



Prevention of severe neonatal hyperbilirubinemia in healthy infants of 35 or more weeks of gestation: implementation of a systems-based approach

Prevenção de hiperbilirrubinemia neonatal grave em lactentes saudáveis com 35 ou mais semanas de gestação: implantação de uma abordagem sistemática

Vinod K. Bhutani¹, Lois Johnson²

Recém-nascidos com icterícia ou hiperbilirrubinemia não detectada constituem uma população vulnerável, que pode não receber atenção preventiva e/ou terapêutica logo após a alta do hospital onde nasceram. De 4 milhões de lactentes nascidos todo ano nos Estados Unidos, mais de 3,5 milhões têm 35 ou mais semanas de gestação. A maioria apresenta desfecho favorável com pequeno ou nenhum risco de comprometimento neurológico durante o primeiro ano de vida. Nas últimas 4 décadas, medidas preventivas de saúde instituídas nos berçários e nas salas de parto foram efetivas na redução da mortalidade e morbidade infantis. Todavia, quase todos os lactentes saudáveis apresentam um certo grau de hiperbilirrubinemia e mais de 60% desenvolvem icterícia na primeira semana de vida. Se não for monitorada ou tratada oportunamente, a hiperbilirrubinemia pode ser exacerbada e passar despercebida se o lactente não estiver sob supervisão médica¹. Um desfecho adverso pode ser um espectro de disfunção neurológica induzida pela bilirrubina (DNIB) e sua manifestação mais grave, o

kernicterus, uma paralisia cerebral atetóide permanente com comprometimento auditivo neurosensorial. A hiperbilirrubinemia aumenta algumas horas após o nascimento. Bilirrubina sérica total (BST) hora-específica maior que o percentil 95 (para bebês saudáveis) equivale a valores > 17 mg/dL para idade superior a 72 horas. Essa coorte de lactentes "em risco" pode ser vulnerável à DNIB se a progressão para hiperbilirrubinemia excessiva não for monitorada. A maioria desses lactentes "em risco" apresenta

**Veja artigo relacionado
na página 313**

produção elevada de bilirrubina e/ou problemas na sua eliminação. Um atraso na habilidade natural para eliminar a bilirrubina é evidente em lactentes com menos de 38 semanas de gestação e naqueles com ingestão reduzida de leite ou com infecção intercorrente. Para a hiperbilirrubinemia grave, levando em conta o risco de neurotoxicidade², conforme definido pelos níveis de BST (20 mg/dL ou mais para lactentes a termo saudáveis de baixo risco) ou um aumento no nível de BST > 0,20 mg/dL/hora^{3,4}, tem sido recomendada a intervenção com o uso de fototerapia intensiva. Os clínicos reconhecem que os lactentes em risco de hiperbilirrubinemia grave necessitam de cuidados de saúde mais complexos. Esses cuidados são frequentemente prejudicados em atendimentos de saúde não integrados que as famílias recebam nas primeiras 2 ou 3 semanas após o nascimento.

A causa subjacente da experiência recente dos Estados Unidos com o *kernicterus* vem sendo descrita como uma falha no sistema de serviços neonatais⁵. Primeiro, os serviços de saúde são frequentemente prestados por várias instituições em vários locais. Em segundo lugar, a comunidade de médi-

1. MD. Professor, Division of Neonatal and Developmental Medicine, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA.

2. MD. Research physician, Department of Pediatric Ophthalmology, Children's Hospital of Philadelphia, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA.

Financiado parcialmente através de bolsa da HRSA: U21MC03954-01-00.

Como citar este artigo: Bhutani VK, Johnson L. Prevention of severe neonatal hyperbilirubinemia in healthy infants of 35 or more weeks of gestation: implementation of a systems-based approach. *J Pediatr* (Rio J). 2007;83(4):289-293.

doi:10.2223/JPED.1673

cos, enfermeiros, assistentes materno-infantis, defensores da saúde infantil, consultores de aleitamento, bem como a sociedade leiga, costuma não ter um entendimento ou conhecimento pleno da possível neurotoxicidade causada pela bilirrubina. Outras causas que interagem com a básica são a) alta hospitalar com idade inferior a 72 horas (antes que a extensão da icterícia seja determinada); b) falta de preocupação adequada com os riscos da icterícia excessiva em recém-nascidos a termo ou quase-termo; c) um aumento considerável na amamentação sem suporte e aconselhamento para monitorar a adequação da lactogênese e das mamas; d) restrições quanto às despesas médicas, complicando o reembolso para acompanhamento na idade de 3 a 5 dias; e) carência de material educativo que possibilite e instrua as famílias a procurarem tratamento médico em tempo hábil; e f) limitações no sistema de saúde quanto à triagem pré-alta hospitalar, identificação de famílias e lactentes em maior risco a fim de garantir acompanhamento após a alta. Para lidar com essas causas, propusemos e implantamos um modelo de abordagem centrado na família e sistematizado que estimula a parceria entre pais e profissionais da saúde para o combate à DNIB e distúrbios associados^{3,4}.

