

Encefalopatia bilirrubínica por incompatibilidade Rh

Bilirubin encephalopathy due to Rh incompatibility

Taísa Roberta Ramos Nantes de Castilho¹, Marcelli Salete Vargas¹, Adriana Pinsuti¹,
Marcos Augusto Rocha¹, Jose Ricardo D'Bertagnon¹

RESUMO

Os autores apresentam o caso de um recém-nascido cuja mãe apresentava sensibilização ao fator Rh, que teve alta precoce da maternidade, icterício, e que voltou a um pronto-socorro para ser novamente internado, aos 5 dias de vida, com sinais de kernicterus. Apesar da terapêutica instituída, evoluiu com quadro de encefalopatia bilirrubínica. Merecem atenção a falta de interação entre as equipes obstétrica e neonatal, a alta precoce e a falta de preocupação dos neonatologistas com a icterícia em recém-nascido de termo como causas de uma afecção que deveria ter desaparecido por existir prevenção adequada.

Descritores: Kernicterus/etiologia; Icterícia neonatal; Incompatibilidade de grupos sanguíneos/complicações; Relatos de casos

ABSTRACT

The authors present the case of a newborn of an Rh-factor-sensitized mother, who received early hospital discharge while icteric only to be readmitted at an Emergency Service at five days of age with signs of kernicterus. Despite treatment given, the neonate progressed with a clinical picture of bilirubin encephalopathy. The lack of interaction between the obstetric and neonatal teams, premature hospital discharge, and lack of concern of neonatologists with jaundice in a full-term infant are highlighted as causes of a condition that should have disappeared if there had been adequate prevention.

Keywords: Kernicterus/etiologia; Jaundice, neonatal; Blood group incompatibility/complications; Case reports

INTRODUÇÃO

A encefalopatia bilirrubínica (EB) aguda, também denominada disfunção neurológica induzida pela bilirrubina, é uma síndrome clínica neurológica

decorrente da exposição à bilirrubina e à sua potencial neurotoxicidade, com incidência que pode variar de 0,4 a 2,9/100000 nascidos vivos⁽¹⁾. Sua patogênese é multifatorial, envolvendo desde tempo de exposição aos níveis de bilirrubina, até características individuais de cada recém-nascido (RN). O termo “kernicterus”, que estritamente refere-se à descrição dos achados patológicos da impregnação de determinadas áreas cerebrais por bilirrubina indireta, é frequentemente utilizado como sinônimo de EB, sendo atualmente definidos separadamente, EB e kernicterus, conforme descrição de Academia Americana de Pediatria⁽²⁾.

A patogênese da EB e do kernicterus é multifatorial e envolve interação entre os níveis de bilirrubina indireta, duração da exposição aos níveis elevados, ligação à albumina, e os níveis de bilirrubina livre, passagem através da barreira hematoencefálica e suscetibilidade neuronal à lesão⁽³⁾.

Dentre as prováveis etiologias de instalação de EB, destaca-se a icterícia hemolítica por isoimunização Rh, sendo uma das causas de maior risco juntamente da deficiência de G6PD (glicose-6-fosfato desidrogenase), seguida pela incompatibilidade ABO⁽⁴⁾. Entre outras causas, destacam-se prematuridade, esferocitose hereditária, septicemia, hepatite, doença por vírus de inclusão citomegálica, anemia congênita não esferocítica, icterícia familiar não hemolítica (de Crigler-Najjar), hemoglobinopatias, entre outras⁽³⁾. Outras afecções associadas aumentam o risco, como asfixia, infecções, hipercarbia e hiperosmolaridade. O nível sanguíneo com o qual a bilirrubina é tóxica para cada RN é imprevisível, mas a EB é improvável nos RN a termo saudáveis e na ausência de hemólise abaixo de 20 mg/dL, sendo disponíveis diversas tabelas para seguimento⁽⁴⁻⁷⁾.

Atualmente, nos Estados Unidos, vem se verificando um aumento de registros de casos de EB como con-

¹ Universidade de Santo Amaro - UNISA/ Hospital Geral do Grajaú/Organização Santa Catarina - São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Taísa Roberta Ramos Nantes de Castilho - Hospital Estadual do Grajaú - Rua Francisco Octávio Pacca, 180 - Parque das Nações - CEP 04822-030 - São Paulo (SP), Brasil - Tel.: (11) 3544-9444- e-mail: ta_castilho@hotmail.com

Data de submissão: 18/1/2011 - Data de aceite: 19/4/2011

Conflitos de interesse: nenhum

sequência de alguns fatores: aumento do número de crianças amamentadas inadequadamente, curta permanência hospitalar (menos de 48 horas) e prática de se esquematizar a primeira visita de puericultura entre uma a duas semanas após alta hospitalar⁽⁵⁻⁷⁾. A apresentação do presente caso objetivou chamar a atenção para esses aspectos.

