxia, hipercapnia, acidose, hipoalbuminemia, prematuridade, hidropisia, hiperosmolalidade, hipo ou hiperglicemia, pode ocorrer impregnação no SNC (Newman, 1982, 2006, Bhutani, 1999, 2004; AAP, 2004).

Em 2001, a icterícia neonatal tornou-se um problema de Saúde Pública nos EUA e, esforços começaram a ocorrer para diminuir a incidência de uma situação devastadora que poderia ser controlada com manejo adequado (Buthani, 1999).

Em 1999, Bhutani *et al* desenvolveram um normograma para ajudar a identificar, em sua população, os RN sob alto ou baixo risco de desenvolver hiperbilirrubinemia grave. Uma medida da bilirrubina sérica ou transcutânea, obtida antes da alta, é verificada em um normograma, de acordo com a idade do RN em horas, resultando em uma classificação dos RN quanto ao risco de desenvolver icterícia significativa. RN classificados como de baixo

risco podem não ter a mesma necessidade de acompanhamento precoce após a alta, como acontece com os RN de alto risco (figura 1).



Fonte: Bhutani e colaboradores (1999)

**Figura 1** - Normograma para identificação do risco de hiperbilirrubinemia

Em 1994 e posteriormente em 2004, a Academia Americana de Pediatria (AAP) publica um guia para manuseio da hiperbilirrubinemia neonatal em RN > 35 semanas de idade gestacional. Este guia recomenda o médico a promover o aleitamento materno orientado, realizar uma avaliação sistemática antes da alta hospitalar de todos os RN para avaliar o risco de hiperbilirrubinemia grave, assegurar um “*follow-up*” precoce baseado nos riscos da avaliação e, quando indicado, tratar os RN com fototerapia, exsanguíneotransfusão ou imunoglobulina para prevenir o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia grave e possivelmente, a encefalopatia bilirrubínica.

## **Tratamento da hiperbilirrubinemia grave**

As possíveis formas de tratamento propostas para a hiperbilirrubinemia neonatal incluem hidratação venosa, fototerapia, exangüineotransfusão e a administração de drogas adjuvantes, tais como metalo-porfirinas inibidoras da heme-oxigenase, fenobarbital e imunoglobulina endovenosa, como referido anteriormente (De Carvalho, 2001; Stevenson, 2001).

Existem muitas variações nas condutas adotadas em diferentes serviços de Neonatologia para o tratamento das hiperbilirrubinemias indiretas. A seguir descreveremos as condutas mais utilizadas.

### **Fototerapia**

A fototerapia é, sem dúvida, a modalidade terapêutica mais utilizada mundialmente para o tratamento da hiperbilirrubinemia neonatal (Maisels, 1996). Estima-se que nos Estados Unidos um número superior a 350.000 RN recebam, anualmente, esse tratamento (De Carvalho, 2001).

Entretanto, apesar da vasta literatura médica a respeito de seu mecanismo de ação, efeitos biológicos e complicações, existe ainda, considerável desinformação acerca do uso clínico da fototerapia por profissionais de saúde (Vieira, 2004).

Sua natureza não-invasiva, alta disponibilidade, baixo custo e baixa ocorrência de efeitos colaterais, praticamente levaram à pressuposição inicial de que é inócua a curto prazo. Porém, seus efeitos a longo prazo ainda necessitam de mais estudos (Dennerly, 2001; Vreman, 2004; Aycicek, 2007).

Desde a descoberta da fototerapia há 40 anos, não só as indicações para seu uso mudaram consideravelmente, como modelos novos e mais efetivos foram introduzidos no mercado. Existem vários aparelhos de fototerapia, os quais utilizam diferentes fontes de luz: lâmpada

fluorescente, lâmpada halógena e LED (light emitting diode), cada uma emitindo luzes com irradiâncias diferentes.

O mecanismo de ação da fototerapia é a utilização de energia luminosa na transformação da bilirrubina em produtos mais hidrossolúveis (Ennever, 1986). Seu sucesso depende da transformação fotoquímica da bilirrubina nas áreas expostas à luz.

A eficácia da fototerapia depende de uma série de fatores como a concentração sérica inicial de bilirrubina antes do tratamento, a superfície corporal exposta a luz, a dose e a irradiância (intensidade) emitida e o tipo de luz utilizada (De Carvalho, 2001).

O espectro de absorção de luz pela bilirrubina compreende a faixa de 400 a 500nm, com pico o redor de 460nm (Brown e Mc Donagh, 1980). Portanto, a luz mais efetiva na isomerização da bilirrubina é aquela que emite luz num comprimento de onda relativamente estreito (400 a 500nm). O espectro de luz visível pode assumir diversas cores, desde violeta até vermelho, em função do comprimento de onda: violeta (380-440nm), azul (440-490nm), verde (490-565nm), amarelo (565-590nm), laranja (590-630nm) e vermelho (630-780nm) (Ennever, 1992).

Tan, em 1988, realizou um estudo comparativo entre três tipos de lâmpadas fluorescentes (azul especial, branca e verde) e observou que a queda dos níveis séricos de bilirrubina foi significativamente maior no grupo exposto à luz azul. A luz branca, muito utilizada nos aparelhos de fototerapia convencionais brasileiros, tem espectro de emissão muito amplo (380 a 770nm) e a irradiância emitida na faixa correspondente a absorção da bilirrubina é baixa (Tan, 1992). Estudos clínicos têm demonstrado a baixa eficácia de fototerapias convencionais equipadas com lâmpadas fluorescentes tipo luz do dia nacionais - 2,5 a 4,2  $\mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$  (De Carvalho e Lopes, 1992). Estas irradiâncias são inferiores as recomendadas na literatura para o tratamento da icterícia neonatal (De Carvalho, 1999).

Na fototerapia equipada com lâmpada halógena, a luz é emitida em forma de spot ou foco com diâmetro de 18 cm, quando colocada a 50 cm do paciente. O fecho luminoso atravessa um filtro para ondas infravermelho e ultravioleta e a irradiância emitida na faixa do azul é alta ( $25-35\mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ). Entretanto, a distribuição da energia radiante não é uniforme e decresce significativamente do centro para periferia do foco (De Carvalho et al, 1993).

Em 1993, De Carvalho demonstrou que para o tratamento da hiperbilirrubinemia em RN com peso inferior a 2500g, fototerapias com lâmpada de halógena, são mais eficazes do que fototerapias convencionais, especialmente para RN de muito baixo peso. Nesses RN, a área de superfície corporal iluminada pela fototerapia halógena englobava quase todo o corpo, o que tornou a sua eficácia ainda maior (De Carvalho et al, 1993).

Como a fototerapia age ao nível da pele do RN, é obvio que, quanto maior a área da superfície corporal iluminada, maior a eficácia da fototerapia (Weise e Ballowitz, 1982).

RN recebendo iluminação por todo o corpo apresentam redução significativa da bilirrubina e requerem menos doses de irradiação (Maisels, 1996). Sisson *et al.* (1970) e Mimms *et al.* (1973) foram os primeiros a demonstrar uma relação positiva entre a dose de irradiância e resposta terapêutica. Mimms e colaboradores (1973), estudando 44 recém-nascidos ictericos encontraram uma correlação entre a irradiância emitida na faixa azul (420 a 470 nm) e a percentagem de declínio na concentração de bilirrubina.

Analizando-se o efeito da dose de irradiância e da superfície corporal iluminada, a eficácia da fototerapia pode ser traduzida através da seguinte fórmula (Weise e Ballowitz, 1982):

$$Q = E (\mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}) \times A (\text{cm})$$

Onde: Q = eficácia, E = energia luminosa (irradiância), e A = área de superfície corporal exposta à luz.

Observando esta fórmula, veremos que a eficácia da fototerapia é diretamente proporcional à quantidade de energia luminosa que incide sobre o RN e a área exposta à luz. Quanto maior a irradiância e maior a superfície iluminada, mais eficaz será a fototerapia (De Carvalho e Lopes, 1996).

Considera-se a irradiância de 8-10  $\mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$  como a padrão e a de 30  $\mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$  como a de alta intensidade (AAP, 2004; Canadian Paediatric Society, 2007).

Na década de 90, começaram a surgir aparelhos de fototerapias que emitiam alta irradiância distribuída em uma grande superfície corporal (De Carvalho, 1998). De Carvalho e colaboradores criaram na última década uma fototerapia de alta intensidade equipada com lâmpada fluorescente posicionada muito próxima do paciente (Biliberço®). Esta fototerapia é composta por lâmpadas fluorescentes brancas dispostas na base de um berço de acrílico (60cm de comprimento/35cm de largura). A irradiância direta emitida por esse aparelho é de cerca de 19 $\mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$ . No Biliberço®, a irradiância que atinge a pele do RN é cerca de 4 vezes maior do que aquela conseguida com fototerapias convencionais (De Carvalho, 1998).

Uma grande vantagem deste aparelho é a possibilidade de utilizá-lo em associação à fototerapia superior convencional, halógena ou com diodo emissor de luz, pois aumenta a superfície corporal exposta à luz e, conseqüentemente, a eficácia da fototerapia (De Carvalho, 2001; Martins, 2007).