Independentemente da causa da icterícia, o risco potencial de hiperbilirrubinemia grave não detectada, não monitorada e não tratada tem gerado preocupações com a segurança do paciente. As diretrizes de 2004 da Academia Americana de Pediatria (AAP) mudaram seu foco para uma abordagem preventiva². Os estágios precoce e intermediário da encefalopatia bilirrubínica aguda pode ser revertido com estratégias imediatas e eficientes que reduzam os níveis de bilirrubina. É nesse contexto que a AAP recomenda a utilização universal dos princípios enunciados pelo Instituto de Medicina para cuidados centrados no paciente, segurança do paciente, agilidade no atendimento e o uso de intervenções efetivas para prevenir o *kernicterus*². Uma meta de saúde pública⁶ para a sociedade contemporânea foi enunciado como: “Um caso de *kernicterus* já é demais; podemos prevenir todos eles”. A AAP procura monitorar e facilitar a implantação das diretrizes e definir aquelas barreiras à saúde no microambiente que sejam peculiares às clínicas, comunidades e infraestrutura sanitária⁷. Os clínicos, na linha de frente dos serviços de saúde, freqüentemente lidam com realidades em que não há uma transferência uniforme de informações clínicas na transição pós-parto e se beneficiariam de estratégias que permitissem vigilância contínua. Fernando Perazzini Facchini et al.⁸ relatam uma abordagem sistemática adotada pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Essa estratégia inclui triagem universal pré-alta de bilirrubina por meios de um icterômetro Ingram e/ou dosagem da bilirrubina transcutânea (BTC), triagem seletiva de BST com *follow-up* obrigatório, em um sistema acessível e contínuo de atendimento, daqueles

recém-nascidos com níveis de bilirrubina pré-alta acima do percentil 40, identificação precoce de hiperbilirrubinemia grave e seu tratamento oportuno. Em uma coorte de 11.259 recém-nascidos com 35 ou mais semanas de gestação atendidos sob essa abordagem, a freqüência de hiperbilirrubinemia excessiva é mostrada e comparada a vários estudos norte-americanos e europeus, conforme mostram as Tabelas 1, 2 e 3. Nenhum dos recém-nascidos apresentou níveis de BST ≥ 30 mg/dL. Um tremendo sucesso!

As variações regionais e práticas que criam barreiras aos serviços de saúde, triagem neonatal e intervenção oportuna levam 1 em 650 a 15.000 lactentes (35 ou mais semanas de gestação) a desenvolver valores de BST ≥ 427 $\mu\text{mol/L}$ (≥ 25 mg/dL) e zero a 1 em cada 10.000 lactentes a apresentar níveis de BST ≥ 510 $\mu\text{mol/L}$, ≥ 30 mg/dL⁸⁻¹⁴. Conforme apresentado nas Tabelas 1 e 2, a implementação de práticas sistemáticas está associada a ocorrências menores ou mínimas de hiperbilirrubinemia excessiva ou perigosa. Existem poucos estudos populacionais sobre a incidência da encefalopatia bilirrubínica aguda e/ou encefalopatia bilirrubínica crônica (*kernicterus*). Na Dinamarca, Ebbesen relatou oito casos de *kernicterus* para uma incidência de 1,4/100.000 nascidos vivos entre 1994 e 2002, sem nenhum relato nos 20 anos anteriores¹⁴. Entre 2002 e 2005, com uma abordagem mais vigilante, não houve mais casos na Dinamarca, reduzindo assim a incidência geral para 1,1/100.000 nascidos vivos entre 1994 e 2005¹⁸. Um estudo de vigilância britânico relatou a ocorrência de *kernicterus* em 1 entre 100.000 nascidos vivos¹¹. A freqüência de hiperbilirrubinemia grave (bilirrubina sérica > 425 $\mu\text{mol/L}$) foi de 1 em 2.840 nascidos vivos no Canadá, dos quais 13 (2/100.000 nascidos vivos) apresentaram desfecho neurológico anormal no momento da alta hospitalar¹². A freqüência de hiperbilirrubinemia extrema (bilirrubina sérica > 510 $\mu\text{mol/L}$) foi de 1 em 14.084 nascidos vivos no Reino Unido¹¹. Existe uma expectativa social de promover uma experiência de nascimento segura e universalmente disponível que inclua uma experiência segura com a icterícia neonatal. Assim, o *kernicterus* (ou BST > 30 mg/dL, > 513 $\mu\text{mol/L}$) é atualmente considerado um evento inexistente pela comunidade de saúde pública. Um objetivo atingido pelo programa de Campinas.

