



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CAMILA BEATRIZ ANDRADE SOUSA

***HIPERBILIRRUBINÉMIA NEONATAL COMO FATOR DE RISCO PARA
DOENÇA HEPÁTICA PEDIÁTRICA***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA ANA TERESA MOREIRA DE ALMEIDA SANTOS

DRA. ANA ISABEL RODRIGUES SILVA

FEVEREIRO/2023

HIPERBILIRRUBINÉMIA NEONATAL COMO FATOR DE RISCO PARA DOENÇA HEPÁTICA PEDIÁTRICA

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Camila Beatriz Andrade Sousa ^{1,2}

Ana Teresa Moreira de Almeida Santos, MD, PhD ^{1,3}

Ana Isabel Rodrigues Silva, MD ^{1,4,5}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

⁵ Serviço de Neonatologia A, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

² camilasousa1924@hotmail.com, Avenida da República, lote 21, 3620-371, Moimenta da Beira

³ almeidasantos@fmed.uc.pt, Rua Miguel Torga, nº1, 3000-157, Coimbra

⁴ anairodriguesilva@gmail.com, Rua Miguel Torga, nº1, 3000-157, Coimbra

RESUMO

Título do Trabalho: Hiperbilirrubinemia neonatal como fator de risco para doença hepática pediátrica.

Introdução: A icterícia neonatal ocorre em cerca de 60 % dos recém-nascidos de termo. Existem várias opções de tratamento, sendo a fototerapia a mais utilizada. Trata-se de uma condição multifatorial, habitualmente benigna. O objetivo foi analisar a frequência de doença hepática em adolescentes com antecedentes pessoais de hiperbilirrubinemia não conjugada neonatal comparativamente à população em geral.

Metodologia: Realizou-se um estudo observacional longitudinal composto por 96 participantes, divididos em 2 grupos. Grupo 1: n=49 adolescentes, idade atual de 15 anos, nascidos numa maternidade nível 3 com hiperbilirrubinemia neonatal, sem causa patológica identificada. Grupo 2: grupo controle, n=47 adolescentes, idade atual de 15 anos, sem antecedentes de hiperbilirrubinemia não conjugada. Os critérios para fototerapia foram confirmados com recurso ao nomograma de *Bhutani*. Foram comparadas as variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e evolução clínica entre os dois grupos ao longo de 15 anos (2007-2022). Foram excluídos recém-nascidos <36 semanas, com doença metabólica, isoimunização AB0/Rh ou infeção TORCH.

Resultados: Grupo 1 – n=49 recém-nascidos; Grupo 2 – n=47 recém-nascidos. Os grupos eram semelhantes no que respeita ao valor médio do peso ao nascimento e à mediana da idade gestacional. O valor médio de bilirrubina total no grupo 1 foi de $19,6 \pm 3,2$ mg/dL (Q25- 16,8; Q75- 21,5). Não houve registo de hepatopatia em nenhum dos grupos incluídos no estudo até aos 15 anos de idade. Verificou-se uma maior necessidade de reanimação neonatal ($p=0,03$) e uma maior frequência de partos distócicos no grupo 1 ($p=0,002$). À alta da maternidade 77% dos recém-nascidos do grupo 2 estavam sob leite materno exclusivo versus 51% do grupo 1 ($p=0,013$).

Conclusão: Como esperado, a hiperbilirrubinemia não conjugada neonatal persiste como uma condição benigna e transitória. Na nossa amostra não se relacionou com maior frequência de doença hepática ao longo da evolução pediátrica. Destacamos algumas condições hepáticas, habitualmente benignas, e que não carecem de vigilância em consulta de referência, como é o caso da Doença de Gilbert, e que podem relacionar-se com esta condição neonatal.

Palavras-chave: Hiperbilirrubinemia, Icterícia, Fototerapia, Recém-nascido, Doença Hepática.

ABSTRACT

Title: Neonatal jaundice as a risk factor for pediatric liver disease

Introduction: Neonatal jaundice occurs in about 60% of term newborns. There are several treatment options and phototherapy is the most used. It is a multifactorial condition, usually benign. The objective was to analyse the frequency of liver disease in adolescents with a personal history of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia compared to the general population.

Methodology: A longitudinal observational study was carried out with 96 participants, divided into 2 groups. Group 1: n=49 adolescents, current age of 15 years, born in a level 3 maternity unit with neonatal unconjugated hyperbilirubinemia and criteria for phototherapy. Group 2: control group, n=47 adolescents, current age of 15 years, with no history of unconjugated hyperbilirubinemia. The criteria for phototherapy were confirmed using the *Bhutani* nomogram. Demographic, clinical, laboratory variables and clinical outcome were compared between the two groups over 15 years (2007-2022). Newborns <36 weeks, with metabolic disease, AB0/Rh isoimmunization or TORCH infection were excluded.

Results: Group 1 – n=49 newborns; Group 2 – n=47 newborns. Mean birth weight and median gestational age were identical in both groups. The mean value of total bilirubin in group 1 was 19.6 ± 3.2 mg/dL (Q25-16.8; Q75- 21.5). There were no reports of liver disease in any of the groups included in the study. There was a greater need for neonatal resuscitation ($p=0,03$) and a greater frequency of dystocic deliveries in group 1 ($p=0,002$). At discharge from the maternity ward, 77% of the newborns in group 2 were exclusively breastfed versus 51% in group 1 ($p=0,013$).

Conclusion: As expected, neonatal unconjugated hyperbilirubinemia persists as a benign and transient condition. Our sample was not related to a higher frequency of liver disease over the pediatric course. We highlight some hepatic conditions, usually benign, that do not need surveillance in a referral consultation, as is the case of Gilbert's Disease and that may be related to this neonatal condition.

Keywords: Hyperbilirubinemia, Jaundice, Phototherapy, Newborn, Liver Disease.