Recentemente, foi lançada no mercado brasileiro uma fototerapia construída com tecnologia nacional, que emite luz azul de alta intensidade o Bilitron®, que utiliza SuperLED (light emitting diode) como fonte de luz. A fototerapia Bilitron® proporciona um foco de luz com intensidade média de 30  $\mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$  a uma distância de 50 cm da fonte em seu ponto mais intenso e com foco elíptico de aproximadamente 50 x 40 cm. Um estudo

comparativo entre a curva de absorção de luz pela molécula de bilirrubina e as curvas de absorção da luz emitida pelo SuperLED e pela fototerapia halógena, demonstrou que a curva do SuperLED praticamente se sobrepõe à da bilirrubina (Martins, 2007).

A maioria dos estudos sugere que a luz azul é aquela que mais se aproxima do espectro de absorção da bilirrubina e, por isso, espera-se que seja a mais eficaz na fotoisomerização da bilirrubina (Vreman *et al*, 2004).

O tratamento com fototerapia de alta intensidade tem se mostrado eficaz em reduzir os níveis de hiperbilirrubinemia grave e a incidência de exsanguíneotransfusões (Maisels, 1996, 2008). Entretanto, sua efetividade no tratamento de hiperbilirrubinemia grave tem sido pouco investigada.

Há uma diferença entre medidas de eficácia e efetividade. Eficácia se refere à performance de tecnologias em saúde sob circunstâncias controladas, freqüentemente no contexto de ensaios clínicos. Em contraste, efetividade se refere à performance de uma tecnologia no mundo real, isto é, avaliação do uso de rotina na prática clínica em um grupo em geral heterogêneo de pacientes (Goodman, 1992; Canadian Agency for drugs and Technologies in Health, 2006).

Inúmeros trabalhos demonstraram a eficácia e a segurança da fototerapia para o tratamento da hiperbilirrubinemia neonatal. Isso pode ser visto pela dramática redução no número de exsanguíneotransfusões após a introdução da fototerapia em diferentes instituições (Maisels, 2001).

Estudo clínico prospectivo, randomizado e controlado, mostrou que, após 24 horas de tratamento, a queda nos níveis séricos de bilirrubina é cerca de 6 vezes maior em RN tratados com esta fototerapia de alta intensidade do que naqueles expostos à fototerapia convencional, 29% x 4% (De Carvalho, 1999b).

Atualmente, na Clínica Perinatal Laranjeiras, RN com icterícia grave (concentração sérica de bilirrubina maior ou igual a 20mg/dl) são tratados com a fototerapia de alta intensidade aliada a duas fototerapias halógenas (*Bilispot®*) incidindo em cima do paciente (a cúpula de acrílico do berço é removida). Esta forma de fototerapia tripla permite que o RN receba luz de alta intensidade por todo o corpo. Dessa forma, nota-se na grande maioria das vezes que os níveis séricos de bilirrubina caem significativamente após poucas horas de tratamento, e observa-se redução de cerca de 40% nos níveis séricos iniciais de bilirrubina nas primeiras 6 horas de tratamento (De Carvalho, 2001). Esta atitude permitiu uma redução extraordinária na incidência de exanguíneotransfusões no serviço (De Carvalho, 2001).

### **Exsanguíneotransusão**

O objetivo principal da exanguíneotransusão é remover o excesso de bilirrubina, prevenindo, desta maneira, seus efeitos tóxicos. Com esta técnica, cerca de 85% das hemácias circulantes são substituídas quando o volume de sangue trocado equivale a duas vezes a volemia do RN (80ml/kg). Geralmente, a concentração sérica de bilirrubina é reduzida em 50% (De Carvalho, 2001). Apesar de ser um procedimento relativamente seguro, em mãos experientes, a exsanguíneotransusão apresenta um risco de 2% de mortalidade e 12% de sérias morbidades, incluindo trombocitopenia, trombose de veia porta, enterocolite necrotizante, distúrbios eletrolíticos, sobrecarga cardíaca e infecção (Davidson, 2003). As indicações de exanguíneotransusão devem ser individualizadas e sempre baseadas em julgamento clínico global do paciente icterício.

## **Tratamento farmacológico da hiperbilirrubinemia**

### ***Fenobarbital***

Estudos em macacos *Rhesus* demonstraram que o fenobarbital aumenta a atividade da glucuronil transferase e, conseqüentemente, a conjugação da bilirrubina (Barreto, 1985). Entretanto, de acordo com Valaes e colaboradores (1980), a administração do fenobarbital em gestantes não se mostrou eficaz em reduzir o grau de icterícia em RN, além da droga pode causar dependência na mãe e sedação excessiva no RN. A combinação de fenobarbital e fototerapia em RN não reduz os níveis séricos de bilirrubina mais rapidamente do que a fototerapia isolada (De Carvalho, 2001; Rayburn, 1998).

### ***Inibidores da heme oxigenase***

Diversos estudos têm demonstrado que a metalo-protoporfirina, um potente inibidor de heme oxigenase, reduz a conversão do radical heme em bilirrubina e, desta forma, teria um lugar no tratamento da icterícia do RN, além de ser eficaz em prevenir ou minimizar a icterícia neonatal decorrente da deficiência de G6PD e nos casos de incompatibilidade sangüínea ABO com Coombs positivo (Canadian Paediatric Society, 2007). Entretanto, mais estudos controlados são necessários para avaliar sua eficácia e efeitos colaterais antes que esta droga seja incorporada definitivamente no arsenal terapêutico do pediatra.

### ***Gamaglobulina endovenosa***

Não se sabe ao certo o verdadeiro mecanismo de ação da imunoglobulina, entretanto, especula-se que a administração de gamaglobulina endovenosa bloquearia receptores Fc do sistema reticuloendotelial, diminuindo a velocidade de hemólise (De Carvalho, 2001).

Recentes pesquisas têm sugerido a administração de gamaglobulina endovenosa em RN com doença hemolítica cuja concentração sérica de bilirrubina continua subindo apesar do uso de fototerapia intensa (Canadian Paediatric Society, 2007). A racionalidade por trás dessa indicação reside no fato de que a hiperbilirrubinemia, da doença hemolítica isoimune, é primariamente decorrente da fagocitose de eritrócitos pelo sistema reticuloendotelial. Como a imunoglobulina não remove a bilirrubina sérica, seu uso deve ser associado à utilização concomitante de fototerapia eficaz. Entretanto, nem todos os RN com icterícia hemolítica respondem bem à administração de imunoglobulina endovenosa.

Em 2004, a AAP recomendou o uso da imunoglobulina humana inespecífica para todos os RN com idade gestacional maior que 35 semanas com doença hemolítica perinatal causada por aloimunização materna independente do anticorpo envolvido.

### **Hidratação venosa**

Estudo realizado por Metha *et al* em 2005 observou que fluidos extras oferecidos via endovenosa diminuíram as taxas de exsanguíneotransusão e duração da fototerapia em RN com hiperbilirrubinemia grave e osmolaridade sérica aumentada. Contudo, a administração de fluidos endovenosos não se mostra uma medida eficaz em reduzir a incidência de exsanguíneotransusão, velocidade de diminuição de níveis de bilirrubina ou duração da fototerapia em RN com osmolaridade sérica normal (De Carvalho, 2006). Por outro lado, a administração de fluidos intravenosos associada à oferta de dieta enteral, pode contribuir para uma diminuição dos níveis de bilirrubina em pacientes com hiperbilirrubinemia grave, pois ocorre um aumento da motilidade intestinal e o aumento da eliminação de bilirrubina pelas fezes, diminuindo a circulação êntero-hepática (De Carvalho, 1985; 2006). Dessa forma, pode-se concluir que a suplementação fluídica endovenosa deve ser reservada para

RN com hiperbilirrubinemia grave com sinais de desidratação clínica ou laboratorial (De Carvalho, 2006).

Estudo controlado e randomizado realizado em 1993 por Martinez *et al* comparou o impacto de 4 intervenções diferentes em RN com idade gestacional maior que 34 semanas e concentração sérica de bilirrubina maior que 17 mg/dl: 1) manter aleitamento e observar, 2) suspender aleitamento e introduzir fórmula láctea 3) suspender aleitamento materno e iniciar fórmula láctea junto com fototerapia 4) continuar aleitamento e administrar fototerapia. Seus resultados mostraram que a medida mais eficaz foi a fototerapia associada ao uso de fórmula láctea artificial.

Ingesta calórica pobre e/ou desidratação associadas com aleitamento materno inadequado podem contribuir para o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia severa (Maisels, 1996). A suplementação com água ou dextrose, não previne ou diminui os níveis de BT sérica (AAP, 2004).

#### **Alterações auditivas em recém-nascido com hiperbilirrubinemia grave**

A hiperbilirrubinemia pode produzir efeito tóxico sobre os núcleos da base do encéfalo, assim como nas vias auditivas cerebrais, e acarretar surdez (Funato, 1996). O diagnóstico precoce da deficiência auditiva e o tratamento com fototerapia ou exsanguíneotransfusão em pacientes ictericos, tende a apresentar boa resposta, havendo diminuição da concentração sérica da bilirrubina e o restabelecimento da normalidade dos órgãos acometidos (Riko, 1985; Agrawal, 1998). É importante a avaliação eletrofisiológica das vias auditivas mesmo com dosagem sérica de bilirrubina baixa, pois, mesmo nesta situação, podem ser encontradas alterações (Almeida, 2002).

