



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Diagnóstico e abordagem terapêutica da hiperbilirrubinémia nos recém-nascidos

Beatriz Lula Caeiro

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:

Professora Doutora Isabel Maria Júlio da Silva

2024



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Diagnóstico e abordagem terapêutica da hiperbilirrubinémia nos recém-nascidos

Beatriz Lula Caeiro

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:

Professora Doutora Isabel Maria Júlio da Silva

2024

Diagnóstico e abordagem terapêutica da hiperbilirrubinemia nos recém-nascidos

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

[Beatriz Lula Caeiro]

Copyright© 2024 Beatriz Lula Caeiro

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

O fim de 5 anos bonitos. 5 anos de muita aprendizagem e de muitas memórias que vou guardar para sempre no meu coração. Nestes últimos anos tive oportunidade de conhecer pessoas incríveis que vão ficar na minha vida para sempre e que vou relembrar com saudade. Esta dissertação marca o fim de uma etapa muito especial da minha vida, mas sobretudo marca o início de um sonho.

Primeiramente, agradecer aos meus avós que tornaram tudo isto possível e que sem eles não teria chegado onde cheguei. Obrigada por todo o apoio incansável que sempre me deram e por me terem tornado na pessoa que sou hoje. Sou imensamente grata por vos ter e por terem acompanhado o meu caminho.

Aos meus pais, agradecer todo o amor e apoio que sempre me deram, tenho a certeza de que não existem pessoas mais orgulhosas de mim que vocês. São uma inspiração para mim e admiro-os muito. Obrigada por lutarem diariamente para me darem sempre o melhor que conseguiam e por me fazerem feliz, desde sempre. Nunca vou conseguir retribuir tudo o que fizeram por mim, mas acredito que esta conquista recompense todo o vosso esforço.

Ao meu primo, que é como se fosse um irmão e à minha tia, que é como se fosse uma segunda mãe, agradecer por me acompanharem nesta caminhada, por todo o apoio que me deram desde o primeiro dia e por serem pessoas fundamentais na minha vida.

Ao meu namorado, que esteve ao meu lado durante estes 5 anos e que nunca me largou a mão, mesmo nos momentos mais difíceis. Obrigada por todo o apoio e pelo conforto e calma que me transmitiste.

Aos meus amigos de sempre, aqueles que me acompanham desde criança, aqueles que mesmo longe estiveram lá para mim e que me apoiaram desde o primeiro dia, obrigada por fazerem parte deste percurso e da minha vida. Sei que posso contar convosco, nas vitórias e nas derrotas, e que vão estar a torcer por mim sempre. Os amigos são a família que escolhemos, obrigada por estarem ao meu lado.

Às minhas amigas da universidade, a Alexandra, a Beatriz, a Andreia e a Ana Rita, que foram pessoas determinantes nestes 5 anos e que vou levar para o resto da minha vida. Sem vocês não faria sentido, obrigada por me terem estado ao meu lado e por terem tornado estes últimos anos os mais bonitos da minha vida.

Agradecer também a todos os meus colegas e professores que se cruzaram comigo neste percurso e que marcaram a minha aprendizagem enquanto profissional e pessoa.

Um agradecimento especial à professora Isabel Júlio, a minha orientadora, que se disponibilizou de imediato em acompanhar-me nesta última etapa e que teve um papel importante na minha formação. Irei recordá-la sempre com muito carinho, obrigada por tudo o que fez por mim.

Por fim, à Universidade do Algarve que me permitiu viver os melhores anos da minha vida e ter uma experiência única.

Obrigada a todos!

Resumo

A hiperbilirrubinemia caracteriza-se pela elevada concentração de bilirrubina em circulação e é uma das patologias mais comuns em recém-nascidos, sendo umas das principais causas de internamento e readmissão hospitalar nesta população. A bilirrubina é tóxica para o sistema nervoso central, sendo, por isso, fundamental que ocorra uma monitorização cuidadosa, dada as repercussões graves que podem surgir nos bebês, como encefalopatia bilirrubínica e a *kernicterus*.

A hiperbilirrubinemia pode dividir-se em 2 tipos. A hiperbilirrubinemia não conjugada pode ter etiologia fisiológica ou patológica enquanto a hiperbilirrubinemia conjugada tem sempre etiologia patológica. A etiologia da hiperbilirrubinemia deve ser identificada com o objetivo de determinar a melhor opção terapêutica.

Como forma de diagnosticar esta patologia deve ser realizado o hemograma completo, determinação fenotípica do grupo sanguíneo e o teste de Coombs. Devem também ser determinados os valores da albumina e das aminotransferases séricas e os valores de bilirrubina sérica total. É a partir dos valores de bilirrubina sérica total que se baseia a escolha do tratamento, sendo a fototerapia e a exsanguinotransfusão as principais opções terapêuticas. A fototerapia constitui o tratamento preferencial da hiperbilirrubinemia neonatal, reduzindo a necessidade de recorrer à exsanguinotransfusão.

Foram estabelecidas recomendações quanto à abordagem a adotar no tratamento desta patologia, que incluem a utilização adequada da fototerapia e da exsanguinotransfusão, a necessidade de intensificar os cuidados, a realização de fototerapia no domicílio, a descontinuação dos cuidados e o acompanhamento pós-alta hospitalar.

Atualmente, apesar das recomendações criadas para a abordagem da hiperbilirrubinemia neonatal e o desenvolvimento de novas tecnologias e novas terapêuticas, esta patologia continua a ser uma causa significativa de mortalidade e morbidade nos recém-nascidos.

Palavras-chave: Bilirrubina; Hiperbilirrubinemia; Icterícia; Recém-nascido; Terapêutica

Abstract

Hyperbilirubinemia is characterized by a high concentration of bilirubin in circulation and is one of the most common pathologies in newborns, being one of the main causes of hospitalization and readmission in this population. Bilirubin is toxic to the central nervous system, so careful monitoring is essential, given the serious repercussions that can arise in babies, such as bilirubin encephalopathy and kernicterus.

Hyperbilirubinemia can be divided into 2 types. Unconjugated hyperbilirubinemia can have a physiological or pathological etiology, while conjugated hyperbilirubinemia always has a pathological etiology. The etiology of hyperbilirubinemia must be identified to determine the best therapeutic option.

To diagnose this pathology, a complete blood count, phenotypic determination of the blood group and the direct antiglobulin test must be performed. Serum albumin and aminotransferase levels and total serum bilirubin levels should also be determined. The choice of treatment is based on total serum bilirubin levels, with phototherapy and exchange transfusion being the main therapeutic options. Phototherapy is the preferred treatment for neonatal hyperbilirubinemia, reducing the need for exchange transfusion.

Recommendations have been established regarding the approach to be adopted in the treatment of this condition, which include the appropriate use of phototherapy and exchange transfusion, the need for escalation of care, home phototherapy, discontinuation of care and post discharge follow-up.

Currently, despite the recommendations created for the management of neonatal hyperbilirubinemia and the development of new technologies and new therapies, this condition continues to be a significant cause of mortality and morbidity in newborns.

Keywords: Bilirubin; Hyperbilirubinemia; Jaundice; Newborn; Therapy

Índice

Resumo	iii
Abstract	v
Índice	vii
Índice de figuras	ix
Índice de tabelas	xi
Índice de quadros	xiii
Lista de abreviaturas e acrónimos	xv
1. Introdução	1
2. Hiperbilirrubinemia	5
3. Epidemiologia da hiperbilirrubinemia nos recém-nascidos	7
4. Metabolismo da Bilirrubina	9
4.1. Metabolismo da Bilirrubina nos recém-nascidos	11
5. Fatores de risco para o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia	15
6. Etiologia	19
6.1. Etiologias da hiperbilirrubinemia não conjugada.....	19
6.1.1. Etiologias da icterícia fisiológica	19
6.1.1.1. Icterícia do Leite Materno	20
6.1.1.2. Icterícia da Amamentação	20
6.1.2. Etiologias da icterícia patológica.....	21
6.1.2.1. Incompatibilidade sanguínea materno-fetal	21
6.1.2.2. Deficiência na enzima glucose 6-fosfato desidrogenase	23
6.1.2.3. Deficiência na enzima piruvato cinase	28
6.1.2.4. Esferocitose hereditária	30
6.1.2.5. Eliptocitose hereditária	32
6.1.2.6. Hematomas e hemorragias	36
6.1.2.7. Policitemia.....	36
6.1.2.8. Síndrome de Gilbert	37
6.1.2.9. Síndrome de Crigler-Najjal tipo I.....	39
6.1.2.10. Síndrome de Crigler-Najjar tipo II	39
6.2. Etiologias da hiperbilirrubinemia conjugada.....	40
6.2.1. Atresia biliar	41

6.2.2.	Deficiência de alfa-1-antitripsina	42
6.2.3.	Síndrome de Alagille	43
6.2.4.	Galactosemia	45
6.2.5.	Colestase intra-hepática familiar progressiva.....	46
7.	Diagnóstico	49
8.	Tratamento da hiperbilirrubinemia não conjugada.....	55
8.1.	Fototerapia	56
8.2.	Imunoglobulina Humana Normal.....	64
8.3.	Exsanguinotransfusão	65
8.4.	Tratamento farmacológico.....	71
8.4.1.	Fenobarbital	71
8.4.2.	Fenofibrato	72
8.4.3.	Mesoporfirinas.....	72
9.	Tratamento da hiperbilirrubinemia conjugada.....	75
10.	Prevenção	77
11.	Conclusão	81
12.	Bibliografia.....	83

Índice de figuras

Figura 3.1 - Gráfico que representa a taxa estimada de <i>kernicterus</i> por 100 000 nados-vivos de acordo com as várias etiologias.	8
Figura 4.1 - Metabolismo da bilirrubina.	9
Figura 4.2 - Relação entre a idade e a expressão das enzimas UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 e UGT2B7.	13
Figura 6.1 - Função da enzima glucose 6-fosfato desidrogenase (G6PD) na via dos fosfatos de pentose e o seu efeito contra os danos oxidativos.	25
Figura 6.2 - Bomba Na ⁺ /K ⁺ ATPase nos glóbulos vermelhos.	28
Figura 6.3 - Função da enzima piruvato cinase no metabolismo da glucose.	29
Figura 6.4 - Esfregaço sanguíneo corado de um recém-nascido com esferocitose hereditária.	31
Figura 6.5 - Esfregaço sanguíneo de um indivíduo com eliptocitose hereditária comum	34
Figura 6.6 - Esfregaço sanguíneo de um indivíduo com piropoiquilocitose.....	35
Figura 6.7 - Esfregaço sanguíneo de um indivíduo com ovulocitose do sudeste asiático	35
Figura 6.8 Níveis de bilirrubina sérica de acordo com o genótipo UGT1A1*28.....	38
Figura 6.9 - Via de Sinalização Notch.....	44
Figura 6.10 - Metabolismo da galactose.....	45
Figura 7.1 - Normograma de avaliação do risco de hiperbilirrubinémia baseado na concentração de bilirrubina sérica total (BST) e a idade do bebé em horas.....	50
Figura 7.2 - Algoritmo de avaliação de recém-nascidos com icterícia.....	51
Figura 7.3 - Algoritmo de diagnóstico de icterícia no recém-nascido.....	54
Figura 8.1 - Fatores importantes na eficácia da fototerapia	56
Figura 8.2 - Limiares do tratamento com fototerapia para recém-nascidos sem fatores de risco de desenvolvimento de neurotoxicidade por hiperbilirrubinémia, de acordo com a idade gestacional.....	58
Figura 8.3 - Limiares do tratamento com fototerapia para recém-nascidos com um ou mais fatores de risco de desenvolvimento de neurotoxicidade por hiperbilirrubinémia, de acordo com a idade gestacional.....	58
Figura 8.4 - Procedimento de escalada de cuidados em recém-nascidos com icterícia	63

Figura 8.5 - Limiares de exsanguinotransusão para recém-nascidos sem fatores de risco de desenvolvimento de neurotoxicidade por hiperbilirrubinemia de acordo com a idade gestacional	67
Figura 8.6 - Limiares de exsanguinotransusão para recém-nascidos com um ou mais fatores de risco de desenvolvimento de neurotoxicidade por hiperbilirrubinemia de acordo com a idade gestacional	68
Figura 8.7 - Fluxograma para determinar o acompanhamento pós-alta, durante a hospitalização pós-parto, para bebês que não foram tratados com fototerapia	70
Figura 10.1 - Fluxograma de profilaxia de isoimunização Rh.	78

Índice de tabelas

Tabela 6.1 - Classes das mutações da enzima glucose 6-fosfato desidrogenase (G6PD) de acordo com a situação clínica e com o grau de deficiência enzimática	26
Tabela 6.2 - Variantes no gene G6PD que estão relacionadas com o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia neonatal.....	27
Tabela 6.3 - Proteínas das membranas dos glóbulos vermelhos envolvidas na esferocitose hereditária	32
Tabela 6.4. Relação entre fenótipos, níveis plasmáticos de alfa-1-antitripsina e risco de desenvolvimento de doença pulmonar e hepática.	43
Tabela 8.1 – Tempo de medição da concentração bilirrubina sérica total após a descontinuação da fototerapia de acordo com a situação clínica do recém-nascido	62
Tabela 8.2 - Razão bilirrubina/albumina para as quais deve ser considerado o tratamento com exsanguinotransfusão de acordo com a idade gestacional e a presença de fatores de risco para o desenvolvimento de neurotoxicidade por hiperbilirrubinemia	69

Índice de quadros

Quadro 5.1 - Fatores de risco para o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia significativa	15
Quadro 5.2 - Fatores de risco para o desenvolvimento de neurotoxicidade por hiperbilirrubinemia	17

Lista de abreviaturas e acrónimos

AAT – Alfa-1-antitripsina

ADP – Adenina difosfato

AHNEC - Anemia hemolítica não esferocítica crónica

ATP – Adenina trifosfato

BST – Bilirrubina sérica total

CIFP - Colestase intra-hepática familiar progressiva

G6PD - Glucose 6-fosfato desidrogenase

GALE - UDP-galactose 4-epimerase

GALK - Galactocinase

GALM - Galactose mutarotase

GALT - Galactose-1-fosfato uridiltransferase

LED - Díodos emissores de luz

NADPH – Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina (forma reduzida)

NADP⁺ - Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina (forma oxidada)

OATP - Proteínas transportadoras de aniões orgânicos

PPAR - α - Recetor ativado por proliferadores de peroxissoma alfa

Rh – Rhesus

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

UDP – Uridina difosfato

UGT – Uridina difosfato glucoronisil-transferase

UGT1A1 – Uridina difosfato glucoronisil-transferase 1A1

1. Introdução

A hiperbilirrubinemia caracteriza-se pelo nível elevado de bilirrubina em circulação, que se manifesta pela coloração amarelada da pele e da esclerótica, denominada icterícia. Esta é uma das patologias mais comuns nos recém-nascidos, afetando nas primeiras semanas de vida, aproximadamente, 60% dos bebês a termo e 80% dos bebês prematuros [1].

A neurotoxicidade é a principal consequência do excesso de bilirrubina em circulação nos recém-nascidos, embora o valor exato de bilirrubina responsável pela mesma dependa de vários fatores como a idade gestacional e pós-natal do recém-nascido, a taxa de aumento da bilirrubina sérica, a concentração de albumina sérica e a presença de doença concomitante [1].

Em termos de análises laboratoriais ao sangue, é determinada a concentração de diferentes tipos de bilirrubina sérica, concentração de bilirrubina conjugada ou direta, de bilirrubina não conjugada ou indireta e de bilirrubina sérica total (BST) [2]. Nos recém-nascidos, o valor de bilirrubina sérica total superior a 17 mg/dL é definido como hiperbilirrubinemia significativa, porém quando este valor é superior a 5 mg/dL, o recém-nascido já apresenta icterícia [3].

A hiperbilirrubinemia é a causa mais comum de hospitalização dos recém-nascidos, embora na maioria dos casos, a patologia se resolva sem necessidade de tratamento, sendo uma condição autolimitada, denominada icterícia fisiológica [4]. Esta pode surgir na primeira semana após o nascimento e resolve-se entre o décimo e o décimo quarto dia de vida, porém 8 a 11% dos casos desenvolve um aumento do valor de bilirrubina sérica total para níveis de elevado risco de hiperbilirrubinemia grave [5]. A icterícia patológica persiste por mais de duas semanas e é a forma mais grave de hiperbilirrubinemia [4]. Na ausência de fatores de risco para o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia neonatal, a incidência de icterícia patológica é de 1%, enquanto na presença de fatores de risco, a incidência aumenta para 59% [5].

É essencial monitorizar e tratar esta patologia em todos os recém-nascidos, uma vez que a acumulação de bilirrubina pode ter consequências graves, como o desenvolvimento de encefalopatia bilirrubínica e *kernicterus* [6].

A encefalopatia bilirrubínica e a *kernicterus* são patologias distintas que se diferenciam pela duração das manifestações clínicas, isto é, a encefalopatia bilirrubínica caracteriza-se pelas manifestações clínicas agudas resultantes do excesso de bilirrubina em circulação nas primeiras semanas de vida dos recém-nascidos enquanto a *kernicterus* é caracterizada pelas manifestações clínicas crônicas resultantes da hiperbilirrubinémia [7].

As principais causas de icterícia neonatal são o aleitamento materno exclusivo, a incompatibilidade de grupo sanguíneo ABO ou Rh entre a mãe e o feto e a deficiência na enzima glucose 6-fosfato desidrogenase (G6PD). Assim, estes constituem os principais fatores de risco para o desenvolvimento de hiperbilirrubinémia neonatal [1,8]. Para além destas etiologias, ainda é possível a ocorrência de hiperbilirrubinémia neonatal devido a obstrução congénita ou malformação do sistema biliar, à síndrome de Crigler-Najjar e à síndrome de Gilbert, sendo estas duas últimas etiologias raras [1].

A escolha do tratamento baseia-se nos valores de bilirrubina sérica total (BST) e as principais opções terapêuticas são a fototerapia e a exsanguinotransfusão, sendo que a fototerapia é muito eficaz e reduz a necessidade de recorrer à exsanguinotransfusão [1, 9].

Os valores de BST devem ser medidos quando os valores de bilirrubina transcutânea excedem o percentil 95 no normograma transcutâneo ou 75% do normograma BST para fototerapia e podem ser avaliados através de dispositivos de medição transcutânea ou amostras de sangue. Como forma de definir a etiologia da hiperbilirrubinémia neonatal, deve ser realizado o hemograma completo, determinação fenotípica do grupo sanguíneo e o teste de Coombs. É também fundamental determinar os valores da albumina e das aminotransferases séricas, de modo a avaliar a função hepática [4].

A fototerapia constitui a primeira linha de tratamento para a icterícia neonatal e deve ser iniciada tendo em consideração fatores, como a idade gestacional, os valores de bilirrubina sérica total, a idade em horas do recém-nascido e os fatores de risco [4,6].

A utilização de terapêutica farmacológica para o tratamento da hiperbilirrubinémia nos neonatos tem sido suportada por vários estudos que sugerem a utilização de fenobarbital, clofibrato e ácido ursodesoxicólico. A imunoglobulina humana normal também foi estudada como uma possível terapêutica para recém-nascidos com doença hemolítica Rh, evitando a necessidade de recorrer à exsanguinotransfusão [10].

Neste contexto, esta Dissertação tem como objetivos caracterizar e distinguir os vários tipos de hiperbilirrubinemia, descrever o metabolismo da bilirrubina, apresentar os fatores de risco para o desenvolvimento desta patologia bem como de neurotoxicidade por hiperbilirrubinemia, abordar as diversas etiologias da hiperbilirrubinemia não conjugada e conjugada, mencionar os algoritmos de diagnóstico e de tratamento e fazer referência à prevenção desta patologia.

Quanto à metodologia utilizada, recorreu-se à análise de diversas fontes bibliográficas, proveniente de bases de dados como por exemplo, *Pubmed*, *ScienceDirect* e *BioMedCentral*, privilegiando-se artigos científicos, livros, *guidelines*. A pesquisa iniciou-se em 23 de janeiro de 2024 e terminou em 11 de setembro de 2024.

2. Hiperbilirrubinémia

A hiperbilirrubinémia é definida como a coloração amarelada da pele e esclerótica, resultante da acumulação de bilirrubina em circulação, devido à baixa capacidade de eliminação de quantidades suficientes de bilirrubina pelo fígado. Geralmente, os recém-nascidos desenvolvem icterícia na sua primeira semana de vida, afetando, aproximadamente, 60% dos bebês de termo e 80% dos bebês prematuros [1,10].

Esta patologia está frequentemente relacionada com o internamento hospitalar dos recém-nascidos, após o seu nascimento, bem como com a sua readmissão [4].

A hiperbilirrubinémia neonatal pode ser classificada em hiperbilirrubinémia não conjugada e em hiperbilirrubinémia conjugada. A hiperbilirrubinémia não conjugada é a causa mais comum de icterícia nos recém-nascidos, porém a hiperbilirrubinémia conjugada também pode causar icterícia em alguns bebês [4].

A hiperbilirrubinémia não conjugada pode ser classificada em fisiológica ou patológica, salientando-se que a icterícia fisiológica é a mais comum, uma vez que é responsável por 75% dos casos de hiperbilirrubinémia nos recém-nascidos. A hiperbilirrubinémia conjugada apresenta-se sempre como patológica e surge como uma causa médica ou cirúrgica [4].

A icterícia fisiológica desenvolve-se na primeira semana de vida dos recém-nascidos, entre o segundo e o quarto dia e resolve-se entre o décimo e o décimo quarto dia, sendo uma condição ligeira e autolimitada [4,5]. A icterícia patológica é uma forma mais grave da doença e persiste por mais de duas semanas, podendo levar a consequências graves na vida do bebê [6]. Desta forma, é fundamental haver a distinção entre estas duas formas da patologia, uma vez que, se existir uma falha na identificação da condição patológica e da sua etiologia podem ocorrer repercussões relevantes na vida dos recém-nascidos [4, 8].

A hiperbilirrubinémia conjugada é também designada por colestase neonatal e caracteriza-se pelo aumento dos valores de bilirrubina sérica conjugada ($> 1,0$ mg/dL), sendo causada por uma disfunção hepatobiliar [4].

A obstrução do fluxo biliar, infeções, a genética, hepatite neonatal idiopática, colestase induzida por nutrição parenteral e atresia biliar são etiologias para a hiperbilirrubinémia conjugada. A hiperbilirrubinémia não conjugada pode ser causada por incompatibilidade sanguínea materno-fetal, aleitamento materno exclusivo, deficiência

na enzima G6PD, hemorragia intracranial, síndrome de Gilbert e síndrome de Crigler-Najjar [1,4].

A bilirrubina não conjugada pode atravessar a barreira hematoencefálica e, sendo potencialmente tóxica para o cérebro e para a medula espinhal, pode causar disfunção neurológica. A bilirrubina acumula-se no globo pálido, que pertence à substância cinzenta do cérebro [1].

A encefalopatia bilirrubínica e a *kernicterus* podem surgir como resultado da acumulação da bilirrubina e é fundamental haver monitorização e tratamento desta condição em todos os recém-nascidos [6]. Estas patologias são distintas e diferenciam-se pela duração das suas manifestações clínicas, sendo a encefalopatia bilirrubínica caracterizada pelas manifestações clínicas agudas, enquanto a *kernicterus* é caracterizada pelas manifestações clínicas crónicas [7].

As manifestações clínicas agudas incluem letargia, irritabilidade, tónus muscular, postura anormal, apneia e convulsões e as manifestações clínicas crónicas incluem paralisia cerebral, défice auditivo, problemas visuais e dentários, autismo e atraso no desenvolvimento [1,8].

A encefalopatia bilirrubínica evolui ao longo de 3 fases clínicas, a fase precoce, a fase intermédia e a fase avançada. Na fase precoce, o recém-nascido apresenta letargia e sonolência, não havendo resposta a estímulos externos. Verifica-se também hipotonia, isto é, ocorre uma redução do tónus muscular, apresentam um mecanismo de sucção diminuído, limitações dos movimentos e choro ligeiramente agudo. Na fase intermédia, o bebé apresenta estupor e irritabilidade moderada, choro estridente, febre, hipertonia e dificuldade na alimentação. Por último, na fase avançada, o bebé pode desenvolver opistótonos, isto é, a sua coluna vertebral pode tornar-se arqueada e pode verificar-se também a recusa alimentar, o choro estridente e persistente, convulsões e coma [3,10].

3. Epidemiologia da hiperbilirrubinemia nos recém-nascidos

A hiperbilirrubinemia é mais prevalente nos bebês prematuros, todavia os casos de *kernicterus* são mais prevalentes em recém-nascidos de termo saudáveis [3].

Nos países desenvolvidos, a incidência de encefalopatia aguda, causada pela hiperbilirrubinemia, é cerca de 1 em cada 10 000 nados-vivos enquanto a incidência de *kernicterus* é menor, sendo, aproximadamente, 1 em cada 50 000 a 100 000 nados-vivos. Nos países em desenvolvimento, a incidência de *kernicterus* é consideravelmente superior em comparação com a incidência nos países desenvolvidos, como é possível observar na figura 3.1 [4, 11].

A hiperbilirrubinemia é caracterizada como grave quando os níveis de bilirrubina sérica total são superiores a 25 mg/dL e a sua incidência é de 1 em cada 2 500 nados-vivos [4].

Quanto à sua distribuição geográfica, atualmente, regista-se maior expressão de hiperbilirrubinemia neonatal grave, nos países em desenvolvimento. São exemplos, a África subsariana e o sul da Ásia que são as zonas que mais contribuem para o número elevado de casos de hiperbilirrubinemia neonatal grave, apresentando aproximadamente 1,1 milhões de casos todos os anos [12].

A icterícia neonatal é mais prevalente em recém-nascidos com origem no sudeste e extremo oriente asiático do que em recém-nascidos caucasianos e africanos, apresentando valores de bilirrubina sérica total mais elevados [4, 13].

A figura 3.1 representa a taxa de desenvolvimento de *kernicterus* resultante de causas como a hiperbilirrubinemia em prematuros, a deficiência na enzima glucose 6-fosfato desidrogenase (G6PD), as condições hemolíticas e a doença de Rhesus [11]. É possível observar que existe um elevado número de casos de *kernicterus* que resultou da doença de Rhesus na Europa Oriental e na Ásia Central e é possível perceber que, de todas as causas de *kernicterus*, a hiperbilirrubinemia nos prematuros é a menos prevalente.

A Europa Oriental e a Ásia Central são responsáveis por 3,8% dos casos de *kernicterus* e a África Subsariana e o sul da Ásia são responsáveis por 35% e 37%, respetivamente, enquanto apenas 1,6% dos casos de *kernicterus* são provenientes dos países desenvolvidos [11].

