

HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL: ETIOPATOGENESE E MANEJO

NEONATAL HYPERBILIRUBINEMIA: ETIOPATHOGENESIS AND MANAGEMENT

Maine Virgínia Alves Confessor

Doutora em Biologia Aplicada à Saúde – Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
Docente no Centro Universitário Unifacisa, Campina Grande - PB.
E-mail: maine_alves@hotmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0936-296X>
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3640007866277051>

Sarah Beatriz Santos Serra

Discente no Centro Universitário Unifacisa, Campina Grande - PB
E-mail: sarah.serra@maisunifacisa.com.br
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4636-1450>
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9218032339226349>

Ana Beatriz Porto Costa

Discente no Centro Universitário Unifacisa, Campina Grande - PB
E-mail: ana.beatriz.costa@maisunifacisa.com.br
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6059-4978>
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6341549655717131>

Ana Carolina Borges Caldas da Silva

Discente no Centro Universitário Unifacisa, Campina Grande - PB
E-mail: ana.caldas@maisunifacisa.com.br
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1372-4539>
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0620904639040995>

Nício Valério Rodrigues de Souza Júnior

Discente no Centro Universitário Unifacisa, Campina Grande - PB
E-mail: nicio.junior@maisunifacisa.com.br
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8884-707X>
Lattes: <https://lattes.cnpq.br/3022842743679753>

Larissa Gomes dos Santos

Discente no Centro Universitário Unifacisa, Campina Grande - PB
E-mail: larissa.gomes.santos@maisunifacisa.com.br
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5180-3343>
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8449270949504278>

Fernanda Castro de Araújo Vieira

Discente no Centro Universitário Unifacisa, Campina Grande - PB
E-mail: fcav1984@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2813-1846>
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5259187203992437>

Juliana Jamaica Sousa da Silva

Médica pelo Centro Universitário Unifacisa, Campina Grande - PB

E-mail: julianajamaica@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7533-2767>Lattes: <https://lattes.cnpq.br/3108784532865659>**Amanda Karla Rodrigues Oliveira Eulálio**

Discente no Centro Universitário Unifacisa, Campina Grande - PB

E-mail: amandakarlarodrigues@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8167-9059>Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2315015834775812>

RESUMO: Investigar a etiopatogênese da hiperbilirrubinemia em neonatos, analisando as complicações decorrentes do alto nível de bilirrubina no organismo dos pacientes e o tratamento adequado. **Revisão**

Bibliográfica: A Hiperbilirrubinemia neonatal pode ser benigna - que ocorre devido à imaturidade do fígado; ou patológica - relacionada a fatores maternos e perinatais, como o tempo de gravidez, presença de Diabetes Mellitus gestacional, pré-eclâmpsia, aspectos genéticos, alterações no aleitamento materno, infecções congênicas, tirosinemia e perda de peso significativa do recém-nascido é. Afeta 60 a 80% das crianças nos primeiros dias de vida, geralmente por fatores fisiológicos, mas, quando patológico, ocorre mais frequentemente nas primeiras 24 horas. A existência de um desequilíbrio, ou ineficácia, na quebra das hemácias e na metabolização de seus resíduos englobam a patogênese da condição. A gravidade das complicações inclui uma disfunção neurológica induzida pela bilirrubina, que, quando livre, tem potencial de ultrapassar a barreira hematoencefálica e pode levar a um espectro de lesões neurotóxicas coletivamente chamadas de Disfunção Neurológica Induzida por Bilirrubina (DNIB), que são capazes de interferir no desenvolvimento neurológico e motor do neonato e levar à encefalopatia bilirrubínica (EB). A partir do quadro mais grave, há a possibilidade de desenvolvimento de alterações auditivas, anormalidades no controle motor, deficiências oculomotoras, e displasia do esmalte dos dentes. Assim, os objetivos do tratamento são prevenir o quadro grave e os distúrbios neurológicos induzidos pela bilirrubina, utilizando-se principalmente da fototerapia, que é um tratamento eficaz que converte a bilirrubina em excesso em foto isômeros mais hidrossolúveis, facilitando sua excreção pelo fígado e rins do recém-nascido. **Considerações Finais:** A prevenção e o diagnóstico precoce de casos de icterícia neonatal são de extrema relevância para evitar complicações graves e intervenções clínicas desnecessárias. Dessa forma deve haver um acompanhamento próximo das gestantes, bem como dos recém-nascidos em busca de otimização do prognóstico do paciente por meio da ação multidisciplinar de profissionais capacitados.