É importante mencionar que 8.807 (78,2% da coorte de Campinas) lactentes tiveram suas famílias orientadas e necessitaram de acompanhamento menos intensivo⁸. Só houve um caso de decisão errada: um lactente que retornou espontaneamente, apresentando icterícia que necessitou de tratamento. Essa falha foi atribuída à avaliação inadequada no momento da alta hospitalar, já que esse paciente foi observado apenas clinicamente, sendo descrito como um caso de icterícia “discreta”. A baixa freqüência de lactentes com níveis de BST > 15 mg/dL e eventual re-encaminhamento sugerem uma subestimação da BST pelas técnicas

Tabela 1 - Frequência de bilirrubina sérica total \geq 30 mg/dL

Regiões	Prática de saúde (tipo de revisão)	Período de estudo	Frequência
Canadá	Dados de pesquisa nacional ⁹	2002-2004	ND
Estados Unidos (CA)	Dados de organização mantenedora de saúde ¹⁰	1995-1998	1 em 10.000
Reino Unido	Dados de revisão nacionais ¹¹	2003-2005	1 em 14.084
Estados Unidos (HCA)	Dados do sistema de saúde ¹²	2003	1 em 14.651
Estados Unidos (PA) prospectivo	Abordagem sistemática: triagem universal de bilirrubina ³	1990-2003	zero
Brasil (SP) prospectivo	Abordagem sistemática: triagem universal de bilirrubina ⁸	2001-2005	zero

Os primeiros quatro estudos são retrospectivos: determinação da bilirrubina e acompanhamento feitos a critério médico. CA = Califórnia; HCA = Hospital Corporation of America; PA = Pensilvânia; SP = São Paulo.

Tabela 2 - Frequência de bilirrubina sérica total \geq 25 mg/dL

Regiões	Prática de saúde (revisão aleatória)	Período de estudo	Frequência
Estados Unidos (CA)	Dados de organização mantenedora de saúde ¹⁰	1994-1998	1 em 700
Estados Unidos (UT)	Dados do sistema de saúde ¹³	2002	1 em 1.522
Estados Unidos (HCA)	Dados do sistema de saúde ¹²	2003	1 em 1.878
Canadá	Dados de pesquisa nacional ⁹	2002-2004	1 em 2.840
Dinamarca	Revisão nacional: acompanhamento domiciliar ¹⁴	1994-2002	1 em 4.320
Brasil (SP) prospectivo	Abordagem sistemática: triagem universal de bilirrubina ⁸	2001-2005	1 em 5.630
Estados Unidos (PA) prospectivo	Abordagem sistemática: triagem universal de bilirrubina ³	1990-2003	1 em 15.000

Os primeiros quatro estudos são retrospectivos: determinação da bilirrubina e acompanhamento feitos a critério médico. CA = Califórnia; HCA = Hospital Corporation of America; PA = Pensilvânia; SP = São Paulo; UT = Utah.

não-invasivas, mais especificamente pelo icterômetro Ingram. Contudo, a perceptível natureza de baixo custo dessa abordagem foi sugerida pela experiência de uma única consulta de *follow-up* pós-alta para 79,7% dos recém-nascidos estudados. Apenas 11,4% necessitaram de duas consultas após a alta hospitalar, enquanto que 3,5% precisaram de três ou mais consultas de *follow-up*. Esses dados estão entre os primeiros a informar prospectivamente uma estratégia de gerenciamento ambulatorial pós-alta hospitalar com base no nomograma hora-específico baseado em percentil. O estudo de Campinas demonstra uma estratégia de implementação que pode ser aplicada a práticas clínicas semelhantes.