LISTA DE ABREVIATURAS

ABC – *ATP-binding cassette*

AIQ – Amplitude interquartil

BRB – Bilirrubina

β – Beta

DP – Desvio padrão

dL – Decilitro

g - Gramas

GST – Glutathione-S-transferase

HBR – Hiperbilirrubinemia

ID – *Identity document*

LM – Leite materno

Mg – Miligramas

OATP - *Organic anion transport protein*

OMS – Organização Mundial de Saúde

Q – Quartil

Rh - Rhesus

RN – Recém-nascido

RSE – Registo de saúde eletrónico

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*®

TORCH – Toxoplasmose, Outras doenças, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes

UDP-GT – Uridina difosfato glucuronosil transferase

UGT1A1 – Uridina difosfato glucuronosil transferase 1A1

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| Resumo..... | 4 |
| Abstract..... | 5 |
| Lista de Abreviaturas..... | 6 |
| Índice de Figuras..... | 8 |
| Índice de Tabelas..... | 9 |
| 1. INTRODUÇÃO..... | 10 |
| 2. MATERIAIS E MÉTODOS..... | 14 |
| 2.1. Desenho do Estudo..... | 14 |
| 2.2. Seleção dos Participantes..... | 14 |
| 2.3. Recolha de Dados..... | 15 |
| 2.4. Análise de Dados..... | 15 |
| 3. RESULTADOS..... | 16 |
| 3.1. Caracterização da Amostra..... | 16 |
| 3.2. Caracterização dos Resultados..... | 16 |
| 3.2.1. Doença Hepática..... | 17 |
| 3.2.2. Reanimação Neonatal..... | 17 |
| 3.2.3. Tipo de Parto..... | 18 |
| 3.2.4. Aleitamento..... | 18 |
| 4. DISCUSSÃO..... | 20 |
| 5. CONCLUSÃO..... | 24 |
| AGRADECIMENTOS..... | 25 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 26 |
| ANEXO..... | 28 |
| Anexo A – Figura de apoio aos conceitos teóricos..... | 28 |
| Anexo B – Consentimento Informado..... | 29 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1.1. Metabolismo da bilirrubina.(4)..... | 11 |
| Figura 3.1. Comparação dos dois grupos relativamente à realização de reanimação neonatal..... | 17 |
| Figura 3.2. Comparação dos dois grupos relativamente ao tipo de parto. | 18 |
| Figura 3.3. Comparação dos dois grupos relativamente ao tipo de aleitamento. | 18 |
| Figura A.1. Nomograma de <i>Bhutani</i> .(9) | 28 |

ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 3.1. Caracterização da Amostra. | 16 |
| Tabela 3.2. Caracterização dos Resultados. | 16 |

1. INTRODUÇÃO

A icterícia, manifestação clínica da hiperbilirrubinémia (HBR), é a coloração amarelada da pele e mucosas que ocorre por deposição do pigmento de bilirrubina (BRB).(1) Apresenta uma progressão cefalo-caudal.(2) Em crianças com tom de pele mais escuro o diagnóstico pode ser mais difícil, pelo que para melhor identificação recomenda-se a pressão digital suave na pele e a observação do recém-nascido (RN) sob luz branca.(2)

A BRB é produto final da degradação do grupo heme. Aproximadamente 80% da BRB diária tem origem no catabolismo de eritrócitos senis. Outras proteínas que possuem heme (citocromos, mioglobinas) quando são decompostas produzem também BRB. A enzima heme oxigenase atua no grupo heme de forma a produzir biliverdina, ferro e monóxido de carbono. A enzima biliverdina redutase atua na biliverdina e produz BRB não conjugada. A BRB não conjugada é insolúvel em meios aquosos pelo que se liga à albumina, para ser transportada até ao fígado.(2) Antes de entrar nos hepatócitos, através de proteínas de membranas – *membrane-associated organic anion transport proteins* (OATP), dissocia-se da albumina para se ligar à ligandina. No hepatócito, devido à ação da enzima uridina difosfato glucuronosil transferase (UDP-GT), especificamente pela isoforma uridina difosfato glucuronosil transferase 1A1 (UGT1A1), é conjugada com ácido glucurónico com formação de monoglucoronido e diglucoronido de BRB, ou seja, BRB conjugada. A BRB conjugada, solúvel em água, é excretada na bília através do transportador *ATP-binding cassette* (ABC) nos canalículos biliares, e depois excretada no lúmen intestinal.(3) No intestino, a BRB conjugada é hidrolisada pelas β -glucuronidases bacterianas e endógenas em BRB não conjugada. Esta é reduzida pelas bactérias intestinais formando urobilinogénio. Uma parte é reabsorvido para a corrente sanguínea. Ainda assim, 90% do urobilinogénio presente no sangue regressa ao fígado, processo designado por circulação entero-hepática. Por fim, cerca de 10% direciona-se ao rim onde é convertido em urobilina, substância excretada na urina. A referir que 80 a 90% do urobilinogénio que permanece no intestino sofre oxidações subsequentes produzindo urobilina, excretada depois nas fezes.(2) A Figura 1.1 ilustra o metabolismo da BRB descrito.

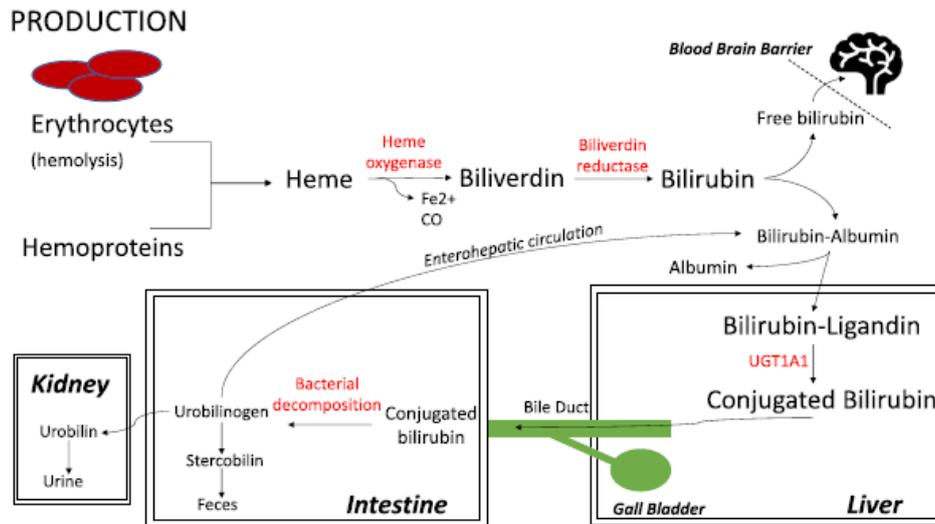


Figura 1.1. Metabolismo da bilirrubina.(4)

No período neonatal este processo apresenta algumas particularidades. A produção de BRB é cerca de duas vezes maior comparativamente à idade adulta,(5) facto que se deve a vários fatores:

- 1) persiste uma imaturidade inicial importante do sistema de captação, transporte e conjugação hepatocitária de BRB;
- 2) há imaturidade das vias de excreção da BRB;
- 3) os glóbulos vermelhos têm uma semi-vida mais curta, cerca de 80 dias versus cerca de 120 dias nos adultos;
- 4) o hematócrito é mais elevado, correspondendo a uma maior concentração de eritrócitos na corrente sanguínea. (2,5,6)

