



ARTIGO DE REVISÃO

Tratamento da icterícia neonatal*Treatment of neonatal hyperbilirubinemia*

Manoel De Carvalho*

Resumo

Objetivo: rever a literatura atual sobre o tratamento da icterícia neonatal, enfocando os aspectos práticos relevantes para pediatras e neonatologistas.

Método: foi utilizada extensa revisão bibliográfica associada à experiência do autor neste campo de investigação.

Resultado: a icterícia neonatal é, sem dúvida, a patologia mais freqüentemente encontrada em recém-nascidos. Entretanto, diversos fatores tais como a história obstétrica materna e o parto, bem como a história neonatal devem ser analisados antes que a terapêutica seja instituída. Progressos significativos foram feitos nos últimos anos com relação ao tratamento da hiperbilirrubinemia neonatal. Esta revisão aborda pesquisas recentes sobre o mecanismo de ação, indicação e aspectos práticos sobre o uso da fototerapia. Revisa, a luz da literatura atual, a exangüineotransfusão e o uso de drogas no tratamento da icterícia neonatal.

Conclusão: um maior conhecimento acerca dos mecanismos de ação da luz sobre a molécula de bilirrubina, aliado ao desenvolvimento de novos e mais eficazes modelos de fototerapia tem permitido um tratamento menos invasivo do recém-nascido icterício. Fototerapias de alta intensidade, aliadas a drogas que diminuem a produção de bilirrubina, tem possibilitado uma redução considerável no uso da exangüineotransfusão no tratamento da hiperbilirrubinemia neonatal.

J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (Supl.1): S71-S80: icterícia neonatal, hiperbilirrubinemia neonatal, fototerapia, exangüineotransfusão.

Introdução

A hiperbilirrubinemia é a patologia mais freqüente no período neonatal. Estima-se que cerca de 60% dos recém-nascidos desenvolvem níveis séricos de bilirrubina superior a 5mg%¹. Sua etiologia é, na maioria das vezes, multifatorial, e o tratamento dependerá do tipo e da intensidade da icterícia.

Diversos fatores devem ser considerados antes que a terapêutica seja instituída em recém-nascidos icterícios. Em

Abstract

Objective: to review the recent medical literature on the treatment of neonatal jaundice, focusing on practical aspects that are relevant to pediatricians and neonatologists.

Sources: an extensive review of the related literature was performed, also including the author's clinical experience in this field of investigation.

Summary of the findings: jaundice is very common among infants during the first days of life. Several factors such as maternal and neonatal history have to be considered before implementing treatment. Significant advances have been made in the past few years concerning the treatment of jaundiced newborn infants. This review focuses on three forms of treatment of neonatal hyperbilirubinemia: phototherapy, exchange transfusion and the use of drugs to reduce serum bilirubin concentration.

Conclusions: nowadays, the in-depth knowledge about the mechanism of action of phototherapy, the development of intensified phototherapy units and the use of drugs to reduce bilirubin formation, have contributed to significantly decrease the need for exchange transfusion.

J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (Supl.1): S71-S80: neonatal hyperbilirubinemia, neonatal jaundice, phototherapy, exchange transfusion.

primeiro lugar é importante que a história obstétrica materna e parto sejam analisados a fim de identificarmos os fatores que possam estar contribuindo para a hiperbilirrubinemia, tais como drogas maternas (diazepam, ocitócicos), tipo de parto (fórcps, pélvico, cesáreo), retardo no camplamento do cordão umbilical, grupo sangüíneo, fator Rh e Coombs materno.

A história neonatal deve ser investigada cuidadosamente. Verifique se o recém-nascido já eliminou mecônio, se esta eliminação foi precoce ou tardia. Caso o recém-nascido esteja sendo amamentado no seio, verifique se a mãe está tendo problemas com a amamentação e se o recém-nascido

* Professor Adjunto do Departamento de Neonatologia da Universidade Federal Fluminense - UFF. Chefe do CTI Neonatal do Instituto Fernandes Figueira/ FIOCRUZ.

está sugando com frequência. Geralmente, mães submetidas a cesárea “*cesareadas*” são mantidas afastadas de seus recém-nascidos, e a sucção do seio é infrequente nos primeiros dias após o parto.

Considere a perda ponderal desde o nascimento. A perda excessiva (> 10%) pode ser indicativa de aporte hídrico e/ou calórico insuficiente.

Analise o aparecimento e a evolução da icterícia. A hiperbilirrubinemia teve início precoce ou tardio? A progressão é rápida ou gradual?

Faça um exame físico minucioso no recém-nascido, determine seu peso e idade gestacional. Observe seu estado geral, atividade e reflexos. Verifique a presença de visceromegalias, céfalo-hematomas, petéquias e procure afastar clinicamente a hipótese de infecção.

Somente após o estudo da história (materna, do recém-nascido e da amamentação) e do exame físico é que se deve colher sangue do recém-nascido para análises. Basicamente os exames laboratoriais solicitados são os seguintes: 1) concentração sérica de bilirrubina – total e frações; 2) grupo sanguíneo, fator Rh e Coombs direto; 3) hematócrito ou hemoglobina.

De posse dessas informações, você deverá decidir se a hiperbilirrubinemia é do tipo fisiológico ou patológico. A icterícia tem características patológicas se: a) é clinicamente detectável nas primeiras 24 horas de vida; b) a concentração sérica de bilirrubina aumenta mais que 5mg% /dia; c) a fração direta excede 2mg%; d) o nível sérico de bilirrubina total excede 15mg%; e) se a icterícia persiste clinicamente por mais de 1 semana no recém-nascido a termo ou 2 semanas no prematuro.

Uma vez determinados tipo e intensidade da hiperbilirrubinemia, você deve decidir quando e qual a terapia a ser introduzida.

Dada a elevada incidência no período neonatal, abordaremos neste texto apenas o tratamento das hiperbilirrubinemias indiretas ou não conjugadas. As possíveis formas de tratamento propostas incluem fototerapia, exangüineotransfusão e a administração de drogas adjuvantes, tais como metalo-porfirinas inibidoras da heme-oxigenase, fenobarbital e imunoglobulina endovenosa.

O objetivo deste artigo é rever a literatura atual e fazer uma análise crítica dessas modalidades terapêuticas, enfocando os aspectos práticos relevantes para pediatras e neonatologistas.

Fototerapia

A fototerapia é, sem dúvida, a modalidade terapêutica mais utilizada mundialmente para o tratamento da hiperbilirrubinemia neonatal². Estima-se que só nos Estados Unidos um número superior a 350.000 recém-nascidos recebem anualmente este tratamento³. Entretanto, apesar da vasta literatura de investigação em humanos, animais e laboratório a respeito do mecanismo de ação, efeitos bioló-

gicos, complicações e uso clínico da fototerapia, existe ainda considerável desinformação acerca de como a fototerapia age, qual a dose de energia luminosa necessária para a eficácia clínica e como ela deve ser administrada^{2,4,5}.