O teste de captação das respostas auditivas evocadas do tronco cerebral (BERA) é um exame eficiente e não invasivo para avaliar a condução do nervo auditivo pelo tronco

cerebral. Anormalidades nele, correlacionam-se significativamente com os níveis séricos de bilirrubina. O BERA sofre mudanças em resposta a hiperbilirrubinemia, incluindo a perda de um ou mais picos de onda de I-IV ou um aumento na latência de onda III ou V ou um limiar aumentado. A avaliação seriada do BERA é uma ferramenta útil e não invasiva para detectar alterações precoces no neurodesenvolvimento secundárias à hiperbilirrubinemia (Shapiro, 1986; Tan 1992). Estudos com RN com BT >15 mg/dl observaram que as alterações no BERA são estatisticamente significantes nos RN hiperbilirrubinêmicos e, que após tratamento com fototerapia ocorre à normalização dos resultados (Shapiro, 1986).

### **III- Justificativa**

A icterícia neonatal é um importante desafio para os neonatologistas e pediatras. Poucos temas em Pediatria têm sido tão estudado e gerado mais controvérsia do que a conduta na icterícia do RN (Ohlsson, 2001). Apesar da maioria das vezes ela ser a expressão de uma transição fisiológica normal, pode haver risco de neurotoxicidade com diferentes graus de comprometimento e níveis de bilirrubina, o que nos obriga ao manuseio seguro de RN sob risco de hiperbilirrubinemia grave (Hansen, 2000).

A hiperbilirrubinemia em uma minoria de RN eleva-se ao nível de requerer tratamento, cuja finalidade é evitar os efeitos tóxicos da bilirrubina sobre o sistema nervoso central e periférico (Funato, 1996; AAP, 2004; Canadian Paediatric Society, 2007). Embora já se conheça a toxicidade da bilirrubina, seus mecanismos básicos ainda estão em estudo (Maisels, 2000). Entretanto, sabe-se que a hiperbilirrubinemia pode levar a alterações no neurodesenvolvimento, comportamento e até óbito se não for tratada adequadamente.

RN a termo e próximo ao termo em aleitamento materno e que receberam alta hospitalar precoce constituem um grupo vulnerável aos efeitos tóxicos da bilirrubina (Jonhson, 1998; Ip, 2004), e podem não receber atenção preventiva e/ou terapêutica logo após a alta hospitalar (Bhutani, 2007). Embora estes RN próximos ao termo pareçam “grandes e saudáveis”, eles apresentam características e necessidades específicas, com morbidade e mortalidade específicos, que os diferencia dos RN de termo (Leone, 2008).

Dentre as causas de reinternações dos RN a termo e próximo ao termo nas primeiras quatro semanas de vida, as mais freqüentes são: icterícia, dificuldades de alimentação e desidratação (Wang, 2004; Raju, 2006).

Sendo assim, torna-se imperioso o início precoce da alimentação, a monitorização efetiva do aleitamento materno e a avaliação desses RN antes da alta.

A fototerapia de alta intensidade pode ser usada para prevenir a hiperbilirrubinemia em RN com níveis moderadamente elevados de bilirrubina e como terapia inicial para RN com hiperbilirrubinemia grave (Canadian Paediatric Society, 2007; Vreman, 2004).

Podemos observar que a tendência nos últimos anos vem sendo tolerar níveis mais altos de bilirrubina e protelar a exsanguíneotransfusão. Iniciando, quando indicado, fototerapia intensiva. Entretanto, isto não é prática universalmente adotada por todas as Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTI), existe muita variação de conduta.

A fototerapia é, sem dúvida, a modalidade terapêutica mais utilizada mundialmente para o tratamento da icterícia neonatal, entretanto sua efetividade no tratamento de hiperbilirrubinemia grave tem sido pouco investigada. Apesar de haver vários estudos de eficácia comparando diferentes modalidades de fototerapia, estudos de efetividade são pouco comuns.

Dessa forma, o objetivo desse estudo foi avaliar a efetividade da fototerapia de alta intensidade (irradiância espectral maior que  $30 \mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ) nos níveis séricos de bilirrubina e na necessidade de exsanguíneotransfusão em recém-nascidos com idade gestacional maior ou igual a 35 semanas com hiperbilirrubinemia neonatal grave ( $\text{BT} \geq 20 \text{ mg/dl}$ ), sem doença hemolítica.

## IV- OBJETIVOS

### ■ Geral:

- Avaliar a efetividade da fototerapia de alta intensidade na abordagem dos RN a termo ou próximo do termo com hiperbilirrubinemia grave (concentração sérica total de bilirrubina maior ou igual a 20mg/dl), sem doença hemolítica.

### ■ Específicos:

Analisar nestes RN:

- o efeito da fototerapia de alta intensidade nos níveis séricos de bilirrubina;
- a velocidade de queda nos níveis séricos de bilirrubina durante o uso de fototerapia de alta intensidade;
- a duração do uso de fototerapia;
- a incidência de exsangüíneotransfusão;
- o resultado do teste de captação das respostas auditivas evocadas do tronco cerebral (BERA) nos RN estudados;

## V- Artigo

### **Fototerapia de alta intensidade no tratamento da hiperbilirrubinemia neonatal grave (BT $\geq$ 20 mg/dl) em recém-nascidos a termo e próximo ao termo sem doença hemolítica.**

#### **Resumo**

**Objetivos:** Analisar a efetividade da fototerapia de alta intensidade em recém-nascidos com idade gestacional maior ou igual a 35 semanas com hiperbilirrubinemia grave (bilirrubina total  $\geq$  20mg/dl), sem doença hemolítica.

**Material e Métodos:** Trata-se de um estudo de efetividade onde os dados foram coletados retrospectivamente dos prontuários médicos de uma coorte de recém-nascidos (RN) internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Clínica Perinatal Laranjeiras entre janeiro de 2000 e dezembro de 2007, com bilirrubina total (BT) sérica  $\geq$  20 mg/dl e idade gestacional maior ou igual a 35 semanas, submetidos à fototerapia de alta intensidade (irradiância espectral maior que 30  $\mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ). Este nível de irradiância foi conseguido utilizando-se um ou mais aparelhos de fototerapia. Foram excluídos os pacientes com malformações congênitas, infecções, anemias hemolíticas (teste de Coombs direto positivo), colestase (bilirrubina direta  $>$  2mg/dl) e Apgar  $<$  6 no 5º minuto. O efeito da fototerapia no nível sérico de BT, a queda nos níveis séricos de BT nas primeiras 24 horas de tratamento, a incidência de exsanguíneotransusão e o resultado do teste de captação das respostas auditivas evocadas do tronco cerebral (BERA) na alta hospitalar foram os principais desfechos analisados.

**Resultados:** Foram estudados 117 recém-nascidos com BT  $\geq$  20 mg/dl admitidos na unidade neonatal. A maioria dos recém-nascidos (n=113- 97%) vieram de outros hospitais, consultórios de pediatra e domicílio e apenas 3% (n=4) estavam internados na maternidade

e evoluíram com níveis séricos altos de bilirrubina, sendo encaminhados para Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. A média do peso de nascimento (PN) e idade gestacional (IG) foi respectivamente  $3161 \pm 466\text{g}$  (2075-4710) e  $37,8 \pm 1,6$  semanas (35-42). A média da concentração sérica inicial da BT foi  $22,4 \pm 2,9$  mg/dl (variação 20-34) e média da concentração sérica máxima foi  $22,8 \pm 2,8$  mg/dl (variação 20-34). Os recém-nascidos permaneceram, em média, em fototerapia de alta intensidade por  $35,4 \pm 19,5$  horas (10-132). O decréscimo percentual nos níveis séricos de bilirrubina com 2, 4, 6, 12, 18 e 24 horas de fototerapia foram 10%, 16%, 23%, 40%, 44% e 50%, respectivamente. Após 24 horas de tratamento, a concentração sérica de bilirrubina havia caído para  $11,2 \pm 2,3$  mg/dl (50% do valor inicial) e, em 64% (n=55) dos recém-nascidos, a fototerapia foi suspensa neste momento. Nenhum recém-nascido foi submetido à exsanguíneotransfusão. Foi realizado o BERA em 86% (n=101) dos pacientes antes da alta hospitalar e apenas 3,9% (n=4) evoluíram com alteração neste exame, sendo 3 com alterações leves e reversíveis decorrentes da hiperbilirrubinemia (1 com ausência de onda 1 em uma orelha e 2 com disfunção auditiva leve em uma orelha). Em apenas um recém-nascido foi detectado disfunção auditiva grave (ausência de resposta em ambas as orelhas em 110 dB). O exame neurológico na alta foi normal em todos os pacientes incluídos no estudo.

**Conclusão:** A fototerapia de alta intensidade reduziu de maneira rápida e acentuada a concentração sérica de bilirrubina e não houve necessidade de se realizar exsanguíneotransfusão em nenhum dos recém-nascidos com hiperbilirrubinemia grave incluídos no estudo.

**Palavras-chave:** fototerapia, recém-nascido, hiperbilirrubinemia neonatal.

## Abstract

### **High intensity phototherapy for severe non-haemolytic hyperbilirubinemia (TSB $\geq$ 20mg/dl) in near-term and term newborn infants**

**Objectives:** to analyse the effectiveness of high intensity phototherapy used in newborn infants with gestacional age of 35 weeks or more, with severe non-haemolytic hyperbilirubinemia (serum total bilirubin levels  $\geq$  20mg/dl).