A HBR no RN de termo é frequente no período neonatal e estima-se que atinja até 60% dos RN.(5) Define-se como o nível sérico de BRB total superior a 5 mg/dL ou quando este se encontra acima do percentil 95, para a idade cronológica ao longo da primeira semana de vida.(1,5) Geralmente deve-se à elevação de BRB não conjugada, maioritariamente com etiologia benigna e sendo uma condição habitualmente autolimitada. No entanto, em alguns casos, podem estar envolvidos mecanismos patológicos. A Academia Americana de Pediatria recomenda o seu diagnóstico antes da alta, através da avaliação transcutânea, bem como a identificação dos fatores de risco, de modo a reduzir a possibilidade de HBR grave posterior. (7,8,9) Cerca de 5 a 10 % dos RN que desenvolvem icterícia necessitam de tratamento.(1) Existem várias opções de tratamento, incluindo fototerapia (convencional ou intensiva), a exsanguíneotransusão e a terapêutica farmacológica nos casos mais graves.(1) As recomendações incluem avaliação do nível de BRB através do nomograma de *Bhutani* (Figura A.1), que avalia para a hora de vida, idade gestacional, considerando a existência ou ausência de fatores de risco, a gravidade da HBR e assim a indicação para fototerapia ou outra

terapêutica mais agressiva.(4) A fototerapia convencional é a base do tratamento inicial, nos casos mais frequentes, habitualmente sem gravidade subjacente, reduzindo a necessidade de tratamento mais invasivo.(2,6)

A primeira abordagem na avaliação de qualquer RN com icterícia é excluir causas patológicas de HBR, de modo a iniciar precocemente o tratamento dirigido. O *Kernicterus* é uma condição grave que surge quando os níveis séricos de BRB não conjugada ultrapassam os 30 mg/dL. Pode deixar sequelas neurológicas incluindo défice auditivo e intelectual.(2) Outra situação preocupante é a atresia das vias biliares extra-hepáticas, situação que habitualmente cursa com HBR precoce coleostática.(1,5,6)

A icterícia pode ser classificada como fisiológica ou patológica. Define-se icterícia fisiológica do RN como uma HBR benigna, autolimitada relacionada com a maior suscetibilidade inata dos RN em desenvolverem icterícia.(2) Normalmente surge após as primeiras 24 horas até às 72 horas de vida, com um pico entre o 4^o-5^o dia, desaparecendo após as 2 semanas de vida.(1) É considerada patológica quando:

- 1) surge nas primeiras 24 horas de vida;
 - 2) sempre que o nível de BRB sérica for superior ao percentil 95 para a idade cronológica, com base no nomograma de *Bhutani*;
 - 3) quando há um aumento superior a 5 mg / dL / dia ou mais de 0,2 mg/ dL / hora;
 - 4) quando há sintomatologia que indique doença grave;
 - 5) quando a icterícia persiste além das três semanas de idade no RN de termo.
- (4,5)

As causas de HBR não conjugada podem ser divididas em três grupos:1) produção excessiva de BRB (incompatibilidade do sistema sanguíneo AB0, incompatibilidade do sistema Rhesus (Rh), alguns fármacos, traumas no parto, clampagem tardia do cordão umbilical); 2) diminuição da conjugação de BRB (icterícia fisiológica, Síndrome de Gilbert, Síndrome de Crigler-Najjar tipo I e tipo II); 3) aumento da circulação entero-hepática (icterícia do leite materno (LM), icterícia da amamentação).(1,4,5)

Acerca dos distúrbios da conjugação hepática, a Síndrome de Gilbert ocorre em 3 a 13% da população, sendo considerada a causa de HBR hereditária mais comum. É uma doença com transmissão autossómica recessiva, associada a uma diminuição de cerca de 50% da função da enzima UGT, com função hepática habitualmente sem alterações.(3,7) A Síndrome de Gilbert pode manifestar-se como HBR não conjugada neonatal, principalmente quando coexistem fatores de risco para HBR neonatal.(7) Contudo, normalmente, estas crianças são diagnosticados quando em análises realizadas por outro motivo se evidencia um aumento da BRB total sérica ou pelo aparecimento de icterícia em situações de stress – jejum, intercorrência aguda, stress. É uma condição que raramente se manifesta antes da

puberdade. Com as alterações hormonais típicas desta fase, as hormonas esteroides podem diminuir a *clearance* da BRB, condicionando as manifestações clínicas referidas.(2)

As Síndromes de Crigler-Najjar tipo I e II apresentam transmissão autossómica recessiva e são causadas por mutações na região cromossómica responsável pela codificação do complexo UGT1. No tipo I há uma inexistência total de UGT1A1 funcional, pelo que os RN apresentam um risco real de desenvolver *Kernicterus* sem fototerapia.(7) No tipo II, a enzima UGT1A1 apresenta atividade residual, que pode ser inferior a 10%, pelo que a gravidade da HBR, embora seja inequívoca, é inferior.(3,7)

A amamentação e o LM são também fatores que contribuem para a maior suscetibilidade do RN à HBR. Por um lado, a icterícia da amamentação, que surge nos primeiros dias após o nascimento e cuja fisiopatologia não está completamente conhecida, mas pensa-se que o défice de aporte desta fase pode ser um dos principais fatores. A imaturidade do metabolismo da BRB, ingestão de quantidades insuficientes de LM e um peristaltismo intestinal lento, que favorece um aumento na circulação entero-hepática, acabam por ser fatores predisponentes à HBR neonatal fisiológica. (10) A icterícia que persiste além das duas primeiras semanas de vida é designada de icterícia do LM. Nesta verifica-se um prolongamento da HBR não conjugada, num lactente com bom aumento ponderal, sem sinais ou sintomas de doença.(10) Existem estudos que demonstram que um aumento da atividade da lipase presente no LM condiciona um aumento nos níveis de ácidos gordos livres que inibem a UGT1A1 a nível hepático. A presença de β -glucuronidase no LM promove também um aumento da circulação entero-hepática.(2) São fatores predisponentes à HBR que acaba por se prolongar mais no tempo, apesar de benigna.(10)

A HBR conjugada neonatal está diretamente relacionada com a presença de doença hepático-biliar no período neonatal.(11,12)

Relativamente à HBR não conjugada, excluindo as causas patológicas, é uma condição habitualmente benigna, transitória e sem consequências graves.(2) Ainda assim, pensa-se que poderá haver alguns casos de HBR ligeira, ou que surge após a alta médica relacionada com condições clínicas que se manifestam mais tarde na vida, como a Síndrome de Gilbert, ou eventualmente a Síndrome Crigler-Najjar.