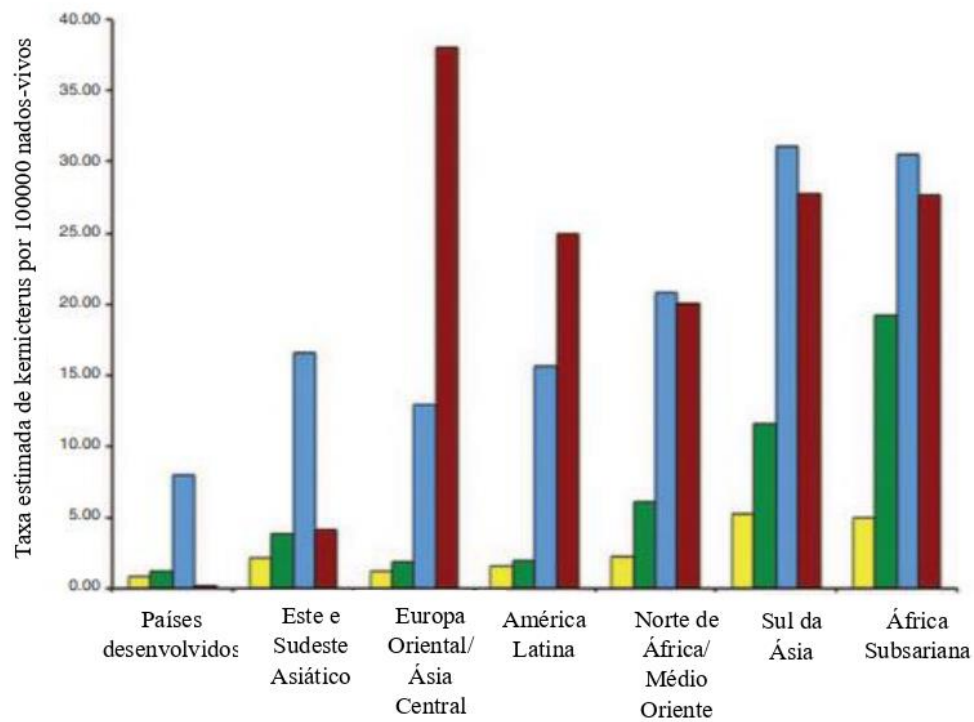


Figura 3.1 - Gráfico que representa a taxa estimada de *kernicterus* por 100 000 recém-nascidos vivos de acordo com as várias etiologias. A *kernicterus* pode ser causada por hiperbilirrubinemia em recém-nascidos prematuros (amarelo), deficiência em glucose 6-fosfato desidrogenase (verde), condições hemolíticas e idiopáticas (azul) e doença de Rhesus (vermelho). Adaptado de [11].

4. Metabolismo da Bilirrubina

A bilirrubina tem como origem hemoglobina, resultando da degradação dos glóbulos vermelhos, que representa 75% da produção diária de bilirrubina nos recém-nascidos [1,10].

A figura 4.1 representa o processo de produção, metabolização e excreção da bilirrubina.

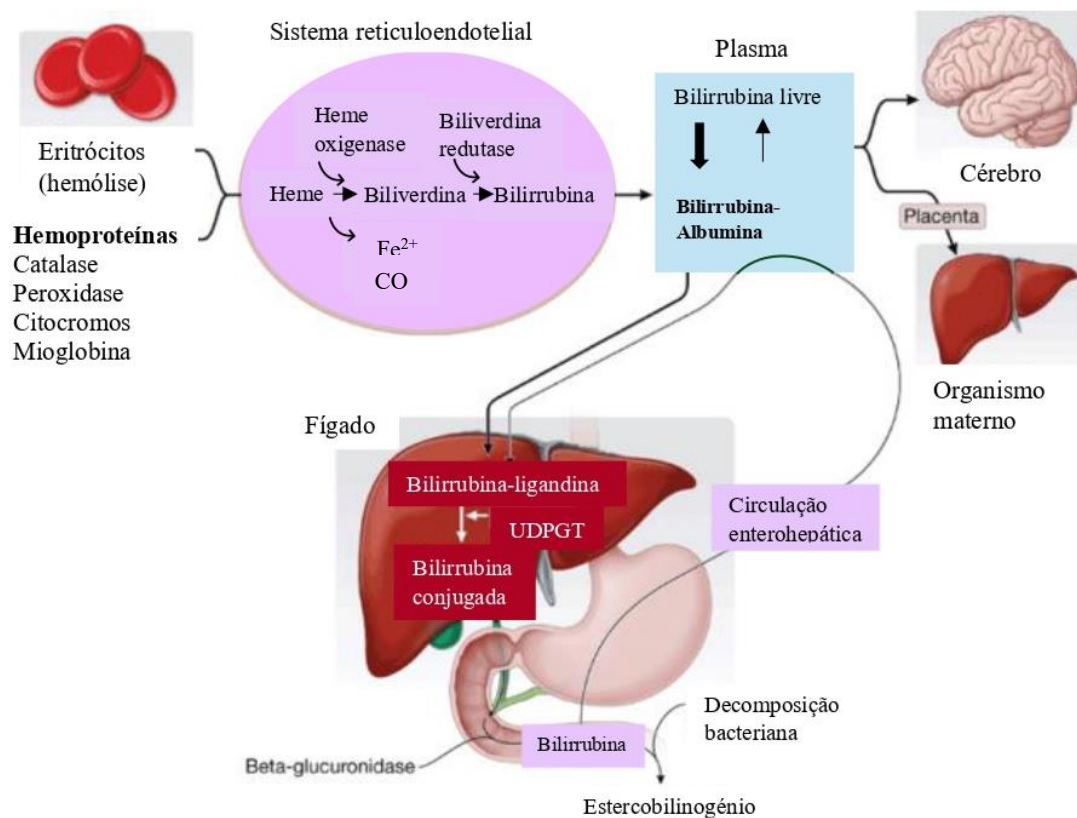


Figura 4.1 - Metabolismo da bilirrubina. A bilirrubina não conjugada é produzida a partir do heme no sistema reticuloendotelial. No plasma, a bilirrubina liga-se à albumina e é transportada até ao fígado, onde se liga à ligandina. Ocorre a conjugação da bilirrubina e esta é excretada pela bÍlis, sendo posteriormente transportada até ao intestino. No intestino, a bilirrubina pode seguir a circulação entero-hepática ou sofrer decomposição bacteriana, sendo eliminada nas fezes. Fe^{2+} - ião ferroso; CO – monóxido de carbono; UDPGT - uridina difosfato glucoronisil-transferase. Adaptado de [27].

A bilirrubina não conjugada ou indireta é o produto final do catabolismo das proteínas do heme como a mioglobina, citocromos e catalases. O heme é convertido em biliverdina, no sistema reticuloendotelial, através da ação da enzima heme oxigenase, e ocorre eliminação de ferro e produção de monóxido de carbono. O monóxido de carbono irá ligar-se à hemoglobina dos glóbulos vermelhos circulantes e formará a carboxiemoglobina (COHb), sendo o monóxido de carbono eliminado, posteriormente, por expiração. A enzima heme oxigenase cliva a ponte α -metano do anel porfirínico do heme, originando a biliverdina, com a utilização de oxigênio e fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina na forma reduzida (NADPH). Posteriormente, a biliverdina é reduzida a bilirrubina não conjugada e esta reação é catalisada pela enzima biliverdina redutase [10, 14, 15].

A bilirrubina não conjugada sai do sistema reticuloendotelial e liga-se à albumina, de forma reversível, através de ligações de elevada afinidade no local de ligação primário e também através de ligações de menor afinidade no local de ligação secundário, sendo, desta forma, transportada no plasma. As concentrações de bilirrubina livre no plasma são baixas, mesmo na presença de hiperbilirrubinemia, devido à forte ligação da bilirrubina à albumina e a sua concentração aumenta quando o local de ligação primário fica saturado, uma vez que a concentração de bilirrubina é superior à concentração de albumina [10,16].

Os hepatócitos têm a capacidade de remover a bilirrubina não conjugada do plasma, isto é, quando o complexo bilirrubina-albumina entra em contacto com a membrana plasmática do hepatócito, a bilirrubina é transportada para dentro da célula através de difusão passiva ou através de proteínas transportadoras de aniões orgânicos (OATP) [10,17].

Para entrar no fígado, a bilirrubina liga-se à ligandina, uma proteína hepática, quebrando a ligação com a albumina, já que esta perde capacidade de ligação à bilirrubina no citosol das células hepáticas. A função da ligandina é realizar o transporte da bilirrubina para o retículo endoplasmático e favorecer a ligação intracelular da bilirrubina, de modo a evitar o efluxo da mesma [15,18].

A bilirrubina não conjugada é um composto lipofílico e pouco solúvel que para ser excretado necessita de ser conjugado com o ácido glucorónico, para que se torne solúvel. Esta reação ocorre no retículo endoplasmático liso dos hepatócitos e é catalisada pela enzima uridina difosfato (UDP) glucuronosil-transferase, especificamente pela enzima

uridina difosfato glucuronosil-transferase 1A1 (UGT1A1), formando bilirrubina conjugada ou direta, que é solúvel e facilmente excretada [4,19].

A UDP glucuronosil-transferase é uma superfamília de enzimas de fase 2 no metabolismo endógeno, responsáveis por catalisar reações de conjugação de xenobióticos e substratos endógenos com o ácido glucorónico. Estas enzimas formam uma ligação covalente entre o ácido glucorónico e os xenobióticos e os compostos lipofílicos endógenos, tornando-os solúveis e desta forma são mais facilmente eliminados. A UGT1A1 é a única isoforma com relevância no metabolismo da bilirrubina [20,21].

A bilirrubina conjugada é excretada na bÍlis, que a transporta até ao intestino. No intestino delgado, pode ocorrer a conversão da bilirrubina conjugada em bilirrubina não conjugada, pela ação da enzima beta-glucuronidase. A bilirrubina não conjugada pode ser reabsorvida e voltar a entrar no fÍgado, sendo esta via denominada circulação entero-hepática [16,17]. A bilirrubina conjugada, que não segue a circulação entero-hepática, sofre a ação de bactÉrias do lúmen intestinal, formando urobilinogénio e estercobilinogénio. O urobilinogénio pode seguir a circulação entero-hepática e ser reabsorvido, voltando a entrar no fÍgado e sendo excretado novamente para o intestino através da bÍlis. O estercobilinogénio mantém-se no intestino, uma vez que não pode ser reabsorvido, e é convertido em estercobilina. Estes dois produtos da ação das bactÉrias intestinais são excretados nas fezes [17,22].

4.1. Metabolismo da Bilirrubina nos recém-nascidos

A função hepática dos recém-nascidos é reduzida, o que os torna suscetÍveis a desenvolver hiperbilirrubinémia, uma vez que a sua capacidade de captar, metabolizar e excretar a bilirrubina está diminuída [23].

O feto excreta a bilirrubina produzida através da placenta, para a circulação materna, mas após o nascimento, o recém-nascido precisa de ter a capacidade para metabolizar e excretar a bilirrubina que é produzida, já que a sua excreção através da placenta deixa de ser possível [24].

Os recém-nascidos produzem, por dia, cerca de 8,5 mg/kg de bilirrubina e este valor representa aproximadamente o dobro da bilirrubina que é produzida por um adulto. Esta

diferença entre recém-nascidos e adultos deve-se ao facto do tempo de vida dos glóbulos vermelhos dos primeiros ser menor que o dos adultos, sendo cerca de 52 dias no caso dos recém-nascidos e 120 dias nos adultos [24].

Os bebés que nascem prematuros apresentam uma taxa de produção de bilirrubina superior, em relação aos bebés de termo saudáveis, uma vez que o tempo de vida dos glóbulos vermelhos é menor [25].

Os recém-nascidos estão mais sujeitos à acumulação de bilirrubina devido a vários fatores, sendo um deles a concentração de ligandina reduzida, pelo que estes possuem uma capacidade limitada de reter a bilirrubina nos hepatócitos, levando, conseqüentemente, ao efluxo da mesma, não permitindo a sua metabolização [17]. Outro fator importante no metabolismo da bilirrubina em recém-nascidos que os torna vulneráveis a desenvolver hiperbilirrubinémia relaciona-se com a sua capacidade de conjugação da bilirrubina no fígado e, conseqüentemente, com a sua excreção [24].

No feto, a atividade da enzima UGT1A1 está ausente, expressando-se nos recém-nascidos só após o parto [23].

Os bebés, após o seu nascimento, têm uma capacidade diminuída de conjugação hepática da bilirrubina porque têm uma baixa expressão da enzima UGT1A1 no fígado. Os recém-nascidos a termo têm uma capacidade de conjugação hepática que é cerca de 1% da dos adultos, sendo que a atividade da UGT1A1 apenas atinge a atividade do adulto aos 3 meses [23,25]. Ocorre um aumento da atividade desta enzima desde o nascimento até às 14 semanas de idade que permanece constante desde então até à idade adulta (figura 4.2) [26].

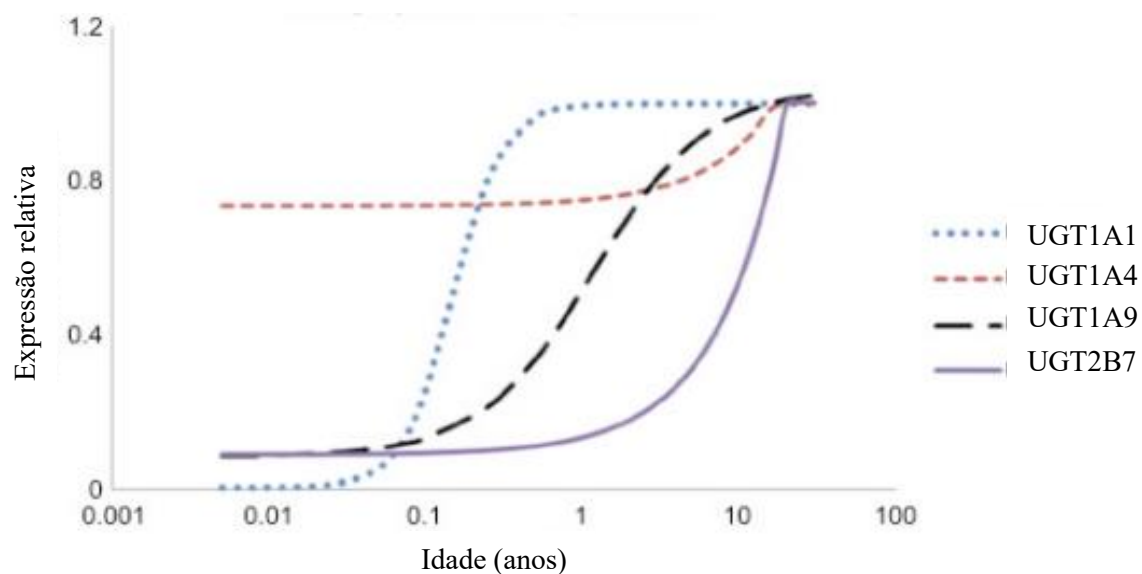


Figura 4.2 - Relação entre a idade e a expressão das enzimas UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 e UGT2B7. A enzima UGT1A1 apenas é expressa no nascimento e a sua expressão aumenta até às 14 semanas de idade, permanecendo posteriormente constante até à idade adulta. A enzima UGT1A4 é expressa pelo feto e há um aumento da sua expressão próximo dos 10 anos de idade. As enzimas UGT1A9 e UGT2B7 também apresentam uma expressão reduzida no feto. UGT - uridina difosfato glucoronisil-transferase. Adaptado de [28].

5. Fatores de risco para o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia

É importante compreender os fatores que afetam os valores da bilirrubina dos neonatos, de modo a diagnosticar e tratar corretamente o recém-nascido icterico [10].

A presença de fatores de risco conduz à necessidade de haver uma monitorização mais rigorosa dos recém-nascidos. Como forma de determinar a presença de fatores de risco nos recém-nascidos, estes devem ser examinados, deve ser realizada uma avaliação das suas análises laboratoriais e deve investigar-se a presença de história familiar de doenças sanguíneas ou icterícia neonatal [6].

Os fatores de risco podem ser úteis combinados com a análise da BST no direcionamento dos cuidados, da investigação ou da terapêutica, os quais estão enumerados no quadro 5.1 [29].

Quadro 5.1 - Fatores de risco para o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia significativa. Adaptado de [6].

Fatores de risco para o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia significativa

Idade gestacional reduzida (cada semana abaixo das 40 semanas aumenta o risco)

Presença de icterícia nas primeiras 24 horas de vida

Concentração de bilirrubina transcutânea pré-alta ou BST próxima do limiar da fototerapia

Realização de fototerapia antes da alta

Hemólise por etiologia conhecida ou suspeita com base no aumento rápido do valor de BST ou valor da bilirrubina transcutânea > 0,3mg/dL/hora nas primeiras 24 horas ou > 0,2 mg/dL/hora após as 24 horas

História familiar de tratamento com fototerapia ou exsanguinotransfusão

Presença de ancestrais genéticos ou história familiar sugestiva de doenças hereditárias dos glóbulos vermelhos, incluindo deficiência na enzima G6PD

Aleitamento materno exclusivo e insuficiente

Hematomas no couro cabeludo ou significativos

Síndrome de Down

Bebé macrossômico de mãe diabética

Estes fatores de risco têm uma utilização limitada como indicadores de hiperbilirrubinemia significativa, no entanto, se estes não estiverem presentes, o risco de desenvolvimento de hiperbilirrubinemia grave é extremamente baixo e quanto maior for o número de fatores de risco presentes no bebê, maior será o risco de hiperbilirrubinemia grave. A amamentação exclusiva, a presença de icterícia antes da alta hospitalar, a idade gestacional inferior a 38 semanas e a presença de icterícia num irmão mais velho são os fatores de risco mais frequentemente relacionados com o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia grave [7].

São considerados fatores de risco major, a presença de icterícia nas primeiras 24 horas, a incompatibilidade sanguínea materno-fetal ou outra doença hemolítica, a concentração pré-alta de bilirrubina transcutânea ou BST na zona de elevado risco do normograma, a idade gestacional de 35-36 semanas, a história familiar de tratamento com fototerapia, a amamentação exclusiva, ser de etnia asiática e, por último, a presença de hematomas significativos ou no couro cabeludo [7].

A hiperbilirrubinemia tem maior probabilidade de causar consequências nos recém-nascidos quando estão presentes fatores de risco de neurotoxicidade ou se o bebê estiver doente ou instável [10].

A presença de fatores de risco de desenvolvimento de neurotoxicidade, devido a hiperbilirrubinemia, reduz os limites de início de tratamento com fototerapia e o limiar em que os cuidados devem ser intensificados. A idade gestacional, os valores de BST e a presença de fatores de risco de desenvolvimento de neurotoxicidade por acumulação de bilirrubina orientam a decisão de iniciar o tratamento com fototerapia ou de intensificar os cuidados. No quadro 5.2 estão enumerados estes fatores de risco, sendo fundamental que os médicos identifiquem a sua presença nos recém-nascidos, principalmente, se o recém-nascido estiver a desenvolver sépsis ou se estiver instável, porque a opinião do médico é importante para decidir o início do tratamento [6].

Quadro 5.2 - Fatores de risco para o desenvolvimento de neurotoxicidade por hiperbilirrubinemia. Adaptado de [6].

Fatores de risco para o desenvolvimento de neurotoxicidade por hiperbilirrubinemia

Idade gestacional < 38 semanas e o risco aumenta com o grau de prematuridade

Albumina < 3,0 g/dL

Doença hemolítica autoimune (teste de Coombs direto positivo), deficiência da enzima G6PD ou outras condições hemolíticas

Sépsis

Instabilidade clínica significativa nas últimas 24 horas

A presença de doença hemolítica autoimune e a reduzida idade gestacional são fatores de risco tanto para o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia significativa como para o desenvolvimento de neurotoxicidade devido à acumulação de bilirrubina.

Os níveis de albumina sérica diminuídos podem aumentar o risco de neurotoxicidade, porque a bilirrubina não conjugada não vai estar ligada em grande extensão à albumina, estando mais disponível, o que significa que irá haver uma maior quantidade de bilirrubina livre em circulação. Grande parte dos laboratórios não têm capacidade de quantificar diretamente a bilirrubina livre e, mesmo que esta informação pudesse ser obtida, há poucos dados acerca dos valores de concentração de bilirrubina livre que poderiam orientar a assistência e a decisão clínica. Assim, segundo a *guideline* da *American Academy of Pediatrics*, a concentração de albumina inferior a 3,0 g/dL é considerada como fator de risco para a neurotoxicidade por hiperbilirrubinemia [6].

6. Etiologia

A etiologia da hiperbilirrubinemia não conjugada e da hiperbilirrubinemia conjugada é vasta e distinta. A hiperbilirrubinemia não conjugada é o tipo de hiperbilirrubinemia mais comum nos recém-nascidos e pode ser causada por uma alteração fisiológica no metabolismo da bilirrubina ou por outras causas, como por exemplo, icterícia do leite materno ou icterícia de amamentação, tratando-se assim de hiperbilirrubinemia fisiológica, ou pode ser causada por um aumento da produção de bilirrubina ou uma diminuição no metabolismo da bilirrubina, tratando-se, neste caso, de hiperbilirrubinemia patológica. A hiperbilirrubinemia conjugada ou colestase neonatal é causada por uma disfunção hepatobiliar que irá aumentar os níveis de bilirrubina sérica conjugada. A disfunção hepatobiliar pode ter uma etiologia genética ou metabólica, pode ocorrer devido a uma infecção ou pode dever-se à obstrução do fluxo biliar [4,30].

6.1. Etiologias da hiperbilirrubinemia não conjugada

6.1.1. Etiologias da icterícia fisiológica

Os recém-nascidos têm os valores de BST fisiologicamente mais elevados em comparação com adultos saudáveis, cujos valores de BST são inferiores a 1 mg/dL, daí os recém-nascidos terem maior probabilidade de desenvolver icterícia devido a este fator fisiológico. Há um número aumentado de glóbulos vermelhos nos recém-nascidos, e, para além disso, estes possuem um tempo de vida inferior ao dos adultos. Nos adultos, o tempo de vida dos glóbulos vermelhos é cerca de 120 dias, enquanto nos recém-nascidos é de apenas 52 dias, o que explica uma produção duplicada de bilirrubina pelos recém-nascidos, comparativamente com a produzida por um adulto. Tendo em conta o mecanismo de produção da bilirrubina, é possível concluir que, se nos recém-nascidos há uma maior quantidade e renovação de glóbulos vermelhos, irá existir uma hemólise aumentada, resultando numa maior produção de bilirrubina, responsável pelo desenvolvimento de icterícia [4,24].

Os recém-nascidos possuem uma baixa expressão da enzima UGT1A1, constituindo cerca de apenas 1% da atividade da enzima nos adultos. Desta forma, tornam-se mais

suscetíveis para desenvolver icterícia, porque têm uma capacidade de conjugação de bilirrubina reduzida e, conseqüentemente, eliminam menor quantidade de bilirrubina, promovendo a sua acumulação e o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia [4,25].

A circulação entero-hepática aumentada nos bebês pode também ser uma causa de icterícia fisiológica, uma vez que a bilirrubina irá ser reabsorvida e entra de novo no fígado, o que irá contribuir para o aumento dos valores de BST [4].

6.1.1.1. Icterícia do Leite Materno

A icterícia do leite materno desenvolve-se na primeira ou segunda semana de vida e resolve-se até às 8 a 12 semanas, sem ser necessária a interrupção da amamentação. Os bebês alimentados com leite materno têm mais probabilidade de desenvolver icterícia fisiológica do que os bebês que são alimentados com leite de fórmula. A etiologia associada à icterícia do leite materno não está totalmente definida, porém, acredita-se que esteja relacionada com a sua composição, estando presente a β -glucuronidase, pregnano-3 α ,20 β -diol, fator de crescimento epidérmico e alfa-fetoproteína. Para além disso, pode também estar associada à reduzida motilidade intestinal dos recém-nascidos que aumenta a circulação entero-hepática da bilirrubina [1,31].

A presença de pregnano-3 α ,20 β -diol no leite materno inibe a conjugação da bilirrubina, impedindo a sua excreção e a β -glucuronidase causa a decomposição da bilirrubina no intestino delgado, resultando na sua reabsorção, com subsequente aumento dos níveis de bilirrubina no organismo do recém-nascido. O fator de crescimento epidérmico está presente no leite materno em quantidades elevadas, levando ao aumento da reabsorção intestinal da bilirrubina, à redução da motilidade intestinal dos recém-nascidos e, conseqüentemente, ao aumento dos níveis de bilirrubina não conjugada [31].

6.1.1.2. Icterícia da Amamentação

A icterícia da amamentação difere da icterícia do leite materno no momento do seu início e estes dois tipos de icterícia fisiológica devem ser distinguidos de modo a providenciar ao recém-nascido o tratamento adequado [6].

Este tipo de icterícia fisiológica caracteriza-se por uma ingestão inadequada de leite materno e atinge o pico do terceiro ao quinto dia de vida do bebê, sendo que este apresenta perda excessiva de peso. A icterícia da amamentação é mais corretamente designada por hiperbilirrubinemia de ingestão subótima porque está associada à ingestão inadequada de leite e não ao ato de amamentar. Os recém-nascidos que são amamentados menos de 8 vezes por dia, têm demonstrado concentrações mais elevadas de BST, uma vez que o consumo inadequado de leite e a baixa ingestão de calorias resultam numa diminuição da motilidade intestinal, diminuindo a excreção de bilirrubina pelas fezes e aumentando a circulação entero-hepática da bilirrubina [4,6].

As mães devem ter o apoio e o aconselhamento dos médicos no processo de amamentação para que esta seja bem-sucedida, assim como deve ser promovida a alimentação com leite materno na primeira hora após o nascimento e a alimentação frequente de, pelo menos, 8 vezes por dia, de modo a reduzir a probabilidade de os bebês amamentados desenvolverem hiperbilirrubinemia [6,7].

6.1.2. Etiologias da icterícia patológica

6.1.2.1. Incompatibilidade sanguínea materno-fetal

A doença hemolítica do recém-nascido é causada principalmente pela incompatibilidade sanguínea ABO/Rh entre a mãe e o feto, sendo a incompatibilidade ABO mais frequente que a Rh. No entanto, a incompatibilidade ABO é responsável por 2 a 5% dos casos de doença hemolítica do recém-nascido, enquanto a incompatibilidade Rh é responsável por 94% dos casos desta patologia, sendo esta mais grave [32,33].

A incompatibilidade ABO entre a mãe e o feto pode causar icterícia, principalmente em recém-nascidos do grupo sanguíneo A ou B nascidos de mães do grupo sanguíneo O e, apesar de existir em cerca de 15% das gestações, apenas se desenvolve doença hemolítica por incompatibilidade ABO, em 1% dos recém-nascidos [29,34].