RELATO DO CASO

RN do sexo masculino, 5 dias de vida, natural e procedente de São Paulo (SP), procurou o Pronto-Socorro do Hospital Geral do Grajaú (HGG) por apresentar febre e hipoatividade. Segundo informações obtidas do cartão da gestante, a criança, que nasceu em outro estabelecimento de São Paulo, tinha idade gestacional de 37 semanas 5/7, nasceu de parto normal, com peso de nascimento de 3.260 g, estatura de 49 cm, boletim Apgar 9/10 e tipo sanguíneo B Rh positivo. A mãe teve gestação de alto risco por sensibilização Rh anterior, com três gestações, dois partos e um abortamento. Realizou oito consultas de pré-natal e tinha tipagem sanguínea B Rh negativo, com Coombs indireto positivo. Hipertensa, fez uso de Aldomet® como terapia anti-hipertensiva, apresentou infecção do trato urinário, tratada no segundo trimestre. Apresentou sorologias negativas para toxoplasmose, citomegalovírus, rubéola e HIV. O RN teve alta hospitalar no segundo dia de vida, apresentando icterícia, sem outras intercorrências, conforme relato materno.

Apresentou, no primeiro dia, em casa, diminuição de ingestão alimentar, gemência, náuseas, associadas à hipotermia (39°C). Ao exame, no Pronto-Socorro do HGG, a criança apresentava quadro de regular para mau estado geral, desidratado 2º grau, icterício 4/4+, zona V, hipoativo, apresentando espasmos em membros que cederam à administração de sedativos. Não apresentava anormalidades à ausculta cardíaca ou pulmonar. O abdome apresentava-se plano, flácido, sem massas ou visceromegalias e tinha fontanela normotensa, pupilas mióticas, contrações paroxísticas em membros superiores e inferiores, além de hiperextensão da cabeça. Não havia referências à tipagem sanguínea e nem resultado do Coombs direto do RN, apenas o relato materno de que estava icterício no dia da alta.

Nos exames complementares de entrada apresentava hemograma: Hb: 9,2 g/dL, Ht: 26,9%, leucócitos: 8.700 (1 metamielócito, 10 bastonetes, 65 segmentados, 0 eosinófilos, 20 linfócitos, 4 monócitos), 284.000 plaquetas; sódio: 143 mg%; potássio: 4,5 mg%; bilirrubina total: 35,97 mg%; bilirrubina indireta 32,42 mg%; bilirrubina direta 3,55 mg%; creatinina: 0,3 mg%; ureia: 66 mg%; proteína C-reativa: 2,9 mg% (referência < 6,0); urina I com densidade: 1020, ph: 6,5, proteína: 2+, leucócitos:

191.000, hemácias: 50.000 e leveduras ausentes. Foram coletadas hemocultura, cultura de urina e liquor.

O paciente foi transferido para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Pediátrica, onde foi submetido à hidratação vigorosa, transfusão de albumina a 20% (1 g/kg) e realizada exsanguineotransfusão (ET), com hemácias O e plasma AB, sem intercorrências, tendo o procedimento duração de 2 horas e 20 minutos, tendo o RN mantido monitorização normal. Foi colocado em fototerapia (1 bilitron e biliberço) e foi iniciada antibioticoterapia com cefotaxima e oxacilina, até resultado de culturas. Durante sedação para conter espasmos, o paciente apresentou apneia, sendo necessária entubação orotraqueal. Após a ET, verificaram-se bilirrubina total de 21,28 mg% (direta de 15,55 mg%), Hb 7,1 g% e Ht de 20,1%, tendo recebido transfusão de hemácias. No dia seguinte, mantendo fototerapia, apresentava bilirrubina total de 5,85 (direta 4,19 mg%), reticulócitos de 2,0%, albumina de 2,6 mg%. O resultado final da hemocultura foi negativo e a urocultura mostrou crescimento de *Escherichia coli* > 100.000 UFC/mL (multissensível). O exame quimiocitológico do liquor foi normal e a cultura, negativa, afastando o diagnóstico de meningite. A ultrassonografia de vias urinárias foi normal. No 12º dia apresentou parada cardiorrespiratória revertida com massagem cardíaca e medicações, seguida de instabilidade hemodinâmica e necessidade de uso de drogas vasoativas e ventiloterapia. Foi feita troca dos antibióticos. No decorrer dessa internação na UTI, evoluiu com melhora progressiva e desmame de ventilação mecânica, obtendo, no 27º dia de internação, transferência para enfermaria, necessitando de oxigênio inalatório e medicações anticonvulsivantes. Apresentava, então, hipoatividade e dificuldade de deglutição, mantendo sonda nasogástrica. Foi realizada tomografia computadorizada, que não demonstrou alterações.