Este estudo teve por objetivo avaliar a evolução pediátrica das crianças com antecedentes de HBR neonatal, sem causa patológica conhecida, de forma a perceber se houve condições que, eventualmente, poder-se-ão ter manifestado mais tarde.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Desenho do Estudo

O presente estudo desenvolveu-se no serviço de Neonatologia A do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Trata-se de um estudo observacional longitudinal.

A primeira etapa consistiu numa revisão teórica do que era conhecido sobre HBR neonatal, fisiológica, patológica e doença hepática pediátrica.

Numa segunda etapa, o projeto da investigação foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Posto isto, e uma vez que se trata de dados pessoais referentes a menores de idade, foi necessário a obtenção de um consentimento informado por parte dos responsáveis da criança. Contactaram-se telefonicamente os pais ou responsáveis legais dos participantes e explicou-se em que consistia o estudo. Posteriormente, quando demonstrado interesse na participação, foi enviado um formulário para as respetivas moradas. O formulário referia-se a um documento com uma nova explicação detalhada do estudo, objetivos e metodologia, bem como um documento do consentimento informado.

Foram cumpridos os pressupostos da Declaração de Helsínquia.(13)

O cumprimento da codificação e confidencialidade dos dados colhidos foi realizado através da atribuição de um *ID* individual, pelo qual se identifica cada caso da amostragem.

2.2. Seleção dos Participantes

Inicialmente, definiu-se uma amostra de 100 participantes, composta por 2 grupos. Um grupo correspondente aos casos, n=50 crianças. Um segundo grupo, o controlo, n=50 crianças.

De seguida, procedeu-se à seleção dos participantes do grupo 1. Este grupo teve como critérios de inclusão: RN com HBR não conjugada neonatal, com indicação para fototerapia, com data de nascimento de 2007 e nascidos em maternidade nível 3. Como critérios de exclusão: RN prematuros, baixo peso ao nascimento, doença metabólica, isoimunização ABO ou Rh e infeção por grupo TORCH.

Optou-se por uma amostra que excluiu estes parâmetros, pois são causas já amplamente estudadas que levam ao desenvolvimento de icterícia neonatal. Posteriormente, definiu-se o grupo de controlo, denominado de grupo 2. Este apresenta como critérios de inclusão: RN com género, data de nascimento e local de nascimento emparelhados e sem icterícia neonatal. Como critérios de exclusão: RN com icterícia neonatal ou outra condição

patológica neonatal. Isto, para permitir a comparação de RN aparentemente sem patologia, mas com icterícia neonatal, com outros sem esta condição.

2.3. Recolha de Dados

Em consequência da constante modernização e evolução dos sistemas informáticos utilizados pelo serviço de Neonatologia relativos ao processo clínico, nem todos os processos estavam disponíveis em formato digital. Alguns processos clínicos foram consultados fisicamente e os restantes via eletrónica, através da consulta presencial do SClinico.

Foram seleccionados os primeiros 10 RN de cada mês, no entanto só foi possível obter 49 casos para o grupo 1 e 47 controlos para o grupo 2.

Foram consultadas e comparadas variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e estados atuais quanto à evolução de patologia hepática entre os dois grupos, ao longo de 15 anos (2007-2022).

De cada processo foram recolhidos, para uma folha de trabalho em Microsoft Excel, os seguintes dados: peso ao nascimento, idade gestacional, índice de Apgar no 1º, 5º e 10º minuto, necessidade de reanimação, tipo de parto, aleitamento materno, valor máximo de BRB, tratamento com fototerapia, dias de fototerapia, valor de hemoglobina neonatal, presença de patologia hepática até 2022, diagnóstico e idade em que ocorreu e estado atual.

2.4. Análise de Dados

Os dados foram compilados e codificados e a análise estatística foi realizada através do programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 27.

As variáveis contínuas foram representadas sob a forma de média/mediana e desvio-padrão/amplitude interquartil. Os estudos da normalidade da distribuição das variáveis contínuas foram analisados com recurso ao teste *Shapiro-Wilk*. Foi utilizado teste-t e teste U de *Mann-Whitney* para a comparação das amostras independentes. Quanto à análise de variáveis categóricas foi utilizado teste Qui-quadrado.

Estipulou-se um nível de significância p de 0,05.

3. RESULTADOS

3.1. Caracterização da Amostra

Tabela 3.1. Caracterização da Amostra.

| | Grupo 1 | Grupo 2 | Valor <i>p</i> |
|--|------------|------------|-----------------|
| Nº total | 49 | 47 | |
| Peso ao Nascimento [g] (média ± DP) | 3131 ± 378 | 3287 ± 459 | <i>p</i> =0,072 |
| Idade Gestacional [semanas] (mediana; AIQ) | 38; 2 | 39; 2 | <i>p</i> =0,166 |

Na Tabela 3.1 estão representadas as características da amostra incluída neste estudo. Foram no total incluídos 96 RN: 49 do grupo 1 – com HBR neonatal e 47 do grupo 2 – sem HBR neonatal.

O peso ao nascimento foi em média 3131g no grupo 1 e 3287g no grupo 2, não sendo a diferença estatisticamente significativa (*p*=0,072).

Quanto à idade gestacional, esta é semelhante nos dois grupos, sendo a mediana 38 semanas no grupo 1 e 39 semanas no grupo 2.

3.2. Caracterização dos Resultados

Tabela 3.2. Caracterização dos Resultados.

| | Grupo 1 (N=49) | Grupo 2 (N=47) | Valor <i>p</i> |
|--|----------------|----------------|-----------------|
| Valor Máximo de BRB [mg/dL] (média ± DP) | 19,6 ± 3,2 | - | - |
| Doença Hepática | 0 | 0 | - |
| Reanimação Neonatal (N) | 9 | 2 | <i>p</i> =0,03 |
| Tipo de Parto | | | |
| Eutócico (N) | 20 | 34 | <i>p</i> =0,002 |
| Instrumentado (N) | 20 | 12 | |
| Cesariana (N) | 7 | 0 | |
| Aleitamento | | | |
| Leite Materno Exclusivo (N) | 25 | 36 | <i>p</i> =0,013 |

As características clínicas da população estão apresentadas na Tabela 3.2. No grupo 1 a média dos valores de BRB máximos foi 19,6 ± 3,2 mg/dL.

No tipo de parto, existem 3 RN em que não foi possível recolher a informação no boletim de alta, isto justifica o número total deste parâmetro inferior a 49 no grupo 1 e inferior a 47 no grupo 2.