Mecanismo de ação da fototerapia

O sucesso da fototerapia depende da transformação fotoquímica da bilirrubina nas áreas expostas à luz. Essas reações alteram a estrutura da molécula de bilirrubina e permitem que os fotoprodutos sejam eliminados pelos rins ou pelo fígado, sem sofrerem modificações metabólicas. Portanto, o mecanismo de ação básico da fototerapia é a utilização de energia luminosa na transformação da bilirrubina em produtos mais hidrossolúveis⁶.

A bilirrubina absorve luz na região de 400 a 500nm. A luz emitida nesta faixa penetra na epiderme e atinge o tecido subcutâneo. Dessa forma, somente a bilirrubina que está próxima à superfície da pele (até 2 mm) será afetada diretamente pela luz^{7,8}.

Dois mecanismos têm sido propostos para explicar a ação da fototerapia na redução dos níveis séricos de bilirrubina: fotoisomerização e fotooxidação⁹.

Fotoisomerização

Uma vez irradiada pela luz, a molécula de bilirrubina dá origem a dois tipos de isômeros: o isômero geométrico ou configuracional e o isômero estrutural ou lumirrubina. O isômero geométrico forma-se rapidamente e é reversível à molécula de bilirrubina que lhe deu origem; entretanto, sua excreção é extremamente lenta em recém-nascidos.

A formação de isômeros estruturais é mais lenta do que a do isômero geométrico; porém esta reação, ao contrário daquela, é irreversível. A lumirrubina, por ser solúvel em água, é rapidamente excretada pela bile e, principalmente, pela urina do recém-nascido icterico em fototerapia, sem a necessidade de conjugação.

Fotooxidação

Em ambiente aeróbico uma pequena parte da molécula ativa de bilirrubina sofre processo de oxidação, levando à produção de complexos pirólicos, solúveis em água e excretados na urina. A contribuição quantitativa da fotooxidação para a diminuição dos níveis séricos de bilirrubina ainda não está totalmente determinada. Entretanto, parece que sua contribuição é pequena.

Eficácia da fototerapia

A eficácia da fototerapia depende de uma série de fatores como a concentração inicial da bilirrubina antes do tratamento, a superfície corporal exposta à luz, a dose e a irradiância emitida e o tipo de luz utilizado (Figura 1).

A seguir discutiremos, brevemente, os mais importantes fatores que influenciam na eficácia da fototerapia.

Figura 1 - Variáveis que interferem na eficácia da fototerapia**Concentração sérica inicial de bilirrubina**

Quanto mais alto é o nível sérico inicial de bilirrubina, maior e mais rápida é a queda. Weise mostrou, por meio de fórmula matemática, que a dose de fototerapia necessária para diminuir a concentração sérica de 20mg% para 7mg% foi a mesma necessária para promover a queda de 10mg% para 5mg%¹⁰.

A eficácia da fototerapia diminui à medida que a concentração sérica de bilirrubina cai. Com concentração sérica igual ou inferior a 5mg%, é mínima a eficácia da fototerapia¹¹.

Superfície corporal exposta à luz

Como a fototerapia age no nível da pele do paciente, pode-se deduzir que a superfície corporal exposta à luz é uma determinante importantíssima na sua eficácia. Quanto maior a área irradiada, maior a eficácia da fototerapia¹².

O uso de fraldas em recém-nascidos icterícios submetidos a fototerapia, por diminuir a superfície corporal exposta à luz, diminui consideravelmente sua eficácia e, por isso, deve ser evitado.

Superfícies refletoras (espelho parabólico, filme refletor, folha de alumínio ou tecido branco), colocadas abaixo ou lateralmente ao recém-nascido, têm sido usadas com sucesso para aumentar a área corporal iluminada¹³. A utilização desses artefatos aumenta em até 35% a área corporal iluminada¹⁴. Entretanto, deve-se ter em mente que a utilização de materiais ao redor da fototerapia diminui a visibilidade do profissional de saúde em relação ao paciente, além de aumentar o risco de sobreaquecimento.

Outra maneira mais eficaz de aumentar a superfície exposta à luz é a utilização de focos adicionais de fototerapia (fototerapia dupla ou tripla)¹⁵⁻¹⁷.

Distância entre a fonte luminosa e o paciente

A energia luminosa que atinge o recém-nascido varia inversamente com a distância entre a fonte luminosa e o paciente^{12,16}.

No início da fototerapia, quando muitos dos mecanismos de ação ainda não tinham sido totalmente elucidados, recomendava-se que a fototerapia fosse colocada a cerca de 50cm do paciente. Hoje em dia, sabe-se que a irradiância (dose de energia luminosa) pode ser aumentada significativamente aproximando-se as lâmpadas o máximo possível do paciente. Em relação à fototerapia convencional, equipada com lâmpadas fluorescentes brancas, a irradiância, medida na pele do recém-nascido, é de cerca de 4mw/cm²/nm, quando posicionada a 30cm acima do paciente.

A irradiância aumenta para 8 e 12mw/cm²/nm quando a fonte luminosa é posicionada a 20 e 10cm, respectivamente, do paciente¹².

Os inconvenientes de se aproximar demais a fototerapia do paciente incluem bloqueio da visão do paciente pelo profissional de saúde, dificuldade no manuseio do recém-nascido e hiperaquecimento. Na prática, recomendamos que os aparelhos convencionais de fototerapia sejam posicionados 30cm acima do paciente.

Deve-se, contudo, observar que a aproximação da fonte luminosa pode ser feita somente com aparelhos equipados com lâmpadas fluorescentes. As fototerapias equipadas com lâmpadas halógenas, discutidas mais adiante, devem ser sempre mantidas a cerca de 50cm do paciente, pelo significativo risco de queimaduras¹⁸.

Dose de irradiância

A eficácia da fototerapia está na dependência direta da quantidade de energia liberada (irradiância). Quanto maior a dose de irradiância que atinge o recém-nascido e maior a superfície corporal iluminada, mais eficaz será a fototerapia¹⁹.

Na prática clínica, a irradiância emitida por um aparelho de fototerapia é medida através de irradiômetros ou dosímetros, que medem a quantidade de energia luminosa emitida entre 400 a 500nm.

Atualmente, aparelhos de fototerapia emitem significativamente mais energia do que os da década de 70. Diversos autores recomendam que os aparelhos de fototerapia deveriam liberar energia mínima, tal como medida na pele do recém-nascido, significativamente maior do que era previamente recomendado no passado^{12,20}.

A dose terapêutica ideal para a fototerapia, certamente, ainda não está definida. Entretanto, diante da profusão de investigações clínicas e laboratoriais, fica evidente que o objetivo do tratamento fototerápico é prover o recém-nascido icterício com uma dose terapêutica de fototerapia suficiente para reduzir as concentrações séricas de bilirrubina o mais rapidamente possível.