**Methods:** This is a effectiveness study where data were collected from medical charts of near-term and term newborn infants admitted to the Intensive Care Unit the Laranjeiras Perinatal Clinic between January 2000 and December 2007, with total serum bilirubin levels (TSB)  $\geq$  20mg/dl and gestacional age  $\geq$  35 weeks submitted to high intensity phototherapy (irradiance  $>$  30 $\mu$ w/cm<sup>2</sup>/nm). This level of irradiance was reached using one or more phototherapy device. Patients with congenital malformations, infection, hemolytical anemia (Direct Coombs test positive), cholestase (direct bilirubin  $>$  2mg/dl) and Apgar  $<$ 6 at the fifth minute were excluded from this study. The effect of phototherapy on serum bilirubin levels during the first 24 hours of treatment, the incidence of exchange transfusion and the results of the brainstem auditory evoked response (BAER) were the main outcomes analysed.

**Results:** We studied 117 newborn infants with TB  $\geq$  20mg/dl admitted to the intensive care unit. Most of the patients (n=113- 97%) were admitted from other hospitals, pediatricians office and home. Only 3% (n=4) of them came from our own nursery. The average birth weight and gestacional age (GA) were 3161  $\pm$  466g and 37,8  $\pm$  1,6 weeks. The mean initial serum bilirubin concentration was 22,4  $\pm$  2,9 mg/dl (20-34) and the mean maximum TSB was 22,9  $\pm$  2,8 mg/dl (20-34). The patients remained under intensive

phototherapy for an average of  $35,4 \pm 19,5$  hours (10-132). The mean percentual decrease in serum bilirubin levels with 2,4,6,12,18 e 24 hours of phototherapy was respectively, 10%, 16%, 23%, 40%, 44% and 50%. After 24 hours of treatment the mean TSB concentration had decreased to  $11,2 \pm 2,3$  mg/dl (50% of the initial value) and in 64% (n=55) of the patients phototherapy was suspended at this moment. No patient was submitted to exchange transfusion. The BAER was performed in 86%(n=101) of the infants and only 3,9% (n=4) this exam was altered, being 3 with mild abnormalities (1 with absence of wave one in one ear and 2 with mild dysfunction in one ear). Only in one newborn infant was detected severe hearing dysfunction in both ears. At discharge from the hospital all patients involved in the study, had normal neurological exam.

**Conclusion:** High intensity phototherapy reduced fast and sharply the serum bilirubin concentration and there were no necessity to proceed exchange transfusion in none newborn infants with severe non-haemolytic hyperbilirubinemia included in this study.

**Key-words:** phototherapy, newborn infants, neonatal hyperbilirubinemia.

## Introdução

A hiperbilirrubinemia é a patologia mais freqüente do período neonatal. Na maioria das vezes ela é decorrente do aumento da fração indireta da bilirrubina e apresenta uma evolução benigna. Aproximadamente 60% dos recém-nascidos desenvolvem níveis séricos de bilirrubina superiores a 5mg/dl na primeira semana de vida <sup>(1)</sup>. Em 2% deles, devido à produção elevada e/ou dificuldade de eliminação, os níveis de bilirrubina podem evoluir para valores superiores a 20mg/dl <sup>(2)</sup>.

Recém-nascidos a termo e próximo ao termo (idade gestacional entre 35 e 37 semanas), amamentados no seio materno e que tiveram alta precoce (menos de 48 horas de vida) são vulneráveis a desenvolver níveis séricos elevados de bilirrubina, devido à imaturidade hepática e presença de sucção e deglutição menos eficientes <sup>(3,4,5,6)</sup>. As causas mais freqüentes de reinternação desse grupo de paciente nas primeiras 4 semanas de vida são: icterícia neonatal, dificuldades de amamentação e desidratação <sup>(5)</sup>.

Devido a sua etiologia multifatorial o tratamento da icterícia dependerá do seu tipo e intensidade. Dentre as formas de tratamento propostas, a fototerapia é a opção terapêutica mais comumente usada <sup>(6,7)</sup>.

Estudos recentes têm demonstrado que a fototerapia de alta intensidade (irradiância espectral maior que 30  $\mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ) <sup>(8)</sup> é uma tecnologia efetiva em reduzir níveis elevados de bilirrubina sérica e diminuir a necessidade de exsanguíneotransusão <sup>(9,10)</sup>. Sua natureza não invasiva, alta disponibilidade e baixo custo, tornam-na a opção terapêutica mais segura no manuseio do recém-nascido com hiperbilirrubinemia grave, quando comparada a exsanguíneotransusão <sup>(10,11,12)</sup>.

O conceito de efetividade é utilizado como uma medida para avaliar o efeito das ações em saúde. A avaliação de efetividade de uma determinada intervenção tem sido considerada como a capacidade desta intervenção de produzir efeitos desejados sob condições não controladas, ou seja, em situações habituais da prática clínica<sup>(13)</sup>.

Apesar da efetividade comprovada da fototerapia de alta intensidade, na maioria dos serviços, recém-nascidos com hiperbilirrubinemia grave ( $BT > 20\text{mg/dl}$ ) ainda são submetidos à exsanguíneotransfusão sem a utilização prévia desta modalidade de tratamento<sup>(8,14)</sup>.

Diante deste fato, o objetivo desse estudo foi avaliar a efetividade da fototerapia de alta intensidade (irradiância espectral maior que  $30 \mu\text{w/cm}^2/\text{nm}$ ) nos níveis séricos de bilirrubina e na necessidade de exsanguíneotransfusão, em recém-nascidos com idade gestacional maior ou igual a 35 semanas com hiperbilirrubinemia neonatal grave ( $BT \geq 20 \text{mg/dl}$ ), sem doença hemolítica.

## **Métodos**

Para analisar a efetividade da fototerapia de alta intensidade foi realizado um estudo retrospectivo através da análise do prontuário médico de todos os recém-nascidos a termo e próximos ao termo ( $IG \geq 35$  semanas), internados com hiperbilirrubinemia neonatal grave (bilirrubina sérica  $\geq 20 \text{mg/dl}$ ) na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Clínica Perinatal Laranjeiras entre janeiro de 2000 e dezembro de 2007 que não haviam sido submetidos à fototerapia prévia. Os pacientes com malformações congênitas, infecções, anemias hemolíticas (teste de Coombs direto positivo), colestase (fração direta  $> 2\text{mg/dl}$ ) e Apgar  $<6$  no 5º minuto foram excluídos.

A causa da icterícia foi determinada através da realização de uma anamnese completa e de amostras sanguíneas obtidas na internação: tipagem sanguínea, teste de Coombs direto, dosagem de bilirrubina sérica total e frações, hematócrito, eletrólitos, proteína total e frações, reticulócitos, prova cruzada e dosagem da BT por micrométodo (American Optical UNISAT bilirubinometer). Na admissão do recém-nascido, o banco de sangue era avisado da possibilidade de exsanguíneotransfusão.

Após o resultado da BT, se maior ou igual a 20 mg/dl, os recém-nascidos eram colocados sob fototerapia de alta intensidade (definida pela Academia Americana de Pediatria como espectro de irradiância entre 30-40 $\mu$ w/cm<sup>2</sup>/nm) <sup>(8,14)</sup>. Esta irradiância foi alcançada com uma única modalidade de fototerapia ou através da adição de um ou mais aparelhos de fototerapia como: Biliberço ®, fototerapia com diodo emissor de luz -LED (Bilitron®), fototerapia convencional com lâmpadas azuis especial ou fototerapia halógena (Bilispot®). Os recém-nascidos permaneciam sob fototerapia por no mínimo 12 horas. As irradiâncias eram checadas periodicamente através de irradiômetros.

Após o início da fototerapia, o nível sérico de bilirrubina era determinado novamente com 2 horas de tratamento, onde a conduta clínica era reavaliada. Caso o nível sérico de BT fosse menor que o valor inicial, a conduta inicial era mantida e a dosagem de bilirrubina era determinada com 4 horas de fototerapia e a partir daí, a cada 6 horas nas primeiras 24 horas de tratamento. Após este período, a dosagem sérica de BT era realizada a cada 12 horas até 48 horas de tratamento e, posteriormente, a cada 24 horas até a normalização dos níveis séricos de acordo com a idade cronológica e idade gestacional, seguindo o protocolo da AAP <sup>(9)</sup>. Segundo os critérios usados nos protocolos clínicos da instituição, se após as 2 horas iniciais de fototerapia de alta intensidade o nível sérico de bilirrubina permanecesse maior ou igual ao inicial, era indicada a exsanguíneotransfusão.

No exame físico de admissão e durante a internação era avaliado o grau de hidratação do recém-nascido e realizado exame neurológico pelo pediatra. Todos os pacientes foram pesados para calcular a perda de peso em relação ao peso de nascimento. Caso o recém-nascido apresentasse sinais clínicos e/ou laboratoriais de desidratação, era indicada hidratação venosa. Sempre que possível, a dieta oral era mantida.

Os resultados da avaliação do potencial evocado auditivo de tronco cerebral (BERA) dos recém-nascidos durante a internação foram coletados dos prontuários.