Na incompatibilidade ABO, a mãe é do grupo sanguíneo O e possui antígenos contra os grupos sanguíneos A ou B, os anticorpos maternos anti-A e anti-B da subclasse da imunoglobulina G (Ig G), que atravessam a placenta e causam hemólise dos glóbulos

vermelhos dos recém-nascidos do grupo sanguíneo A, B ou AB, levando, conseqüentemente, à ocorrência de hiperbilirrubinemia [4,35]. As mães do grupo sanguíneo A e B possuem anticorpos do tipo imunoglobulina M (Ig M) que não atravessam a placenta logo não causam hemólise dos glóbulos vermelhos do feto [33].

Os glóbulos vermelhos podem expressar o antígeno Rh D, e nesse caso, o indivíduo é considerado Rh positivo ou pode não expressar este antígeno e ser considerado Rh negativo. A doença hemolítica do recém-nascido pode ocorrer caso a mãe seja Rh negativa e o feto seja Rh positivo, uma vez que a mãe, ao ser exposta ao antígeno Rh D dos glóbulos vermelhos do feto Rh positivo, vai ativar os mecanismos imunológicos, porque estes são identificados como elementos estranhos. Esta resposta leva à produção de anticorpos anti-D que podem destruir os glóbulos vermelhos do feto. Esta incompatibilidade pode causar anemia hemolítica e hiperbilirrubinemia [36].

A resposta imunitária materna ao antígeno Rh fetal é denominada sensibilização ou imunização e consiste na produção dos anticorpos anti-D. O antígeno Rh fetal é herdado dos genes paternos logo, uma mãe Rh negativo pode ter um filho Rh positivo porque o seu parceiro é Rh positivo [35]. A presença destes anticorpos na circulação da mãe demora cerca de 5 a 15 semanas, pelo que as conseqüências da incompatibilidade Rh, geralmente, não afetam a primeira gravidez, uma vez que o feto nasce antes do desenvolvimento dos anticorpos anti-D. Contudo, em gestações posteriores existe o risco de desenvolvimento de doença hemolítica do recém-nascido, caso o feto seja Rh positivo, já que a mãe se encontra sensibilizada. Desta forma, a sensibilização não apresenta efeitos adversos para a saúde da mãe nem do primeiro bebê, porque a gestação está completa quando esta ocorre [36,37].

As situações sensibilizantes incluem o nascimento, a interrupção da gravidez e o aborto espontâneo, embora a maioria seja causada por hemorragias transplacentárias ocultas ou silenciosas [37].

Os primeiros anticorpos que se desenvolvem são do tipo imunoglobulina M (Ig M) e estes não têm capacidade para atravessar a placenta, no entanto, posteriormente, os antígenos maternos ao entrarem em contacto com o antígeno Rh D, desenvolvem anticorpos do tipo Ig G que atravessam a placenta e podem causar a hemólise dos glóbulos vermelhos do feto [35].

O facto de existir destruição dos glóbulos vermelhos do feto pode levar ao desenvolvimento de anemia hemolítica e ao aumento da produção de bilirrubina, uma vez que há um aumento da degradação do heme. No feto, a bilirrubina é eliminada pela placenta, mas, após o nascimento, o recém-nascido metaboliza a bilirrubina através do fígado que tem uma capacidade diminuída de conjugação da bilirrubina. Por isso, existe uma eliminação insuficiente de bilirrubina, promovendo a sua acumulação e resultando no desenvolvimento de hiperbilirrubinemia [35].

As mulheres Rh negativas devem ser sujeitas à administração de imunoglobulina anti-D às 28 semanas de gestação, como forma de prevenir a doença hemolítica do recém-nascido, reduzindo o risco de isoimunização de 2% para 0,1% e com um custo-benefício positivo [38].

6.1.2.2. Deficiência na enzima glucose 6-fosfato desidrogenase

A enzima glucose 6-fosfato desidrogenase (G6PD) tem como principal função proteger as células dos danos causados pelas espécies reativas de oxigénio. Os glóbulos vermelhos são especialmente suscetíveis às espécies reativas de oxigénio, porque transportam oxigénio e quando há um aumento na produção destas espécies, a deficiência nesta enzima pode resultar no desenvolvimento de anemia hemolítica [39].

O aumento da produção das espécies reativas de oxigénio pode ser causado por *stress* ou pela exposição a determinados alimentos com elevado teor em substâncias oxidantes, como, por exemplo, favas. Existem medicamentos, como antimaláricos, que podem levar à indução da anemia hemolítica em indivíduos com deficiência na enzima G6PD [39].

A deficiência na enzima G6PD é uma condição prevalente em todo o mundo que afeta mais de 400 milhões de pessoas, sendo considerada o defeito enzimático mais comum conhecido [39,40].

Esta deficiência é causada por mutações ou perda de função no gene que codifica a enzima G6PD, presente no cromossoma X, sendo herdado pela descendência devido ao mecanismo ligado ao sexo. Os homens que possuem um gene variante têm uma expressão total da deficiência enzimática enquanto as mulheres heterozigotas têm uma atividade clinicamente normal desta enzima [41,42].

A enzima G6PD tem um papel fundamental na via dos fosfatos de pentose, sendo responsável pela proteção dos glóbulos vermelhos do *stress* oxidativo. A solubilidade da hemoglobina pode ser diminuída pela presença de agentes oxidantes que oxidam as pontes sulfidrilo, resultando na precipitação de corpos de Heinz. Para o evitar, é fundamental existir uma maior concentração de glutathione reduzida, enzima responsável pela defesa contra os danos oxidativos da hemoglobina, mantendo-a no seu estado reduzido [40,42].

A glicólise é a principal fonte de redução de NADPH nos glóbulos vermelhos, sendo, por isso, essencial para manter a hemoglobina funcional e reduzida. A glucose é convertida em glucose 6-fosfato pela enzima hexocinase, utilizando adenina trifosfato (ATP) e formando adenina difosfato (ADP). Posteriormente, 91% da glucose 6-fosfato sofre uma reação de isomerização, formando frutose 6-fosfato que é convertida em piruvato, seguindo para a via do metabolismo da glucose para produzir energia, essencial para o funcionamento dos glóbulos vermelhos. Os restantes 9% da glucose 6-fosfato são oxidados pela enzima G6PD, formando 6-fosfogluconato e NADPH, a partir de fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina na forma oxidada (NADP⁺). O produto desta reação sofre descarboxilação, havendo saída de dióxido de carbono (CO₂) e formação de ribulose 5-fosfato e de NADPH, constituindo assim a etapa inicial da via dos fosfatos de pentose. Assim, por cada molécula de glucose 6-fosfato que segue a via dos fosfatos de pentose, são formadas 2 moléculas de NADPH que é necessário para a reação de redução da glutathione oxidada, catalisada pela enzima glutathione redutase, e, por sua vez, a glutathione reduzida é fundamental para a eliminação de agentes oxidantes dos glóbulos vermelhos, como o peróxido de hidrogénio (H₂O₂) e o anião superóxido (O₂⁻). A via dos fosfatos de pentose protege os glóbulos vermelhos através da produção constante de glutathione reduzida, o substrato da enzima glutathione peroxidase, cuja principal função é eliminar o peróxido de hidrogénio dos glóbulos vermelhos [42]. A figura 6.1 representa o mecanismo de proteção contra os danos oxidativos através da enzima G6PD e da via dos fosfatos de pentose.

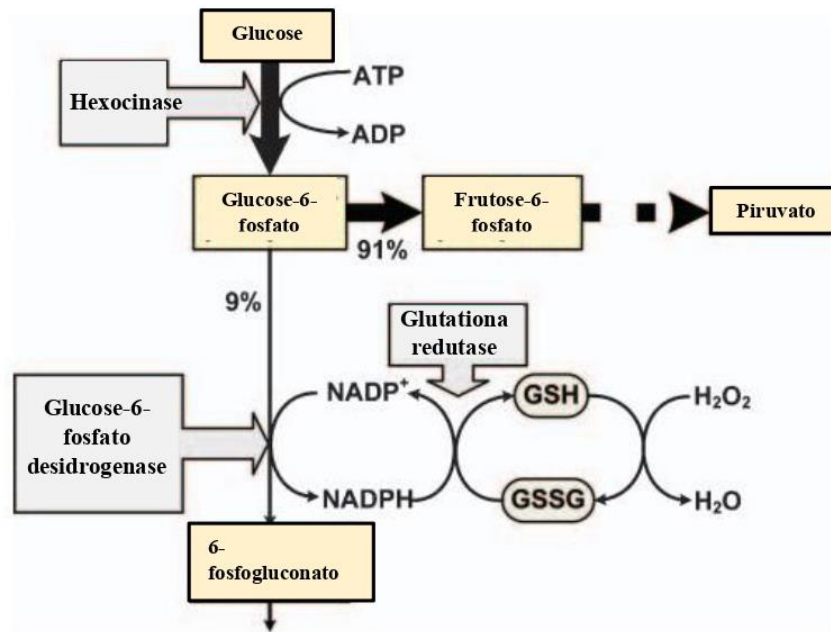


Figura 6.1 - Função da enzima glicose 6-fosfato desidrogenase (G6PD) na via dos fosfatos de pentose e o seu efeito contra os danos oxidativos. A G6PD catalisa a reação de conversão da glicose 6-fosfato em 6-fosfogluconato, produzindo fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADPH). O NADPH é fundamental para a reação de redução da glutatona oxidada (GSSG), formando glutatona reduzida (GSH) que é essencial para a neutralização dos óxidos e peróxidos. Adaptado de [42].

Esta condição é mais comum em pessoas com origem em regiões africanas, mediterrâneas ou asiáticas. As pessoas originárias do norte da Europa e do Japão raramente possuem esta deficiência enzimática [39,42].

O gene que codifica a enzima G6PD é polimórfico e, em 2016, existiam 217 mutações diferentes identificadas ao nível dos aminoácidos, traduzindo-se numa variação das propriedades físico-químicas da enzima, na diminuição da síntese da enzima e na produção de uma proteína com atividade alterada ou estabilidade reduzida [40,42].

Entre as 217 mutações conhecidas, 182 mutações são resultado de substituições de um único nucleótido, 19 mutações resultam de substituições múltiplas de nucleótidos, 11 mutações são deleções de nucleótidos e 5 mutações são resultado de mutações nos intrões. A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica em 5 classes as mutações do gene que codifica a enzima G6PD, de acordo com o grau de deficiência enzimática e com a gravidade da hemólise, como é apresentado na tabela 6.1 [40,42].

Tabela 6.1 - Classes das mutações da enzima glicose 6-fosfato desidrogenase (G6PD) de acordo com a situação clínica e com o grau de deficiência enzimática. Adaptado de [40,42].

Classe	Situação clínica	Atividade enzimática	Prevalência
I	Severa	< 10% da atividade normal da enzima Com anemia hemolítica não esferocítica crônica (AHNEC)	Pouco comum
II	Severa	< 10% da atividade normal da enzima Sem AHNEC	Populações asiáticas e mediterrâneas
III	Moderada	10-60% da atividade normal da enzima	10% dos homens negros dos EUA
IV	Leve a nula	60-100% da atividade normal da enzima	Rara
V	Nula	> 200% da atividade normal da enzima	Rara

A deficiência na enzima G6PD é um fator de risco importante para o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia neonatal, pelo que, com esta deficiência, os recém-nascidos estão mais suscetíveis a desenvolver a patologia, podendo causar *kernicterus*. As mutações na enzima que estão associadas ao desenvolvimento de hiperbilirrubinemia neonatal estão representadas na tabela 6.2 [40].

A posição da mutação relaciona-se fortemente com a gravidade da deficiência e as variantes que apresentam maior risco de desenvolvimento de hiperbilirrubinemia grave são a variante G6PD Kaiping (1388G>A) e a variante G6PD Canton (1376G>T). Estas duas mutações podem contribuir para a forma mais grave da patologia, porque a sua localização está próxima do local de ligação da enzima G6PD ao NADP⁺. A variante G6PD Canton (1376G>T) resulta da substituição do aminoácido Arginina (Arg) pelo aminoácido Leucina (Leu) que afeta a estabilidade da molécula, dado que é uma mutação no exão 10 do gene da enzima G6PD, o qual é fundamental para a manutenção da integridade estrutural e funcional da enzima, e por isso, todas as mutações que afetam este exão irão dar origem à forma mais grave da deficiência na enzima G6PD [40].

A gravidade da hiperbilirrubinemia nos recém-nascidos pode estar relacionada com a substituição dos aminoácidos resultante das mutações, ou seja, dependendo do aminoácido que é substituído, poderão resultar mutações que afetam a função ou a estrutura da enzima. A variante G6PD Mahidol (487G>A) resulta da substituição do aminoácido Glicina (Gly) pelo aminoácido Serina (Ser) e torna a enzima mais instável. A variante G6PD Gaohe (95A>G) resulta de uma substituição do aminoácido Histidina (His) pelo aminoácido Arginina (Arg) e os recém-nascidos que a possuem apresentam hiperbilirrubinemia grave e a probabilidade de precisarem de fototerapia durante a primeira semana de vida é 5 vezes superior à de um recém-nascido que não possua esta variante (tabela 6.2) [40].

Tabela 6.2 - Variantes no gene G6PD que estão relacionadas com o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia neonatal. Adaptado de [40].

Variante G6PD	Substituição nucleotídica	Substituição dos aminoácidos	Classe da mutação
Volendam	514C>T	Pro172Ser	I
Canton, Taiwan-Hakka, Gifu-like, Agrigento-like	1376G>T	Arg459Leu	II
Kaiping, Anant, Dhon, Sapporo-like, Wosera	1388G>A	Arg463His	II
Gaohe	95A>G	His32Arg	II
Mahidol	487G>A	Gly163Ser	III
Mediterranean, Dallas, Panama, Sassari	563C>T	Ser188Phe	II
A ^{-202A/376G}	202G>A	Val68Met	III
	376G>A	Asn126Asp	
Belem	409C>T	Leu137Phe	II
Hamburg	827C>T	Pro276Leu	I

Concluindo, a deficiência na enzima G6PD torna os glóbulos vermelhos mais suscetíveis ao *stress* oxidativo, ocorrendo hemólise e promovendo, conseqüentemente, uma síntese mais rápida de bilirrubina sérica do que a conjugada, responsável pela icterícia neonatal. Esta deficiência enzimática constitui a causa mais prevalente de hiperbilirruinemia neonatal [43].

6.1.2.3. Deficiência na enzima piruvato cinase

A anemia hemolítica congênita não esferocítica é causada, principalmente, pela deficiência na enzima piruvato cinase. Esta enzima tem como função converter o fosfoenolpiruvato em piruvato, produzindo 50% do ATP dos glóbulos vermelhos, cujo tempo de vida depende da quantidade de ATP que é produzido na glicólise. As ATPases estão ligadas à membrana dos glóbulos vermelhos e realizam trocas de sódio por potássio de forma a garantir a integridade destas células (figura 6.2) [44,45].

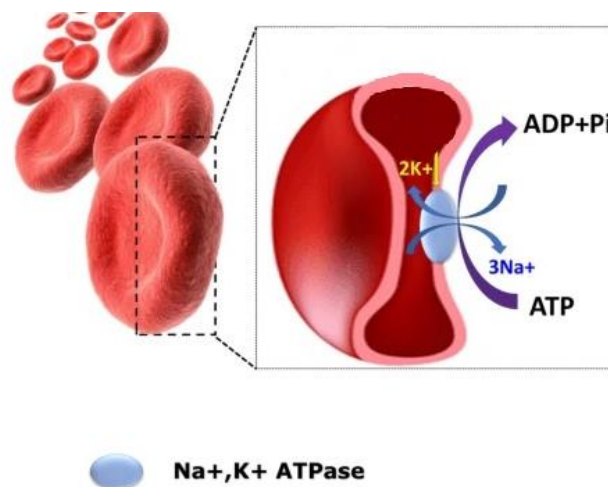


Figura 6.2 - Bomba Na⁺/K⁺ ATPase nos glóbulos vermelhos. São responsáveis por manter a integridade dos glóbulos vermelhos através da movimentação de 3 íons sódio para fora da célula e de 2 íons potássio para dentro da célula, havendo consumo de adenina trifosfato (ATP). Desta forma, é possível manter o gradiente eletroquímico da célula bem como o equilíbrio dos fluidos celulares. Adaptado de [47].

Desta forma, se existir uma deficiência na enzima piruvato cinase, haverá menor produção de ATP, conduzindo, conseqüentemente, a um tempo de vida mais curto dos glóbulos vermelhos e à sua hemólise, podendo, por isso, ser uma causa de hiperbilirrubinemia nos recém-nascidos. Os glóbulos vermelhos dos recém-nascidos consomem mais ATP que os dos adultos, sendo mais dependentes da glicólise e possuem maior risco de serem destruídos, enquanto os adultos não são afetados consideravelmente por este defeito [44,45].

A deficiência na enzima piruvato cinase é causada por mutações no gene PKLR, localizado no cromossoma 1q21 e é uma doença autossômica recessiva, isto é, para que o recém-nascido expresse a patologia necessita de ter herdado duas cópias mutantes do gene, uma cópia do pai e uma cópia da mãe [46].

Foram relatadas em todo o mundo mais de 300 mutações no gene PKLR e os indivíduos homocigotos apresentam menos de 25% da atividade normal da enzima, enquanto os indivíduos heterocigotos apresentam 40 a 60% da atividade normal da enzima [46].

A figura 6.3 representa esquematicamente o metabolismo da glicose e a função da enzima piruvato cinase.

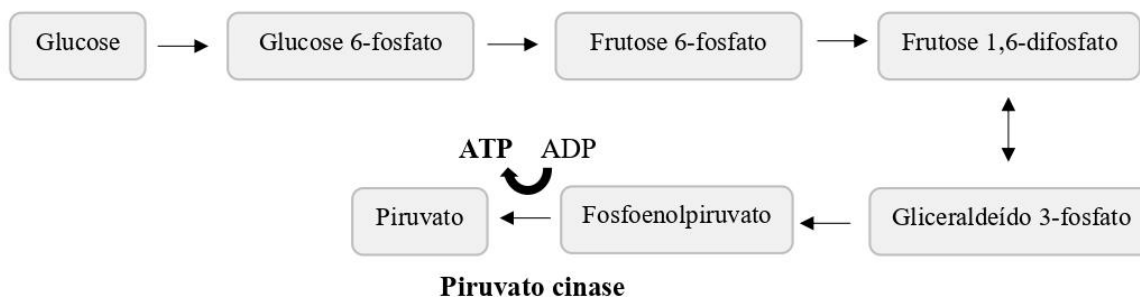


Figura 6.3 - Função da enzima piruvato cinase no metabolismo da glicose. A enzima piruvato cinase converte o fosfoenolpiruvato em piruvato, havendo produção de adenina trifosfato (ATP) que é fundamental para garantir a integridade e um maior tempo de vida dos glóbulos vermelhos. ADP - adenina difosfato; ATP – adenina trifosfato (de autoria própria).

6.1.2.4. Esferocitose hereditária

A esferocitose hereditária é a causa mais prevalente de anemia hemolítica provocada por uma membrana anormal dos glóbulos vermelhos, que resulta da deficiência de uma ou mais proteínas da membrana destas células, e apresenta um grande espectro de gravidade dos sintomas, dos padrões genéticos e dos defeitos das proteínas da membrana. Esta patologia pode causar anemia, icterícia, esplenomegalia e colelitíase, uma vez que os glóbulos vermelhos se tornam incapazes de manter a sua forma bicôncava, devido a mutações genéticas presentes nas proteínas da membrana, fundamentais na estabilidade morfológica destas células [48,49].

Os glóbulos vermelhos normais têm uma forma bicôncava e possuem elevada plasticidade, o que lhes confere proteção contra variações na osmolaridade e outras alterações ao nível do ambiente intravascular. Esta morfologia dos glóbulos vermelhos deve-se à bicamada lipídica e a proteínas da membrana que lhes proporcionam o formato bicôncavo, uma boa relação superfície/volume, plasticidade adequada e mantém a integridade estrutural destas células [49].

A deficiência de proteínas estruturais dos glóbulos vermelhos, especialmente a espectrina, leva a uma ligação inadequada do citoesqueleto da membrana interna dos glóbulos vermelhos à sua bicamada lipídica externa. Desta forma, o citoesqueleto dos glóbulos vermelhos perde a capacidade de sustentar a superfície celular, levando à perda de área de superfície pelos glóbulos vermelhos e desenvolvendo uma forma esférica anormal que diminui a relação superfície/volume. A membrana dos glóbulos vermelhos, ao tornar-se anormal, cria uma maior tensão e densidade nestas células e a sua estrutura torna-se frágil, sendo incapaz de proteger os glóbulos vermelhos contra os desequilíbrios intravasculares, como a diminuição da osmolaridade, diminuindo, assim, o seu tempo de vida. A permeabilidade destas células sofre também alterações, havendo um maior influxo de sódio para o interior dos glóbulos vermelhos, surgindo, conseqüentemente, uma maior necessidade de ATP, uma vez que a atividade da bomba Na^+/K^+ ATPase irá aumentar para compensar o aumento do sódio intracelular [49,50].

A figura 6.4 representa o esfregaço sanguíneo de um recém-nascido, onde é possível observar a diferença entre os glóbulos vermelhos normais e os esferócitos, isto é, os glóbulos vermelhos com deficiência de proteínas estruturais.

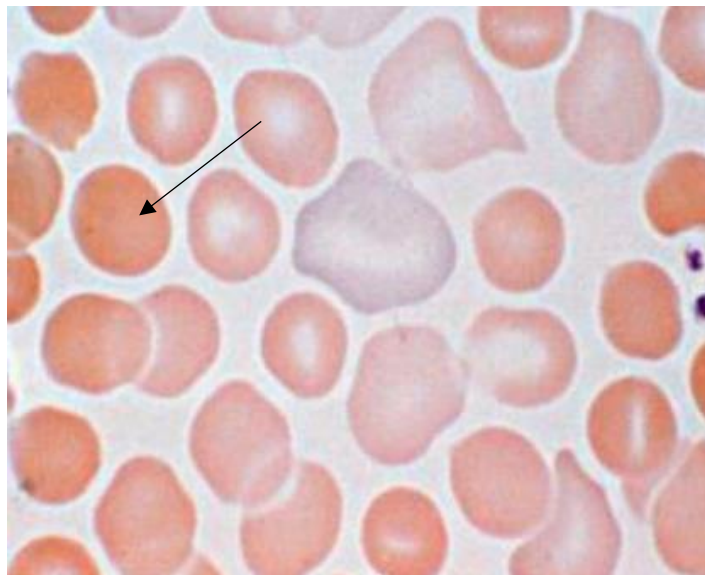


Figura 6.4 - Esfregaço sanguíneo corado de um recém-nascido com esferocitose hereditária. O esferócito está indicado com uma seta e possui uma concavidade reduzida, não apresentando o halo central mais claro, como nos glóbulos vermelhos normais. Adaptado de [50].

A anquirina-1, banda 3, β -espectrina, α -espectrina e a proteína 4.2 são proteínas que constituem a membrana dos glóbulos vermelhos e existem numerosas mutações nos genes que codificam estas proteínas que podem promover o desenvolvimento de esferocitose hereditária [50]. A tabela 6.3 apresenta as proteínas e os respectivos genes que estão envolvidos no desenvolvimento desta patologia, tal como a severidade da doença e a sua prevalência.

Tabela 6.3 - Proteínas das membranas dos glóbulos vermelhos envolvidas na esferocitose hereditária. Adaptado de [50].

Proteína	Gene	Localização cromossômica	% de casos com esferocitose hereditária	Severidade da patologia	Herança
Anquirina-1	ANK1	8p11.2	40-50	Leve a Moderada	Autossômica dominante
Banda 3	SLC4A1	17q21	20-35	Leve a Moderada	Autossômica dominante
β -espectrina	SPTB	14q23-24.1	15-30	Leve a Moderada	Autossômica dominante
α -espectrina	SPTA1	1q22-23	<5	Severa	Autossômica recessiva
Proteína 4.2	EPB42	15q15-21	<5	Leve a Moderada	Autossômica recessiva

Os recém-nascidos com esferocitose hereditária podem desenvolver hiperbilirrubinemia, mas se o diagnóstico for estabelecido precocemente assim como o tratamento adequado, a disfunção neurológica causada pela bilirrubina torna-se menos provável. A icterícia é a manifestação clínica mais comum da esferocitose hereditária em recém-nascidos e, aproximadamente, 65% dos recém-nascidos com esta patologia têm um dos pais com esferocitose hereditária, pelo que é importante comunicar esta informação ao médico [50].

6.1.2.5. Eliptocitose hereditária

A eliptocitose hereditária é um distúrbio raro nas membranas dos glóbulos vermelhos, que segue um padrão de herança autossômica dominante. Caracteriza-se pela presença de glóbulos vermelhos ovais, alongados ou com formato elíptico no esfregaço de sangue periférico. Este formato distinto dos glóbulos vermelhos resulta de mutações

nas proteínas das membranas destas células como na banda 3, β -espectrina, α -espectrina, proteína 4.2 e, raramente, na glicoforina C [51,52].

O baço tem como função capturar e eliminar os glóbulos vermelhos anormais, resultando na destruição prematura destas células e, conseqüentemente, no aumento da bilirrubina sérica total (BST). Desta forma, o baço desempenha um papel fundamental na manifestação desta patologia e no desenvolvimento de hiperbilirrubinemia [4,52].

Os indivíduos que possuem eliptocitose hereditária podem ser assintomáticos, logo não apresentam sintomas clínicos relevantes, pelo que apenas serão identificados se forem realizados testes genéticos [51]. O esfregaço de sangue periférico de indivíduos com esta patologia apresenta eliptócitos entre 15 e 100% dos glóbulos vermelhos e esferócitos, estomatócitos, poiquilócitos, eliptócitos e macro-eliptócitos, de acordo com o subtipo de eliptocitose hereditária [52].

A eliptocitose hereditária possui vários subtipos que incluem a eliptocitose hereditária comum, a piropoiquilocitose hereditária, a ovulocitose do sudeste asiático e a eliptocitose esferocítica. A distinção entre estes subtipos da patologia baseia-se na morfologia variada dos glóbulos vermelhos e no grau de hemólise [52].

A **eliptocitose hereditária comum** é a forma mais prevalente de eliptocitose hereditária e os recém-nascidos que apresentam esta condição podem desenvolver hemólise transitória, que, geralmente, se resolve no primeiro ano de vida, existindo também a possibilidade de, posteriormente, se desenvolver anemia hemolítica grave e icterícia. A presença de glóbulos vermelhos com formato de elipse permite distinguir este subtipo de eliptocitose hereditária, estando, normalmente presentes no esfregaço de sangue periférico, entre 15 e 100% de eliptócitos, como representado na figura 6.5, juntamente com alguns esferócitos, estomatócitos e poiquilócitos (glóbulos vermelhos fragmentados) [52].