A não observância da importância da dose de irradiância na fototerapia é, sem dúvida, um dos fatores responsá-

veis pela enorme variação na eficácia da fototerapia em berçários. Administrar fototerapia sem determinar a irradiância emitida constitui uma forma não controlada e, muitas vezes, ineficaz de tratamento.

Baseados em experimentos conduzidos no final da década de 70, diversos autores têm sugerido que a dose de irradiância mínima que uma fototerapia deveria emitir seria de $4\text{mw/cm}^2/\text{nm}$ ^{1,12,21}. Esta dose mínima eficaz seria o limite abaixo do qual a fotoreação da bilirrubina é tão pequena que não justifica manter o recém-nascido em fototerapia.

Infelizmente, apesar das atuais evidências clínicas e laboratoriais, inúmeros recém-nascidos ainda são submetidos, em nosso meio, a doses subterapêuticas de fototerapia.

Fachini e colaboradores realizaram 20 avaliações de irradiância em aparelhos convencionais de fototerapia, em quatro maternidades da cidade de Campinas, e encontraram valores inferiores a $4\text{mw/cm}^2/\text{nm}$ em todos os aparelhos pesquisados²². De Carvalho e Lopes avaliaram 102 aparelhos de fototerapia, em 21 hospitais públicos do Rio de Janeiro, e encontraram uma média de irradiância, medida na faixa azul, de $2,4\text{mw/cm}^2/\text{nm}$ (variação de 0,6 a $4,4\text{mw/cm}^2/\text{nm}$). Apenas 1 aparelho, dos 102 investigados, apresentava irradiância, medida ao nível do recém-nascido, acima de $4\text{mw/cm}^2/\text{nm}$ ²³. Estudo recente realizado em uma maternidade de São Paulo encontrou irradiância emitida por fototerapias convencionais que variava de 2 a $3,2\text{mw/cm}^2/\text{nm}$ ²⁴.

Diversos são os motivos pelos quais nossos aparelhos convencionais de fototerapia emitem, no nível de pele do recém-nascido, irradiância abaixo do mínimo recomendável. Dentre alguns, destacamos o número insuficiente de lâmpadas por aparelho; o uso, não raro, de aparelhos com algumas lâmpadas queimadas; a menor intensidade de energia luminosa de lâmpadas fluorescentes tipo luz do dia, de fabricação nacional, quando comparadas com similares americanas; e o posicionamento da fototerapia distante do paciente^{24-26,28}.

Tipo de luz utilizada em fototerapia

A molécula de bilirrubina absorve luz visível na faixa compreendida entre 400nm e 500nm, com pico máximo ao redor de 460nm⁶. De maneira geral, todo e qualquer tipo de luz que emita suficiente energia nessa faixa é, teoricamente, eficaz na fotodegradação da bilirrubina. Com base nesse princípio, diversos tipos de fontes de luz têm sido utilizados em fototerapias. Os mais comuns são lâmpadas fluorescentes brancas (*daylight*) e azuis, luz monocromática azul (*special blue*) e lâmpadas de quartzo halogênicas com filamento de tungstênio.

Luz branca

Esse tipo de luz tem sido o mais utilizado em fototerapias ao longo dos anos e constitui-se no único tipo de luz cuja segurança foi testada numa grande população de re-

cém-nascidos acompanhados durante os seis primeiros anos de vida²⁷. O problema é que o seu espectro de emissão é muito amplo (380 a 770nm). Como o espectro de absorção de luz pela molécula de bilirrubina é relativamente curto (350 a 500nm), isso significa que, teoricamente, a luz emitida fora deste espectro não teria nenhuma função na reação fotoquímica.

A irradiância emitida na faixa correspondente à absorção da bilirrubina é baixa. Daí a necessidade de se equipar os aparelhos de fototerapia com um número adequado de lâmpadas fluorescentes (em geral 7 a 8). Quando uma fototerapia equipada com lâmpadas fluorescentes brancas é posicionada a 50cm do paciente, a energia luminosa que atinge o recém-nascido é abaixo do mínimo ($4\text{mw/cm}^2/\text{nm}$) recomendado na literatura²⁸.

Uma dúvida freqüente que acomete pediatras e neonatologistas que lidam com fototerapia equipada com lâmpadas fluorescentes brancas é quando trocá-las. Como a irradiância tende a cair em função do tempo de uso, recomenda-se que esta energia liberada seja determinada periodicamente com fotodosímetros, e as lâmpadas, substituídas sempre que o valor encontre-se abaixo do mínimo eficaz^{12,19,21}. No entanto, os fotodosímetros destinados a medir a irradiância de fototerapia somente foram lançados no mercado nacional em meados de 1989. Atualmente, são pouquíssimos os serviços que dispõem de tal tecnologia.

Com o objetivo de buscar uma alternativa para este problema, a grande maioria dos serviços de pediatria do Brasil adota a prática de substituir as lâmpadas das fototerapias após determinado tempo de uso, que varia de 200 a 2.000 horas.

Extensa revisão da literatura não forneceu elementos que nos permitissem inferir a irradiância emitida (e, desta forma, a eficácia da fototerapia) com base no tempo de uso das lâmpadas fluorescentes brancas.

De Carvalho e Lopes, analisando aparelhos de fototerapia equipados com diferentes marcas de lâmpadas fluorescentes brancas, mostraram que a queda na irradiância foi de cerca de 20% após 2.000 horas de uso ininterrupto²⁹.

Portanto, nos parece que a irradiância deve ser medida periodicamente, e a troca das lâmpadas deve ser feita sempre que esta irradiância, medida no nível da pele do recém-nascido, for inferior ao mínimo clinicamente eficaz.

Luz azul

Diversos estudos demonstraram que lâmpadas de luz azul produzem queda mais rápida e acentuada dos níveis séricos de bilirrubina do que a obtida com luz fluorescente branca³⁰. Entretanto, resiste-se ao uso da luz fluorescente azul em berçários por causa dos efeitos indesejáveis associados a ela. A equipe médica e de enfermagem queixa-se, com freqüência, de tonteados, náuseas e vômitos após exposição prolongada a esse tipo de luz. Outro inconveniente é que o recém-nascido sob luz azul parece intensamente cianosado. Isso confunde e dificulta a avaliação clínica.

A luz azul (*special blue*) foi introduzida na prática clínica em 1972³¹. Desde então, diversos estudos têm demonstrado que estas lâmpadas produzem queda mais rápida e acentuada nos níveis séricos de bilirrubina do que a obtida com luz fluorescente branca³².

Elas possuem em torno de 45% mais energia na faixa de onda compreendida entre 400 e 490nm do que as lâmpadas fluorescentes brancas e são consideradas, por alguns autores, como a fonte luminosa mais eficaz para uso em fototerapia³².

Infelizmente, estas lâmpadas fluorescentes azuis especiais (*special blue*) não são produzidas no mercado nacional.