3.2.1. Doença Hepática

A Tabela 3.2 mostra que nenhum adolescente incluído na investigação foi seguido em consulta por doença hepática, independentemente do grupo a que pertence.

3.2.2. Reanimação Neonatal

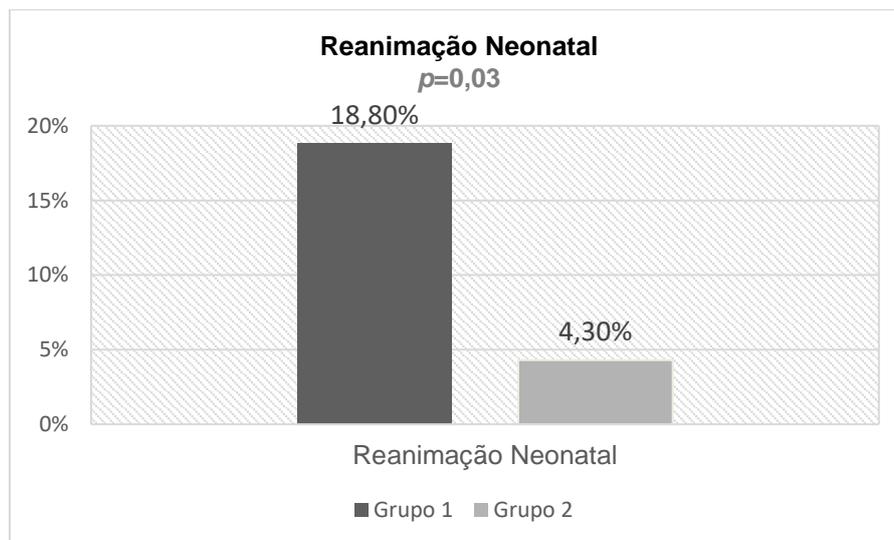


Figura 3.1. Comparação dos dois grupos relativamente à realização de reanimação neonatal.

Na Tabela 3.2, a reanimação neonatal constata-se em 9 RN do grupo 1 (18,8%) e apenas 2 do grupo 2 (4,3%), diferença estatisticamente significativa ($p=0,03$). A percentagem de necessidade de reanimação está apresentada na Figura 3.1.

3.2.3. Tipo de Parto

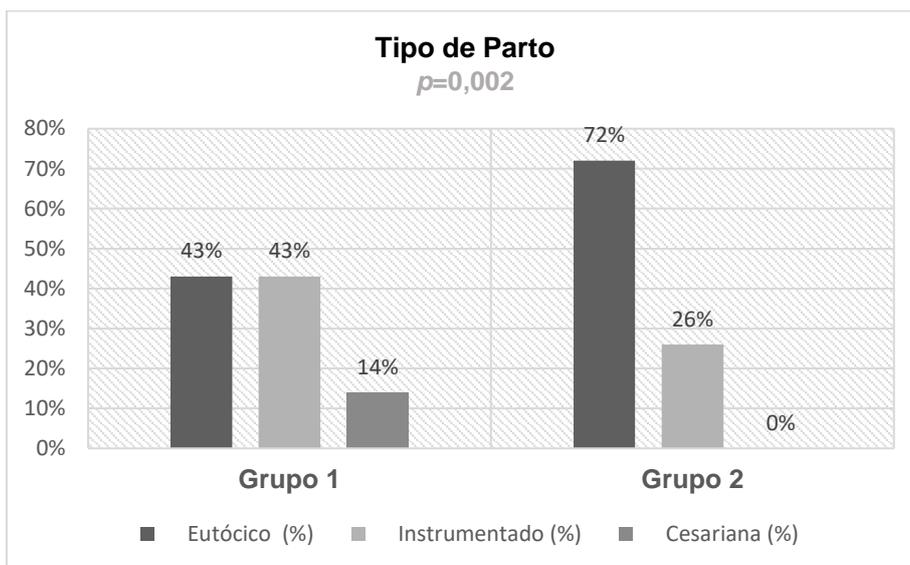


Figura 3.2. Comparação dos dois grupos relativamente ao tipo de parto.

Relativamente ao grupo 1, 20 RN nasceram por parto eutócico (43%), 20 por parto instrumentado (43%) e 7 por cesariana (14%). No grupo 2, 34 RN foram fruto de parto eutócico (72%) e 12 parto instrumentado (26%), não havendo partos por cesariana. A relação entre o tipo de parto e o desenvolvimento de icterícia mostrou ter significado estatístico ($p=0,002$). Os valores absolutos encontram-se na Tabela 3.2 e os valores percentuais estão apresentados na Figura 3.2.

3.2.4. Aleitamento

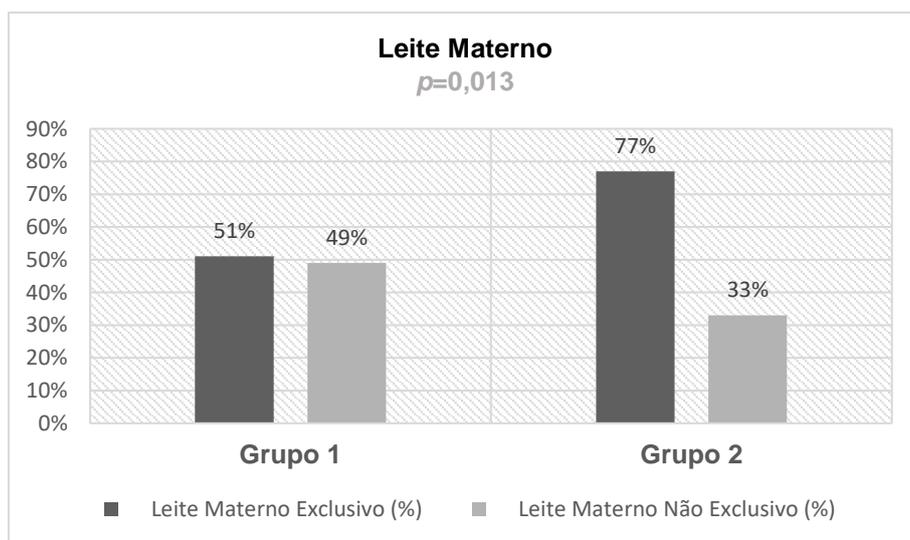


Figura 3.3. Comparação dos dois grupos relativamente ao tipo de aleitamento.

Na Tabela 3.2 verifica-se que, à data da alta, no grupo 1, 25 RN (51%) estavam sob aleitamento materno exclusivo e no grupo 2 eram 36 RN (77%). Por consequência, o grupo 1 apresenta 24 RN sob LM não exclusivo (49%) versus 11 RN no grupo 2 (33%). A

relação entre o LM e o desenvolvimento de icterícia foi estatisticamente significativo ($p=0,013$).
A Figura 3.3 apresenta as respectivas percentagens.