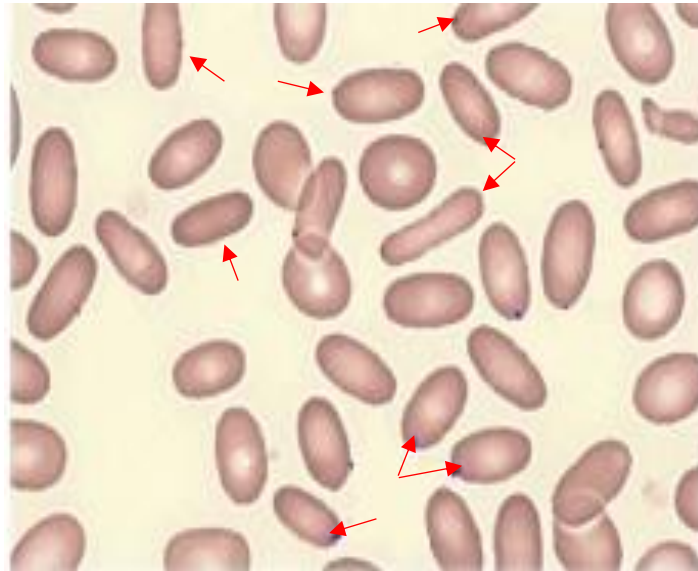


Figura 6.5 - Esfregaço sanguíneo de um indivíduo com eliptocitose hereditária comum. As setas vermelhas representam alguns eliptócitos presentes no esfregaço, sendo o formato de glóbulos vermelhos mais comum neste subtipo da patologia. Adaptado de [53].

Por outro lado, a **piropoiquilocitose hereditária** é a forma mais grave da patologia e resulta de mutações no gene SPTA1 que originam a fragmentação dos glóbulos vermelhos e uma extensa poiquilocitose, isto é, na alteração do formato destas células. A figura 6.6 representa um esfregaço de sangue periférico de um indivíduo que possui piropoiquilocitose hereditária, no qual se pode observar a presença de poiquilócitos e esferócitos, sendo os eliptócitos raros neste subtipo de eliptocitose hereditária. Este subtipo da patologia é mais predominante em neonatos afro-americanos e estes apresentam habitualmente icterícia e anemia hemolítica persistente ao longo da vida [51,52].

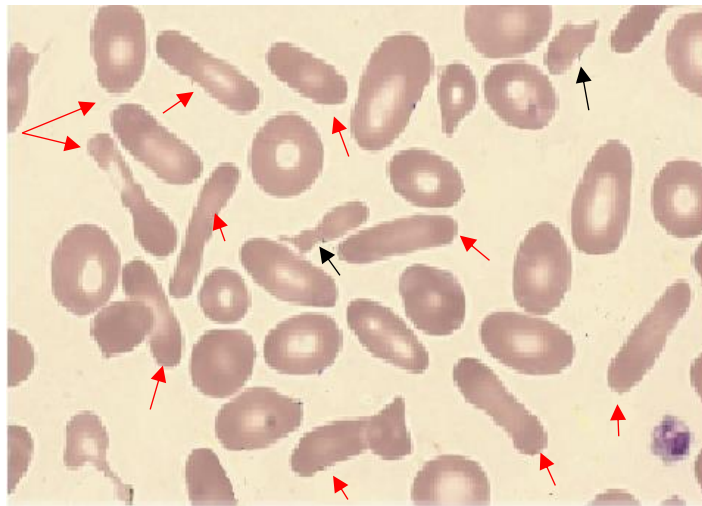


Figura 6.6 - Esfregaço sanguíneo de um indivíduo com piropoiquilocitose. As setas vermelhas mostram a presença de esferócitos e as setas pretas mostram glóbulos vermelhos fragmentados, os poiquilócitos. Adaptado de [53].

A **ovulocitose do sudeste asiático** está presente principalmente em regiões endêmicas de malária, caracteriza-se pela hemólise ligeira e proporciona resistência contra a infecção pelo *Plasmodium falciparum*. Esta forma de eliptocitose hereditária é causada por uma deleção no gene SLC441 que codifica a proteína banda 3 da membrana dos glóbulos vermelhos e resulta na produção de estomatócitos, eliptócitos e macro-eliptócitos (figura 6.7) [52].

A **eliptocitose esferocítica** é prevalente em indivíduos de ascendência italiana e caracteriza-se pela presença de hemólise leve a moderada [52].



Figura 6.7 - Esfregaço sanguíneo de um indivíduo com ovulocitose do sudeste asiático. As setas vermelhas indicam a presença de estomatócitos, sendo frequentes neste subtipo da patologia. Adaptado de [53].

6.1.2.6. Hematomas e hemorragias

Os cefalohematomas (lesão traumática que resulta de hemorragia devido ao parto instrumentado), as hemorragias subgaleais (acumulação de sangue entre os ossos do crânio e o perióstio), as hemorragias intracranianas (sangramento no interior do crânio) ou qualquer outra hemorragia oculta são etiologias que podem levar ao aumento do valor de BST e, conseqüentemente, a hiperbilirrubinemia devido à degradação dos glóbulos vermelhos extracelulares [4,10].

Os hematomas resultam da acumulação de glóbulos vermelhos e podem surgir nos recém-nascidos devido a traumas durante o parto instrumental. Os glóbulos vermelhos presentes no hematoma vão sofrer hemólise, havendo conversão do heme em bilirrubina, e, conseqüentemente, poderá surgir icterícia nos neonatos devido à desintegração excessiva destas células [54].

Nas hemorragias, o sangue pode acumular-se no tecido conjuntivo laxo e formar hematomas, provocando, assim, hiperbilirrubinemia [55].

6.1.2.7. Policitemia

A policitemia em recém-nascidos caracteriza-se por níveis elevados de hemoglobina (≥ 22 g/L) e de taxa de hematócrito ($\geq 65\%$). O feto está adaptado ao ambiente de hipoxia do útero, aumentando a produção de glóbulos vermelhos (eritropoiese), e, por isso, os bebês com esta patologia possuem uma quantidade elevada de glóbulos vermelhos em circulação, uma diminuição do volume plasmático ou ambas. Desta forma, há um aumento da viscosidade sanguínea, podendo interromper o fluxo sanguíneo em vasos de calibre menor, podendo comprometer, a longo prazo, o funcionamento de vários órgãos. Tendo em conta que a bilirrubina tem como origem hemoglobina, o aumento dos níveis de hemoglobina e da taxa de hematócrito vai aumentar conseqüentemente a produção de bilirrubina, aumentando o risco de desenvolvimento de hiperbilirrubinemia neonatal [4,56,57].

Esta patologia pode ocorrer em recém-nascidos pós-termo ou de tamanho reduzido para a idade gestacional, em bebês que são filhos de mães hipertensas ou diabéticas, em bebês recetores de transfusão feto-fetal e bebês com anomalias genéticas [56].

A policitemia pode ser designada por policitemia ativa, quando causada pelo aumento da eritropoiese do feto, ou por policitemia passiva, se ocorrer devido a uma transfusão de glóbulos vermelhos. A policitemia ativa pode ser causada por insuficiência placentária, patologias endócrinas e anomalias genéticas e a policitemia passiva pode resultar de situações como a transfusão feto-fetal e o “clampeamento” tardio do cordão umbilical [56].

Os filhos de mães diabéticas insulino dependentes produzem mais bilirrubina e têm valores de BST mais elevados do que os bebês que são filhos de mães saudáveis. Estes bebês apresentam níveis elevados de eritropoietina e uma taxa elevada de eritropoiese logo a policitemia é responsável pelo aumento da produção de bilirrubina [4].

O “clampeamento” tardio do cordão umbilical pode conduzir a um aumento de 30% do volume sanguíneo, se for adiado por mais de 3 minutos, reduzindo a incidência de anemia nos recém-nascidos e resultando num melhor desenvolvimento neurológico dos bebês a termo e prematuros, uma vez que melhora os níveis de ferro, embora aumente o risco de desenvolvimento de hiperbilirrubinemia, policitemia, icterícia e necessidade de fototerapia [56,58].

6.1.2.8. Síndrome de Gilbert

A síndrome de Gilbert é um distúrbio autossômico recessivo do metabolismo da bilirrubina que resulta na diminuição da sua depuração, afetando cerca de 4 a 16% da população mundial [23,59].

A enzima UGT1A1 é responsável pela glucoronidação da bilirrubina, tornando-a mais solúvel e sendo mais facilmente excretada. Existem várias mutações no gene que codifica esta enzima. A síndrome de Gilbert caracteriza-se por uma diminuição da atividade desta enzima em cerca de 30% da atividade normal. Recém-nascidos que possuam esta patologia podem vir a desenvolver hiperbilirrubinemia, uma vez que a bilirrubina não está a ser metabolizada e está a acumular-se, podendo ser observados níveis de bilirrubina sérica entre 17 e 103 $\mu\text{mol/L}$ [59,60].

Em caucasianos, a síndrome de Gilbert é causada por um defeito na caixa TATAA na região promotora do gene que codifica a enzima UGT1A1, originando uma mutação

denominada UGT1A1*28. Ocorre a inserção de duas bases extra (TA), resultando numa sequência de A(TA)₇TAA em vez de A(TA)₆TAA. A repetição adicional das duas bases leva a uma diminuição da expressão da enzima, uma vez que diminui a afinidade da proteína de ligação TATAA à caixa TATAA [23,60].

Em asiáticos, é mais comum a síndrome de Gilbert ser causada por uma mutação *missense* em que, no nucleótido 211, a guanina é substituída por adenina (G>A), provocando a mudança do aminoácido glicina para o aminoácido arginina no codão 71 (Gly71Arg), o que resulta numa diminuição da atividade da enzima UGT1A1 [60,61].

A figura 6.8 representa os valores de bilirrubina sérica em função do genótipo UGT1A1*28. É possível observar que os indivíduos referência possuem valores de bilirrubina sérica mais baixos quando comparados com indivíduos homozigotos variantes. Os indivíduos homozigotos variantes da mutação UGT1A1*28 têm maior risco de desenvolverem hiperbilirrubinemia, dado que possuem 2 alelos variantes, havendo uma atividade diminuída da enzima UGT1A1, comparativamente aos indivíduos heterozigotos variantes que possuem apenas 1 alelo variante, conferindo uma atividade intermédia da enzima [62].

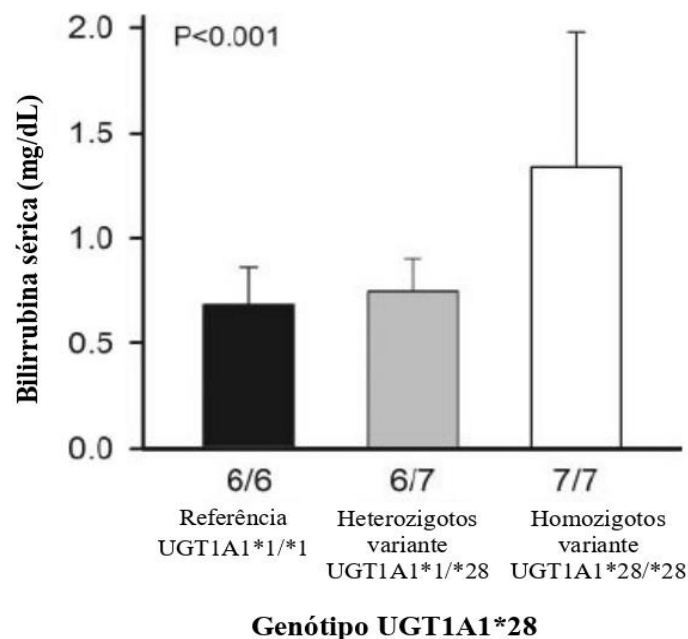


Figura 6.8 Níveis de bilirrubina sérica de acordo com o genótipo UGT1A1*28. Os indivíduos referência são os que possuem os níveis mais baixos de bilirrubina sérica logo são os que têm menor risco de desenvolver icterícia, enquanto os indivíduos homozigotos variante têm valores mais elevados de bilirrubina sérica, resultando num maior risco de desenvolvimento de hiperbilirrubinemia. Adaptado de [62].

6.1.2.9. Síndrome de Crigler-Najjar tipo I

A síndrome de Crigler-Najjar tipo I é uma doença hereditária autossômica recessiva congênita que pode levar ao desenvolvimento de hiperbilirrubinemia e resultar em danos cerebrais irreversíveis, uma vez que é causada por mutações no gene UGT1A1, que resultam na ausência de atividade da enzima UGT1A1. Esta é uma enzima fundamental para a metabolização da bilirrubina, porque é responsável pela sua glucoronidação [63,64].

As mutações no gene UGT1A1 presentes na síndrome de Crigler-Najjar tipo I consistem em deleções, inserções, mutações *missense*, formação de um codão stop ou corte prematuro nas sequências chave de aminoácidos em qualquer um dos 5 exões deste gene [23,64].

Caracteriza-se por ser uma patologia rara, afetando 1 em cada 1 milhão de recém-nascidos e os recém-nascidos afetados por este distúrbio apresentam hiperbilirrubinemia grave nos primeiros dias, resultando, geralmente, em *kernicterus* [4,63].

Alguns dos indivíduos com esta patologia atingiram a idade adulta sem necessitarem de um transplante de fígado, porém a síndrome de Crigler-Najjar do tipo I é frequentemente fatal se não houver uma intervenção clínica imediata [65].

6.1.2.10. Síndrome de Crigler-Najjar tipo II

A síndrome de Crigler-Najjar tipo II caracteriza-se por uma mutação pontual no gene UGT1A1, resultando num déficit de atividade da enzima UGT1A1 de cerca de 10% da atividade normal [64,66].

Ao contrário da síndrome de Crigler-Najjar tipo I, esta condição raramente resulta no desenvolvimento de *kernicterus* e é utilizado o tratamento com fenobarbital, que estimula a transcrição do gene UGT1A1, de modo a induzir a atividade residual da enzima UGT1A1, provocando uma redução de cerca de 25% da concentração da bilirrubina [66,67].

O mau funcionamento da enzima UGT1A1 diminui a conjugação da bilirrubina com o ácido glucorónico, resultando na acumulação de bilirrubina não conjugada no organismo e no desenvolvimento de icterícia [64].

Em relação à síndrome de Crigler-Najjar tipo I, esta patologia caracteriza-se por sintomas mais leves e menos graves, embora os doentes devam monitorizar os níveis de bilirrubina, como forma de prevenir possíveis complicações [64].

6.2. Etiologias da hiperbilirrubinémia conjugada

A hiperbilirrubinémia conjugada é também designada por colestase neonatal e caracteriza-se pelo aumento da bilirrubina conjugada relacionado com o comprometimento da função hepatobiliar [4]. Nesta patologia, existe uma alteração do fluxo biliar que leva à retenção e à passagem dos componentes da bÍlis para o sangue, tais como a bilirrubina conjugada e o colesterol, surgindo icterícia [68].

Este quadro é definido pelo nível sérico de bilirrubina conjugada superior a 1 mg/dL e superior a 20% da bilirrubina total. Recentemente, o valor limite de bilirrubina conjugada diminuiu para 1 mg/dL, anteriormente 2 mg/dL, de modo a refletir com maior precisão a história clínica [69].

Nos primeiros 5 dias de vida do recém-nascido, deve suspeitar-se desta patologia se os níveis séricos de bilirrubina conjugada forem superiores a valores compreendidos entre os 0,3 e os 0,5 mg/dL e se este valor representar mais de 10% da bilirrubina total, requerendo, por isso, avaliação adicional [69].

A colestase neonatal deve ser considerada no diagnóstico diferencial quando a icterícia persiste por mais de 2 semanas no recém-nascido e nunca é fisiológica, mas sim patológica. Esta patologia afeta cerca de 1 em cada 2500 nados-vivos e pode ser causada por infeções, obstrução do sistema biliar, distúrbios genéticos e metabólicos, distúrbios endócrinos, deficiência de alfa-1-antitripsina, quisto de colédoco e colangiopatias idiopáticas infantis, tais como atresia biliar e hepatite neonatal [10,69,70,71].

A colestase pode ser classificada como intra-hepática ou extra-hepática, sendo que a colestase extra-hepática ocorre devido à obstrução do ducto biliar que causa o bloqueio do fluxo de bÍlis do fígado para o intestino, acumulando bilirrubina conjugada nos

hepatócitos, enquanto a colestase intra-hepática resulta de defeitos funcionais hepatocelulares ou de lesões obstrutivas do distal das vias biliares intra-hepáticas de canalículos biliares, tornando os hepatócitos disfuncionais na metabolização da bÍlis [70,71].

6.2.1. Atresia biliar

A atresia biliar é a principal causa de colestase neonatal e resulta na obstrução completa do ducto biliar extra-hepático, sendo a indicação mais comum para o transplante de fígado em crianças. Define-se como uma colangiopatia obstrutiva progressiva que se desenvolve nos primeiros meses de vida e a sua etiologia é desconhecida [70,72].

A prevalência da atresia biliar varia com a localização geográfica, sendo mais comum em asiáticos e afro-americanos e a sua incidência é superior em bebés prematuros [70,72].

Os bebés com o diagnóstico de atresia biliar apresentam nas primeiras semanas de vida, icterícia e fezes claras, devido à obstrução da passagem da bÍlis do fígado para os intestinos. Se esta patologia for detetada precocemente e se for realizada uma drenagem cirúrgica da bÍlis, denominada portoenterostomia hepática de Kasai, há maior probabilidade de sobrevida do fígado nativo do bebé, podendo prevenir ou retardar a necessidade de transplante de fígado [73].

Apesar da sua etiologia não estar totalmente definida, existem várias hipóteses relativas às causas da atresia biliar que incluem malformações congénitas ou de desenvolvimento, exposição a estÍmulos exógenos como vírus ou toxinas e imaturidade imunológica. Os fatores de risco para o desenvolvimento desta patologia incluem predisposição genética e diabetes materna [74].

6.2.2. Deficiência de alfa-1-antitripsina

A deficiência de alfa-1-antitripsina (AAT) é a causa genética mais comum de colestase neonatal e é uma doença autossômica recessiva que afeta 1 em cada 2000 recém-nascidos. Os recém-nascidos que possuem esta condição têm a AAT disfuncional que não é segregada normalmente pelo hepatócito, resultando na diminuição da ação desta proteína no sangue e nos pulmões e na sua retenção nos hepatócitos [4,70].

A alfa-1-antitripsina é uma glicoproteína produzida e segregada principalmente nos hepatócitos que inibe a serina protease e é codificada pelo gene SERPINA1, localizado no cromossoma 14. A principal função desta proteína é a proteção dos pulmões contra danos causados por enzimas proteolíticas como a elastase neutrofilica, catepsina G e proteinase 3 que são libertadas por neutrófilos ativados durante os processos inflamatórios ou infecciosos. A AAT previne a degradação da elastina e do colagénio, no tecido conjuntivo do pulmão, através da neutralização do excesso de proteases [75].

Existem mais de 500 mutações no gene SERPINA1, sendo o alelo Z (Glu342Lys) e o alelo S (Glu264Val), as variantes mais frequentes. A presença do alelo Z resulta na produção de uma proteína alfa-1-antitripsina disfuncional e na sua polimerização, causando a sua acumulação no retículo endoplasmático dos hepatócitos. Esta variante pode resultar em doença hepática crónica, como fibrose ou cirrose, uma vez que a acumulação de alfa-1-antitripsina pode chegar a 70% do que é produzido [75].

O alelo M representa o alelo de referência e a mutação S forma polímeros, mas a uma taxa inferior à mutação Z, não havendo uma retenção tão elevada da proteína alfa-1-antitripsina nos hepatócitos nem o desenvolvimento de doença hepática. A proteína S disfuncional é eliminada através do sistema de degradação de proteínas associado ao retículo endoplasmático dos hepatócitos, embora uma percentagem seja traduzida de forma adequada e libertada na circulação, originando níveis plasmáticos intermédios de alfa-1-antitripsina [75].

A tabela 6.4 apresenta a relação entre o fenótipo, os níveis plasmáticos de alfa-1-antitripsina e o risco de desenvolvimento de doença hepática ou pulmonar.

Tabela 6.4. Relação entre fenótipos, níveis plasmáticos de alfa-1-antitripsina e risco de desenvolvimento de doença pulmonar e hepática. Adaptado de [75].

Fenótipo	Níveis plasmáticos de alfa-1-antitripsina (mg/dL)	Risco de enfisema pulmonar	Risco de doença hepática
MM	103-200	Sem aumento	Sem aumento
MS	100-180	Sem aumento	Sem aumento
SS	70-105	Sem aumento	Sem aumento
MZ	66-120	Aumento ligeiro	Aumento ligeiro
SZ	45-80	Aumento ligeiro	Aumento ligeiro
ZZ	10-40	Alto risco	Alto risco
Nulo	0	Alto risco	Sem aumento

Como é possível observar na tabela, os indivíduos homocigotos para o alelo Z possuem baixos níveis plasmáticos de alfa-1-antitripsina, porque há retenção da mesma nos hepatócitos, não sendo libertada para a circulação. Para além disso, estes indivíduos apresentam elevado risco de desenvolvimento de enfisema pulmonar e de doença hepática, já que a atividade da alfa-1-antitripsina está diminuída, acumulando-se no fígado.

6.2.3. Síndrome de Alagille

A síndrome de Alagille é caracterizada pela associação de colestase com escassez de ductos biliares intra-hepáticos, alterações cardíacas, vertebrais, oculares e fácies característica. É uma doença autossómica dominante que afeta 1 em cada 30000 nados-vivos e é causada por uma mutação no gene JAG1, em cerca de 95% dos casos e os restantes são causados por uma mutação no gene NOTCH2. O gene JAG1 codifica um ligante da via de sinalização Notch e o gene NOTCH2 codifica um recetor de sinalização Notch [68,76].

A via de sinalização Notch é crucial para o desenvolvimento, porque intervém em vários processos biológicos como a formação de órgãos e a reparação tecidual. Como é possível observar na figura 6.9, a JAG1 e NOTCH2 são proteínas transmembranares e a sua interação resulta na clivagem e translocação nuclear de uma região intracelular de NOTCH2 que interage com fatores de transcrição, influenciando a expressão genética [76,77].

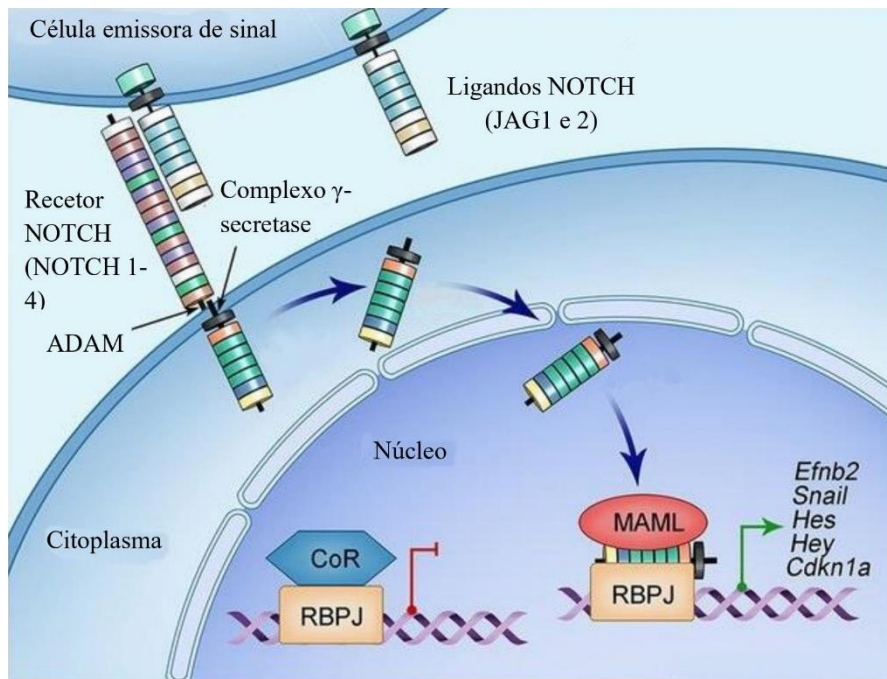


Figura 6.9 - Via de Sinalização Notch. Adaptado de [78].

A expressão da JAG1 em tipos celulares específicos e em momentos específicos durante o desenvolvimento é fundamental para ativar a via de sinalização Notch para a formação normal do trato biliar. Desta forma, a síndrome de Alagille causa hiperbilirrubinemia conjugada, uma vez que há o estreitamento e a má formação dos ductos biliares no fígado, impedindo a passagem da bÍlis, responsável por excretar a bilirrubina conjugada e resultando na sua acumulação [76,79].

6.2.4. Galactosemia

A galactosemia é um distúrbio autossômico recessivo do metabolismo dos hidratos de carbono e resulta da incapacidade de metabolizar a galactose, sendo caracterizado pelo aumento dos valores de galactose no sangue e causada por intercessões nas etapas do metabolismo da galactose [80,81].

A galactose é uma aldohexose com origem endógena ou proveniente da dieta, principalmente do leite e produtos lácteos, na forma de lactose, um dissacarídeo formado por galactose e glicose [81].

As enzimas responsáveis por metabolizar a galactose são a galactose-1-fosfato uridiltransferase (GALT), a galactocinase (GALK), a UDP-galactose 4-epimerase (GALE) e a galactose mutarotase (GALM). De acordo com o representado na figura 6.10, a galactosemia pode ser classificada em galactosemia tipo I, que resulta da deficiência de GALT, em galactosemia tipo II, resultante da deficiência de GALK, em galactosemia tipo III, resultante da deficiência de GALE e em galactosemia tipo IV, caracterizada pela deficiência de GALM [80].