Luz verde

A luz verde parece ser mais eficaz do que a fluorescente branca. Vecchi e colaboradores, estudando cem recém-nascidos ictericos, demonstraram maior queda na concentração de bilirrubina após 24 horas naqueles submetidos à fototerapia com luz verde do que com lâmpadas fluorescentes brancas (20% versus 16%)³³.

Parece, entretanto, não haver diferença quanto à eficácia quando se compara a fototerapia com luz verde com a fototerapia com luz azul. A imensa maioria dos trabalhos mostra que tanto a queda na concentração de bilirrubina quanto a duração total de fototerapia não são diferentes quando se utilizam lâmpadas fluorescentes azuis ou verdes.

Apesar de uma extensa literatura mostrar que a luz fluorescente verde é eficaz na redução dos níveis séricos de bilirrubina, seu exato mecanismo de ação continua desconhecido. Por outro lado, embora com menor frequência do que com lâmpadas fluorescente azuis, as lâmpadas verdes podem causar eritema no recém-nascido, além de náuseas e tonteados no pessoal de saúde³⁴.

Luz com emissão de iodo

Light Emitting Diode, ou lâmpadas LED são fontes de luz com espectro de emissão muito curto. Atualmente, encontram-se no mercado em uma variedade de aplicações (indicadores luminosos de trânsito, letreiros, etc.). Estas lâmpadas LED são extremamente pequenas, com dimensões de 5mm de diâmetro e pesam, em média, 0,3g. Para seu uso no tratamento de hiperbilirrubinemia neonatal, elas são agrupadas em placas contendo 100, 200 ou 300 unidades. Estas placas podem ser posicionadas diretamente em contato com o paciente ou a distâncias variáveis³⁵. Quando em contato direto com o paciente, a irradiância atinge valores superiores a 200mw/cm²/nm³⁶.

Tipos de fototerapia

Como objetivo de melhorar a eficácia terapêutica, novos aparelhos têm sido introduzidos no mercado. A seguir descreveremos, brevemente, os principais aparelhos de fototerapia em uso em nosso meio.

Fototerapia convencional

Usualmente é composta de seis a sete lâmpadas fluorescentes tipo *daylight*, de 20 watts. A irradiância emitida, com a fonte de luz posicionada a 50cm do paciente, é de cerca de 3 a 4mw/cm²/nm.

A área de superfície corporal iluminada é grande, uma vez que todo recém-nascido (face anterior ou posterior) é irradiado. A irradiância emitida é muito baixa e não é compensada pela grande área corporal exposta à luz. O produto final é uma eficácia menor do que a esperada para aparelhos de fototerapia. De fato, diversos estudos clínicos têm demonstrado a baixa eficácia clínica de fototerapias convencionais equipadas com lâmpadas fluorescentes nacionais^{23,26,37}.

Com o objetivo de melhorar a eficácia deste tipo de fototerapia, recomenda-se o seguinte: a) posicionar o aparelho a cerca de 30cm do paciente; b) manter limpa a superfície de acrílico da incubadora e a proteção do dispositivo da fototerapia; c) verificar se todas as lâmpadas estão acesas; d) utilizar aparelhos equipados com 7 ou 8 lâmpadas; e) substituir duas lâmpadas fluorescentes brancas por lâmpadas azuis (posicione-as no centro do aparelho); f) verificar periodicamente a irradiância emitida pela fototerapia (medir no nível da pele do paciente); g) o recém-nascido deve ser exposto à fototerapia nu, para que maior superfície corporal seja atingida pela luz; h) sempre que possível, manter a nutrição enteral.

Como não há relato na literatura de alteração gonadal com o uso de fototerapia, não recomendamos sua proteção rotineira. O comprimento de onda luminosa normalmente utilizado em fototerapia penetra apenas 2-3mm da pele do recém-nascido e, desta forma, não atinge as gônadas. A proteção ocular, entretanto, deve ser mantida.

Fototerapia Bilispot

Na fototerapia *bilispot*, como o próprio nome indica, a luz é emitida em forma de *spot* ou foco, de diâmetro aproximado de 20cm, quando colocada a 50cm do paciente. Usa-se lâmpada de halogênio-tungstênio, que emite alta irradiância na faixa azul (25-35mw/cm²/nm) e filtros para irradiação infravermelho e ultravioleta³⁸.

Estudos recentes demonstram que a fototerapia *bilispot* é mais eficaz que a fototerapia convencional no tratamento de recém-nascidos ictericos com peso inferior a 2.500g¹⁸. A explicação para este fato é que pacientes com baixo peso cabem quase totalmente no halo luminoso de 20cm de diâmetro emitido pelo *bilispot*. Os recém-nascidos recebem, portanto, luz de alta intensidade em uma grande área corporal. O *bilispot* é particularmente recomendado para recém-nascidos prematuros e de baixo peso cuja hiperbilirrubinemia constitui risco¹⁷.

Em recém-nascidos com peso superior a 2.500g, geralmente se utilizam duas fototerapias *bilispot*, dispostas de tal maneira que os halos luminosos se tangenciem, aumentando assim a superfície corporal iluminada¹⁷.

Para evitar problemas de aquecimento e queimaduras, a fonte luminosa não pode ser colocada próxima ao paciente. Recomenda-se que fototerapias equipadas com lâmpadas halógenas sejam posicionadas à 40-50cm do recém-nascido³⁸.

Devido ao intenso calor gerado pelo filamento, estas lâmpadas têm vida média ao redor de 500 a 800 horas, quando a queda na irradiância emitida é de 35%. Entretanto, elas devem ser trocadas sempre que a irradiância for menor do que 10mw/cm²/nm.

Fototerapia Biliblanket

É uma fototerapia de contato, na qual o recém-nascido deita em cima de um colchão luminoso. A fonte geradora de luz utiliza uma lâmpada halógena especial. A luz trafega da fonte geradora ao colchão luminoso através de um cabo de fibra ótica.

O colchão de fibra ótica luminosa é um pequeno retângulo de 13cm x 10cm. A pele do recém-nascido fica em contato direto com esse colchão. O *Biliblanket* possui um sistema de filtros que permitem apenas a passagem de luz na faixa compreendida entre 400-500nm³⁷.

A irradiância emitida pelo *Biliblanket* se situa entre 35 a 60mw/cm²/nm. Apesar de alta irradiância, a eficácia é prejudicada pela pequena superfície corporal exposta à luz e, principalmente, pela mobilidade do recém-nascido. Na prática clínica, com frequência, o recém-nascido ao se mover, *cai* fora do colchão luminoso e, com isso, diminui a área corporal em contato com a luz. Em recém-nascidos prematuros, o *Biliblanket* é mais eficaz, uma vez que mais superfície corporal é exposta à luz, e estes pacientes são, relativamente, pouco ativos. Atualmente, o *Biliblanket* é mais utilizado como coadjuvante em fototerapia dupla, isto é, o recém-nascido deita no *Biliblanket* enquanto recebe a fototerapia convencional^{15,39-41}.