Durante evolução na enfermaria, apresentou piora clínica, associada a novo episódio de apneia, queda de saturação, seguida de nova parada cardiorrespiratória, revertida com ventilação bolsa-máscara e medicações, retornando à UTI pediátrica. Foi constatada dificuldade de deglutição e realizada gastrostomia endoscópica percutânea para viabilidade de alimentação adequada. Foi transferido para a enfermaria, com alta da UTI. Permaneceu, até a alta hospitalar, com medicações anticonvulsivantes e suporte clínico. Realizou ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio que, segundo laudo oficial, não apresentou alterações significativas (Figura 1). Após a segunda transferência para a enfermaria, manteve-se em regular estado geral, hipoativo, não respondendo a estímulos (verbal ou visual), hipotônico, com dependência de oxigênio inalatório intermitente e eventuais quadros de apneia. Apresentou melhora desse quadro, tendo tido alta hospitalar. Está em acompanhamento ambulatorial de especialidade, aonde está programada a

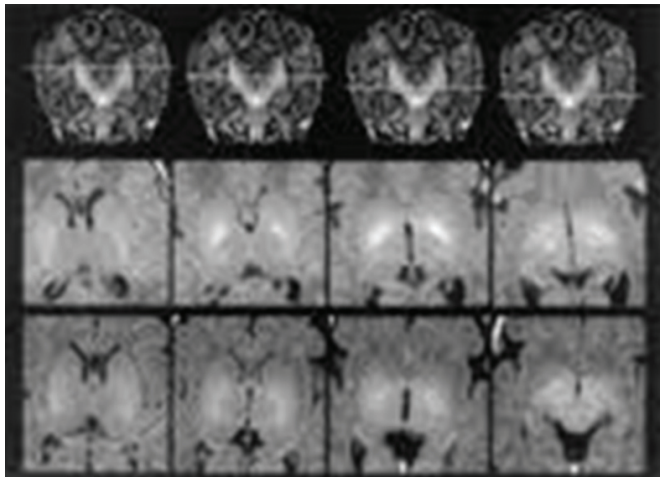


Figura 1. Ressonância magnética do paciente, que não identificou alterações sugestivas de kernicterus

audiometria de tronco cerebral (BERA), cujo resultado ainda está sendo aguardado, sendo que mantém o mesmo quadro neurológico.

DISCUSSÃO

Apesar dos avanços, nas últimas décadas, em relação à prevenção da doença hemolítica perinatal por isoimunização Rh, à triagem e ao tratamento de hiperbilirrubinemia, este RN evoluiu com provável EB por isoimunização Rh.

O caso clínico apresentado confirma a necessidade de acompanhamento adequado, desde o pré-natal até o período pós-natal, conforme protocolo criado⁽⁸⁾ na tentativa de evitar a progressão e a evolução final, como a deste caso. A mãe do paciente, na gestação anterior, teve RN com grave icterícia, necessitando de tratamento semelhante. Por esse motivo obteve nesta gestação acompanhamento pré-natal de alto risco. No acompanhamento pré-natal, apresentava Coombs indireto positivo, necessitando suporte adequado na tentativa de evidenciar alterações fetais. Apesar das providências médicas durante o pré-natal, a falta de preparo da equipe neonatal para acompanhamento adequado do RN, sem avaliação do Rh e Coombs, teve, como resultado, a alta do RN icterico, no 2º dia de vida.

As manifestações neurológicas da hiperbilirrubinemia frequentemente aparecem entre o 2º e o 5º dias de vida, quando os níveis de bilirrubina sérica sobem além de 20 mg/dL, no RN de termo, e incluem sonolência, hipotonia, opistótono – achados clínicos presentes no atual caso⁽⁹⁾.

A patogênese da EB é multifatorial, mas, se associada a outras afecções, aumenta o risco de intoxicação neurológica (como asfixia, infecções, hipercarbia e hiperosmolaridade). Neste caso, um quadro concomitante de infecção do trato urinário pode ter contribuído

para piora da evolução neurológica, por aumento da permeabilidade hematoliquórica, hipoalbuminemia, e maior risco de neurotoxicidade da bilirrubina^(4,7).