A adoção de uma variedade de abordagens sistemáticas em relação a programas institucionais, regionais ou nacionais para prevenir a hiperbilirrubinemia grave pode reduzir o ônus para as comunidades e possivelmente prevenir a DNIB (Tabela 4). Fernando Perazzini Facchini et al. descreveram os pri-

meiros três passos em um sítio clínico⁸. Os dois passos seguintes necessitariam a validação, revisão e consenso para uma estratégia nacional. Assim, quando se planejam campanhas nacionais para a prevenção de hiperbilirrubinemia neonatal grave, a ênfase deve ser no formato educacional, a fim de promover o aprendizado e o empoderamento dos pais e profissionais. Mensagens importantes devem se basear em a) orientações de saúde transparentes e baseadas em evidências e b) uma iniciativa de expansão coordenada consistente com a infra-estrutura prevalente do sistema de saúde. Por outro lado, mensagens alarmistas a comunidades vulneráveis de gestantes e novos pais, sem cuidado adequado e concomitante em relação à infra-estrutura de saúde, podem acarretar conseqüências não previstas.

Em resumo, quando consideramos a medicina baseada em evidências, a segurança e a proteção do paciente para todos os recém-nascidos sob os cuidados dos profissionais da

Tabela 3 - Frequência de bilirrubina sérica total ≥ 15 ou 17 mg/dL ou percentil 95

Estudo	População	Frequência
Bhutani et al. ¹⁵ (1999; triagem universal de BST)	230/2.840	8,1% (\geq percentil 95)
Stevenson et al. ¹⁶ (2000; triagem universal de BST)	125/1.625	8,8% (\geq percentil 95)
Martinez et al. ¹⁷ (1999; triagem universal de BST)	126/1.370	7,5% (BST ≥ 17 mg/dL)
Newman et al.* ¹⁰ (2000; testagem aleatória de BST)	520/51.387	1,0% (BST ≥ 15 mg/dL)
Facchini et al. ⁸ (2006; icterômetro universal /BTc e triagem seletiva de BST)	180/11.259	1,6% (BST > 15 mg/L)

* Estudo retrospectivo. Todos os estudos excluem lactentes que receberam fototerapia antes da alta hospitalar.

BST = bilirrubina sérica total; BTc = dosagem da bilirrubina transcutânea.

Tabela 4 - Estratégia nacional incluindo os cinco passos para prevenir a hiperbilirrubinemia neonatal grave

- 1 Um currículo institucional para a abordagem sistemática: avaliação de risco para hiperbilirrubinemia neonatal grave universal pré-natal, pré-alta hospitalar e pós-alta hospitalar.
- 2 Promoção de serviços *in loco* que promovam o aleitamento materno no contexto dos serviços de saúde supervisionados e contínuos durante o primeiro mês de vida.
- 3 Parceria eficaz entre pais e profissionais da saúde para o manejo mais seguro da icterícia neonatal.
- 4 Registro estadual (ou regional) do desempenho das maternidades na monitoração dos desfechos da hiperbilirrubinemia neonatal grave e também dos desfechos da triagem neonatal para outras doenças hereditárias.
- 5 Vigilância nacional: comunicação de hiperbilirrubinemia neonatal grave.

saúde, a parceria com os pais deve levar à adoção de uma abordagem mais branda, gentil e protetora. Uma estratégia de saúde clínica e comunitária eficaz poderá permitir ao clínico se preocupar com aqueles lactentes em risco e acompanhá-los. O tratamento preventivo daqueles em risco de hiperbilirrubinemia neonatal grave pode evitar o *kernicterus*.

Referências

1. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr*. 2002;140:396-403.
2. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114:297-316.
3. Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51:843-61,vii.
4. Bhutani VK, Johnson LH, Schwoebel A, Gennaro S. A systems approach for neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term newborns. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2006;35:444-55.
5. Bhutani VK, Donn SM, Johnson LH. Risk management of severe neonatal hyperbilirubinemia to prevent kernicterus. *Clin Perinatol*. 2005;32:125-39.
6. Yeargin-Allsopp M. CDC Medical Officer Comment on "Prevent This" video for public education. <http://www.cdc.gov/ncbddd/dd/kernicterus/kernicterusvideos/kervideotransc.htm>.
7. Lannon C, Stark AR. Closing the gap between guidelines and practice: ensuring safe and healthy beginnings. *Pediatrics*. 2004;114:494-6.
8. Facchini FP, Mezzacappa MA, Rosa IR, Mezzacappa F, Netto AA, Marba ST. Follow-up of neonatal jaundice in term and late premature newborns. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:313-8.
9. Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ*. 2006;175:587-90.
10. Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, Escobar GJ. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154:1140-7.
11. Manning DJ, Maxwell MJ, Todd PJ, Platt MJ. Prospective surveillance study of severe hyperbilirubinaemia in the newborn in the United Kingdom and Ireland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006; [Epub ahead of print]. <http://fn.bmj.com/cgi/rapidpdf/adc.2006.105361v1>.