Fototerapia de alta intensidade

Na década de 90, começaram a surgir aparelhos de fototerapias que emitiam alta irradiância distribuída em uma grande superfície corporal. Inicialmente, esses aparelhos utilizavam 16 lâmpadas fluorescentes *special blue*, dispostas em um cilindro. O paciente era, então, colocado dentro deste cilindro de modo que as lâmpadas ficassem a cerca de 15cm ao redor de todo o seu corpo (fototerapia integral em 360°). Nesta circunstância, a irradiância que atinge o recém-nascido é superior a 100mw/cm²/nm e proporciona uma redução de cerca de 70% nos níveis séricos de bilirrubina nas primeiras 6 horas de tratamento^{16,42}.

Recentemente, De Carvalho e colaboradores criaram uma fototerapia de alta intensidade, utilizando lâmpadas fluorescentes brancas⁴³. Este aparelho consiste em um conjunto de 7 lâmpadas brancas (*daylight*) dispostas na base de um berço de acrílico (60cm comprimento x 35cm de largura), comumente usado em berçários e alojamentos

conjuntos, de tal maneira que o bacinete de acrílico do berço permaneça a cerca de 5cm das lâmpadas.

Este conjunto de lâmpadas emite luz de baixo para cima, que atravessa a parede inferior do berço de acrílico e atinge o recém-nascido que estará ali deitado. Para maior conforto do recém-nascido, sobre o fundo do berço de acrílico existe um pequeno colchão transparente de silicone medicinal, de modo a não interferir na iluminação a ser recebida pelo paciente.

Para se aproveitar a luz periférica que, normalmente, seria perdida, as paredes laterais internas do referido berço de acrílico recebem a aplicação de película refletora semi-transparente, e a abertura superior recebe a sobreposição de uma lâmina arqueada, de acrílico, com a superfície interna também recoberta por um filme refletor, de modo a jogar a luz que normalmente se perderia de volta para o corpo do paciente. Desta maneira, o recém-nascido receberá luz direta de baixo para cima e luz refletida (indireta) das paredes laterais e cúpula superior do berço (fototerapia integral total). O calor gerado por este conjunto de lâmpadas é dissipado através de um sistema de ventiladores e exaustores. A irradiância direta emitida por este aparelho é de cerca de 19mw/cm²/nm. A irradiância indireta, proveniente da luz nas paredes e cúpula refletora do berço é de 2-3mw/cm²/nm.

Estudo clínico prospectivo, randomizado e controlado, mostrou que, após 24 horas de tratamento, a queda nos níveis séricos de bilirrubina é cerca de 6 vezes maior em recém-nascidos tratados com esta fototerapia de alta intensidade do que naqueles expostos à fototerapia convencional (29% x 4%)⁴⁴.

Atualmente, em nosso serviço, recém-nascidos com icterícia severa (BT >20mg%) são tratados com a fototerapia de alta intensidade aliada a dois *Bilispos* incidindo em cima do paciente (a cúpula de acrílico do berço é removida). Esta forma de fototerapia tripla permite que o recém-nascido receba luz de alta intensidade por todo o corpo. Invariavelmente, os níveis séricos de bilirrubina caem significativamente após poucas horas de tratamento (temos observado redução de cerca de 40% nos níveis séricos iniciais de bilirrubina nas primeiras 6 horas de tratamento). Esta atitude permitiu uma redução extraordinária na incidência e exangüineotransfusões em nosso serviço.

Fototerapias de alta intensidade utilizando lâmpadas LED (descritas anteriormente), introduzidas experimentalmente no final do ano 2.000, têm mostrado bons resultados, mas ainda não se encontram disponíveis no mercado⁴⁵.

Quais os níveis séricos de bilirrubina indicativos de fototerapia em recém-nascidos icterícios?

A indicação de fototerapia dependerá do tipo de icterícia (hemolítica ou não hemolítica) e de características próprias do recém-nascido (termo ou pré-termo, presença de asfixia, equimoses, etc.). A determinação da concentração sérica de bilirrubina é altamente imprecisa quando se

utilizam métodos convencionais⁴⁶. Portanto, esse *nível* não existe isoladamente. Deve ser analisado dentro de um contexto global que inclua diversos fatores relacionados ao recém-nascido e sua história perinatal (Figura 2).

Em recém-nascidos a termo, saudáveis e com icterícia não hemolítica (fisiológica), a tendência atual tem sido protelar o uso da fototerapia até que a bilirrubina sérica atinja valores consideravelmente superiores aos utilizados no passado. A razão dessa conduta é o aval de inúmeras publicações científicas, que demonstram a ausência de correlação entre o nível sérico de bilirrubina e dano neurológico em recém-nascidos a termo com icterícia não hemolítica^{47,48}.

Figura 2 - Fatores que determinam a indicação de fototerapia em recém-nascidos icterícios

Os níveis séricos de bilirrubina indicativos de fototerapia (icterícia não-hemolítica) utilizados em nosso serviço, de acordo com a faixa de peso, são mostrados na Tabela 1. Em recém-nascidos a termo, saudáveis e com icterícia não-hemolítica, a recomendação da Academia Americana de Pediatria é mostrada na Tabela 2. Segundo esta academia, a fototerapia deveria ser iniciada em recém-nascidos a termo com icterícia não-hemolítica com níveis séricos de bilirrubina de 15mg%. Em pacientes com mais de 48 horas de vida, estes níveis se situariam entre 18 e 20mg%. Entretanto, apesar das recomendações preconizadas pela Academia Americana de Pediatria, a maioria dos pediatras e neonatologistas ainda continuam, nestes pacientes, indicando fototerapia com níveis séricos de bilirrubina mais baixos⁴⁹.

Tabela 1 - Níveis indicativos de fototerapia em recém-nascidos prematuros

Peso (kg) nascimento	bt (mg%)
< 1,0	5
1,0 a 1,2	6
1,2 a 1,4	7
1,4 a 1,6	8
1,6 a 1,8	10
1,8 a 2,2	12
2,2 a 2,5	12-15
> 2,5	> 15

Na presença de patologias (acidose, asfixia, sepses, etc.) estes níveis devem ser reduzidos

Exangüineotransusão

O objetivo principal da exangüineotransusão é remover o excesso de bilirrubina, prevenindo, desta maneira, seus efeitos tóxicos. Com esta técnica, cerca de 85% das hemácias circulantes são substituídas quando o volume de sangue trocado equivale a duas vezes a volemia do recém-nascido (80ml/kg). Geralmente, a concentração sérica de bilirrubina é reduzida em 50%. Apesar de ser um procedimento relativamente seguro, em mãos experientes, a mortalidade gira em torno de 1%. As complicações de exangüineotransusão incluem, entre outras, o trombo-embolismo, enterite necrosante, perfuração vascular, hemorragias, distúrbios eletrolíticos, metabólicos e ácidos-básicos e infecção⁵⁰.