O tratamento instituído, incluindo ET e fototerapia, também empregou a infusão de albumina a 20% (1 g/kg) – uma hora antes da ET, no sentido de reduzir, significativamente, os níveis de bilirrubina sérica após esse procedimento e durante a fototerapia⁽¹⁰⁾.

No caso descrito, não foram encontradas alterações na neuroimagem que sugerissem diagnóstico de EB. Por meio da RNM, na maioria dos casos, encontra-se hipersinal bilateral e simétrico em hipocampo, tálamo, subtalamo, e no *globus pallidus* em T1 e T2⁽¹¹⁾. As alterações no globo pálido correspondem às áreas preferenciais de deposição da bilirrubina não conjugada⁽⁹⁾. Contudo, as alteração na RNM nem sempre se correlacionam ao quadro clínico⁽¹²⁾. A ultrassonografia transfontanela, apesar de mais prática, apresenta baixa sensibilidade e especificidade, e a tomografia computadorizada axial de crânio não apresenta sensibilidade maior que a RNM⁽¹¹⁾. Outro componente importante da EB diz respeito à ocorrência de alterações auditivas^(13,14). Neste paciente, até o momento da alta, não foi possível a realização do BERA, o que deverá ser agendado durante o seguimento ambulatorial, uma vez que, sendo o aparelho auditivo altamente sensível à toxicidade da bilirrubina, essa investigação torna-se mandatória.

A conduta médica diante da hiperbilirrubinemia neonatal se dá de forma muito variável entre os diferentes serviços e entre diferentes profissionais de um mesmo serviço⁽¹⁵⁾. Estudos nacionais e internacionais^(15,16) mostram a falta de consenso e de preparo de algumas maternidades em relação a orientação terapêutica. Estudo realizado entre maternidades do Município de São Paulo, em 2007, verificou que duas delas (8,6% das entrevistadas), em resposta a questionário sobre conduta diante de icterícia neonatal, afirmaram não ter condições de realizar ET⁽¹⁵⁾.

O que se percebe é que, não havendo uniformidade nos serviços quanto às condutas, observa-se tendência em retardar o uso de terapia mais invasiva nos RN a termo, até que a bilirrubina sérica atinja valores consideravelmente superiores aos utilizadas no passado para indicação de ET. Tal conduta, aliada à prática de alta precoce, tem levado ao ressurgimento do kernicterus, conforme tem se verificado nos Estados Unidos⁽⁸⁾.

A Academia Americana de Pediatria, em 1994⁽⁸⁾, apresentou recomendações para o tratamento da icterícia neonatal, atualizadas em 2004⁽¹⁾. Apesar disso, a frequência de kernicterus tornou-se mais evidente, na medida em que se começaram a observar os dados populacionais. Um estudo na Dinamarca relatou que não haviam sido descritos casos de kernicterus nos 20 anos que antecederam o ano de 1994. De 1994 a 2002 foram diagnosticados oito casos (sendo quatro deles por incompatibilidade ABO)⁽¹⁷⁾.

Um estudo internacional de registros médicos nos prontuários indica que os médicos (pediatras e neonatologistas) e enfermeiros não conheciam os sinais clínicos da EB, assim como as manifestações clínicas progressivas⁽¹⁶⁾. Por outro lado, Campistol et al.⁽¹⁸⁾ constataram em 7 pacientes que tinham icterícia clínica neonatal grave (dois deles por incompatibilidade Rh) lesões no núcleo pálido, verificadas por meio de neuroimagem, além de sequelas neurológicas. Verificaram, também, que houve incremento das observações da disfunção neurológica induzida pela bilirrubina e supuseram que os fatores associados a essa afecção se ligam à maior sobrevivência dos RN pré-termos extremos, aumento da população migrante, e melhor diagnóstico por neuroimagem, salientando que continua sendo objetivo da neonatologia a prevenção e a diminuição dos efeitos da toxicidade bilirrubínica⁽¹⁸⁾. Turkel et al.⁽¹⁹⁾, demonstraram em RN com kernicterus alteração histológica compatível em somente 10% dos casos e, nos outros casos, a lesão encontrada foi inespecífica (alteração esponjosa e gliose). Esses autores sugeriram, então, que as células cerebrais dos RN com lesão inespecífica poderiam ter sofrido outro tipo de agressão, anterior ao depósito da bilirrubina, que teria ocorrido mesmo em níveis próximos aos considerados fisiológicos de hiperbilirrubinemia.