O efeito da fototerapia nos níveis séricos de bilirrubina nas primeiras 24 horas de tratamento, o número de recém-nascidos submetidos à exsanguíneotransfusão e a análise dos resultados do BERA foram os principais desfechos analisados.

Os resultados foram expressos em termos da média e desvio padrão ou mediana (para variáveis quantitativas) e em percentuais (para variáveis categóricas). O pacote estatístico Epi Info versão 3.4.3 (novembro de 2007) foi usado para análise dos dados.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira (protocolo n° 1542/08).

## **Resultados:**

Durante o período do estudo, foram internados na UTI neonatal 4058 recém-nascidos. Destes, 172 (4%) recém-nascidos a termo e próximo ao termo apresentaram concentração sérica de bilirrubina maior ou igual a 20mg/dl. 55 (32%) pacientes foram excluídos devido à presença de doença hemolítica, Apgar < 6 no 5° minuto, infecções, colestase e malformações congênitas. Foram incluídos, portanto, no estudo 117 recém-nascidos, sendo

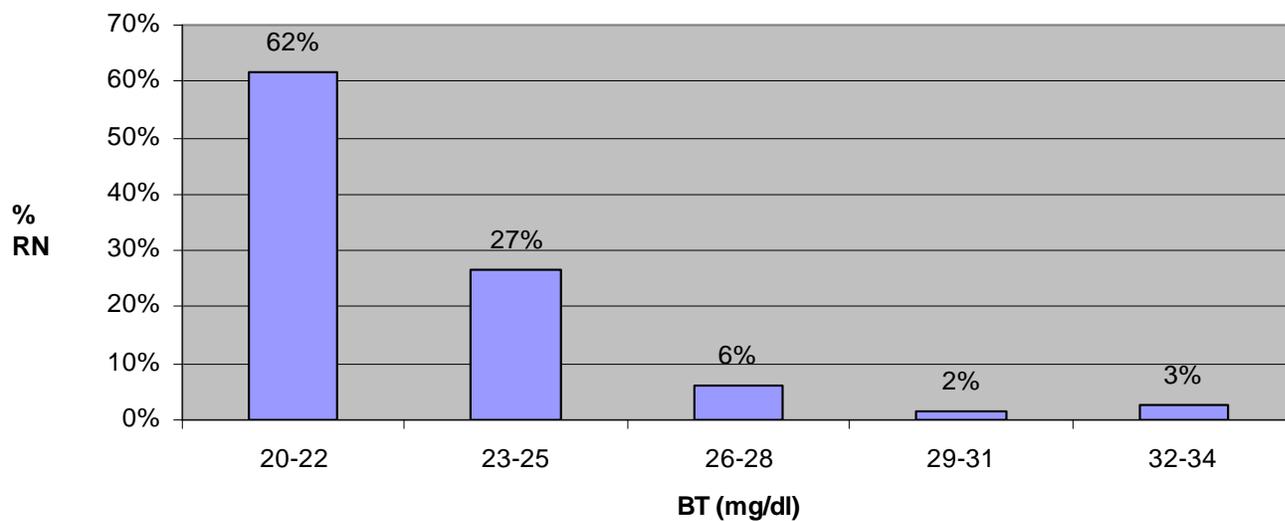
113 (97%) provenientes do domicílio, consultórios médicos ou outros hospitais e 4 (3%) encaminhados pelo berçário da própria maternidade.

A idade pós-natal na internação foi de  $6,8 \pm 2,9$  dias (1-16), 61,5% eram do sexo masculino, e em 86 recém-nascidos (73,5%) a via de parto foi cesariana. Dos 117 recém-nascidos, 100 (85,5%) estavam em aleitamento materno exclusivo. A média do peso de nascimento foi  $3161 \pm 466,5$ g (2075-4710) e a idade gestacional  $37,8 \pm 1,6$  semanas (35-42). Dos recém-nascidos incluídos no estudo, 83 (71%) tiveram alta hospitalar precoce (com menos de 48 horas de vida).

As principais causas de hiperbilirrubinemia identificadas no momento da internação foram: baixa ingesta (48%), equimoses (4%), prematuridade (34%) e, em (14%) não foi possível determinar a causa da hiperbilirrubinemia. A média de perda de peso no momento da internação foi  $9,8 \pm 5,3\%$  (0-26).

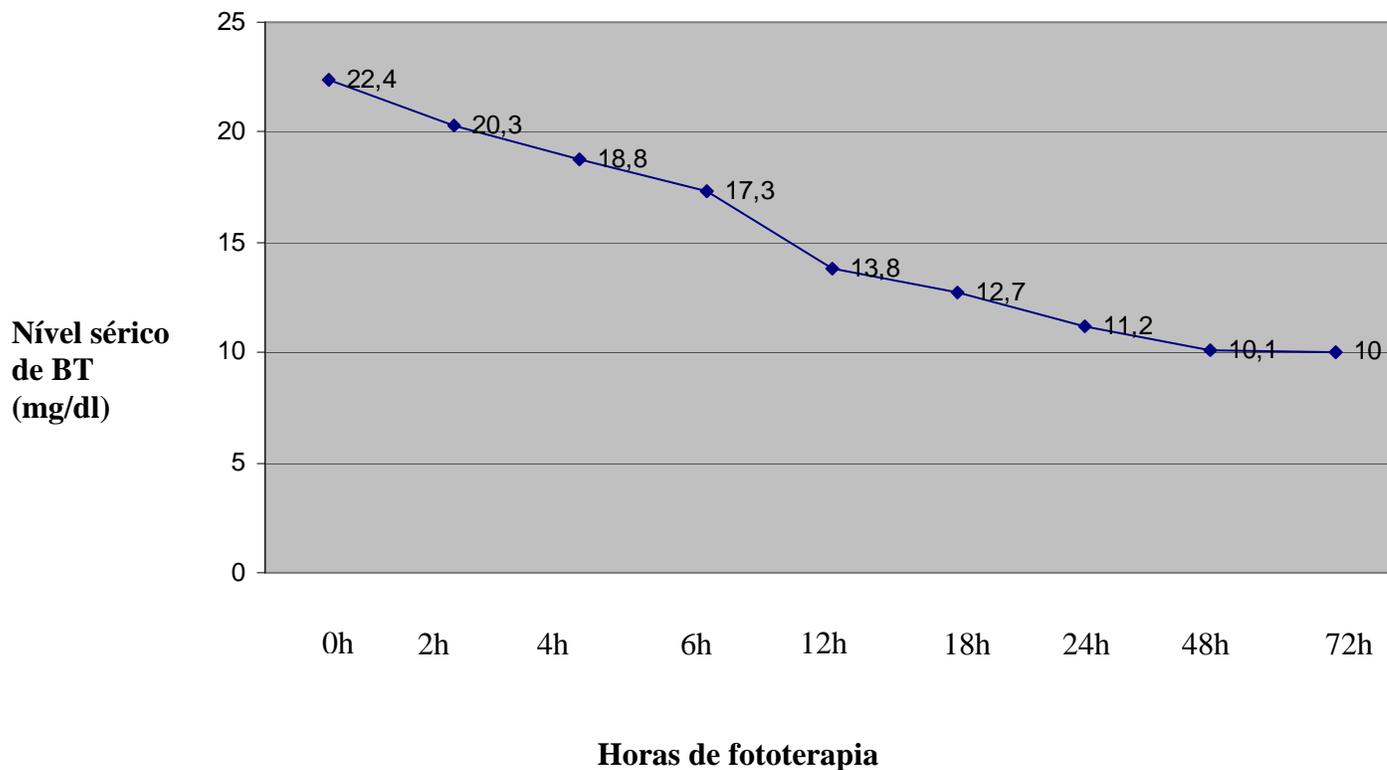
Dos 117 recém-nascidos submetidos à fototerapia de alta intensidade, 14 (12%) receberam fototerapia única, 28 (24%) dupla, 56 (47,8%) tripla, 17 (14,5%) quádrupla e 2 (1,7%) quádrupla.

No início do estudo a média da concentração sérica de bilirrubina foi de  $22,4 \pm 2,4$  mg/dl (mediana =21 e intervalo de 20-34 mg/dl). A distribuição percentual do nível sérico de bilirrubina máxima é mostrada na figura 1.



**Figura 1-** Distribuição percentual do nível sérico de bilirrubina máxima (mg/dl).

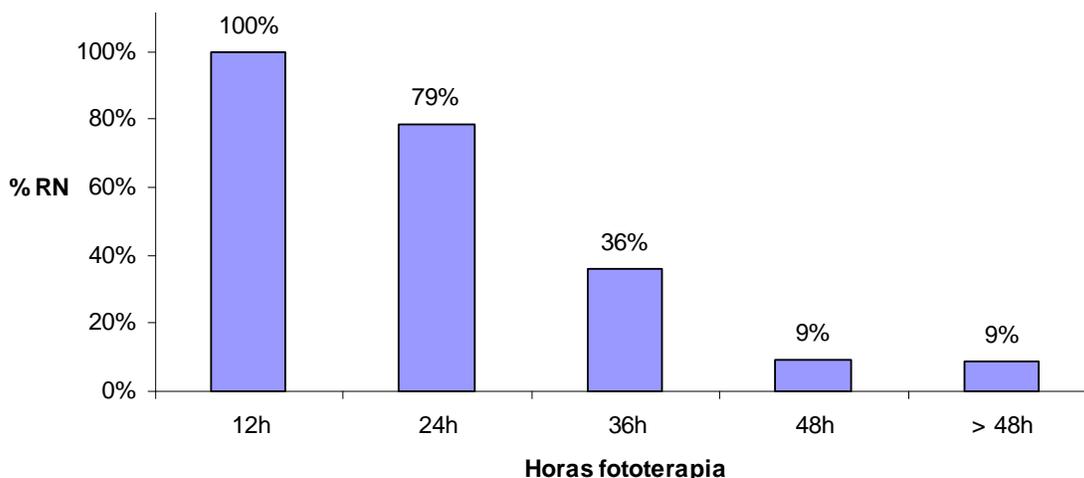
O decréscimo percentual nos níveis séricos de bilirrubina com 2h, 4h, 6h, 12h, 18h e 24 horas de fototerapia de alta intensidade foi, respectivamente: 10%, 16%, 23%, 40%, 44 % e 50%. Com 24 horas de fototerapia, a concentração sérica de bilirrubina havia caído à metade dos valores iniciais (figura 2).