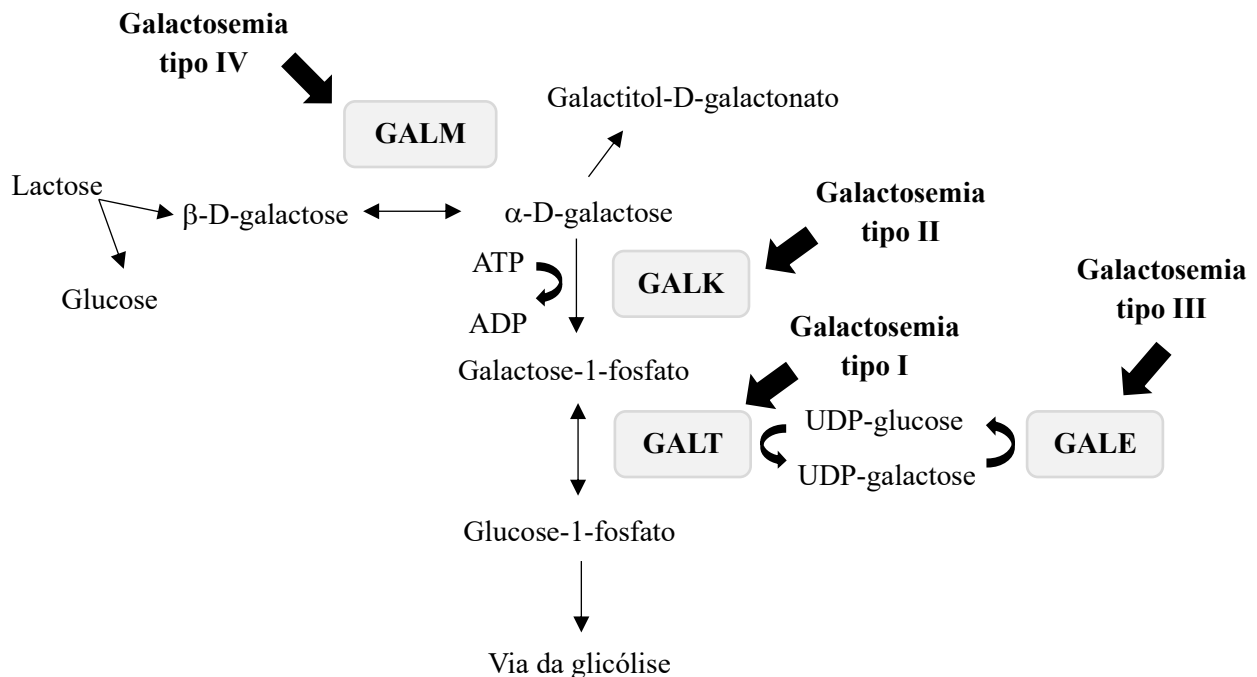


Figura 6.10 - Metabolismo da galactose. A GALM é a primeira enzima da via metabólica da galactose e é responsável por converter a β -D-galactose em α -D-galactose. Este último composto é transformado em galactose-1-fosfato pela enzima GALK. Posteriormente, a galactose-1-fosfato é convertida em glucose-1-fosfato através da enzima GALT, havendo formação de UDP-galactose a partir de UDP-glucose. Por último, a GALE converte a UDP-galactose em UDP glucose. (de autoria própria).

A galactosemia tipo I é uma das etiologias da hiperbilirrubinemia conjugada no recém-nascido, uma vez que a deficiência na enzima GALT resulta na acumulação de galactose-1-fosfato e na diminuição da produção de UDP-galactose. No fígado, a UDP-glucose pode dar origem a UDP-galactose, glicogénio e UDP-glucuronato, sendo este último responsável por produzir resíduos de glucuronato, fundamental para haver metabolização da bilirrubina [70,80,82]. Desta forma, o comprometimento da atividade da enzima GALT leva a uma deficiência na enzima UDP-glucose, resultando, conseqüentemente, na perda de glucuronato, necessário para a eliminação de bilirrubina e podendo causar o desenvolvimento de icterícia [81,83].

6.2.5. Colestase intra-hepática familiar progressiva

A colestase intra-hepática familiar progressiva (CIFP) é um conjunto de 3 doenças hereditárias autossômicas recessivas em que existem mutações nos genes envolvidos nos sistemas de transporte da membrana canalicular dos hepatócitos, resultando na alteração da formação da bÍlis [68,70].

A CIFP tipo 1, também denominada doença de Byler, está associada a mutações no gene ATP8B1 que codifica a proteína colestase intra-hepática familiar 1 (CIF1), localizada na membrana canalicular dos hepatócitos e cuja função é proteger a membrana da concentração elevada de sais biliares, no lúmen canalicular. Os defeitos na proteína CIF1 diminuem a secreção de sais biliares com conseqüente sobrecarga de ácido biliar nos hepatócitos, podendo originar hiperbilirrubinemia [84].

A CIFP tipo 2 resulta de uma mutação no gene ABCB11 que codifica a proteína transportadora de sais biliares (BSEP) e esta constitui o principal exportador de ácidos biliares dos hepatócitos para os canálculos, contra o gradiente de concentração. Os defeitos na função da proteína transportadora de sais biliares (BSEP) podem causar redução da secreção de sais biliares, diminuição do fluxo biliar e, conseqüentemente, acumulação de sais biliares nos hepatócitos e danos hepatocelulares [84].

A CIFP tipo 3 está associada à elevação da gama glutamil transpeptidase (GGT) em comparação com a CIFP 1 e 2, que se encontram normais, e é causada por defeitos no gene ABCB4 que codifica a proteína de classe III de multirresistência a fármacos

(MDR3). Esta está expressa na membrana canalicular dos hepatócitos e mutações nesta proteína resultam em lesão do epitélio biliar e dos canálculos biliares, originando colestase [84].

7. Diagnóstico

A icterícia pode ser detetada pela coloração amarelada da pele e dos olhos dos recém-nascidos, contudo, esta pode não ser fácil de detetar, uma vez que os bebés podem ter a pele escura ou podem já ter sido tratados com fototerapia. Para além da coloração da pele e dos olhos, deve ser também avaliada a presença de hepatoesplenomegalia, perda de peso, hematomas e sinais de desidratação [4,29]. O exame físico deve ser realizado à luz natural e se houver dúvidas relativamente à coloração da pele, deve pressionar-se ligeiramente a ponta do nariz ou a testa do bebé e, se a pele permanecer branca significa que não está presente icterícia [1,85].

A icterícia em recém-nascidos não é evidente na avaliação física, quando o valor da BST é inferior a 68 $\mu\text{mol/L}$ e, quando este valor é superior a 128 $\mu\text{mol/L}$, apenas 50% dos recém-nascidos apresentam icterícia. Desta forma, o exame físico para detetar a presença de icterícia não é adequado para se estabelecer o diagnóstico de hiperbilirrubinémia. Por este facto, a icterícia deverá ser sempre confirmada com a análise da BST ou da bilirrubina transcutânea, através de uma amostra de sangue capilar, podendo ser útil para direccionar para a realização de exames específicos [4,10,29].

A medição da bilirrubina transcutânea pode ser utilizada para triagem de recém-nascidos que necessitem de uma medição de BST, uma vez que a medição da bilirrubina transcutânea não avalia diretamente os níveis de bilirrubina, havendo uma boa correlação entre as medidas da bilirrubina transcutânea e as concentrações de BST. É necessário haver uma medição da concentração de BST, se o valor da bilirrubina transcutânea for igual ou superior a 3 mg/dL do limite do tratamento com fototerapia ou se o valor da bilirrubina transcutânea for igual ou superior a 15 mg/dl. Estas medições devem ser realizadas entre as 24 e 48 horas após o nascimento ou antes da alta, se esta ocorrer mais cedo [6].

Caso esteja disponível mais do que uma medição de bilirrubina transcutânea ou de BST, a taxa de aumento destas duas medições pode ser utilizada para detetar recém-nascidos com um risco mais elevado de desenvolver icterícia. Se a taxa de aumento for igual ou superior a 0,3 mg/dL por hora nas primeiras 24 horas de vida do bebé ou se for igual ou superior a 0,2mg/dL por hora depois de 24 horas de vida, é sugestivo de presença de hemólise, sendo fundamental a realização do teste de Coombs direto [6].

A avaliação da presença de icterícia no recém-nascido deve incluir a identificação de fatores de risco para a hiperbilirrubinémia (quadro 5.1 e 5.2) e o doseamento da BST, e a sua interpretação deve ter em conta a idade do bebé em horas. Se não existirem fatores de risco, a probabilidade de o bebé desenvolver hiperbilirrubinémia é baixa, no entanto, quanto mais fatores de risco estiverem presentes, maior é a probabilidade de desenvolvimento de hiperbilirrubinémia grave. O método que está documentado para avaliar o risco de hiperbilirrubinémia é a representação gráfica dos resultados da concentração de BST e da idade dos bebés, em horas, num normograma, como representado na figura 7.1. Um recém-nascido cujo valor de BST se encontre na zona de baixo risco, apresenta um risco diminuído de desenvolver hiperbilirrubinémia grave [3,7].

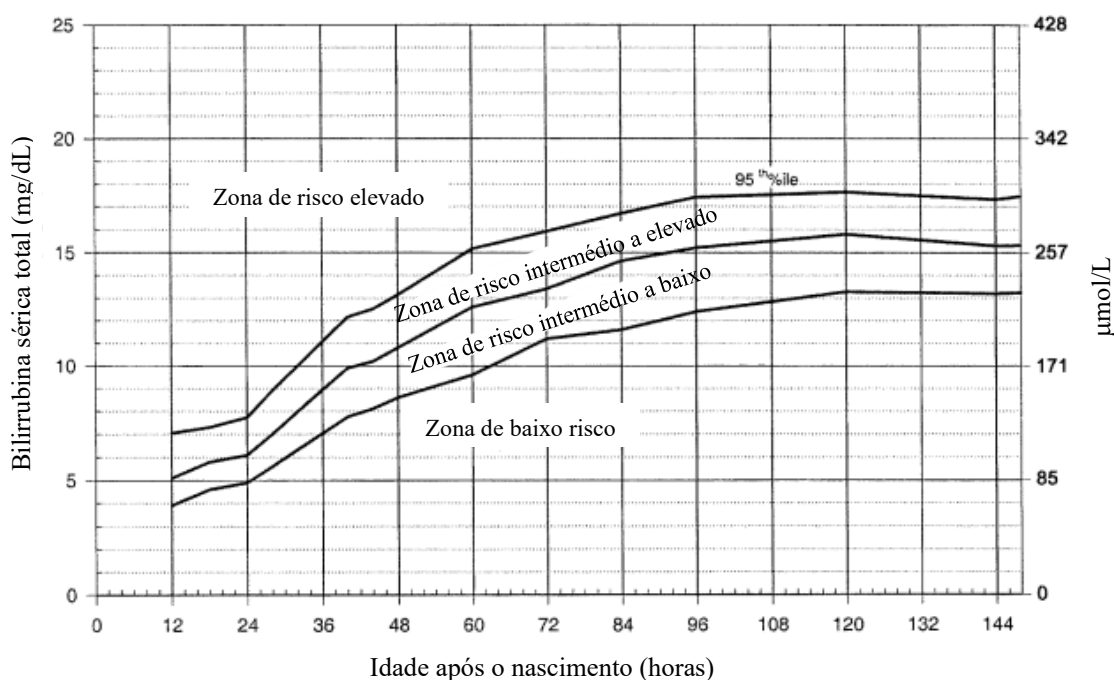


Figura 7.1 - Normograma de avaliação do risco de hiperbilirrubinémia baseado na concentração de bilirrubina sérica total (BST) e a idade do bebé em horas. A bilirrubina sérica total deve ser medida nas primeiras 24 a 48 horas ou antes da alta e a zona a que corresponde o valor de BST, de acordo com a idade em horas, representa o risco de o neonato desenvolver hiperbilirrubinémia. Adaptado de [7].

Todos os recém-nascidos devem ser avaliados quanto à presença de icterícia e se este estiver icterício e tiver menos de 24 horas de vida, deve ser feita a medição da BST e esta deve ser interpretada através do normograma (figura 7.1). Se a BST for superior ao percentil 95, irá encontrar-se na zona de risco elevado de desenvolvimento de hiperbilirrubinémia e deverá ser avaliada a sua causa e, posteriormente, tratada [3]. A figura 7.2 representa o algoritmo de avaliação da presença de icterícia nos recém-nascidos.

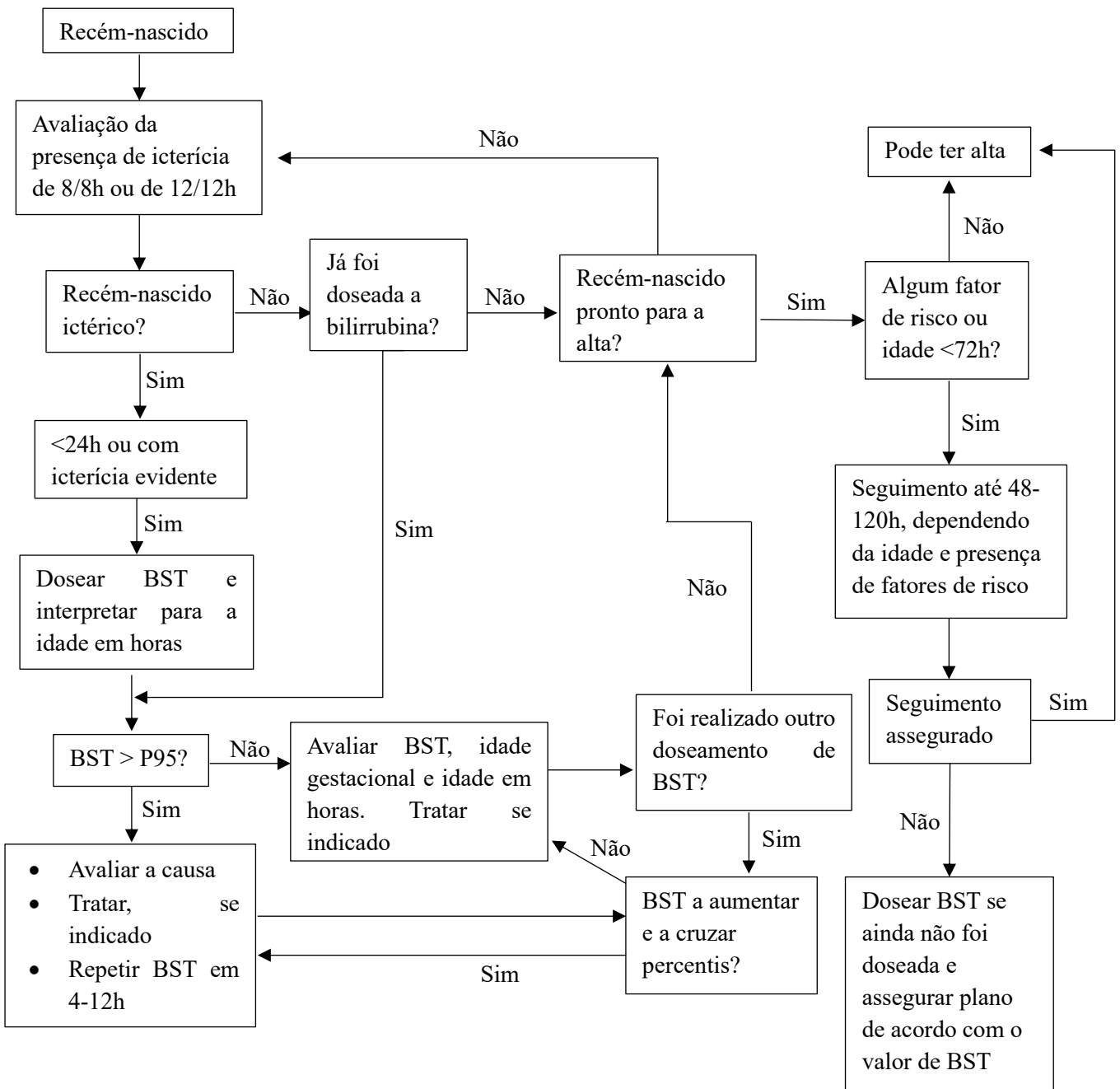


Figura 7.2 - Algoritmo de avaliação de recém-nascidos com icterícia. Adaptado de [7].

Quando há alta hospitalar precoce, o seguimento do recém-nascido deve ser assegurado e pode ser necessário prolongar o internamento se existir um risco elevado do bebé desenvolver hiperbilirrubinémia [3].

Se o recém-nascido se apresentar com icterícia após esta avaliação, deve proceder-se ao estudo da etiologia do nível aumentado de bilirrubina em circulação [3].

No diagnóstico e na identificação da etiologia da hiperbilirrubinémia nos recém-nascidos, é importante dosear a BST e determinar o fenótipo do grupo sanguíneo materno bem como o seu fator Rh, como é possível observar na figura 7.3. Quando os valores de BST são iguais ou superiores a 12 mg/dL (205 µmol/L) e têm idade inferior a 24 horas ou são filhos de mães com o grupo sanguíneo O ou fator Rh negativo são diagnosticados com icterícia patológica e se esse valor for inferior a 12 mg/dL são diagnosticados com icterícia fisiológica [3,10]. Porém, valores de BST de 8 a 10 mg/dL, nas primeiras 24 horas de vida do recém-nascido, encontram-se na zona de elevado risco, ou seja, estão acima do percentil 95, pelo que é necessário a monitorização e avaliação destes casos [10].

O processo para identificar a etiologia da hiperbilirrubinémia não conjugada nos recém-nascidos, inclui a realização de testes sanguíneos ao recém-nascido e à mãe, teste de Coombs direto, hemograma completo, contagem de reticulócitos, esfregaço sanguíneo e teste de atividade da enzima glucose 6-fosfato desidrogenase [4].

A albumina sérica representa a fração responsável pela toxicidade causada pela bilirrubina, sendo um marcador da bilirrubina livre. O seu doseamento é importante na determinação da razão bilirrubina/albumina que constituiu um parâmetro adicional na prevenção do risco de desenvolvimento de *kernicterus* [4].

Pode ainda ser realizada uma ressonância magnética ao cérebro do bebé, uma vez que este exame possui uma elevada sensibilidade para detetar a encefalopatia bilirrubínica [4].

O diagnóstico de hiperbilirrubinémia conjugada nos recém-nascidos é realizado com recurso ao doseamento de aminotransferases séricas que refletem a presença de lesão hepatocelular e ao doseamento da fosfatase alcalina e da gama glutamil transpeptidase (GGT) que indicam a eventual presença de obstrução nos canais biliares. O tempo de protrombina e a concentração de albumina sérica avaliam a síntese e a função hepática e

podem também ser realizados, como forma de diagnóstico, testes para erros inatos do metabolismo e a determinação do fenótipo de alfa-1 antitripsina [4].

A concentração de bilirrubina conjugada pode ser medida e utilizada como forma de diagnóstico de hiperbilirrubinemia conjugada, sendo que um nível sérico de bilirrubina conjugada superior a 1 mg/dL é considerado anormal e um aumento deste nível sugere a possibilidade de colestase patológica que requer avaliação adicional [6].

A ecografia hepática permite identificar a sedimentação na árvore biliar, cálculos biliares, bÍlis espessa e quistos de colédoco, mas a biópsia hepática é o exame preferencial no diagnóstico da colestase neonatal [4].

Os recém-nascidos amamentados que apresentem icterícia com 3 a 4 semanas de idade e os recém-nascidos alimentados com leite de fórmula que apresentem icterícia com 2 semanas de idade, devem medir as concentrações de BST e de bilirrubina conjugada para identificar uma possível colestase patológica [6].

A figura 7.3 representa o algoritmo de diagnóstico de hiperbilirrubinemia no recém-nascido.

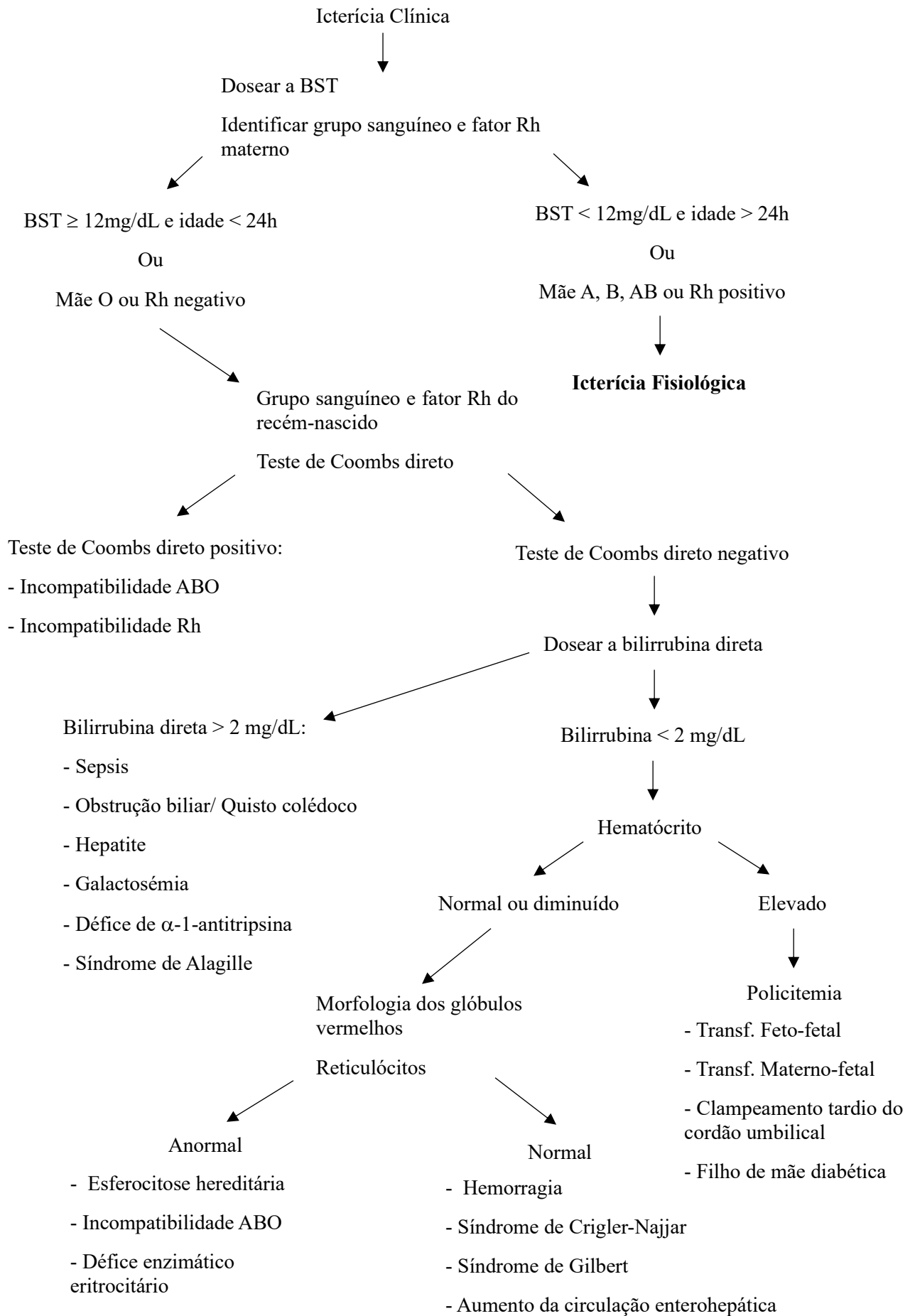


Figura 7.3 - Algoritmo de diagnóstico de icterícia no recém-nascido. Adaptado de [3].

8. Tratamento da hiperbilirrubinemia não conjugada

A hiperbilirrubinemia nos recém-nascidos pode ser tratada através de diferentes procedimentos: fototerapia que converte a bilirrubina em metabolitos excretáveis pela urina ou pela bÍlis sem ser necessária a sua conjugação no fÍgado; exsanguinotransfusão que remove diretamente a bilirrubina da circulação; ou de fármacos que interferem no metabolismo da bilirrubina [10].

A decisão terapêutica baseia-se nos fatores de risco de desenvolvimento de neurotoxicidade presentes, na idade gestacional e na concentração de BST, de acordo com as horas de vida do bebê [4,6].

A fototerapia é o tratamento de primeira linha quando os recém-nascidos apresentam icterícia, porém, quando este deixa de ser eficaz, são, geralmente, utilizadas as exsanguinotransfusões [4,10]. A fototerapia pode não ser eficaz em situações em que esteja a ocorrer hemólise, logo, a concentração de BST não vai diminuir ou vai continuar a aumentar. Nestes casos em que a hemólise é a causa da hiperbilirrubinemia não conjugada, é recomendada a administração de imunoglobulina humana normal quando a concentração de BST continua a aumentar, apesar da fototerapia intensiva ou se a concentração de BST se encontrar entre 2 e 3 mg/dL do limiar da exsanguinotransfusão [4,7].

Um estudo relativo às práticas dos pediatras, no tratamento da hiperbilirrubinemia em recém-nascidos, mostrou que aproximadamente 60% dos pediatras iniciam o tratamento com fototerapia em bebés com mais de 72 horas de vida, com concentração de BST inferior à recomendada nas *guidelines* [86].

Em bebés com menos de 35 semanas de gestação, não existem dados adequados dos limiares de tratamento com fototerapia e exsanguinotransfusão, pelo que cada hospital define o seu próprio protocolo com base no peso do recém-nascido e na sua idade gestacional [4,10].

8.1. Fototerapia

A fototerapia é o tratamento preferencial em recém-nascidos com hiperbilirrubinemia e consiste num mecanismo que permite, através de reações fotoquímicas, a excreção da bilirrubina, diminuindo a concentração da BST. É utilizada energia luminosa para alterar a estrutura da bilirrubina, tornando-a numa molécula que é facilmente eliminada mesmo quando existe conjugação hepática deficiente [6,10].

A eficácia deste tratamento depende da intensidade da fototerapia administrada (dose e comprimento de onda da luz) e da área de superfície do bebé exposta ao tratamento. A abordagem geral pretende fornecer ao recém-nascido fototerapia intensiva no máximo de área de superfície possível do bebé, sendo que a fototerapia intensiva tem a vantagem de reduzir rapidamente a concentração de BST e diminuir a duração do tratamento [4,6]. A fototerapia pode ser utilizada de forma simples, com uma irradiância de $10 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$, ou com a conjugação de várias unidades de fototerapia, a fototerapia intensiva, requerendo um mínimo de irradiância de $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ [3,6,10].

O espectro de luz emitido, a irradiância emitida pela fonte, a área de superfície exposta e a distância da fonte até ao recém-nascido são os fatores que definem a dose de fototerapia, como é possível observar na figura 8.1 [3].

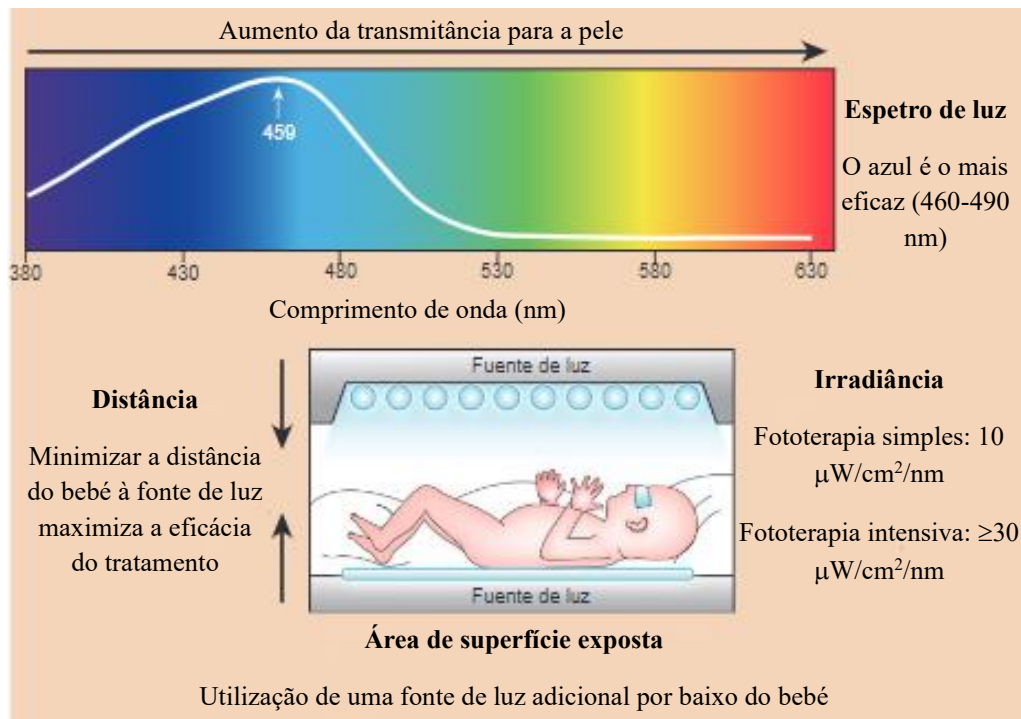


Figura 8.1 - Fatores importantes na eficácia da fototerapia. Adaptado de [10].