12. Bhutani VK, Rodriguez M; HCA Perinatal Safety Initiative Kernicterus Taskforce. Recent epidemiologic indices of severe hyperbilirubinemia and kernicterus for a diverse multi-state newborn population in USA [abstract]. Presented as an abstract at the Pediatric Academic Society Annual Meeting; 2005.
13. Eggert LD, Wiedmeier SE, Wilson J, Christensen RD. The effect of instituting a prehospital-discharge newborn bilirubin screening program in an 18-hospital health system. *Pediatrics*. 2006;117:e855-62.
14. Ebbesen F. Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr*. 2000;89:1213-7.
15. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*. 1999;103:6-14.
16. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, Young BW, Wong RJ, Vreman HJ, et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near term and term infants. *Pediatrics*. 2001;108:31-9.
17. Martinez JC, Garcia, HO, Otheguy LE, Drummond GS, Kappas A. Control of severe hyperbilirubinemia in full-term newborns with the inhibitor of bilirubin production Sn-mesoporphyrin. *Pediatrics*. 1999;103:1-5.
18. Ebbesen F, Andersson C, Verder H, Grytter C, Pedersen-Bjergaard L, Petersen JR, et al. Extreme hyperbilirubinaemia in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr*. 2005;94:59-64.

Turn off the lights and the oxygen, when not needed: phototherapy and oxidative stress in the neonate

*Apague as luzes e feche o oxigênio quando forem desnecessários:
fototerapia e estresse oxidativo no recém-nascido*

Augusto Sola *

Neste número do *Jornal de Pediatria*, Aycicek e Erel¹ publicam um artigo *que traz à luz* os efeitos nocivos potencialmente sérios da “terapia com luz” nas defesas do recém-nascido contra o estresse oxidativo. Este é o primeiro relato que mostra uma correlação entre os parâmetros oxidativos e antioxidativos séricos em recém-nascidos a termo tratados com fototerapia. É surpreendente quão pouco se sabe sobre os danos causados pela fototerapia e seus prováveis mecanismos e que tão pouca atenção tenha sido dada aos possíveis efeitos adversos de uma terapia aplicada com tanta frequência. Quem poderia imaginar que expor recém-nascidos a termo saudáveis a apenas 48 horas de fototerapia logo após o

nascimento pudesse causar distúrbio metabólico nas suas defesas pouco desenvolvidas e de funcionamento ainda precário contra o estresse oxidativo? O que os autores descrevem enfatiza meu lema com relação à oxigenoterapia e a riscos à saúde do recém-nascido: “Mais importante do que aquilo que vemos é aquilo que não vemos”. Depois da *luz* lançada por este artigo, nos resta perguntar: O que a luz faz que nos deixa no escuro? Com base nos achados desses autores, parece que a fototerapia causa oxidação nos bebês

***Veja artigo relacionado
na página 319***

nascidos a termo. Nesse caso, o que acontece com aqueles recém-nascidos prematuros que são colocados sob a luz “apenas por precaução” e também recebem muito mais oxigênio do que o necessário? Que combinação potencialmente ruim: uma terapia que reduz os antioxidantes e outra que os aumenta! Infelizmente, a maioria dos profissionais da saúde administra ambas as terapias aos recém-nascidos, juntas ou separadamente, sem qualquer necessidade comprovada e sem qualquer benefício conhecido. Provocar hiperóxia em um recém-nascido e ao mesmo tempo reduzir suas defesas con-

* Director of Neonatal Research and Academic Affairs, Atlantic Neonatal Research Institute, Goryeb Children's Center, Mid Atlantic Neonatology Associates, Morristown, New Jersey, USA.

Como citar este artigo: Sola A. Turn off the lights and the oxygen, when not needed: phototherapy and oxidative stress in the neonate. *J Pediatr* (Rio J). 2007;83(4):293-296.

doi:10.2223/JPED.1674