As indicações de exangüineotransusão devem ser individualizadas e sempre baseadas em julgamento clínico global do paciente icterício.

De um modo geral, existem dois tipos de indicações de exangüineotransusão: uma *precoce* e outra dita *tardia*.

Exangüineotransusão precoce

Os critérios para indicação de exangüineotransusão precoce incluem hemoglobina no cordão menor do que 12mg%, bilirrubina no sangue do cordão acima de 4mg% e uma velocidade de ascensão nos níveis séricos de bilirrubina superior a 0,5mg% por hora⁵⁰.

Tabela 2 - Tratamento da hiperbilirrubina em RN a termo, saudável, sem hemólise

Idade	Considere fototerapia	Inicie fototerapia	Exangüineotransusão
≤ 24 h	-	-	-
25 - 48 h	12 mg%	15 mg%	≥ 20 mg%
49 - 72 h	15 mg%	18 mg%	≥ 25 mg%
> 72 h	17 mg%	20 mg%	≥ 25 mg%

Academia Americana de Pediatria, 1994.

Com frequência estes recém-nascidos encontram-se hidróticos e anêmicos. Podem, ainda, apresentar-se hemodinamicamente instáveis e em insuficiência cardíaca. Convém salientar que, apesar da anemia, estes pacientes não estão hipovolêmicos, portanto, a realização de exangüineotransfusão com duas volemias pode agravar a sua instabilidade cardiocirculatória.

Em nosso serviço, diante de isoimunização grave em recém-nascidos hidróticos e anêmicos, temos optado por uma terapia anticongestiva agressiva (diurético, aminas cardiotônicas e, quando necessário, digitalização) antes de procedermos à exangüineotransfusão. Uma vez o paciente estável, realizamos exangüineotransfusão com apenas uma volêmia e utilizando sangue com hematócrito alto (geralmente em torno de 65%). Oito a doze horas após, com o paciente já mais estável e menos anêmico, realizamos uma segunda exangüineotransfusão (agora com duas volemias de sangue total).

A administração de albumina antes da exangüineotransfusão, com o intuito de aumentar a remoção da bilirrubina circulante, é controversa, e nós não a utilizamos em nosso serviço.

Exangüineotransfusão tardia

Geralmente é baseada no nível sérico de bilirrubina. Entretanto, o nível sérico pré-determinado de bilirrubina não deve ser analisado isoladamente. Segundo Watchko e Oski, nós hoje sofremos de uma paranóia chamada *vigintifobia* (medo do vinte). Em seu artigo, magistralmente escrito e publicado em 1983, no *Pediatrics*, eles demonstram que não existem bases científicas para se preconizar a exangüineotransfusão em recém-nascidos a termo e sem evidência de hemólise, simplesmente com base num nível sérico de bilirrubina de 20mg%⁵¹.

O uso da concentração sérica de bilirrubina de 20mg% como indicador de exangüineotransfusão começou no início da década de 1950 através de estudos realizados em recém-nascidos com doença hemolítica por incompatibilidade de Rh⁵². A partir daí, foi extrapolado para recém-nascidos sem doença hemolítica.

Existe um consenso geral na literatura de que recém-nascidos a termo com doença hemolítica por incompatibilidade de Rh ou outra forma de anemia hemolítica apresentam risco de desenvolverem *kernicterus* quando a concentração de bilirrubina excede a 20mg%⁵⁰. Entretanto, apesar da falta de evidência científica, recém-nascidos icterícios a termo e sem doença hemolítica (Rh ou ABO) são também submetidos à exangüineotransfusão quando o nível sérico de bilirrubina atinge a 20mg%.

A indicação de exangüineotransfusão com níveis de bilirrubina de 20mg% em recém-nascidos sem doença hemolítica se estabeleceu e se arraigou na prática clínica do pediatra através do uso rotineiro. É extremamente difícil mudar essa rotina hospitalar. Todos nós sofremos de *vigintifobia*!

Tratamento farmacológico da hiperbilirrubinemia

Fenobarbital

Estudos em macacos *Rhesus* demonstraram que o fenobarbital aumenta a atividade da glucuronil transferase e, conseqüentemente, a conjugação da bilirrubina. A partir dessa observação, o fenobarbital tem sido usado em gestantes e recém-nascidos com a finalidade de prevenir ou minimizar a hiperbilirrubinemia neonatal. O uso de fenobarbital em gestantes reduz consideravelmente os níveis de bilirrubina nos recém-nascidos. Entretanto, de acordo com Valaes e colaboradores, para esse efeito ser alcançado, é necessário que a gestante tome um comprimido de 100mg pelo menos durante dez dias. A administração de doses menores a gestantes não se mostrou eficaz em reduzir o grau de icterícia em recém-nascidos⁵³. Parece, portanto, que tanto a dose de fenobarbital administrada como a duração do tratamento desempenham um papel importante no processo de estimulação da atividade enzimática. Isto, na prática, tem limitado o uso profilático do fenobarbital pré-natal, uma vez que o início do parto é imprevisível. Além do mais, a droga pode causar dependência na mãe e sedação excessiva no recém-nascido. Talvez a administração pré-natal de fenobarbital deva ser reservada somente aos chamados grupos de risco⁵⁴.

A administração de fenobarbital a recém-nascidos imediatamente após o parto ou quando a icterícia é clinicamente visível não é eficaz em reduzir os níveis séricos de bilirrubina⁵⁵. A combinação de fenobarbital e fototerapia em recém-nascidos não reduz os níveis séricos de bilirrubina mais rapidamente do que a fototerapia isolada⁵⁶.

Inibidores da heme oxigenase

Diversos estudos têm demonstrado que a metalo-protoporfirina, um potente inibidor de heme oxigenase, reduz a conversão do radical heme em bilirrubina e, desta forma, teria um lugar no tratamento da icterícia do recém-nascido^{50,57}.

Recentemente, Valaes e colaboradores, em um estudo randomizado e controlado com 517 recém-nascidos, mostraram que uma dose intramuscular de 6mmol/kg, administrada nas primeiras 24 horas de vida, reduziu significativamente o nível sérico máximo de bilirrubina e a necessidade de fototerapia⁵⁸.

Outros estudos têm sugerido que as protoporfirinas são eficazes em prevenir ou minimizar a icterícia neonatal decorrente da deficiência de G6PD e nos casos de incompatibilidade sanguínea ABO com Coombs positivo^{59,60}. Entretanto, mais estudos controlados são necessários para avaliar sua eficácia e efeitos colaterais antes que esta droga seja incorporada definitivamente no arsenal terapêutico do pediatra.

Gamaglobulina endovenosa

Recentes pesquisas têm sugerido a administração de gamaglobulina endovenosa em recém-nascidos com doen-

ça hemolítica cuja concentração sérica de bilirrubina continua subindo apesar do uso de fototerapia intensa⁶¹⁻⁶³.