No presente caso, o diagnóstico de kernicterus se baseou na presença de antecedentes maternos de incompatibilidade ao fator Rh, dados clínicos e laboratoriais referentes aos exames hematológicos, aguardando, porém confirmação definitiva pelos exames audiológicos. Contudo, esses comemorativos chamam a atenção.

A atual diminuição da frequência da doença hemolítica pelo fator Rh (nos últimos 4 anos, por exemplo, não foi encontrado nenhum caso de RN com Coombs positivo pelo fator Rh em nosso serviço no HGG) provavelmente leva ao descrédito ou ao menosprezo de doença tão importante. Associaram-se a esse fato a falta de comunicação entre o serviço de pré-natal e do parto e o serviço de neonatologia; a desatenção aos achados do pré-natal; a falta de preocupação do neonatologista com o RN de termo icterico; e a falta de seguimento precoce após a alta do RN, para que se chegasse a esse desfecho.

Uma prevenção eficaz, com vigilância constante desde o pré-natal, detecção de pacientes de risco para hiperbilirrubinemia, associada a uma abordagem agressiva dirigida a esses RN, eliminando os fatores que transformam a bilirrubina em neurotoxina (hipoxemia, acidose, desidratação, hipoglicemia e infecção) pode evitar sequelas devastadoras. A EB é uma afecção totalmente prevenível, portanto, se adotada uma abordagem coletiva, que esclareça as equipes de atendimento

materno-infantil, juntamente dos familiares, como estratégia de saúde pública, estaremos propiciando o tratamento efetivo da hiperbilirrubinemia neonatal grave e evitando, assim, tanto a EB como o kernicterus.

REFERÊNCIAS

1. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Clinical practice guideline. *Pediatrics*. 2004;114(1):296-316.
2. Bhutani VK, Johnson LH. Newborn jaundice and kernicterus - health and societal perspectives. *Indian J Pediatr*. 2003;70(5):407-16.
3. Bhutani VK, Johnson LH, Jeffrey Maisels M, Newman TB, Phibbs C, Stark AR, et al. Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. *J Perinatol*. 2004;24(10):650-62.
4. Quintas C, Silva A. Icterícia neonatal. Consensos em Neonatologia. Sociedade Portuguesa de Pediatria. [cited 2011 Feb 12]. Available at: <http://www.spp.pt/UserFiles/File/Consensos>
5. Bhutani VK. Screening for severe neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr Health*. 2009;3(4):369-79.
6. 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(2):289-93.
7. Segre AM, Bastos F. Icterícia neonatal. In: Segre CAM, Costa HPF, Lippi UG, editor. *Perinatologia. Fundamentos e prática*. 2a ed. São Paulo: Sarvier; 2009. p. 720-36.
8. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 1994;94(4 Pt1):558-65.
9. Martich-Kriss V, Kollias SS, Ball WS Jr. MR findings in kernicterus. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16(4 Suppl):819-21.
10. Shahian M, Moslehi MA. Effect of albumin administration prior to exchange transfusion in term neonates with hyperbilirubinemia -- a randomized controlled trial. *Indian Pediatr*. 2010;47(3):241-4.
11. Yilmaz Y, Ekin G. Thalamic involvement in a patient with kernicterus. *Eur Radiol*. 2002;12(7):1837-9.
12. Katar S, Akay HO, Taskesen M, Devcioglu C. Clinical and cranial magnetic resonance imaging (MRI) findings of 21 patients with serious hyperbilirubinemia. *J Child Neurol*. 2008;23(4):415-7.
13. Shapiro SM. Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15(3):157-63.
14. Saluja S, Agarwal A, Kler N, Amin S. Auditory neuropathy spectrum disorder in late preterm and term infants with severe jaundice. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(11):1292-7.
15. Bastos F, Segre CAM, Brito JAA. Preliminary report on the management of neonatal jaundice in maternity clinics of São Paulo city, Brazil. *einstein*. 2007;5(1):56-62.
16. US Preventive Services Task Force. Screening of Infants for hyperbilirubinemia to prevent chronic bilirubin encephalopathy: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Pediatrics*. 2009;124(4):1172-7.
17. Bjerre JV, Ebbesen F. [Incidence of kernicterus in newborn infants in Denmark]. *Ugeskr Laeger*. 2006;168:686-91. Danish.
18. Campistol J, Galvez H, Cazorla AG, Málaga I, Iriando M, Cusí V. Disfunción neurológica inducida por bilirrubina. *Neurología*. 2010. doi:10.1016/j.nrl.2010.03.013.
19. Turkel SB, Miller CA, Guttenberg ME, Moynes DR, Godgman JE. A clinical pathologic reappraisal of kernicterus. *Pediatrics*. 1982;69(3):267-74.