A irradiância é a potência da radiação incidente numa superfície, por unidade de área, numa determinada faixa de comprimento de onda. Existe uma relação direta de dose-resposta entre a eficácia da fototerapia e a irradiância utilizada, sendo que esta última está também diretamente relacionada com a distância entre a fonte de luz e o recém-nascido [10].

O espectro de luz emitido pela unidade de fototerapia é determinado pelo tipo de fonte de luz. A fonte de luz deve emitir no espectro azul-verde (460-490 nm), a faixa em que a bilirrubina absorve idealmente, havendo uma maior penetração da luz nos tecidos. São emitidos fótons que são absorvidos pelas moléculas de bilirrubina na pele e no tecido subcutâneo, resultando em estereoisómeros de bilirrubina e em metabolitos de menor peso molecular. Estes produtos são menos lipofílicos que a bilirrubina e possuem menos ligações de hidrogénio e, por isso, são mais facilmente excretados pela bÍlis ou pela urina [6,10].

As fontes de luz mais utilizadas são os díodos emissores de luz (LED) e os sistemas de fibra ótica. Os LEDs de nitreto de gálio de elevada intensidade permitem um tratamento com elevada irradiância em qualquer espectro de luz escolhido, sem haver fornecimento de calor, enquanto os sistemas de fibra ótica permitem um tratamento mais conveniente de ser realizado em casa e permitem realizar fototerapia dupla quando é necessária uma maior área de superfície exposta [10].

A área de superfície exposta à fototerapia pode ser aumentada, colocando um colchão LED ou um sistema de lâmpadas fluorescentes azuis por baixo do recém-nascido, aumentando a eficácia do tratamento e é denominada fototerapia dupla. Outra forma de aumentar a área de superfície exposta à fototerapia é colocar na incubadora material refletor, como papel de alumínio, para que a luz reflita sobre a pele do bebé [10].

O objetivo do tratamento com fototerapia é diminuir a probabilidade de aumentar a concentração de BST que poderia levar à necessidade de recorrer a uma intensificação do tratamento, através da utilização da exsanguinotransfusão [6].

Os limiares do tratamento com fototerapia dependem da idade gestacional e da presença de fatores de risco de desenvolvimento de neurotoxicidade [6]. Na figura 8.2 estão representados os limiares de fototerapia sugeridos, de acordo com a idade gestacional, para recém-nascidos sem fatores de risco de desenvolvimento de neurotoxicidade e a figura 8.3 representa os limiares de fototerapia sugeridos para recém-

nascidos com um ou mais fatores de risco de neurotoxicidade, de acordo com a idade gestacional.

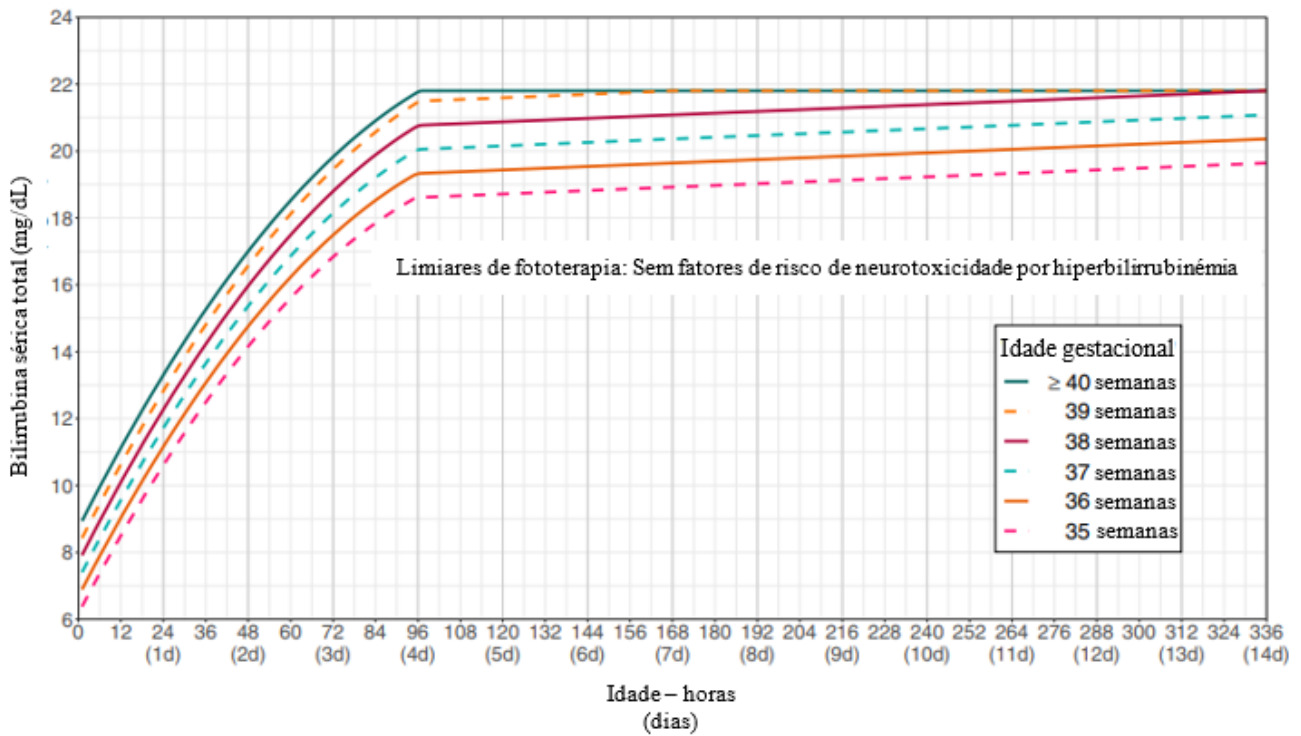


Figura 8.2 - Limiares do tratamento com fototerapia para recém-nascidos sem fatores de risco de desenvolvimento de neurotoxicidade por hiperbilirrubinemia, de acordo com a idade gestacional. Adaptado de [6].

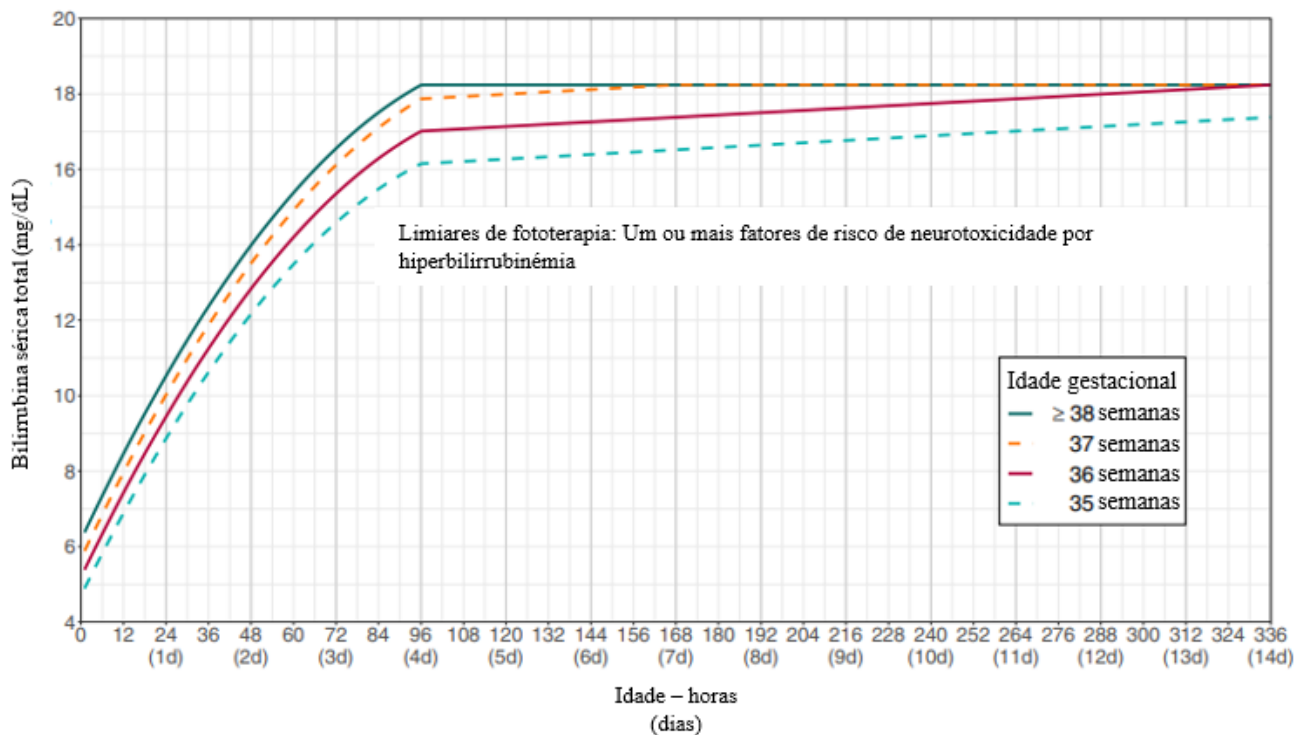


Figura 8.3 - Limiares do tratamento com fototerapia para recém-nascidos com um ou mais fatores de risco de desenvolvimento de neurotoxicidade por hiperbilirrubinemia, de acordo com a idade gestacional. Adaptado de [6].

Na figura 8.3, os bebês com 38 semanas de gestação ou mais, estão agrupados, porque, apesar dos bebês nascidos com 39 ou mais semanas apresentarem menor risco de desenvolverem hiperbilirrubinemia do que os bebês com 38 semanas de gestação, não existem evidências de que tenham menor risco de desenvolverem neurotoxicidade na presença de fatores de risco [6].

Quando da utilização destas *guidelines* da *American Academy of Pediatrics*, não deve ser subtraída a concentração de bilirrubina conjugada à concentração de bilirrubina sérica total, mas se a fração de bilirrubina conjugada exceder 50% da bilirrubina sérica total, deve ser recomendada a consulta com um especialista [6].

Apesar da existência destes limiares, os médicos e os familiares podem decidir iniciar o tratamento com fototerapia com níveis de BST mais baixos, de modo a reduzir o risco de readmissão, se existir probabilidade de exceder o limiar após a alta hospitalar [6].

O tratamento com fototerapia pode ser realizado em casa, através de um dispositivo de fototerapia com LED, em recém-nascidos que já receberam alta hospitalar. Esta é uma opção para evitar a readmissão dos bebês no hospital e para facilitar as rotinas familiares e da amamentação, embora tenham de se verificar os seguintes critérios: idade gestacional ≥ 38 semanas, ≥ 48 horas de idade, clinicamente estável e com alimentação adequada, inexistência de fatores de risco de desenvolvimento de neurotoxicidade por hiperbilirrubinemia, nenhuma fototerapia realizada anteriormente, a concentração de BST não deve ser superior a 1 mg/dL do limiar de fototerapia e a BST deve ser determinada todos os dias [6].

A eficácia da fototerapia no domicílio depende da qualidade do dispositivo de fototerapia e da capacidade de utilização adequada da família. Esta não deverá ser utilizada caso haja dúvidas acerca da qualidade do dispositivo de fototerapia, da sua rápida entrega em casa, da capacidade de a família utilizar o dispositivo e da capacidade de a família realizar as medições da BST diariamente [6].

Quanto à alimentação do recém-nascido, o leite materno deverá ser mantido durante o tratamento, de modo a promover a depuração da bilirrubina e evitar a desidratação do bebê. O leite materno tem inúmeros benefícios, mas os recém-nascidos alimentados exclusivamente com leite materno, apresentam concentrações mais elevadas de bilirrubina. Daí que a utilização de leite de fórmula possa contribuir para um decréscimo mais rápido na concentração de BST, reduzindo o risco de readmissão do bebê. Não é

recomendada a utilização de fluídos intravenosos, apenas em situações em que haja evidências de desidratação que não possam ser corrigidas entericamente ou se a concentração de BST exceder o limiar de intensificação do tratamento [6].

Os bebês com 7 dias de vida ou mais que tenham a BST persistentemente elevada, dentro de 2 mg/dL do limiar de fototerapia, podem apresentar hiperbilirrubinemia não conjugada prolongada, na maioria dos casos devido a icterícia do leite materno. No entanto, estes valores elevados de BST podem também estar relacionados com doença hemolítica, síndrome de Gilbert ou síndrome de Crigler-Najjar. Nestes casos, deve ser realizada a medição da concentração de bilirrubina sérica conjugada para que esta seja subtraída à concentração de bilirrubina sérica total, de modo a obter-se a concentração de bilirrubina não conjugada [6].

Após o início da fototerapia em recém-nascidos hospitalizados, a BST deve ser medida dentro de 12 horas, sendo que o momento da medição inicial da BST, após o início da fototerapia e a frequência de monitorização destes valores durante a fototerapia, deva ter em conta a idade do bebê, a presença de fatores de risco de neurotoxicidade, a concentração de BST e a evolução da concentração de BST [6].

Se um bebê com icterícia de causa desconhecida estiver a receber fototerapia intensiva, e apresentar um aumento repentino de BST, um aumento de BST após um declínio inicial ou existir a necessidade de aumentar os cuidados, deve determinar-se a sua atividade de glucose 6-fosfato desidrogenase. Para além disso, se um bebê com menos de 24 horas de vida tiver uma concentração de BST superior ao limiar de fototerapia, pode ter doença hemolítica que deve ser confirmada com a medição do monóxido de carbono expirado. O monóxido de carbono produzido pelo catabolismo do heme combina-se com a hemoglobina, originando carboxihemoglobina, eliminada, posteriormente, pela respiração, podendo ser detetada como monóxido de carbono expirado, dada a sua correlação linear com a carboxihemoglobina. Desta forma, é possível reconhecer os recém-nascidos com níveis elevados de monóxido de carbono expirado, permitindo a identificação precoce de recém-nascidos com doença hemolítica [6,87].

É importante a identificação de defeitos da membrana dos glóbulos vermelhos, como a deficiência de G6PD ou a esferocitose hereditária, para identificar os recém-nascidos em risco de hemólise e para informar as famílias sobre o aumento desse risco em futuras gestações. No entanto, em muitos casos, não é possível identificar a causa da

hiperbilirrubinemia nos recém-nascidos e, por isso, quando o quadro clínico é sugestivo da presença de hemólise, o bebê deve ser visto por um neonatologista ou por um hematologista [6].

A descontinuação da fototerapia precisa de ter em consideração o efeito *rebound* que pode ocorrer na concentração de BST. Este efeito consiste na elevação da concentração de BST até ao limiar de fototerapia, de acordo com a idade do bebê, dentro de 72 a 96 horas após a descontinuação da fototerapia. Os fatores de risco para o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia *rebound* incluem a doença hemolítica, a idade gestacional inferior a 38 semanas, a idade pós-natal inferior a 48 horas no início da fototerapia e uma maior concentração de BST no momento da descontinuação da fototerapia relativamente ao limiar de fototerapia [6].

A decisão de descontinuar a fototerapia sucede quando a concentração de BST diminuiu pelo menos 2 mg/dL abaixo do limiar de fototerapia, embora um período mais longo de fototerapia possa ser necessário se existirem fatores de risco para o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia *rebound* [6].

Após a descontinuação da fototerapia, o recém-nascido deve ser acompanhado e devem ser efetuadas medições da concentração de bilirrubina de acordo com o risco de desenvolvimento de hiperbilirrubinemia *rebound*. É recomendada a medição da concentração de bilirrubina, preferencialmente, após 24 horas da descontinuação do tratamento para permitir que ocorra tempo suficiente para a concentração de bilirrubina revelar se há ou não desenvolvimento de hiperbilirrubinemia *rebound*. Após 24 horas da interrupção da fototerapia, a medição da bilirrubina transcutânea pode ser opcional em vez da bilirrubina sérica total. Caso haja desenvolvimento de hiperbilirrubinemia *rebound*, esta deve ser tratada de acordo com as recomendações anteriores (figura 8.2 e 8.3) [6].

A tabela 8.1 representa o tempo recomendado de medição da concentração de BST, após a descontinuação da fototerapia, de acordo com a situação clínica do bebê.

Tabela 8.1 – Tempo de medição da concentração bilirrubina sérica total após a descontinuação da fototerapia de acordo com a situação clínica do recém-nascido (de autoria própria).

Tempo de medição de BST após descontinuação da fototerapia	Situações em que é recomendada a medição de BST após a descontinuação da fototerapia
6 a 12 horas	Bebés que excederam o limiar de fototerapia durante a hospitalização pós-parto e receberam fototerapia antes de 48 horas de vida
	Bebés que tiveram um teste de Coombs direto positivo
	Bebés com doença hemolítica conhecido ou suspeita
24 horas	Bebés que excederam o limiar de fototerapia durante a hospitalização pós-parto
	Bebés que receberam fototerapia durante a hospitalização pós-parto e que posteriormente foram readmitidos no hospital por excederem o limiar de fototerapia
24 a 48 horas	Bebés readmitidos no hospital por excederem o limiar de fototerapia após alta hospitalar, mas que não receberam fototerapia durante a hospitalização pós-parto
	Bebés tratados com fototerapia no domicílio que excederam o limiar de fototerapia

O tratamento intensivo consiste numa escalada de cuidados que tem como objetivo evitar a necessidade de exsanguinotransusão e prevenir o desenvolvimento de *kernicterus* em recém-nascidos com concentrações muito elevadas de bilirrubina ou com uma taxa elevada de aumento de bilirrubina. Os cuidados devem ser intensificados quando a concentração de BST de um recém-nascido atingir ou exceder o limiar de escalada de cuidados, definido como 2 mg/dL abaixo do limiar de exsanguinotransusão [6]. A figura 8.4 representa o processo de intensificação de cuidados.

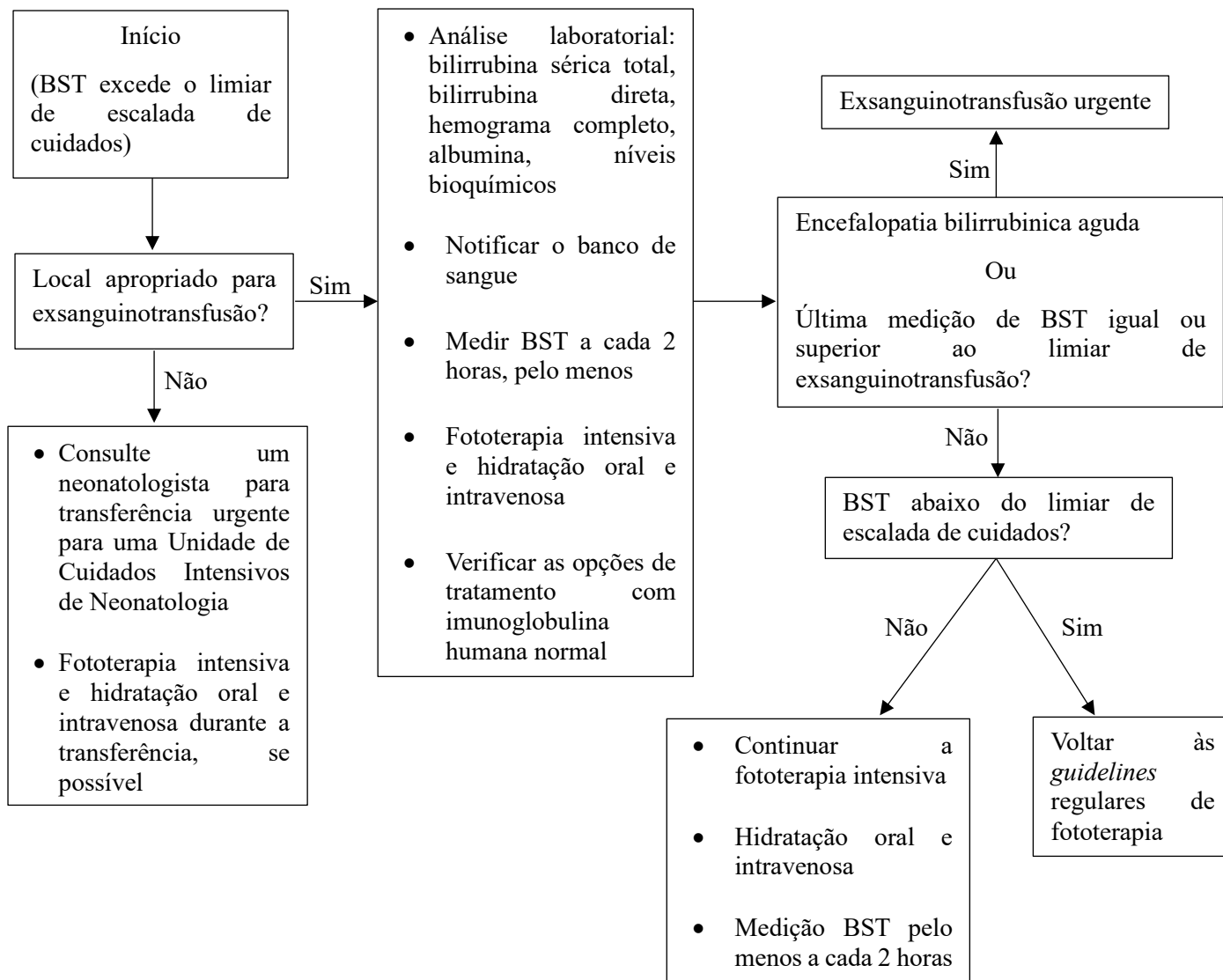


Figura 8.4 - Procedimento de escalada de cuidados em recém-nascidos com icterícia. Este procedimento deve ser realizado quando a concentração de bilirrubina sérica total for 2 mg/dL abaixo do limiar de exsanguinotransfusão. Adaptado de [6].

Quando a concentração de BST de um recém-nascido excede o limiar da intensificação de cuidados, ou seja, quando é igual ou superior a 2 mg/dL abaixo do limiar de exsanguinotransfusão e o mesmo se encontra num local adequado para a realização de exsanguinotransfusão, devem ser realizadas análises laboratoriais, a BST deve ser medida a cada 2 horas e deve ser realizada fototerapia intensiva. Caso o recém-nascido apresente encefalopatia bilirrubínica aguda ou a última medição da concentração de BST atinja ou exceda o limiar de exsanguinotransfusão, é fundamental ser realizada uma exsanguinotransfusão urgente. Quando a concentração da BST se encontra abaixo do limiar de intensificação de cuidados, deve recorrer-se às *guidelines* do tratamento com fototerapia [6].

O início de intensificação dos cuidados é uma emergência médica. Este processo inicia-se quando o resultado da medição da concentração de BST do recém-nascido é igual ou superior a 2 mg/dL abaixo do limiar de exsanguinotransfusão e só termina quando a concentração de BST se encontra abaixo deste limiar. Estes recém-nascidos devem ser tratados em Unidades de Cuidados Intensivos de Neonatologia. Assim, se o bebê estiver numa instituição que não possua instalações para realizar uma exsanguinotransfusão de emergência, deverá ser consultado um neonatologista para que haja transferência urgente do bebê para uma instituição com as instalações adequadas [6].

Os efeitos tóxicos da fototerapia são raros. No entanto, bebês diagnosticados com porfiria eritropoética congênita que foram expostos à fototerapia, desenvolveram fotossensibilidade e bebês com colestase neonatal que receberam também tratamento, desenvolveram erupções cutâneas e síndrome do bebê bronze [3,10].

A síndrome do bebê bronze ocorre em bebês com hiperbilirrubinemia conjugada que são tratados com fototerapia e consiste na coloração castanha-acinzentada da pele e da urina. A patogênese desta síndrome não é totalmente conhecida, mas acredita-se que estes doentes acumulam porfirinas, bem como outros metabolitos no plasma, que são fotossensíveis, conduzindo às alterações de pigmento observadas [3,10].

Durante o tratamento com fototerapia, os bebês devem ter os olhos protegidos com protetores oculares, porque a luz do tratamento pode ser tóxica para a retina. Os protetores oculares, se colocados devidamente, evitam mais de 98% da transmissão da luz da fototerapia, evitando lesões na retina dos recém-nascidos [10].

8.2. Imunoglobulina Humana Normal

A imunoglobulina humana normal pode ser utilizada no tratamento da hiperbilirrubinemia não conjugada, quando a sua etiologia é a hemólise, uma vez que pode reduzir a hemólise, em recém-nascidos com doença hemolítica, através do bloqueio dos recetores Fc dos macrófagos, cujo objetivo é a destruição de glóbulos vermelhos revestidos de anticorpos. Desta forma, a administração da imunoglobulina humana normal permite reduzir os níveis de BST, diminuindo temporariamente a sua taxa de aumento e permitindo que haja mais tempo para que a fototerapia intensiva tenha efeito terapêutico [4,88].

A imunoglobulina humana normal pode ser administrada por 2 horas em recém-nascidos com doença hemolítica e cuja concentração de BST atinja ou exceda o limiar de escalada de cuidados. A dose de imunoglobulina humana normal utilizada encontra-se entre 0,5 e 1 g/kg de peso corporal [6].

A administração de imunoglobulina humana normal durante a intensificação dos cuidados pode reduzir a hemólise e, desta forma, estabilizar ou diminuir a concentração de BST. No entanto, a eficácia deste tratamento, para prevenir o recurso ao tratamento com exsanguinotransusão, não é totalmente clara [6].

Foram realizados estudos em que se administrou imunoglobulina humana normal em dose única em neonatos, como forma de prevenir a utilização da exsanguinotransusão e os resultados obtidos não demonstraram benefício na redução da necessidade deste tratamento. Concluiu-se também que deve ser desaconselhada a utilização da imunoglobulina humana normal profilática, em recém-nascidos com teste de Coombs direto positivo [6].

Assim, concluindo, o tratamento com imunoglobulina humana normal deve ser considerado apenas em recém-nascidos ictericos, cujo tratamento com fototerapia não esteja a ser eficaz e se existir dificuldade em obter o tratamento com exsanguinotransusão [6].