A racionalidade por trás dessa indicação reside no fato de que a hiperbilirrubinemia, da doença hemolítica isoimune, é primariamente decorrente da fagocitose de eritrócitos pelo sistema reticuloendotelial⁶⁴. A administração de gamaglobulina endovenosa bloquearia receptores Fc do sistema reticuloendotelial, diminuindo a velocidade de hemólise⁶².

Como a imunoglobulina não remove a bilirrubina sérica, seu uso deve ser associado à utilização concomitante de fototerapia eficaz. Entretanto, nem todos os recém-nascidos com icterícia hemolítica respondem bem à administração de imunoglobulina endovenosa. Segundo Hammerman e Kaplan, recém-nascidos isoimmunizados, com níveis séricos elevados de bilirrubina nas primeiras 24 horas de vida (cuja ascensão é maior do que 1mg/hora), e que apresentem hemoglobina no sangue do cordão inferior a 13mg%, pouco se beneficiam com a administração de imunoglobulina endovenosa. Nestes pacientes, como a velocidade de hemólise é muito grande, a administração de gamaglobulina endovenosa não diminui a necessidade de exangüineotransfusão ou o tempo de exposição à fototerapia⁶².

A dose e o intervalo da administração da imunoglobulina varia de 0,5g a 1g⁶¹⁻⁶⁵. Alpay e colaboradores trataram 116 recém-nascidos com doença hemolítica ABO e/ou Rh com 1g de imunoglobulina endovenosa (dose única). Estes pacientes utilizaram menos fototerapia, necessitaram menor número de exangüineotransfusões e permaneceram menos tempo hospitalizados⁶³.

Embora a utilização de gamaglobulina endovenosa tenha se tornado mais freqüente nos últimos anos, um maior número de pesquisas controladas são necessárias antes de se recomendar seu uso rotineiro no tratamento da hiperbilirrubinemia causada pela doença hemolítica (ABO ou Rh) do recém-nascido.

Referências bibliográficas

- Bland HE. Jaundice in the healthy term neonate: when is treatment indicated? *Curr Probl Pediatr* 1996;26:355-63.
- Maisels MJ. Phototherapy 25 years later. In: Fanaroff AA, Klaus MH, eds. Year book of neonatal and perinatal medicine. Chicago: Mosby; 1996. p.XXIX-XXXIV.
- Polin RA. What's new about newborns? *Curr Probl Pediatr* 1991;21:334-44.
- Hansen TWR. Therapeutic approaches to neonatal jaundice: an international survey. *Clin Pediatr* 1996;35:309-16.
- De Carvalho M, Lopes JMA. Indicações de fototerapia em recém-nascidos a termo com icterícia não hemolítica: uma análise crítica. *J Pediatr (Rio J)* 1995;71:189-94.
- Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001;344:581-90.
- Ennever JF. Phototherapy for neonatal jaundice. In: Polin RA, Fox WW, eds. Fetal and neonatal physiology. USA: WB Saunders; 1992. p.1165-73.
- Agati G, Fusi F. Recent advances in bilirubin photophysics. *J Photochem Photobiol* 1990;7:1-14.
- McDonagh AF, Palma LA, Trull FR. Phototherapy for neonatal jaundice: configurational isomers of bilirubin. *J Am Chem Soc* 1982;104:6865-69.
- Weise G, Ballowitz L. A mathematical description of the temporal changes in serum bilirubin concentration during phototherapy in newborn infants. *Biol Neonate* 1982;42:222-5.
- Tan KL. The pattern of bilirubin response to phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr Res* 1982;16:670-2.
- Maisels MJ. Why use homeopathic doses of phototherapy? *Pediatrics* 1996;98:283-7.
- De Carvalho M. Aspectos práticos no uso da fototerapia em recém-nascidos ictericos. *Pediatria Moderna* 1998; XXXIV: 167-74.
- Eggert P, Stick C, Swalve S. On the efficacy of various irradiating regimens in phototherapy of neonatal jaundice. *Eur J Pediatr* 1988;147:525-8.
- Tan KL. Efficacy of bidirectional fiberoptic phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1997;99:5-13.
- Garg AK, Prasad RS, Hifzi I. A controlled trial of high-intensity double surface phototherapy on a fluid bed versus conventional phototherapy in neonatal jaundice. *Pediatrics* 1995;95:914-6.
- De Carvalho M, Lopes JMA. Fototerapia simples versus dupla no tratamento da hiperbilirrubinemia em recém-nascidos de risco. *J Pediatr (Rio J)* 1996;72:151-4.
- De Carvalho M, Lopes JMA. Fototerapia com lâmpada halógena: avaliação da eficácia. *J Pediatr (Rio J)* 1993;69:186-92.
- Mimms L, Estrada M, Goden, D. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia - a dose response relationship. *J Pediatr* 1973;83:658-62.
- Hansen TWR. Acute management of extreme neonatal jaundice - the potential benefits of intensified phototherapy and interruption of enterohepatic bilirubin circulation. *Acta Pediatr* 1997;86:843-6.
- Modi, N, Keay J. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia: the importance of dose. *Arch Dis Child* 1983;58:406-09.
- Fachini FP, Calil SJ, Hermeni AH. Eficácia dos aparelhos de fototerapia em uso na cidade de Campinas e sugestões para melhorar seu rendimento. Resumos do XII Congresso Brasileiro, VI Congresso Latino-Americano, IX Reunião Brasileira de Enfermagem Perinatal. 1990 novembro 24-29; Rio de Janeiro. p.13.
- De Carvalho M, Lopes JMA. Fototerapia nos hospitais públicos do Rio de Janeiro. *J Pediatr (Rio J)* 1991; 67:157-62.
- Arcas RM, Wagner NHCV, Reis ME. Avaliação da eficácia da fototerapia convencional versus alta irradiância. Resumos do XV Congresso Brasileiro de Perinatologia, XII Reunião de Enfermagem Perinatal. 1996 novembro, Belo Horizonte, p.112.
- De Carvalho M, Lopes, JMA. Lâmpadas fluorescentes para fototerapia. *J Pediatr (Rio J)* 1992; 68:203-05.
- De Carvalho M, Lopes JMA. Phototherapy units in Brazil: Are they effective? *J Perinat Med* 1995;23:315-9.
- Scheidt PC, Bryla DA, Nelson KB. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia: six years follow up of the NICHD clinical trial. *Pediatr* 1990;85:455-63.
- De Carvalho M, Lins MF, Lopes JMA. Lâmpadas fluorescentes para fototerapia: mudanças no mercado alteram eficácia terapêutica. *J Pediatr (Rio J)* 1992;68:203-5.
- De Carvalho M, Lopes JMA. Qual o tempo de vida útil de lâmpadas fluorescentes para fototerapia? *J Pediatr (Rio J)* 1991;67:151-6.
- Tan KL. Efficacy of "high intensity" blue light and "standard" daylight phototherapy for non-hemolytic hyperbilirubinemia. *Acta Paediatr* 1992;81:870-4.