4. DISCUSSÃO

A amostra em estudo apresenta valores de peso ao nascimento e idade gestacional homogêneos, permitindo reduzir possíveis vies dos resultados encontrados posteriormente.

Doença Hepática

Nesta amostra não houve diagnósticos de hepatopatia em adolescentes com antecedentes pessoais de HBR neonatal até aos 15 anos de idade. Situação igualmente verificada no grupo controlo. Assim, a presente investigação apoia a literatura no que respeita à benignidade da HBR neonatal, tanto numa fase precoce como a longo prazo, até aos 15 anos no caso do nosso estudo. Estes dados reforçam também uma cuidadosa vigilância dos RN internados neste serviço de Neonatologia, com identificação precoce daqueles que efetivamente apresentavam HBR patológica, ou pelo *timing* em que surgiu ou pelos fatores de risco e outra clínica associada. Deste modo, podemos afirmar que os RN do grupo 1 apresentaram uma verdadeira icterícia fisiológica.

É conhecido que a BRB produzida pelo feto atravessa a placenta e é metabolizada maioritariamente pelo fígado materno e em menor quantidade pelos rins maternos. Após o parto, este processo passa a ser realizado pelo fígado imaturo do RN.(4) *Memon et al.*(3) sugere que todos os componentes necessários ao processo de captação, conjugação e excreção de BRB a nível hepático são regulados pelo desenvolvimento. Assim, os RN ainda apresentam uma reduzida expressão e atividade das proteínas de membrana, enzimas e transportadores necessários nas diferentes etapas do metabolismo da BRB. A captação pelos hepatócitos está diminuída, uma vez que há uma menor expressão das proteínas membranares OATP. A produção de GST também está diminuída e só atinge níveis de adultos após o primeiro/segundo ano de vida. A enzima UGT1A1, fundamental no processo de conjugação, está ausente no fígado fetal e começa a ser produzida após o nascimento. Esta enzima atinge uma atividade semelhante à dos adultos mais tarde, por volta dos três meses de vida. Também os transportadores ABC, necessários à excreção da BRB conjugada na bilis, estão diminuídos. *Memon et al.*(3) descreve anomalias genéticas que afetam a captação, conjugação e excreção hepáticas da BRB. Relativamente aos distúrbios da captação e armazenamento intra-hepático, estão também descritos polimorfismos nos genes GST capazes de contribuir para um risco aumentado de desenvolver HBR neonatal. Estas alterações são relativamente raras, pouco descritas na literatura e as repercussões clínicas ainda não estão completamente esclarecidas. Quanto às anomalias da conjugação, defeitos congénitos do gene UGT1A1, como na Síndrome de Gilbert e Síndrome Crigler-Najjar tipo I e

II, podem resultar numa expressão e função enzimática diminuída ou nula. Foi descrito que RN com icterícia neonatal podem apresentar mais tarde Síndrome de Gilbert.(2,14) *Bancroft et al.*(14), levou a cabo uma investigação onde foi demonstrada uma relação forte entre RN com alterações genéticas de UGT1A1, compatíveis com a Síndrome de Gilbert, e níveis mais elevados de BRB durante os primeiros dois dias de vida.

Os indivíduos que apresentam Síndrome Crigler-Najjar tipo I não têm capacidade de conjugação da BRB pelo que apresentam valores muito elevados no período neonatal, na ordem dos 20 a 50 mg/dL, necessitando de fototerapia intensiva ou exsanguíneotransfusão neonatal imediata. O tipo II também apresenta manifestação neonatal, embora com níveis séricos de BRB inferiores (<20 mg/dL), mais reduzidos que no tipo I. O principal tratamento é a fototerapia.(3) O fenobarbital também pode ser utilizado em casos selecionados.(2,3,7) Embora a Síndrome de Gilbert, a Síndrome Crigler-Najjar tipo I e tipo II estejam descritas como patologias distintas, há já descritos fenótipos intermédios na literatura.(3,15) O facto da UGT1A1 ser produzida após o nascimento, pode mascarar alterações genéticas que contribuem para a icterícia neonatal.(7) Porém, neste estudo nenhum participante apresentou diagnóstico de hepatopatia até aos 15 anos de vida, pelo que é pouco provável que alguma das situações descrita esteja presente.

Reanimação neonatal

A OMS recomenda a clampagem tardia do cordão umbilical em todos os RN de termo e pré-termo vigorosos. Em caso de necessidade de manobras de reanimação deve proceder-se à clampagem imediata. Há ainda recomendações no sentido de, em casos selecionados e se o neonatologista tiver experiência na reanimação neonatal ainda com o RN ligado à placenta, iniciar as manobras de reanimação ainda com o cordão intacto, de modo a permitir a sua clampagem tardia e a aproveitar as vantagens desta. (16,17)

São conhecidos os benefícios da clampagem tardia do cordão umbilical para o RN: 1) aumento das reservas de ferro, com conseqüente diminuição de anemia; 2) menor necessidade de transfusões sanguíneas; 3) redução da taxa de hemorragia intraventricular; 4) redução da taxa de enterocolite necrotizante; 5) redução da taxa de sépsis neonatal.(16,17)

Contudo, existem ainda alguns autores que sugerem uma maior incidência de icterícia com necessidade de fototerapia em RN submetidos a clampagem tardia. Estudos sugerem que a clampagem tardia do cordão umbilical está associada a risco aumentado de policitemia e hiperviscosidade no RN, com conseqüente desenvolvimento de HBR neonatal.(18) Estas afirmações fundamentam-se essencialmente no estudo realizado por *McDonald et al.*(19) onde foi demonstrado que 2,74% dos RN que fizeram clampagem precoce necessitaram de fototerapia versus 4,36% em RN com clampagem tardia. Estes autores reforçam que não houve maior risco de icterícia grave.(16,19) Nesta amostra

verificou-se maior frequência de HBR nos RN submetidos a reanimação neonatal e, por conseguinte, que não tiveram clampagem tardia do cordão umbilical. Esta situação provavelmente terá maior relação com a hipóxia inicial, que poderá ter condicionado uma maior produção de eritrócitos no imediato a partir dos eritroblastos circulantes, do que propriamente como consequência da clampagem mais precoce do cordão. Seriam ainda assim, necessárias amostras de maiores dimensões para podermos aferir esta conclusão.