**Figura 2-** Evolução dos níveis séricos médios de bilirrubina durante a utilização de fototerapia de alta intensidade.

A média da duração do tratamento com fototerapia foi de  $35,4 \pm 19,5$  horas (10-132).

O número de recém-nascidos em uso de fototerapia diminuiu rapidamente ao longo do tratamento. Após 24 horas de fototerapia de alta intensidade, apenas 36% dos pacientes (n=42) ainda permaneceram em tratamento (figura 3).



**Figura 3-** Porcentagem de recém-nascidos em fototerapia segundo tempo de exposição.

Nenhum paciente no estudo foi submetido à exsanguíneotransfusão. Hidratação venosa, além de dieta oral, foi utilizada em 25% (n= 29) dos pacientes.

Dos 117 pacientes incluídos no estudo, o BERA foi realizado antes da alta hospitalar em 86 % (n=101), estando alterado em 3,9% (n=4). Três recém-nascidos apresentaram alterações leves decorrentes da hiperbilirrubinemia grave (1 RN com ausência de onda 1 em uma orelha e 2 com disfunção auditiva leve em uma orelha). Apenas um apresentou alteração grave com ausência de resposta em ambas as orelhas em 110 dB. Este recém-nascido foi o único que durante a internação fez uso de antibioticoterapia (aminoglicosídeo), sua concentração sérica máxima de BT foi 21 mg/dl e, após 12 horas de fototerapia intensiva os níveis séricos estavam diminuídos em 50% do valor inicial. Estes 4 recém-nascidos que apresentaram alterações no BERA haviam permanecido em fototerapia em média por 44 horas, a média da concentração sérica de bilirrubina máxima foi de 25 mg/dl e a média de BT no dia da realização do BERA foi 7,5 mg/dl.

O exame neurológico, realizado pelo pediatra, na alta hospitalar foi normal em todos os recém-nascidos incluídos no estudo.

## **Discussão**

A alta hospitalar precoce, a não valorização dos possíveis riscos da icterícia grave em recém-nascidos a termo ou próximo do termo e o aumento considerável na amamentação sem suporte e aconselhamento facilitou o reaparecimento da hiperbilirrubinemia grave e suas complicações nos últimos anos <sup>(8,15)</sup>.

Apesar de muitos lactentes que se tornam ictéricos não necessitarem de tratamento agressivo, é necessário que a equipe de saúde que os acompanha esteja vigilante <sup>(8,16)</sup>. É importante destacar que a presença de co-morbidades como fatores de risco maternos: diabetes, aleitamento materno exclusivo sem orientação, tipo de parto ou fatores neonatais como prematuridade, hipoalbuminemia, hemólise, erros inatos do metabolismo, policitemia, hematomas e fatores étnicos e familiares afetam a vulnerabilidade do lactente à hiperbilirrubinemia <sup>(8,17)</sup>.

Recém-nascidos a termo e próximo ao termo, amamentados exclusivamente em seio materno e que tiveram alta precoce (menos de 48 horas de vida) são mais predispostos a desenvolver níveis séricos elevados de bilirrubina (> 20mg/dl), devido à imaturidade hepática e presença de sucção e deglutição ainda imaturos <sup>(5,16,18)</sup>.

A fototerapia de alta intensidade tem sido utilizada para reduzir rapidamente os níveis séricos de bilirrubina <sup>(11,14)</sup>. Entretanto, diante de uma hiperbilirrubinemia grave ( $BT \geq 20\text{mg/dl}$ ), muitos pediatras optam de imediato pela exsanguíneotransfusão. Apesar de ser um procedimento relativamente seguro, em mãos experientes, a exsanguíneotransfusão apresenta um risco de 2% de mortalidade e 12% de sérias morbidades <sup>(19)</sup>.

Nosso estudo mostrou que o uso de fototerapia de alta intensidade foi efetiva nos recém-nascidos que foram admitidos com bilirrubina sérica média de 22mg/dl. Nenhum recém-nascido em nosso estudo foi submetido à exsanguíneotransfusão, ou seja, conseguimos manusear com tratamento conservador a hiperbilirrubinemia grave.

Após 12 horas de tratamento, o nível sérico de bilirrubina havia caído para 13,8mg/dl (40% do valor inicial) e com 24 horas para 11,2mg/dl (50% do valor inicial). Após 24 horas de tratamento, 64% dos pacientes internados com hiperbilirrubinemia grave já estavam fora de fototerapia, demonstrando que a fototerapia intensiva foi eficiente em diminuir rapidamente os níveis séricos de bilirrubina e eliminar a necessidade de exsanguíneotransfusão.

Estes resultados sugerem que antes de se indicar exsanguíneotransfusão como tratamento inicial para estes recém-nascidos, o pediatra deveria fazer uso de fototerapia de alta intensidade, pois este é um processo mais simples e com baixa morbidade em relação à exsanguíneotransfusão <sup>(14)</sup>.

O exame auditivo (BERA) realizado em 101 recém-nascidos antes da alta hospitalar foi normal 97 deles. Em 3 pacientes foram detectadas alterações leves e, apenas um evoluiu com perda auditiva grave, sendo que este recém-nascido recebeu tratamento com aminoglicosídeo durante a internação. Devido ao desenho do estudo, não pudemos determinar a causa desta lesão auditiva. O BERA não foi repetido após a alta hospitalar.

Os resultados do nosso estudo devem ser interpretados dentro do contexto em que foi realizado: os pacientes eram recém-nascidos a termo ou próximo ao termo com hiperbilirrubinemia grave e sem doença hemolítica. Além disso, na UTI da Clínica Perinatal Laranjeiras, as irradiâncias das fototerapias são checadas periodicamente com irradiômetros e, o uso do micrométodo permite dosagens freqüentes e rápidas da concentração sérica total de bilirrubina possibilitando uma mudança na abordagem deste

recém-nascido caso fosse necessário a realização de exsanguíneotransfusão. Outro ponto importante é que a conduta clínica inicial adotada em nosso serviço frente a hiperbilirrubinemia neonatal grave (introdução da fototerapia de alta intensidade) é dinâmica e reavaliada caso a caso durante o processo.

Apesar da fototerapia de alta intensidade ter se mostrado efetiva em eliminar a necessidade de exsanguíneotransfusão e diminuir os níveis séricos de bilirrubina rapidamente, estudos de acompanhamento a longo prazo devem ser realizados para avaliar o desenvolvimento de recém-nascidos que apresentaram hiperbilirrubinemia grave e foram tratados apenas com esta modalidade terapêutica.

## **Conclusão**

A fototerapia de alta intensidade reduziu de maneira rápida e acentuada a concentração sérica de bilirrubina e não houve a necessidade de se realizar exsanguíneotransfusão em nenhum dos recém-nascidos com hiperbilirrubinemia grave incluídos no estudo. Nossos resultados sugerem que esta modalidade terapêutica deve ser tentada antes de se optar, de imediato, pela exsanguíneotransfusão nestes pacientes.

## **Bibliografia:**

1. Bland HE. Jaundice in the healthy term neonate: when is treatment indicated? *Curr Probl Pediatr* 1996; 26:355-63.
2. Chou SC, Palmer H, Ezhuthachan S, Newman C, Pradell-Boyd B, Maisels J *et al.* Management of hyperbilirubinemia in newborns: measuring performance by using a benchmarking model. *Pediatrics* 2003; 112 (6): 1264-1273.

3. Raju TN. Epidemiology of late preterm (near-term) Births. *Clin Perinatol* 2006; 33: 751-63.
4. Raju TN, Higgins RD, stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006; 118: 1207- 14.
5. Leone CR. Recém-nascido pré-termo tardio: riscos e cuidados. *Pró-RN: programa de atualização em Neonatologia*. Porto Alegre/Brasil: Editora Artmed 2008; 5(4): 9-26.
6. Sarici SU, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G *et al* . Incidence, course and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics* 2004; 113(4): 775-80.
7. Seidman DS, Stevenson DK, Ergaz Z, Gale R. Hospital readmission due to neonatal hyperbilirubinemia . *Pediatrics* 1995; 96: 727-9.
8. American Academy of Pediatrics (AAP). Clinical Practice Guideline: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics* 2004; 114 (1):297-316.
9. Maisels MJ. Why Use Homeopathic Doses of Phototherapy? *Pediatrics* 1996; 98:283-287.
10. Maisels MJ, Mc Donagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. *New Engl J Med* 2008; 358(9): 920-8.

11. Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Phototherapy: Current Methods and Future Directions. *Semin in Perinatol* 2004; 28:326-333.
12. Aycicek A, Erel O. Total oxidant/ antioxidant status in jaundiced newborns before and after phototherapy. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83(4): 319-322.
13. Goodman C. It's time to rethinking health care care technology assesment. *Interantional Journal of Technology Assesment in Health Care* 1992; 8(2):335-358
14. Canadian Paediatric Society (CPS). Guideline for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants. *Paediatric Child Health* 2007; 12: S 1B-12B.
15. Bhutani VK, Johnson L. Prevention of severe neonatal hyperbilirubinemia in healthy infants of 35 or more weeks of gestation: implentation of a systems-based approach. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83(4): 289-293.
16. Johnson LH. System-based Approach to Management of Neonatal Jaundice and Prevention of Kernicterus. *J Pediatr* 2002; 140:396-403.
17. Newman TB, Liljestrand P, Jeremy R, Ferriero DM, Wu YW, Hudes ES *et al*. Outcomes amon newborns with total serum bilirrubin levels of 25 mg per deciliter or more. *N Engl J Med* 2006; 354: 1889-1900.
18. Ip Stanley, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glicken S *et al* . An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2004; 114(1): e130-153.

## **VI –Considerações Finais**

A alta hospitalar precoce, a não valorização dos possíveis riscos da icterícia grave em RN a termo ou próximo do termo e o aumento considerável na amamentação sem suporte e aconselhamento, facilitaram o reaparecimento da hiperbilirrubinemia grave e suas complicações nos últimos anos.

Estudos recentes sugerem que a fototerapia de alta intensidade reduz de maneira rápida e acentuada a concentração sérica de bilirrubina e a necessidade de exsanguíneotransfusão.

Nosso estudo demonstrou que a fototerapia de alta intensidade foi efetiva no tratamento da hiperbilirrubinemia neonatal grave em recém-nascidos a termo e próximo ao termo sem doença hemolítica.

Dessa forma, antes de se indicar exsanguíneotransfusão como tratamento inicial para estes recém-nascidos, o pediatra deveria fazer uso de fototerapia de alta intensidade, pois este é um processo mais simples e com baixa morbidade em relação a exsanguíneotransfusão.

Sendo assim, torna-se imperioso o início precoce da alimentação, a monitorização efetiva do aleitamento materno e a avaliação desses RN antes e após a alta, a fim de identificarmos os recém-nascidos com risco de desenvolver hiperbilirrubinemia grave.

Contudo, estudos de acompanhamento a longo prazo devem ser realizados para avaliar o desenvolvimento de RN que apresentaram hiperbilirrubinemia grave e foram tratados apenas com fototerapia de alta intensidade.

## VII- Referências Bibliográficas

- Agrawal VK, Shukla R, Misra PK, Kapoor RK, Malik GK. Brainstem auditory evoked response in newborns with hyperbilirubinemia. *Indian Pediatrics* 1998; 35: 513-518.
- Almeida FS, Pialarissi PR, Alegre ACM, Da Silva JV. Emissões otoacústicas e potenciais evocados do tronco cerebral: estudo em recém-nascidos hiperbilirrubinêmicos. *Rev Brasil otorrinolaringol* 2002; 68(6): 851-858.
- American Academy of Pediatrics (AAP). Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics* 1994; 94:558-65.
- American Academy of Pediatrics (AAP). Clinical Practice Guideline: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics* 2004; 114 (1):297-316.
- Aycicek A, Erel O. Total oxidant/ antioxidant status in jaundiced newborns before and after phototherapy. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83(4): 319-322.
- Barreto SMV, Gonçalves AL, Martinez FE. Efeito do fenobarbital sobre os níveis de bilirrubina em recém-nascidos a termo. *J Pediatr (Rio J)* 1985; 58:25-8.
- Barros FC et al. The challenge of reducing neonatal mortality in middle-income countries: findings from three Brazilian birth cohorts in 1982, 1993, and 2004. *The Lancet* 2005; 365: 847-854.

- Bland HE. Jaundice in the healthy term neonate: when is treatment indicated? *Curr Probl Pediatr* 1996; 26:355-63.
- Bhutani VK, Johnson L, Silvieri EM. Predictive ability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999; 103 (1): 6-14.
- Bhutani VK, Johnson LH, Shapiro SM. Kernicterus in Sick and Preterm Infants (1999-2002): A Need for an Effective Preventive Approach. *Semin Perinatol* 2004; 28:319-325.
- Bhutani VK. Kernicterus: Epidemiological Strategies for Its Prevention through Systems-Based Approaches. *Journal of Perinatology* 2004; 24:650-662.
- Bhutani VK, Johnson L. Kernicterus in late preterm infants cared for as term healthy infants. *Semin Perinatol* 2006; 30:89- 97.
- Bhutani VK, Johnson L. Prevention of severe neonatal hyperbilirubinemia in healthy infants of 35 or more weeks of gestation: implementation of a systems-based approach. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83(4): 289-293.
- Brown AK, Mc Donagh AF. Phototherapy for Neonatal Hyperbilirubinemia: Efficacy, mechanism and toxicity. *ADV Pediatr* 1980; 27:341-380.
- Canadian Agency for drugs and Technologies in Health. Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canadá. Ottawa: 3<sup>rd</sup> edition, 2006; 1-74.

- Canadian Paediatric Society (CPS). Guideline for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants. *Paediatric Child Health* 2007; 12: S 1B-12B.
- Chou SC, Palmer H, Ezhuthachan S, Newman C, Pradell-Boyd B, Maisels J *et al.* Management of hyperbilirubinemia in newborns: measuring performance by using a benchmarking model. *Pediatrics* 2003; 112 (6): 1264-1273.
- Costarino AT, Ennever JF, Baumgart S, Speck WT, Polin RA. Effect of Spectral Distribution on Isomerization of Bilirubin in vivo. *J Pediatr* 1985; 107(1):125-128.
- Davidson L, Thilo EH. How to make kernicterus a “never event”. *Neoreviews* 2003; 11: e308-314.
- De Carvalho M., Lins MFC, Goldani MPS, Lopes JMA. Ennever JF. Comparação entre Fototerapia Convencional e de Fibra Óptica. *J. de Pediatr (Rio J.)* 1992; 68 (7/8): 289-292.
- De Carvalho M, Goldani MP, Lopes JMA. Fototerapia com Lâmpada Halógena: avaliação da eficácia. *J. de Pediatr (Rio J.)* 1993; 69(3): 186-192.
- De Carvalho M, Lopes JMA. Indicações de fototerapia em recém-nascidos a termo com icterícia não hemolítica: uma análise crítica. *J Pediatr (Rio J)* 1995; 71:189-94.
- De Carvalho M, Cacho A, Neves EA, Lopes JM. Fototerapia Simples x Dupla no Tratamento da Hiperbilirrubinemia em Recém-Nascidos de Risco. *J.Pediatr (Rio J.)* 1996; 72(3): 151-154.

- De Carvalho M. Aspectos Práticos no Uso da Fototerapia em Recém-Nascidos Ictéricos. *Pediatria Moderna* 1998; XXXIV(4): 167-174.
- De Carvalho M. Fototerapia de Alta Intensidade para o Tratamento de Hiperbilirrubinemia Neonatal: Estudo de Eficácia Terapêutica [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Pós Graduação em Saúde da Criança e da Mulher, Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz; 1998.
- De Carvalho M, De Carvalho D, Trzmielina S, Lopes JMA, Hansen TWR. Intensified phototherapy using daylight fluorescent lamps. *Acta Pediatr* 1999; 88:768-71.
- De Carvalho M, Lopes JMA, D. Barreto Netto. Fototerapia integral de alta intensidade para o tratamento da icterícia do recém-nascido. *Revista Brasileira de Engenharia Biomédica* 1999; 15(3): 109-13.
- De Carvalho. Tratamento da icterícia neonatal. *J Pediatr (Rio J)* 2001; 77 (1 Suppl): 71-80.
- De Carvalho M, Lopes JMA. Letters: Fluid supplementation for neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 2006, 149: 580-1.
- Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Drug therapy: neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001; 344 (8):581-90.
- Draque CM, Almeida MFB, Sanudo A, Peres CA, Santos AMN, Kopelman BI. Total serum bilirubin levels during the first 12 days of life in fully breastfed term newborn infants. *Pediatr Res* 2002; 51: 343A.