8.3. Exsanguinotransusão

A exsanguinotransusão foi o primeiro tratamento bem-sucedido para a icterícia, mas tornou-se o tratamento de segunda linha da hiperbilirrubinémia não conjugada grave desde que foi desenvolvida a fototerapia. A prevenção da doença hemolítica Rh através da imunoglobulina anti-D, a utilização generalizada da fototerapia intensiva e a utilização da imunoglobulina humana normal em bebés com hemólise contribuíram para a diminuição do número de exsanguinotransfusões realizadas, embora este tratamento continue a ser utilizado em países com elevada incidência de hiperbilirrubinémia grave [4,10,89].

Este tratamento consiste na remoção do sangue do bebé que possui concentrações elevadas de bilirrubina e glóbulos vermelhos revestidos de anticorpos e na sua

substituição por sangue de um dador [89]. Nestes casos, é utilizada a exsanguinotransfusão de volume sanguíneo duplo em que o volume utilizado corresponde ao dobro da volémia do recém-nascido, sendo a volémia do recém-nascido 80 mL/kg e o volume sanguíneo utilizado no procedimento corresponder a 160 mL/kg [90,91].

A maioria da bilirrubina presente no organismo dos recém-nascidos é extravascular pelo que, após a exsanguinotransfusão, a concentração de BST reduz apenas cerca de 60% e, posteriormente, a sua redução aumenta para cerca de 70 a 80% da concentração de BST antes do procedimento, como resultado do equilíbrio [4].

A exsanguinotransfusão é, geralmente, realizada através de um cateter venoso umbilical, situado na veia cava inferior ou na junção da veia cava inferior/aurícula direita, podendo ser, também, realizada a remoção do sangue através de um cateter arterial e a substituição do sangue do bebé pelo sangue do dador, através de uma perfusão contínua, numa veia periférica ou central [90].

A exsanguinotransfusão é utilizada quando a fototerapia não é eficaz, ou seja, quando os níveis de bilirrubina permanecem elevados apesar da utilização da fototerapia, quando a concentração de BST se encontra no limiar de exsanguinotransfusão ou quando há hemólise excessiva. Se o recém-nascido apresentar encefalopatia bilirrubínica ou se a última medição de concentração de BST realizada for igual ao superior ao limiar de exsanguinotransfusão, este tratamento deve ser realizado com urgência [4,6,89].

A figura 8.5 representa os limiares de exsanguinotransfusão para recém-nascidos sem fatores de risco de desenvolvimento de neurotoxicidade por hiperbilirrubinémia e a figura 8.6 representa os limiares de exsanguinotransfusão para recém-nascidos com um ou mais fatores de risco de desenvolvimento de neurotoxicidade por hiperbilirrubinémia, ambos de acordo com a idade gestacional do bebé.

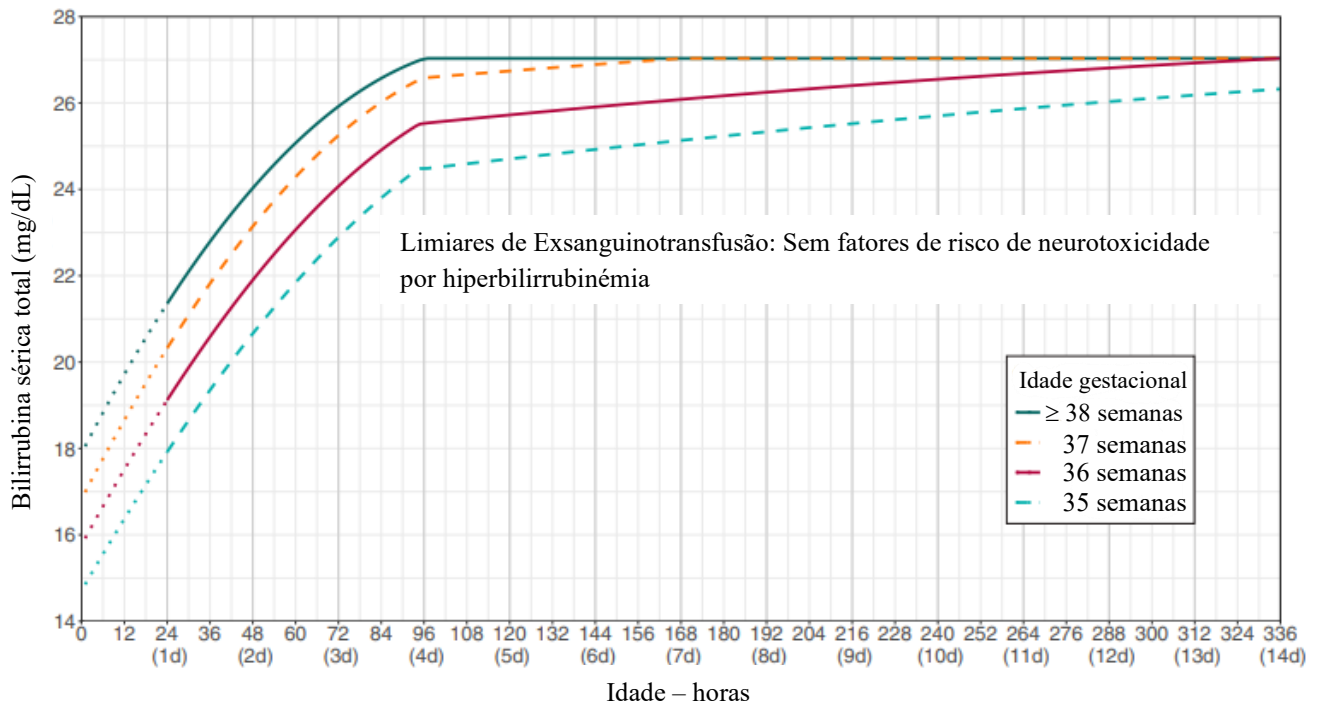


Figura 8.5 - Limiares de exsanguinotransfusão para recém-nascidos sem fatores de risco de desenvolvimento de neurotoxicidade por hiperbilirrubinemia de acordo com a idade gestacional. Adaptado de [6].

Por exemplo, um recém-nascido que nasceu com 36 semanas de gestação, sem fatores de risco de neurotoxicidade e com 4 dias de vida, se tiver uma medição de concentração de BST de 25,5 mg/dL é considerado elegível para realizar o tratamento com exsanguinotransfusão.

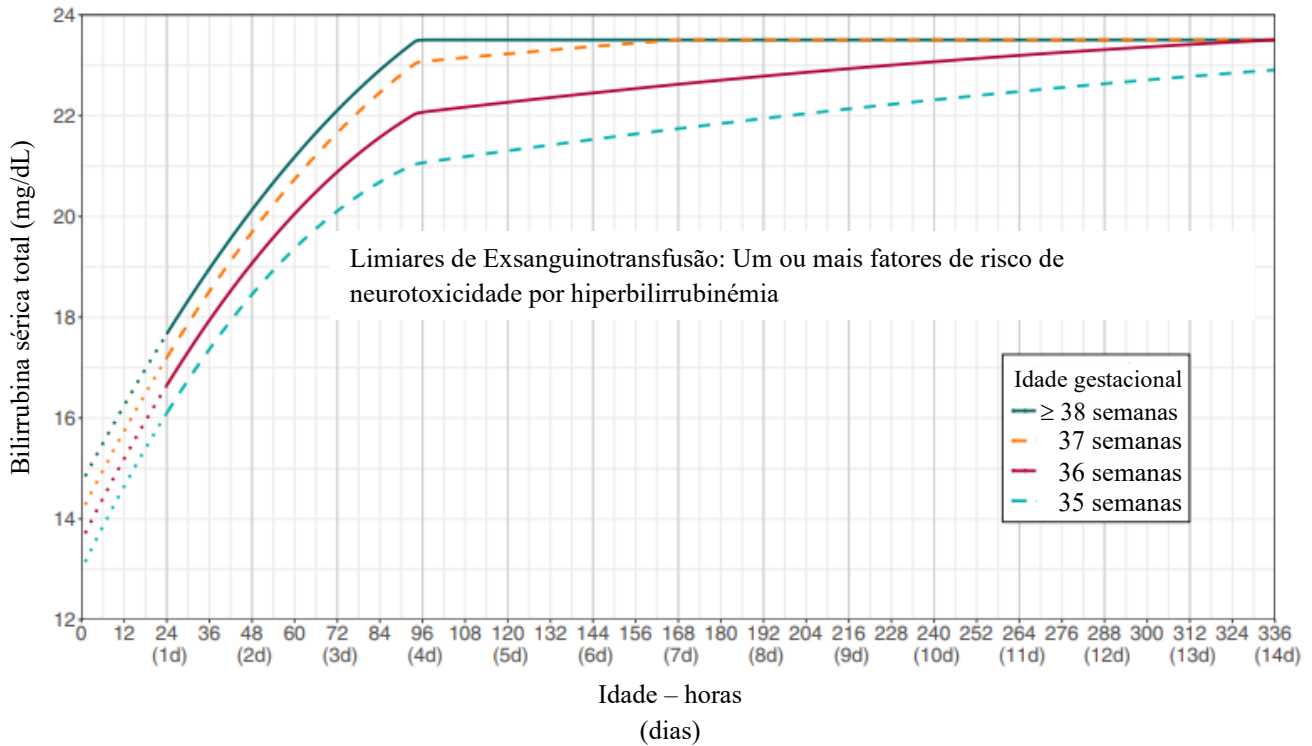


Figura 8.6 - Limiares de exsanguinotransfusão para recém-nascidos com um ou mais fatores de risco de desenvolvimento de neurotoxicidade por hiperbilirrubinemia de acordo com a idade gestacional. Adaptado de [6].

A razão bilirrubina/albumina e a concentração de BST podem ser utilizadas em conjunto para determinar a necessidade de tratamento com exsanguinotransfusão. O limiar de tratamento com exsanguinotransfusão, baseado na razão bilirrubina/albumina, varia de acordo com a idade gestacional e os fatores de risco, sendo a razão bilirrubina/albumina calculada através da concentração de BST, em mg/dL, dividida pela concentração de albumina sérica, em g/dL [6].

Para além dos critérios já referidos, a exsanguinotransfusão pode ser considerada de acordo com os critérios presentes na tabela 8.2 Desta forma, deverá ser considerado o tratamento com exsanguinotransfusão, por exemplo, em recém-nascidos que nasceram com 38 semanas de gestação, sem fatores de risco de neurotoxicidade por hiperbilirrubinemia e cuja relação bilirrubina/albumina seja igual ou superior a 8,0.

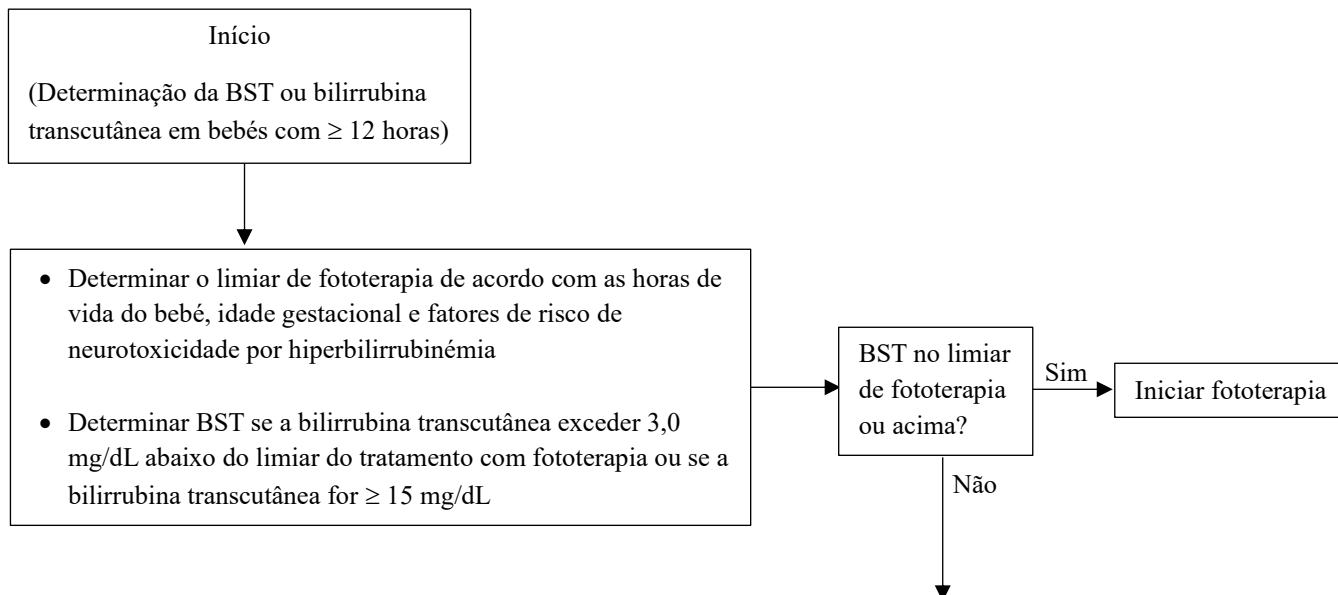
Tabela 8.2 - Razão bilirrubina/albumina para as quais deve ser considerado o tratamento com exsanguinotransusão de acordo com a idade gestacional e a presença de fatores de risco para o desenvolvimento de neurotoxicidade por hiperbilirrubinemia (de autoria própria).

Razão bilirrubina/albumina	Idade gestacional	Fatores de risco
≥ 8,0	≥ 38 semanas	Nenhum
≥ 7,2	≥ 38 semanas	Pelo menos 1
≥ 7,2	35 a 37 semanas	Nenhum
≥ 6,8	35 a 37 semanas	Pelo menos 1

Após a realização do procedimento, deve ser realizado um hemograma completo e deve ser medida a concentração de BST, cálcio e glicose, de modo a evitar possíveis complicações [4]. As complicações que podem surgir derivadas do tratamento com exsanguinotransusão são arritmias, trombocitopenia, enterocolite necrosante gastrointestinal, infecções bacterianas e virais, desequilíbrios bioquímicos (hipernatremia, hipoglicemia, hipocalcemia, acidose) e perfuração da veia umbilical [10].

A fototerapia deve ser retomada após a exsanguinotransusão ser realizada, até que a concentração de BST atinja um valor em que a fototerapia possa ser descontinuada em segurança, isto é, quando a concentração de BST está, pelo menos, 2 mg/dL abaixo do limiar de fototerapia [4,6].

As *guidelines* da *American Academy of Pediatrics* recomendam que seja utilizada a diferença entre a concentração de BST e o limiar de fototerapia, no momento da medição, para determinação do intervalo entre a alta e o acompanhamento pós-alta, bem como na determinação da necessidade de medições adicionais de BST ou de bilirrubina transcutânea, para bebês com pelo menos 12 horas de vida e para bebês que não sofreram tratamento com fototerapia antes da alta. Deve, também, ter-se em consideração nesta decisão, a idade gestacional e os fatores de risco de desenvolvimento de neurotoxicidade por hiperbilirrubinemia [6]. A figura 8.7 representa o fluxograma para bebês durante a hospitalização pós-parto para determinar o acompanhamento pós-alta para bebês que não receberam fototerapia.



Limiar de fototerapia menos BST		Recomendações de alta
0,1 – 1,9 mg/dL	Idade < 24 horas	Atrasar a alta, considerar fototerapia, medir BST em 4 a 8 horas
	Idade ≥ 24 horas	Medir BST em 4 a 24 horas <ul style="list-style-type: none"> Adiar a alta e considerar fototerapia Alta com fototerapia no domicílio Alta sem fototerapia, mas com acompanhamento próximo
2,0 – 3,4 mg/dL	Independentemente da idade ou do tempo de alta	Medir BST ou bilirrubina transcutânea em 4 a 24 horas
3,5 – 5,4 mg/dL	Independentemente da idade ou do tempo de alta	Medir a BST ou bilirrubina transcutânea em 1 a 2 dias
5,5 – 6,9 mg/dL	Alta < 72 horas	Acompanhamento dentro de 2 dias e medição da BST ou bilirrubina transcutânea de acordo com julgamento clínico
	Alta ≥ 72 horas	Julgamento clínico
$\geq 7,0$ mg/dL	Alta < 72 horas	Acompanhamento dentro de 3 dias e medição da BST ou bilirrubina transcutânea de acordo com julgamento clínico
	Alta ≥ 72 horas	Julgamento clínico

Figura 8.7 - Fluxograma para determinar o acompanhamento pós-alta, durante a hospitalização pós-parto, para bebês que não foram tratados com fototerapia. Adaptado de [6].

A figura 8.7 apenas se aplica a recém-nascidos com, pelo menos, 12 horas de vida e para recém-nascidos que não foram tratados com fototerapia antes da alta. Para bebês com menos de 12 horas após o nascimento, não existem informações suficientes para que seja fornecida orientação de acompanhamento de alta com base na concentração de BST ou de bilirrubina transcutânea. Bebês que tenham recebido alta antes das 12 horas após o nascimento devem ter uma medição da concentração da bilirrubina de acompanhamento entre 24 e 48 horas de idade [6].

Antes dos recém-nascidos receberem alta, as famílias devem receber informações escritas e verbais acerca da icterícia neonatal. Devem receber informações escritas para facilitar os cuidados pós-alta, incluindo a data, hora e o local da consulta de acompanhamento e, para além disso, se necessário, uma prescrição médica e consulta de acompanhamento para medição da concentração de BST ou bilirrubina transcutânea [6].

8.4. Tratamento farmacológico

8.4.1. Fenobarbital

O fenobarbital é um fármaco que integra o grupo farmacoterapêutico dos barbitúricos e caracteriza-se por ser um indutor potente da enzima UGT1A1, responsável pela conjugação da bilirrubina e, conseqüentemente, pela sua eliminação. Este fármaco tem vindo a ser prescrito, algumas vezes, com o objetivo de aumentar a conjugação da bilirrubina, reduzindo a severidade da toxicidade da bilirrubina não conjugada na icterícia dos recém-nascidos e na síndrome de Gilbert [6,92].

Os efeitos indesejáveis do fenobarbital incluem sonolência, náuseas, vertigens, tremores, depressão respiratória e potencial de abuso, podendo causar também tolerância e dependência psicológica e física [92].

Deve ser utilizado com precaução em crianças e pode ser utilizado em mulheres grávidas, que se encontrem no final da gestação, como forma de induzir as enzimas hepáticas, uma vez que reduz a incidência de icterícia em recém-nascidos. Para além disso, o fenobarbital também tem sido utilizado em grávidas para reduzir o risco de hemorragias intracranianas em neonatos prematuros [10].

Em bebês diagnosticados com síndrome de Crigler-Najjar tipo I, o fenobarbital tem um efeito reduzido ou nulo na concentração de BST, enquanto em bebês diagnosticados com síndrome de Crigler-Najjar tipo II, o fenobarbital pode diminuir a concentração de BST em 30 a 80%. Desta forma, os bebês com síndrome de Crigler-Najjar tipo II respondem rapidamente ao tratamento com o fenobarbital, havendo uma forte diminuição da concentração de BST em 7 a 10 dias, sendo esta resposta utilizada para distinguir os 2 tipos de síndrome [10].

8.4.2. Fenofibrato

O fenofibrato é um fármaco que faz parte da classe farmacoterapêutica dos antilipídicos e pode ser utilizado como auxiliar no tratamento da hiperbilirrubinemia neonatal. Este fármaco é responsável por ativar o recetor ativado por proliferadores de peroxissoma alfa (PPAR - α), promovendo a expressão das enzimas uridina difosfato glucuronil-transferase (UGT) que auxiliam na conjugação e eliminação da bilirrubina [10,93].

O fenofibrato pode causar distúrbios gastrointestinais, cefaleias, miopatias e formação de cálculos biliares [94].

Constitui um fármaco seguro e tolerável na população pediátrica, ao contrário do clofibrato, que foi utilizado para investigar o efeito dos fibratos na hiperbilirrubinemia e apresentou efeitos adversos, como náuseas, que limitaram o seu uso [93].

A administração de fenofibrato, por via oral, em recém-nascidos a termo, como dose única de 10 mg/kg de peso corporal, associado à fototerapia pode reduzir a concentração de BST e a duração da hospitalização [93].

8.4.3. Mesoporfirinas

As mesoporfirinas são inibidores potentes da enzima heme oxigenase, responsável por converter o heme em biliverdina, sendo esta uma das primeiras etapas da formação de bilirrubina, a partir da hemoglobina. Ao inibirem a ação desta enzima, o heme não vai ser convertido em biliverdina e, conseqüentemente, não existirá formação de bilirrubina, diminuindo a concentração de BST do recém-nascido [3,10].

Este tratamento mostrou ser bastante eficaz na redução dos níveis de bilirrubina e dos requisitos de fototerapia em bebês a termo e prematuros. A utilização de uma dose única de mesoporfirinas de 6 $\mu\text{mol/kg}$ revelou ser mais eficaz do que a fototerapia no tratamento de recém-nascidos a termo com hiperbilirrubinemia. As mesoporfirinas mostraram também ser eficazes no controle da hiperbilirrubinemia neonatal causada pela deficiência na enzima glucose 6-fosfato desidrogenase [10].

O único efeito adverso relatado foi a presença de eritema transitório, não dependente da dose e que se resolveu sem deixar danos nos bebês que foram tratados com fototerapia após a administração deste medicamento [10].

As mesoporfirinas podem ser administradas para o tratamento da síndrome de Crigler-Najjar, reduzindo de forma temporária a concentração de BST e evitando a necessidade de recorrer à exsanguinotransfusão em bebês com doença hemolítica [10].

Este medicamento ainda não se encontra aprovado para ser utilizado, porém demonstra ser promissor para reduzir a necessidade da realização de exsanguinotransfusões em recém-nascidos que não respondem ao tratamento com fototerapia. É um tratamento que inibe a produção de bilirrubina sem a necessidade de recorrer a dispositivos, hospitalizações e não separa a mãe do bebê [3,10].

9. Tratamento da hiperbilirrubinemia conjugada

O tratamento de recém-nascidos com hiperbilirrubinemia conjugada é adaptado à etiologia da patologia, podendo ser utilizada, por exemplo, a portoenterostomia hepática de Kasai ou o transplante de fígado, no caso de a etiologia ser atresia biliar. A utilização da fototerapia não é contraindicada na colestase neonatal, porém, a sua eficácia é reduzida nestes casos, uma vez que os produtos da fototerapia são eliminados através da biliar [3,4].

Os recém-nascidos diagnosticados com atresia biliar requerem a realização de uma cirurgia, portoenterostomia hepática de Kasai, dentro dos primeiros 2 meses de vida, de forma a atingir os melhores resultados e para evitar danos irreversíveis no fígado. Este procedimento envolve a remoção dos ductos biliares atresicos e da placa fibrosa, sendo realizada uma anastomose do jejuno com os ductos biliares restantes para permitir uma via alternativa de drenagem biliar [4,73].

Os bebês com danos hepáticos graves podem necessitar de um transplante de fígado, que permite resolver esses danos, mas é um procedimento tecnicamente desafiador aplicado em bebês [4].

Em bebês diagnosticados com galactosemia, é fundamental que o tratamento se baseie na minimização da ingestão de alimentos com galactose. Estes recém-nascidos devem ter uma dieta restrita em galactose, por exemplo, descontinuando a utilização do leite materno ou do leite de fórmula infantil que contenha lactose, de forma a prevenir ou resolver sintomas agudos. Ambos devem ser substituídos por fórmulas à base de soja. [81].

As terapêuticas genéticas podem ser também utilizadas em recém-nascidos com galactosemia e têm como objetivo restaurar a atividade da enzima galactose-1-fosfato uridiltransferase (GALT) até 10 – 15%. A terapia genética GALT com vários vetores de vírus adeno-associados tem vindo a ser estudada e demonstrou níveis aumentados da enzima GALT no fígado e no cérebro bem como uma redução da concentração de galactose, galactitol e galactose-1-fosfato no fígado, sangue e cérebro. Este tratamento parece ter benefício potencial, porém, a diferença observada entre a atividade da enzima GALT no fígado e no cérebro, a resposta imune aos vetores de vírus adeno-associados e a instabilidade genómica justificam estudos adicionais antes da sua utilização na prática clínica. Outra terapêutica genética que tem sido estudada é a terapia de mRNA, em que o

mRNA é encapsulado em lipossomas, nanopartículas ou vírus, ocorrendo, posteriormente, a sua tradução numa proteína funcional [81].

O tratamento da síndrome de Alagille baseia-se no aumento do fluxo biliar do fígado para o intestino, através de fármacos com este efeito terapêutico. O ácido ursodesoxicólico é um fármaco que estimula o fluxo biliar e é utilizado no tratamento da colestase. O tratamento desta patologia é também direcionado para o alívio dos sintomas, como o prurido, xantomas, deficiência em vitaminas lipossolúveis e má nutrição. A colestiramina, a naltrexona, a rifampicina e os anti-histamínicos são fármacos que são utilizados no controlo do prurido associado a esta patologia. A deficiência de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K) devido a alterações da digestão e da má absorção das gorduras pode ser corrigida com a administração, por via oral, destas vitaminas ou, se o bebé não conseguir absorvê-las por essa via, podem ser utilizadas injeções intramusculares [76,79]

A reconstrução cirúrgica do sistema de ductos biliares não é recomendada, não existindo, atualmente, procedimentos que possam corrigir a perda dos ductos biliares do fígado. A síndrome de Alagille pode evoluir para um estadio de cirrose hepática em que o fígado se torna disfuncional, incapacitado de realizar as suas funções, podendo ser necessário recorrer ao transplante de fígado [79].

Para bebés diagnosticados com deficiência de alfa-1-antitripsina com evolução da doença hepática, originando cirrose hepática, o transplante de fígado é a melhor opção de tratamento, na maioria dos casos. Apesar de ser um procedimento desafiador, os seus resultados são promissores e a taxa de sobrevivência é elevada. Após a realização do transplante de fígado nos bebés com deficiência de alfa-1-antitripsina, este começa a produzir a proteína alfa-1-antitripsina de forma idêntica à do dador [95].

O tratamento da colestase intra-hepática familiar progressiva é semelhante ao tratamento da síndrome de Alagille, uma vez que ambos se focam no alívio de sintomas como prurido, deficiência de vitaminas lipossolúveis e má nutrição. O ácido ursodesoxicólico pode também ser utilizado no tratamento desta patologia e deve ser realizada suplementação com vitamina A, D, E e K por via intravenosa a cada 3 – 4 semanas [84].

10. Prevenção

Apesar do desenvolvimento de *kernicterus* ser raro, deve ser dada especial importância à prevenção da hiperbilirrubinemia neonatal, dado o seu grande impacto na vida dos bebês afetados e respectivas famílias [6].

Na prevenção do desenvolvimento de hiperbilirrubinemia nos recém-nascidos, todas as mulheres grávidas devem ser submetidas a testes pré-natais como a fenotipagem ABO e Rh e a triagem sérica para anticorpos isoimunes. Se a mãe for Rh negativa, e estes testes não foram realizados, deve ser realizado um teste de Coombs e um teste de fenotipagem ABO e Rh do sangue do cordão umbilical do bebê [7,10].