Tipo de parto

No nosso estudo, houve maior frequência de partos distócicos no grupo 1 (57%) comparativamente ao grupo 2 (26%). Os partos distócicos apresentam maior risco de trauma no RN, como os cefalohematomas, hematomas cutâneos, hemorragias subcutâneas ou em casos graves hemorragias internas, o que por sua vez aumenta o risco de elevação de BRB sérica, uma vez que o catabolismo da hemoglobina representa cerca de 80% da sua formação.(5,20) Esta correlação encontrada na nossa amostra é também apoiada por um estudo descrito por *Boskabadi et al.*(20) em que a prevalência de trauma no parto e as suas consequências são fatores de risco para icterícia neonatal.

Aleitamento

O LM é considerado o melhor alimento para os RN. Dadas as suas inúmeras vantagens, a OMS recomenda a sua manutenção, sempre que possível, em exclusivo até aos 4 - 6 meses.(21) No entanto, o aleitamento materno exclusivo nem sempre é possível. Deve recorrer-se ao leite adaptado quando o LM exclusivo não suprime as necessidades calóricas do RN, na presença de contraindicações maternas ou do lactente.(21,22)

No nosso estudo verificou-se uma menor frequência de aleitamento materno exclusivo no grupo com icterícia neonatal submetidos a fototerapia, quando comparado ao grupo sem icterícia.

Por um lado, pode admitir-se que o facto do RN permanecer no berço para maximizar o sucesso da fototerapia pode condicionar, em raros casos, o insucesso da amamentação exclusiva. De acordo com *Boskabadi et al.*(20) e *Soldi et al.*(10), a frequência diária de mamadas nos primeiros dias após o nascimento é relevante para a quantidade de micções e de fezes e, por sua vez, na gravidade da icterícia. Os resultados deste estudo mostraram que a incidência de HBR neonatal era menor em lactentes amamentados mais de oito vezes por dia, comparando com os RN amamentados com menor frequência diária. O aumento do número de mamadas está diretamente relacionado com o aumento do aporte calórico, condicionando maior estabilidade ponderal e um aumento do peristaltismo intestinal, aumentando assim a excreção de BRB por redução da circulação entero-hepática. A maior percentagem de icterícia em RN amamentados pode também relacionar-se com esta

frequência no número de refeições.(10) A Academia Americana de Pediatria recomenda que a frequência da amamentação seja entre 8 e 10 vezes ao dia, durante as primeiras semanas de nascimento.(9,21) Pelo acima exposto, a icterícia neonatal, mesmo com necessidade de fototerapia não deve ser motivo para interromper a amamentação.

Limitações do Estudo

Destacamos algumas fragilidades do estudo que podem condicionar as conclusões do mesmo. Primeiramente trata-se de um estudo uni centro, não tendo, por isso, representatividade nacional. Referimos ainda que se trata de uma maternidade nível 3 que abrange a região centro de Portugal. Depois, a pequena dimensão da amostra pode condicionar a interpretação dos resultados. O facto de serem aplicados critérios de exclusão na seleção dos participantes, conduziu à obtenção de RN saudáveis. A verificação do diagnóstico de doença hepática e seu seguimento foi feito através da consulta do programa SClínico. Este processo não identifica possíveis casos com seguimento noutros hospitais públicos que não estejam integrados na rede RSE, bem como os que são seguidos em hospitais particulares ou no estrangeiro.

5. **CONCLUSÃO**

De acordo com a investigação, confirmou-se que a HBR não conjugada desenvolvida por RN sem patologia, não é fator de risco para doença no fígado em idade pediátrica. Os RN selecionados desenvolveram icterícia fisiológica. Secundariamente, parâmetros que estão associados ao surgimento de HBR não conjugada, manifestada clinicamente como icterícia, foram reafirmados. É o caso do parto instrumentado e o tipo de aleitamento. A adaptação inicial ao processo de amamentação, bem como a produção progressiva de LM, pode também associar-se a défices calóricos transitórios irrelevantes para evolução clínica do RN, mas que predispõe o desenvolvimento de icterícia neonatal. Assim, não há vantagem em suspender o aleitamento materno perante um RN icterício, uma vez que a evolução é semelhante aos RN sem icterícia.

De forma a suportar as nossas conclusões, sugerimos no futuro estudos multicêntricos, com amostras de maiores dimensões. Também a investigação até aos 18 anos, idade limite de orientação na área da pediatria, poderá identificar alguns casos de S. Gilbert ou fenótipos intermédios de manifestação pós-pubertária.

AGRADECIMENTOS

A realização desta dissertação de mestrado não teria o mesmo progresso sem todos aqueles que de alguma forma contribuíram para o seu desenvolvimento.

Um agradecimento especial à Dra. Ana Rodrigues Silva pela orientação, generosidade, preocupação, exigência e partilha de conhecimentos essenciais à realização deste trabalho e que serão fundamentais no exercício da minha futura profissão. O seu contributo foi indispensável para a conclusão desta importante etapa académica.

Agradeço à Professora Doutora Ana Teresa Santos por ter aceite a orientação deste trabalho, pela disponibilidade e por ter contribuído para o seu rigor científico.

Agradeço à Dra. Mariana Sebastião o incansável apoio, incentivo, dedicação e conselhos para a realização da dissertação.

Agradeço à Dra. Teresa Botelho pela colaboração e auxílio na análise estatística e tratamento dos resultados.

Aos meus pais agradeço tudo! Obrigada por todos os esforços que fazem para eu conseguir alcançar todos os meus objetivos. São um exemplo a seguir de força e resiliência. Tudo o que sou hoje devo-vos a vocês.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinemia in Neonates: Types, Causes, Clinical Examinations, Preventive Measures and Treatments: A Narrative Review Article [Internet]. Vol. 45, Iran J Public Health. 2016. Available from: <http://ijph.tums.ac.ir>
2. Bartlett M, Gourley GR. Neonatal jaundice and disorders of bilirubin metabolism. Liver Dis Child Fourth Ed. 2011;(May):177–98.
3. Memon N, Weinberger BI, Hegyi T, Aleksunes LM. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr Res*. 2016;79(3):378–86.
4. Anderson NB, Calkins KL. Neonatal indirect hyperbilirubinemia. *Neoreviews*. 2020;21(11):e749–60.
5. Porter ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the term newborn. *Am Fam Physician*. 2002;65(4):599–606.
6. Hugo. and Treatment. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2012;8(2):67–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2011.198>
7. Watchko JF, Lin Z. Exploring the genetic architecture of neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2010;15(3):169–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2009.11.003>
8. Slaughter JL, Kemper AR, Newman TB. Technical Report: Diagnosis and Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics*. 2022;150(3).
9. Academy A, Pediatrics OF, Infant N, Weeks M. Weeks of Gestation. *Pediatrics*. 2004;114(1):297–316.
10. Soldi A, Tonetto P, Varalda A, Bertino E. Neonatal jaundice and human milk. *J Matern Neonatal Med*. 2011;24(SUPPL. 1):85–7.
11. Gilmour SM. Prolonged neonatal jaundice: When to worry and what to do. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2004;9(10):700–4.
12. Evans HM, Siew SM. Neonatal liver disease. *J Paediatr Child Health*. 2020;56(11):1760–8.
13. Associação Médica Mundial. Declaração de Helsínquia: versão de Outubro de 2013. 64^a Assem Geral [Internet]. 2013; Available from: <http://ispup.up.pt/docs/declaracao-de-helsinquia.pdf>
14. Bancroft JD, Kreamer B, Gourley GR. Ilbert Syndrome Accelerates Development of. *Clin Res*. 1998;