31. Sisson TRC, Kendal N, Shaw E. Phototherapy of jaundice in the newborn infant. II - effect of various light intensities. *J Pediatr* 1972;81:35-8.
32. Romagnoli C, Marroco G, De Carolis MP. Phototherapy for hyperbilirubinemia in preterm infants: green versus blue lamps or white light. *J Pediatr* 1988;112:476-8.
33. Vecchi C, Donzelli GP, Migliorini MG. Green light in phototherapy. *Pediatr Res* 1983;17:461-3.
34. Tan KL. Efficacy of fluorescent daylight, blue and green lamps in the management of non-hemolytic hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1989;114:132-4.
35. Vreman HJ, Stevenson DK, Reader SD. A light emitting diode (LED) device for phototherapy of jaundice newborns: in vitro efficacy. *Pediatr Res* 1997;41:185A.
36. Seidman DS, Moise J, Ergaz Z, Vreman HJ, Stevenson DK, Gale R. A new blue light emitting phototherapy device versus conventional phototherapy. A prospective randomized controlled application in term newborns. *Pediatr Res* 1998;43:193A.
37. De Carvalho M, Lopes JMA. Comparação entre fototerapia convencional e de fibra ótica. *J Pediatr (Rio J)* 1992;68:285-92.
38. De Carvalho M, Lopes JMA, Rossi O. Fototerapia halógena para o tratamento da icterícia neonatal. *Rev Bras Eng* 1994;10:25-9.
39. De Carvalho M, Lopes JMA. Fiber optic versus conventional phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1995;127:337-8.
40. Holtrop P, Maddison K, Maisels JM. A randomized trial of fiberoptic phototherapy versus conventional phototherapy. *Pediatr Res* 1991;27:209A.
41. Donzeli GP, Moroni M, Rapisardi G, Agati G, Fusi F. Fiberoptic phototherapy in the management of jaundice in low birth weight neonates. *Acta Paediatr* 1996;85:366-70.
42. Myara A, Sender A, Valet V. Early changes in cutaneous and serum bilirubin isomers during intense phototherapy of jaundiced neonates with blue and green light. *Biol Neonate* 1997;71:75-82.
43. De Carvalho M, Lopes JMA, Netto DB. Fototerapia de alta intensidade para o tratamento da icterícia do recém-nascido. *Rev Bras Eng Biom* 1999;15:109-13.
44. De Carvalho M, De Carvalho D, Trzmielina S, Lopes JMA, Hansen TWR. Intensified phototherapy using daylight fluorescent lamps. *Acta Paediatr* 1999;88:768-71.
45. Seidman DS, Moise J, Ergaz Z, Laor A, Vreman HJ, Stevenson DK, Gale R. A new blue light emitting phototherapy device: a prospective randomized controlled study. *J Pediatr* 2000;136:771-4.
46. Vreman HJ, Verter J, OH W, Fanaroff AA, Wright LL, Lemos JA, et al. Interlaboratory variability of bilirubin measurements. *Clin Chem* 1996;42:869-73.
47. American Academy of Pediatrics. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics* 1994;94:558-65.
48. Newman TB, Maisels JM. Less aggressive treatment of neonatal jaundice and reports of kernicterus: lessons about practice guidelines. *Pediatrics* 2000;105:242-5.
49. Gartner LM, Herrarias CT, Sebring RH. Practice patterns in neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1998;101:25-31.
50. Peterec SM. Management of neonatal Rh disease. *Clin Perinatol* 1995;22:561-92.
51. Watchko JF, Oski FA. Bilirubin 20mg/dl = Vigintiphobia. *Pediatrics* 1983; 71:660-63.
52. Hsia DY, Allen FH, Gellis SS. Erithroblastosis fetalis. VIII. Studies of serum bilirubin in relation to Kernicterus. *NEJM* 1952; 247:668-71.
53. Valaes T, Kipouros K, Petmezakis M. Effectiveness and safety of prenatal Phenobarbital for the prevention of neonatal jaundice. *Pediatr Res* 1980;14:947-52.
54. Rayburn W, Donn S, Piehl E. Antenatal phenobarbital and bilirubin metabolism in the very low birth weight infant. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1491-3.
55. Barreto SMV, Gonçalves AL, Martinez FE. Efeito do fenobarbital sobre os níveis de bilirubina em recém-nascidos a termo. *J Pediatr (Rio J)* 1985;58:25-8.
56. McDonagh AF, Lightner DA. Like a shriveled blood orange – bilirubin, jaundice and phototherapy. *Pediatrics* 1985;75:443-5.
57. Vreman HJ, Stevenson DK. Selection of metalloporphyrin heme oxygenase inhibitors based on potency and photoreactivity. *Pediatr Res* 1993;33:195-9.
58. Valaes T, Petmezaki S, Henschke C, Drumond GS, Kapas A. Control of jaundice in preterm newborns by an inhibitor of bilirubin production: studies with tin-mesoporphyrin. *Pediatrics* 1994;93:1-11.
59. Martinez JC, Garcia Ho, Otheguy LE, Drumond GS, Kapas A. Control of severe hyperbilirubinemia in full-term newborns with the inhibitor of bilirubin production sn-mesoporphyrin. *Pediatrics* 1999;103:1-5.
60. Valaes T, Drumond GS, Kapas A. Control of hyperbilirubinemia in glucose – 6-phosphate dehydrogenase deficient newborns using an inhibitor of bilirubin production sn-mesoporphyrin. *Pediatrics* 1998;101:e1-e7.
61. Sato K, Hara T, Kondo T, Iwao H, Honda S, Veda K. High dose intravenous gamaglobulin therapy for neonatal haemolytic jaundice due to blood group incompatibility. *Acta Paediatr* 1991;80:163-6.
62. Hammerman C, Kaplan M. Recent developments in the management of neonatal hyperbilirubinemia. *NeoReviews* 2000;1: e19-e23.
63. Alpay F, Sarici SU, Ocutan V, Erdem G, Ozcan O, Gokcay E. High dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune haemolytic jaundice. *Acta Paediatr* 1999;88:216-9.
64. Jones WR, Need JA. Maternal fetal cell surface antigen incompatibilities. *Bailliers Clin Immunol Allergy* 1988;2:577-605.
65. Mitchell CA, Van Der Weyden MB, Firkin BG. High dose intravenous gamaglobulin in Coombs positive hemolytic anemia. *Aust NZ J Med* 1987;17:290-4.

Endereço para correspondência

Dr. Manoel De Carvalho
 Clínica Perinatal Laranjeiras
 Rua das Laranjeiras, 445 – Laranjeiras
 Rio de Janeiro - RJ - CEP 22240-002
 Fone: (21) 556.0022 – Fax: (21) 558.1780
 E-mail: manael@perinatal.com.br