- Ebbesen F. Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr* 2001; 89: 1213-7.
- Ennever JF. Phototherapy in a New Light. *Pediatrics Clinics of North America* 1986; 33(3):603-619.
- Ennever JF. Phototherapy for neonatal jaundice. In: Polin RA, Fox WW, eds. *Fetal and neonatal physiology*. USA: WB Saunders; 1992. p. 1165-73.
- Faúndes A, Cecatti JG. A operação Cesárea no Brasil. Incidência, tendências, causas, conseqüências e propostas de ação. *Cad. Saúde Pública* 1991; 7 (2):1-24.
- Funato M, Teraoka S, Tamai H, Shimida S. Follow-up study of auditory brainstem responses in hyperbilirubinemic newborns treated with exchange transfusion. *Acta Paediatr Jpn* 1996; 38: 17-21.
- Goodman C. It's time to rethinking health care care technology assesment. *Interantional Journal of Technology Assesment in Health Care* 1992; 8(2):335-358.
- Hansen TWR. Therapeutic Approaches to Neonatal Jaundice: An International Survey. *Clinical Pediatrics* 1996; 35: 309-316.
- Hansen TWR. The pathophysiology of bilirubin toxicity. In: Maisels MJ, Watchko JF (eds). *Neonatal jaundice*. London: Hardwood Academic Publishers, 2000: 89-104.
- Hansen TWR. Kernicterus: an international perspective. *Semin Neonatol* 2002; 7: 103-109.

- Hansen TWR. Tratamento da icterícia neonatal. In: Avanços em Perinatologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 111-120.
- Ip Stanley, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glicken S *et al* . An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2004; 114(1): e130-153.
- Johnson LH, BhutaniVK. Guidelines for Management of the Jaundice Term and Near-Term Infant. *Clinics in Perinatology* 1998; 25(3):555-574.
- Johnson LH. System-based Approach to Management of Neonatal Jaundice and Prevention of Kernicterus. *J Pediatr* 2002; 140:396-403.
- Leone CR. Recém-nascido pré-termo tardio: riscos e cuidados. Pró-RN: programa de atualização em Neonatologia. Porto Alegre/Brasil:Editora Artmed 2008; 5(4): 9-26.
- Mims LC, Estrada M, Gooden DS, Caldweel RR, Kotas RV. Phototherapy for Neonatal Hyperbilirubinemia – a dose: response relationship. *J Pediatr* 1973; 83(4): 658-662.
- Maisels MJ. Why Use Homeopathic Doses of Phototherapy? *Pediatrics* 1996; 98:283-287.  
eonatology
- Maisels MJ. Phototherapy. In: Maisels MJ, Watchko JF (eds.). *Neonatal jaundice*. London: Harwood Academic Publishers, 2000: 177-203.
- Maisels MJ. Phototherapy- Traditional and Nontraditional. *Journal of Perinatology* 2001; 21:S93-S97.

- Maisels MJ, Mc Donagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. *New Engl J Med* 2008; 358(9): 920-8.
- Martins BMR, De Carvalho, Moreira MEL, Lopes JMA. Efficacy of new microprocessed system with five high intensity light emitting diodes (Super LED). *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83(3): 253-258.
- Martínéz JC, Maisels MJ, Otheguy L *et al* . Hyperbilirubinemia in the breast-fed newborn: a controlled trial of four interventions . *Pediatrics* 1993; 91: 470-3.
- Metha S, Kumar P, Narang A. A randomized controlled trial of fluid supplementation in term neonates with severe hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 2005; 147: 781-5.
- Ministério da Saúde, Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Destaques do governo. Brasil. Disponível em: [http://www.ans.gov.br/portal/site/home2/destaque\\_22585\\_2.asp?secao=Home](http://www.ans.gov.br/portal/site/home2/destaque_22585_2.asp?secao=Home) [23/03/2009].
- Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn; a kinder, gentler approach. *Pediatrics* 1982; 89: 809-818.
- Newman TB, Klebanoff MA. Neonatal hyperbilirubinemia and long-term outcome: another look at the Collaborative Perinatal Project. *Pediatrics* 1993; 92 (5): 651-657.
- Newman TB, Maisels JM. Less aggressive treatment of neonatal jaundice and reports of kernicterus: lessons about practice guidelines. *Pediatrics* 2000; 105(1):242-5.

- Newman TB, Liljestrand P, Jeremy R, Ferriero DM, Wu YW, Hudes ES *et al.* Outcomes among newborns with total serum bilirubin levels of 25 mg per deciliter or more. *N Engl J Med* 2006; 354: 1889-1900.
- Ohlsson A. Neonatal jaundice: continuing concern and need for research. *Pediatr Res* 2001; 50: 674-5.
- Raju TN. Epidemiology of late preterm (near-term) Births. *Clin Perinatol* 2006; 33: 751-63.
- Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006; 118: 1207- 14.
- Rayburn W, Donn S, Piehl E. Antenatal phenobarbital and bilirubin metabolism in the very low birth weight infant. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1491-3.
- Riko K, Hyde ML, Albert PW. Hearing loss in early infancy: incidence, detection and assessment. *Laryngoscope* 1985; 95: 137-145.
- Sarici SU, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G *et al* . Incidence, course and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics* 2004; 113(4): 775-80.
- Seidman DS, Stevenson DK, Ergaz Z, Gale R. Hospital readmission due to neonatal hyperbilirubinemia . *Pediatrics* 1995; 96: 727-9.
- Shapiro SM, Hecox KB. Auditory testing and bilirubin. *Pediatrics* 1986; 77: 928.

- Stevenson DK, Fung R. Discussion: Treatment of Hiperbilirubinemia. *Journal of Perinatology* 2001; 21:S104-107.
- Sisson, T.R.C., Kendall, N., Davies, R. (1970), "Factors Influencing the Effectiveness of Phototherapy in Neonatal Hyperbilirubinemia: Bilirubin Metabolism in the Newborn", *Birth Defects*. Original Article Series VI, v. 100, p. 1-32.
- Tan KL, Lim GC, Boey KW. Efficacy of High-Intensity and standard Daylight phototherapy for Non-hemolytic hyperbilirubinemia. *Acta Pediatr* 1992; 81:870-874.
- Tan KL, Skurr BA, Yipp YY. Phototherapy and the brain-stem auditory evoked response in neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1992; 120: 306-8.
- Valaes T, Kipouros K, Petmezakis M. Effectiveness and safety of prenatal Phenobarbital for the prevention of neonatal jaundice. *Pediatr Res* 1980; 14:947-52.
- Vieira AA, Lima CLMA, De Carvalho M, Moreira MEL. O Uso da Fototerapia em Recém-nascidos: Avaliação da Prática Clínica. *Rev. Bras. Saúde Materno Infant* 2004; 4(4): 359-366.
- Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Phototherapy: Current Methods and Future Directions. *Semin in Perinatol* 2004; 28:326-333.
- Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004; 114: 372-6.
- Watchko JF, Oski FA. Bilirubin 20mg/dl = Vigintiphobia. *Pediatrics* 1983; 71: 660-63.

- Watchko JF. Hyperbilirubinemia and bilirubin toxicity in the late preterm infant. *Clin Perinatol* 2006; 33: 839-52.
- Weise, G., Ballowitz, L. "A Mathematical Description of the Temporal Changes in Serum Bilirubin Concentration During Phototherapy in Newborn Infants". *Biology of Neonate* 1982; 42: 222-225.

## Apêndice 1- Planilha para coleta de dados

<b>IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE</b>		
Nome da criança		
Nome da mãe		
Id do paciente	Prontuário	Data nascimento:
Pediatra:		Tel:
Endereço do paciente:		
		Tel:

<b>DADOS GESTACIONAIS</b>		
Idade materna:	Gestações:	Partos
Aborto:	Número consultas pré-natal:	
DUM:	Tipo sanguíneo:	Coombs Indireto N P
Valor CI:	Doenças Maternas:	
Procedimentos intra-útero?	N S	Qual?
Medicações utilizadas?		
Filhos anteriores por Icterícia?	N S	Porque ?
Tipo de tratamento?		

<b>DADOS DO NASCIMENTO</b>		
Hora:	Local:	
Tipo de Parto: N C	Peso:	Estatura:
PC:	AIG PIG GIG	Apgar: ...../.....
Reanimação neonatal N S	O2 nasal N S	Máscara+Ambu N S
TOT N S	Drogas N S	Ballard
Idade gestacional:	Tipo sanguíneo RN	Coombs direto P N
Horas de vida na alta:	Peso de alta:	Bilirrubina de alta: HTC alta:
Tipo alimentação que recebia:	SM exclusivo	Artificial Misto

<b>DADOS DA INTERNAÇÃO</b>		
Data internação:		Horas de vida:
Procedência:		
Peso:		
Hipótese Diagnóstica		
<b>Resumo exame físico:</b>		
Bilirrubina total internação	BD internação	Bt máx
	BI internação	Horas de vida BT máx
Hematócrito internação	Hematócrito mínimo:	Horas de vida Htc máx
Exames laboratoriais relevantes:		
Bt quando fez BERA:		
Resultado BERA:		
Tempo total internação (dias):		
Peso de alta:	Estatura:	PC:
<b>Terapêutica</b>		
Horas de vida que instituiu terapêutica:		
Fototerapia N S	Bilitron	Biliberço
Bilispot	Nº Fotos	Tempo de foto (dias)
EXSG	Horas de vida 1ª EXSG	Nº EXSG
Imunoglobulina N S	Dose:	Nº de doses:
Hidratação venosa N S	Tempo de HV (horas)	NPT N S
Tempo de NPT (horas)	Assistência Ventilatória:	N S
Hood	CPAP	IMV
		Cateter

Horas internação	Nível Bt	$\Delta$ Bt	Nível de Htc	Terapêutica
0				
2				
4				
6				
12				
24				
32				
40				
48				
60				
72				
4° dia				
5° dia				
6° dia				
7° dia				

Observações: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)