15. Chalasani N, Chowdhury NR, Chowdhury JR, Boyer TD. Kernicterus in an adult who is heterozygous for Crigler-Najjar syndrome and homozygous for gilbert-type genetic defect. *Gastroenterology*. 1997;112(6):2099–103.
16. WHO, USAID, CHIP. O clameamento tardio do cordão umbilical reduz a anemia infantil. 2013;5.
17. Organisation world health. Guidelines on B ASIC N EWBORN R ESUSCITATION. 2012;1–61.
18. Rana N, Ranneberg LJ, Målqvist M, Ashish KC, Andersson O. Delayed cord clamping was not associated with an increased risk of hyperbilirubinaemia on the day of birth or jaundice in the first 4 weeks. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2020;109(1):71–7.
19. McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T, Morris PS. Later cord clamping after birth increases iron levels in babies. *Saudi Med J*. 2013;34(9):973.
20. Boskabadi H, Rakhshanizadeh F, Zakerihamidi M. Evaluation of maternal risk factors in neonatal hyperbilirubinemia. *Arch Iran Med*. 2020;23(2):128–40.
21. Meek JY, Noble L. Policy Statement: Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics*. 2022;150(1):1–15.
22. Levy L, Bértolo H. Manual de Aleitamento Materno. Man Aleitamento Matern [Internet]. 2012; Available from: <http://www.nutritotal.com.br/publicacoes/files/210--ManualAleitamentoMaterno.pdf>

ANEXO

Anexo A – Figura de apoio aos conceitos teóricos

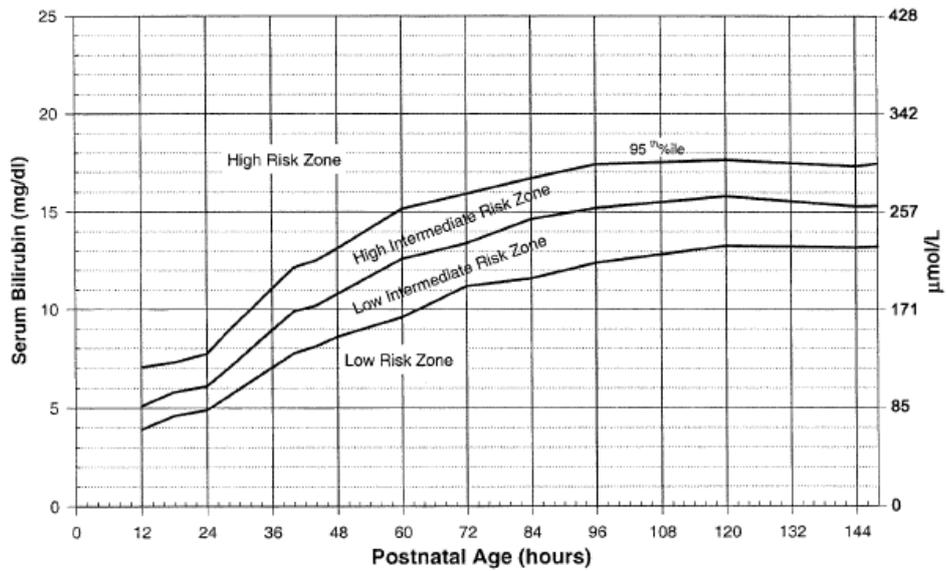


Figura A.1. Nomograma de *Bhutani*.(9)

Anexo B – Consentimento Informado

CONSENTIMENTO INFORMADO Título do Projeto de Investigação

HIPERBILIRRUBINÉMIA NEONATAL COMO FATOR DE RISCO PARA DOENÇA HEPÁTICA PEDIÁTRICA

| | |
|---|-------------------|
| Nome do Participante: | |
| BI / CC: | Contactos: |
| Nome do Investigador: CAMILA BEATRIZ ANDRADE SOUSA | |

No âmbito da realização do Projeto de Investigação acima mencionado, declaro que tomei conhecimento:

- do conteúdo informativo anexo a este formulário e aceito, de forma voluntária, participar neste estudo;
- da natureza, alcance, consequências, potenciais riscos e duração prevista do estudo, assim como do que é esperado da minha parte, enquanto participante;
- e compreendi as informações e esclarecimentos que me foram dados. Sei que a qualquer momento poderei colocar novas questões ao investigador responsável pelo estudo;
- que o investigador se compromete a prestar qualquer informação relevante que surja durante o estudo e que possa alterar a minha vontade de continuar a participar;
- e aceito cumprir o protocolo deste estudo. Comprometo-me ainda a informar o investigador de eventuais alterações do meu estado de saúde que possam ocorrer (*quando aplicável*);
- e autorizo a utilização e divulgação dos resultados do estudo para fins exclusivamente científicos e permito a divulgação desses resultados às autoridades competentes;
- que posso exercer o meu direito de retificação e/ou oposição, nos limites da Lei;
- que sou livre de desistir do estudo a qualquer momento, sem ter de justificar a minha decisão e sem sofrer qualquer penalização. Sei também que os dados recolhidos e tratados até a essa data serão mantidos;
- que o investigador tem o direito de decidir sobre a minha eventual saída prematura do estudo e se compromete a informar-me do respetivo motivo;
- que o estudo pode ser interrompido por decisão do investigador, do promotor ou das autoridades reguladoras.

| Local e data: | Assinaturas |
|----------------------|-----------------------------|
| | Participante: |
| | Representante legal: |
| | Representante legal: |

| | |
|--|--------------------------|
| | Investigador (*): |
|--|--------------------------|

(*) Confirmando que expliquei ao participante acima mencionado a natureza, o alcance e os potenciais riscos do estudo acima mencionado.