A realização destes exames é crucial para que seja possível identificar mulheres Rh negativas que necessitem da administração de imunoglobulina anti-D (300 mcg), realizada às 28 semanas de gestação, como forma de prevenir a doença hemolítica do recém-nascido [10,38].

O fluxograma da profilaxia de isoimunização Rh encontra-se representado na figura 10.1 e está de acordo com a circular normativa nº 2/DSMIA de 15/01/2007, da Direção-Geral de Saúde. Como é possível observar, é realizado um teste de Coombs indireto à grávida entre as 24 e 26 semanas e caso o seu resultado seja negativo, é administrada a imunoglobulina anti-D às 28 semanas de gestação.

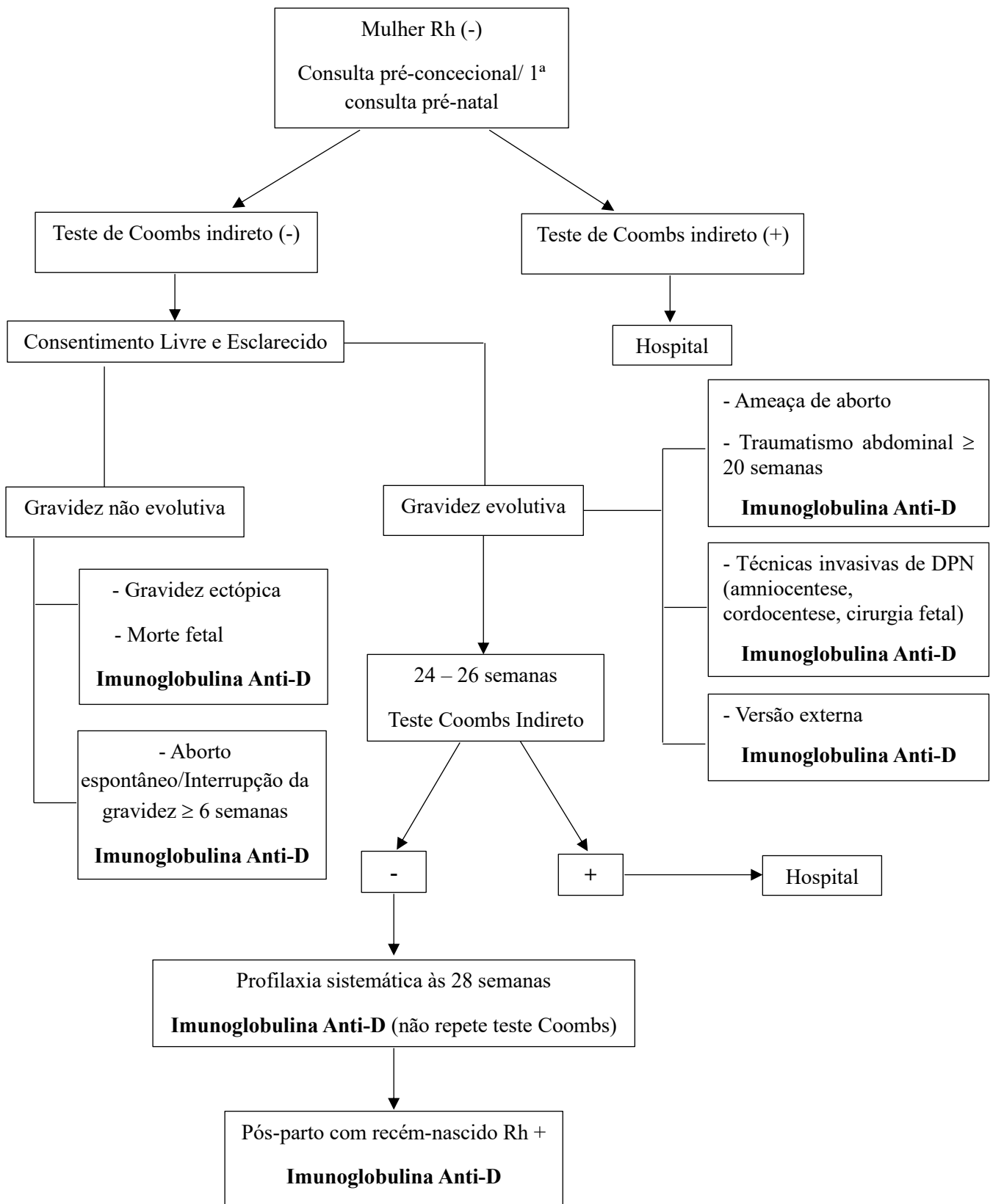


Figura 10.1 - Fluxograma de profilaxia de isoimunização Rh. Estão representadas as indicações terapêuticas da imunoglobulina anti-D de acordo com o resultado do teste de Coombs indireto realizado à grávida. Adaptado de [38].

Outra via de prevenir o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia nos recém-nascidos, é garantir a adequação e o sucesso da amamentação. A amamentação exclusiva de leite materno, especialmente se não for bem executada, e a perda de peso excessiva estão associadas a um elevado risco de desenvolvimento de icterícia neonatal. Desta forma, é fundamental fornecer suporte e aconselhamento às mães que estão a amamentar para que a amamentação seja bem-sucedida [7,10].

Apesar dos bebês amamentados apresentarem um maior risco de desenvolver hiperbilirrubinemia grave do que os bebês que são alimentados com leite de fórmula, o risco de desenvolver encefalopatia bilirrubínica aguda é baixo quando comparado aos benefícios da amamentação [29].

A desidratação e a ingestão calórica deficiente associada à amamentação inadequada contribui para o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia. Daí os médicos aconselharem as mães a amamentar os seus bebês pelo menos, 8 a 12 vezes por dia, durante os primeiros 12 dias de vida do bebê. O aumento da frequência da amamentação diminuiu a probabilidade de hiperbilirrubinemia significativa nos recém-nascidos [7].

11. Conclusão

A hiperbilirrubinemia é uma patologia comum, com múltiplas etiologias, e continua a ser a causa mais habitual de hospitalização dos recém-nascidos. Embora seja, na maioria dos casos, uma doença autolimitada, a hiperbilirrubinemia grave em recém-nascidos prematuros e a termo pode conduzir a complicações graves, como encefalopatia bilirrubínica ou *kernicterus*. De forma a evitar tais complicações, é essencial existir uma avaliação cuidadosa dos fatores de risco para o desenvolvimento de neurotoxicidade por hiperbilirrubinemia, uma abordagem adequada para a deteção e acompanhamento da icterícia no recém-nascido e uma utilização criteriosa da fototerapia e da exsanguinotransfusão, quando estas forem indicadas.

O diagnóstico e o tratamento adequados permitem, na maioria dos casos de hiperbilirrubinemia não conjugada, um excelente prognóstico. No entanto, nos bebés com tratamento tardio ou inadequado podem surgir repercussões graves na sua vida. O prognóstico dos bebés com hiperbilirrubinemia conjugada depende da etiologia da patologia, uma vez que, no caso de a etiologia ser atresia biliar, o prognóstico é significativamente melhorado com diagnóstico precoce e cirurgia. Todavia, outras etiologias têm um mau prognóstico devido ao tratamento se realizar através do transplante de fígado. Na maioria dos casos, os bebés com hiperbilirrubinemia conjugada têm um prognóstico desfavorável, sendo necessário recorrer a várias intervenções multidisciplinares.

O desenvolvimento de fármacos como as mesoporfirinas pode permitir a possibilidade de um tratamento inovador para a hiperbilirrubinemia neonatal, porque diminui a necessidade de tratamento com exsanguinotransfusão nos bebés que não respondem à fototerapia. Este tratamento revelou ser mais eficaz que a fototerapia, numa dose de 6 $\mu\text{mol/kg}$, não sendo necessário o internamento e o uso de dispositivos, para além de ser um método mais cómodo e rápido para diminuir a concentração de bilirrubina em circulação.

Os cuidados associados à hiperbilirrubinemia não se relacionam apenas com o diagnóstico e com o tratamento, mas também com a sua prevenção, sendo de elevada importância garantir que se conhecem os possíveis fatores etiológicos. A prevenção da hiperbilirrubinemia neonatal começa na gravidez, uma vez que as grávidas devem ser

rastreadas com a fenotipagem sanguínea, de modo a prevenir a icterícia do recém-nascido resultante de doença hemolítica.

Constitui também um fator importante nesta patologia, a prevenção do risco de desenvolvimento de hiperbilirrubinemia futura, isto é, registrar-se um aumento dos níveis de bilirrubina sérica após a alta hospitalar. Este fator evidencia a importância de uma determinação da concentração de bilirrubina antes da alta hospitalar e do acompanhamento pós-alta.

Apesar de todas as recomendações, a tomada de decisão deve envolver a decisão consertada e compartilhada do corpo clínico, sempre que necessário.

Concluindo, tem ocorrido bastante evolução no que diz respeito à forma como esta patologia é avaliada e tratada, sendo cada vez mais perceptível a importância de um diagnóstico precoce e de um tratamento adequado para evitar consequências graves na vida dos bebês. É uma área em que é fundamental continuar a haver investimento no desenvolvimento de novas tecnologias e onde o acompanhamento materno deve ser privilegiado.

12. Bibliografia

- [1] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Neonatal jaundice: Clinical Guideline. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2010.
- [2] Hulzebos CV, Vitek L, Coda Zabetta CD, Dvořák A, Schenk P, van der Hagen EAE, Cobbaert C, Tiribelli C. Diagnostic methods for neonatal hyperbilirubinemia: benefits, limitations, requirements, and novel developments. *Pediatr Res.* 2021;90(2):277-283.
- [3] Quintas, C., & Silva, A. Icterícia neonatal. 2004. In: Consensos Nacionais em Neonatologia. Secção de Neonatologia; Coimbra: Sociedade Portuguesa de Pediatria; 153-62.
- [4] Ansong-Assoku B, Shah SD, Adnan M, et al. Neonatal jaundice. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [20/02/2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532930>
- [5] Boskabadi H, Rakhshanizadeh F, Zakerihamidi M. Evaluation of maternal risk factors in neonatal hyperbilirubinemia. *Arch Iran Med.* 2020; 23(2):128-140.
- [6] Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, Maisels MJ, Watchko JF, Downs SM, et al. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics.* 2022; 150(3).
- [7] American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 36 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2004; 114(1):297-316
- [8] Lin Q, Zhu D, Chen C, Feng Y, Shen F, Wu Z. Risk factors for neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-analysis. *Transl Pediatr.* 2022; 11(6):1001–9.
- [9] Zhang M, He Y, Tang J, Dong W, Zhang Y, Zhang B, et al. Intensive phototherapy vs exchange transfusion for the treatment of neonatal hyperbilirubinemia: a multicenter retrospective cohort study. *Chin Med.* 2022; 135(5):598–605
- [10] Mhairi G. MacDonald. Avery. Neonatología [Internet]. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2017 [11/03/2024]. Disponível em: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=e000xww&AN=2659413&lang=pt-pt&site=ehost-live&scope=site>
- [11] Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H, Khanna R, Sgro M, Ebbesen F, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and rhesus disease of the newborn: Incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. *Pediatr Res.* 2013;74(Suppl. 1):86–100.
- [12] Olusanya BO, Osibanjo FB, Slusher TM. Risk factors for severe neonatal hyperbilirubinemia in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2015; 10(2).
- [13] Itoh S, Okada H, Koyano K, Nakamura S, Konishi Y, Iwase T, et al. Fetal and neonatal bilirubin metabolism. *Front Pediatr.* 2023;10.
- [14] Zhang L. Heme biology: the secret life of heme in regulating diverse biological processes. Singapore: World Scientific; 2011.

- [15] Pammi M, Lee HC, Suresh GK. Neonatal jaundice. In: Kline MW, editor. Rudolph's Pediatrics. 23rd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. [19/03/2024]. Disponível em: <http://accesspediatrics.mhmedical.com/content.aspx?aid=1182920783>
- [16] Core concepts: bilirubin metabolism. Neoreviews. 2010;11(6).
- [17] Hansen TWR, Wong RJ, Stevenson DK. Molecular physiology and pathophysiology of bilirubin handling by the blood, liver, intestine, and brain in the newborn. *Physiol Rev*. 2020; 100(3):1291–346.
- [18] Listowsky I, Gatmaitan Z, Arias IM. Ligandin retains and albumin loses bilirubin binding capacity in liver cytosol (circular dichroism/organic anion uptake/hepatic uptake mechanisms). *Biochemistry*. 1978; 75(3).
- [19] Sass-Kortsak A. Kernicterus: report based on a symposium held at the IX International Congress of Paediatrics. Toronto: University of Toronto Press; 2018.
- [20] Yueh MF, Chen S, Nguyen N, Tukey RH. Developmental, genetic, dietary, and xenobiotic influences on neonatal hyperbilirubinemia. *Mol Pharmacol*. 2017; 91(5):545–53.
- [21] Jarrar Y, Lee SJ. The functionality of UDP-glucuronosyltransferase genetic variants and their association with drug responses and human diseases. *J Pers Med*. 2021;11.
- [22] Strasinger SK, Schaub Di Lorenzo M. Urinalysis and body fluids. 7th ed. Philadelphia: F. A. Davis Company. 2021. p. 156.
- [23] Memon N, Weinberger BI, Hegyi T, Aleksunes LM. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr Res*. 2016; 79(3):378–86.
- [24] Itoh S, Okada H, Koyano K, Nakamura S, Konishi Y, Iwase T, et al. Fetal and neonatal bilirubin metabolism. *Front Pediatr*. 2023;10.
- [25] Du L, Ma X, Shen X, Bao Y, Chen L, Bhutani VK. Neonatal hyperbilirubinemia management: clinical assessment of bilirubin production. *Semin Perinatol*. 2021; 45(1).
- [26] Kawade N, Onishitt S. The prenatal and postnatal development of UDP-glucuronyltransferase activity towards bilirubin and the effect of premature birth on this activity in the human liver. 1981.
- [27] Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF. Care of the jaundiced neonate. New York: The McGraw-Hill Companies; 2012. [13/04/2024] Disponível em: <http://accesspediatrics.mhmedical.com/content.aspx?aid=1000284886>
- [28] Krekels EHJ, Rower JE, Constance JE, Knibbe CAJ, Sherwin CMT. Hepatic drug metabolism in pediatric patients. In: Xie W, editor. Drug metabolism in diseases. San Francisco (CA): Elsevier Inc.; 2017. p. 181-206.
- [29] Barrington KJ, Sankaran K, Society CP, Committee F and N. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants. *Paediatr Child Health*. 2007; 12(Suppl B):1B-12B. [19/04/2024]. Disponível em: https://doi.org/10.1093/pch/12.suppl_B.1B
- [30] Balistreri WF, Bezerra JA, Jansen P, Karpen SJ, Shneider BL, Suchy FJ. Intrahepatic cholestasis: summary of an American Association for the Study of Liver Diseases Single-Topic Conference. *Hepatology*. 2005;42(1):222–35.

- [31] Bratton S, Cantu RM, Stern M. Breast milk jaundice, In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [19/04/2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537334/>
- [32] Myle AK, Al-Khattabi GH. Hemolytic disease of the newborn: a review of current trends and prospects. *Pediatr Health Med Ther.* 2021; 12:491–8.
- [33] Malono J, Nabais I, Cohen A, Fraga G, Gonçalves S. Doença hemolítica do recém-nascido. 2004. In: *Consensos Nacionais em Neonatologia. Secção de Neonatologia*; Coimbra: Sociedade Portuguesa de Pediatria; 139–42.
- [34] Murray NA, Roberts IA. Haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92(2):83-8.
- [35] Hall V, Avulakunta ID. Hemolytic disease of the newborn. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [29/04/2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557423/>
- [36] Costumbrado J, Mansour T, Ghassemzadeh S. Rh incompatibility. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [29/04/2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459353/>
- [37] McBain RD, Crowther CA, Middleton P. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2015; 2015(9).
- [38] Direcção-Geral da Saúde. Profilaxia da isoimunização Rh [Internet]. 2007. [05/05/2024]. Disponível em: <http://www.dgs.pt/>
- [39] Richardson SR, O'Malley GF. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. StatPearls. 2022. [07/05/2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470315/>
- [40] Lee HY, Ithnin A, Azma RZ, Othman A, Salvador A, Cheah FC. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal hyperbilirubinemia: insights on pathophysiology, diagnosis, and gene variants in disease heterogeneity. *Front Pediatr.* 2022;10.
- [41] Pes GM, Dore MP. Acquired glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Clin Med.* 2022;11.
- [42] Ronquist G, Theodorsson E. Inherited, non-spherocytic haemolysis due to deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Scand J Clin Lab Inv.* 2007; 67:105–11.
- [43] Kassahun W, Tunta A, Abera A, Shiferaw M. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency among neonates with jaundice in Africa; systematic review and meta-analysis. *Heliyon.* 2023;9.
- [44] Grace RF, Zanella A, Neufeld EJ, Morton DH, Eber S, Yaish H, et al. Erythrocyte pyruvate kinase deficiency: 2015 status report. *Am J Hematol.* 2015; 90(9):825–30.
- [45] Enegetela OA, Anjum F. Pyruvate kinase deficiency. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [14/05/2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560581/>
- [46] Grace RF, Barcellini W. Management of pyruvate kinase deficiency in children and adults. *Blood.* 2020;136(11):1241–9.

- [47] Kumar A, Maurya PK. Quercetin mitigates red blood cell membrane bound Na⁺, K⁺-ATPase transporter during human aging. *J Membr Biol.* 2021; 254(5):459–62.
- [48] He BJ, Liao L, Deng ZF, Tao YF, Xu YC, Lin FQ. Molecular genetic mechanisms of hereditary spherocytosis: current perspectives. *Acta Haematol.* 2018; 139:60–6.
- [49] Zamora EA, Schaefer CA. Hereditary spherocytosis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [17/05/2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539797/>
- [50] Christensen RD, Yaish HM, Gallagher PG. A pediatrician's practical guide to diagnosing and treating hereditary spherocytosis in neonates. *Pediatrics.* American Academy of Pediatrics; 2015:135;1107–14.
- [51] Anil More T, Kedar P. Unravelling the genetic and phenotypic heterogeneity of SPTA1 gene variants in hereditary elliptocytosis and hereditary pyropoikilocytosis patients using next-generation sequencing. *Gene.* 2022; 843:1467-96.
- [52] Jha SK, Vaqar S. Hereditary elliptocytosis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [25/05/2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562333/>
- [53] Da Costa L, Galimand J, Fenneteau O, Mohandas N. Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders. *Blood rev.* 2013; 27(4):167–178.
- [54] Dysart K. Hiperbilirrubinemia neonatal - Pediatria - Manuais MSD [Internet]. 2022 [03/06/2024]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/pediatria/dist%C3%BArbios-metab%C3%B3licos,-eletrol%C3%ADticos-e-t%C3%B3xicos-em-rec%C3%A9m-nascidos/hiperbilirrubinemia-neonatal>
- [55] Esslami GG, Moienafshar A. Neonatal bilateral adrenal hemorrhage and adrenal insufficiency accompanied by subgaleal hematoma: a case report with brief review of literature. *BMC Pediatr.* 2022; 22(1).
- [56] Suriapperuma T, Mettananda S. Neonatal polycythaemia. In: A guide to paediatric red blood cell disorder. Nova Science Publishers, Inc. 2020. p. 197–201.
- [57] Rocha G, Fernandes P, Alexandrino A, Tomé T, Barrocas M. Policitemia e hiperviscosidade. 2004. In: Consensos Nacionais em Neonatologia. Secção de Neonatologia; Coimbra: Sociedade Portuguesa de Pediatria; 143–7.
- [58] Qian Y, Lu Q, Shao H, Ying X, Huang W, Hua Y. Timing of umbilical cord clamping and neonatal jaundice in singleton term pregnancy. *Early Hum Dev.* 2020; 142.
- [59] Thoguluva Chandrasekar V, Faust TW, John S. Gilbert syndrome. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [08/06/2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470200/>
- [60] Huang MJ, Chen YC, Huang YY, Yang SS, Chen PL, Huang CS. Effect of UDP-glucuronosyltransferase 1A1 activity on risk for developing Gilbert's syndrome. *Kaohsiung J Med Sci.* 2019; 35(7):432–9.
- [61] Yamamoto A, Nishio H, Waku S, Yokoyama N, Yonetani M, Uetani Y, et al. Gly71Arg mutation of the bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene is associated with neonatal hyperbilirubinemia in the Japanese population. *Kobe J Med Sci.* 2002;48.

- [62] Chen YH, Hung SC, Tarng DC. Serum bilirubin links UGT1A1*28 polymorphism and predicts long-term cardiovascular events and mortality in chronic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc of Nephrol*. 2011; 6(3):567–74.
- [63] Strauss KA, Ahlfors CE, Soltys K, Mazareigos G v, Young M, Bowser LE, et al. Crigler-Najjar syndrome type 1: pathophysiology, natural history, and therapeutic frontier. *Hepatology*. 2020.
- [64] Bhandari J, Thada PK, Shah M, et al. Crigler-Najjar syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [11/06/2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562171/>
- [65] Fujiwara R, Mitsugi R, Uemura A, Itoh T, Tukey RH. Severe neonatal hyperbilirubinemia in Crigler-Najjar syndrome model mice can be reversed with zinc protoporphyrin. *Hepato Commun*. 2017;1(8):792-802.
- [66] Huang CS, Tan N, Yang SS, Sung YC, Huang MJ. Crigler-Najjar syndrome type 2. *J Formos Med Assoc*. 2006; 105(11):950–3.
- [67] Tcaciuc E, Podurean M, Tcaciuc A. Management of Crigler-Najjar syndrome. *Medicine and pharmacy reports*. 2021; 94(Suppl. 1): S64–7. [11/06/2024]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34527915>
- [68] Remacha E, Castillo R. Colestasis. In: *Manual de diagnóstico y terapéutica en pediatría (Livre Verde)*. 6.^a ed. Editorial Médica Panamericana; 2017.
- [69] Feldman AG, Sokol RJ. Recent developments in diagnostics and treatment of neonatal cholestasis. *Semin Pediatr Surg*. 2020; 29(4).
- [70] Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal cholestasis. *NeoReviews*. 2013; 14(2).
- [71] Tripathi N, Jialal I. Conjugated hyperbilirubinemia. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [24/06/2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562172/>
- [72] Antala S, Taylor SA. Biliary atresia in children: update on disease mechanism, therapies, and patient outcomes. *Clin Liver Dis*. W.B. Saunders. 2022; 26:341–54.
- [73] Wang KS. Newborn screening for biliary atresia. *Pediatr*. 2015; 136(6):1663–9.
- [74] Ortiz-Perez A, Donnelly B, Temple H, Tiao G, Bansal R, Mohanty SK. Innate immunity and pathogenesis of biliary atresia. *Front Immunol*. 2020;11.
- [75] Dasí F. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Medicina clinica*. 2024; 162(7):336–42.
- [76] Kohut TJ, Gilbert MA, Loomes KM. Alagille syndrome: a focused review on clinical features, genetics, and treatment., *Semin Liver Dis*. Thieme Medical Publishers, Inc. 2021;41:525–37.
- [77] Zhou B, Lin W, Long Y, Yang Y, Zhang H, Wu K, et al. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. Springer Nature. 2022;7.
- [78] Wang Y, Fang Y, Lu P, Wu B, Zhou B. NOTCH signaling in aortic valve development and calcific aortic valve disease. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8.

- [79] American Liver Foundation. Síndrome de Alagille: factos, causas e tratamento. [Internet]. 2023. [06/07/2024]. Disponível em: <https://liverfoundation.org/pt/doen%C3%A7as-do-f%C3%ADgado/centro-de-informa%C3%A7%C3%A3o-pedi%C3%A1trica-do-f%C3%ADgado/doen%C3%A7a-hep%C3%A1tica-pedi%C3%A1trica/s%C3%ADndrome-de-alagille/>
- [80] Badiu Tişa I, Achim AC, Cozma-Petruţ A. The importance of neonatal screening for galactosemia. *Nutrients*. MDPI; 2023;15.
- [81] Succoio M, Sacchetti R, Rossi A, Parenti G, Ruoppolo M. Galactosemia: biochemistry, molecular genetics, newborn screening, and treatment. *Biomolecules*. MDPI; 2022;12.
- [82] Adeva-Andany MM, Pérez-Felpete N, Fernández-Fernández C, Donapetry-García C, Pazos-García C. Liver glucose metabolism in humans. *Biosci Rep*. Portland Press Ltd; 2016;36.
- [83] Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Vicente JB, Rivera I. Sweet and sour: an update on classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis*. Springer Netherlands; 2017; 40:325–42.
- [84] Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Clin Exp Hepatol*. 2014; 4:25–36.
- [85] Pinheiro P. Icterícia neonatal: causas e tratamento | MD.Saúde [Internet]. 2024. [17/07/2024]. Disponível em: <https://www.mdsaude.com/pediatria/ictericia-neonatal/>
- [86] Petrova A, Mehta R, Birchwood G, Ostfeld B, Hegyi T. Management of neonatal hyperbilirubinemia: pediatricians’ practices and educational needs. *BMC Pediatr*. 2006;6.
- [87] Bhatia A, Chua MC, dela Puerta R, Rajadurai VS. Noninvasive detection of hemolysis with ETCOc measurement in neonates at risk for significant hyperbilirubinemia. *Neonatology*. 2021; 117(5):612–8.
- [88] Zwiers C, Scheffer-Rath MEA, Lopriore E, de Haas M, Liley HG. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018.
- [89] Okulu E, Erdevé Ö, Tuncer O, Ertuğrul S, Özdemir H, Çiftçdemir NA, et al. Exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinemia: a multicenter, prospective study of turkish neonatal society. *Turk Arch Pediatr*. 2021; 56(2):121–6.
- [90] Murray NA, Roberts IAG. Neonatal transfusion practice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. BMJ Publishing Group; 2004;89.
- [91] Atenção à Saúde do Recém-Nascido - Guia para os Profissionais de Saúde - Intervenções Comuns, Icterícia e Infecções [Internet]. 2014. [17/08/2024]. Disponível em: www.saude.gov.br/bvs
- [92] INFOMED - Base de Dados de Medicamentos. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.). Fenobarbital. [11/09/2024]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [93] Shabo SK, Gargary KH, Erdevé O. Indirect neonatal hyperbilirubinemia and the role of fenofibrate as an adjuvant to phototherapy. *Children (Basel)*. 2023; 10(7):1192.
- [94] INFOMED - Base de Dados de Medicamentos. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.). Fenofibrato. [02/11/2024]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

[95] Associação Alfa 1 de Portugal. AA1P – Tratamento [Internet]. 2016 [10/09/2024]. Disponível em: <https://www.aa1p.pt/tratamento-doenca-hepatica/>