Palavras-chave: Icterícia. Encefalopatia. Bilirrubina.

ABSTRACT: To investigate the etiopathogenesis of hyperbilirubinemia in neonates, analyzing the complications resulting from the high level of bilirubin in the patient's body and the appropriate treatment. Literature review: Neonatal hyperbilirubinemia can be benign - which occurs due to the immaturity of the liver; or pathological - related to maternal and perinatal factors, such as the length of pregnancy, the presence of gestational diabetes mellitus, pre-eclampsia, genetic aspects, changes in breastfeeding, congenital infections, tyrosinemia and significant weight loss in the newborn. It affects 60 to 80% of infants in the first few days of life, usually due to physiological factors, but when pathological, it occurs more frequently in the first 24 hours. The existence of an imbalance, or inefficiency, in the breakdown of red blood cells and the metabolization of their waste products comprise the pathogenesis of the condition. The severity of the complications includes a neurological dysfunction induced by bilirubin, which, when free, has the potential to cross the blood-brain barrier and can lead to a spectrum of neurotoxic lesions collectively called Bilirubin-Induced Neurological Dysfunction (BIND), which are capable of interfering with the neonate's neurological and motor development and lead to bilirubin encephalopathy (BE). In the most severe cases, there is the possibility of developing auditory alterations, abnormalities in motor control, oculomotor deficiencies and tooth enamel dysplasia. Thus, the aims of treatment are to prevent the severe

condition and the neurological disorders induced by bilirubin, using mainly phototherapy, which is an effective treatment that converts excess bilirubin into more water-soluble photo-isomers, facilitating its excretion by the newborn's liver and kidneys. Final considerations: Prevention and early diagnosis of cases of neonatal jaundice are extremely important to avoid serious complications and unnecessary clinical interventions. Pregnant women and newborns should therefore be closely monitored in order to optimize the patient's prognosis through multidisciplinary action by trained professionals.

Keywords: Jaundice. Encephalopathy. Bilirubin.

1 INTRODUÇÃO

A icterícia neonatal, também conhecida como hiperbilirrubinemia neonatal (HN), é um fenômeno frequente durante os primeiros dias de vida do bebê e acontece em decorrência do aumento sérico de bilirrubina total (BT), o qual provoca o surgimento de manifestações clínicas como pigmentação amarelada da pele, da mucosa e da esclera (BOMFIM, et al., 2021).

Em neonatos, observa-se que aproximadamente 60% dos nascidos a termo e 80% dos prematuros apresentam icterícia nos primeiros dias de vida (GEEST, et al., 2022). Entretanto, as causas desse problema são diversificadas: fisiológica, patológica, hereditária, relacionada ao sangue materno, como incompatibilidade de fator RH entre a mãe e o recém-nascido (RN), características do leite materno e qualidade ou frequência da amamentação (por falha na amamentação nas primeiras semanas de vida) (FREITAS, et al., 2022).

A maioria dos casos de icterícia são de origem fisiológica, chamada de Hiperbilirrubinemia Neonatal Benigna (HNB) - que acontece pela imaturidade hepática para eliminar a bilirrubina - e, portanto, possuem prognóstico favorável e, muitas vezes, não necessitam de intervenção. No entanto, cerca de 10% dos nascidos vivos tendem a desenvolver a icterícia patológica, que, além da imaturidade hepática tem a associação de algum outro fator, como o hereditário e, conseqüentemente, necessitam de monitoramento e de tratamento (GODOY, et al., 2021; RODRIGUES, et al., 2019).

De acordo com a Academia Nacional de Pediatria, em decorrência das graves conseqüências que a icterícia neonatal pode ocasionar, deve-se investigar os níveis séricos de BT em RN entre 24 e 72 horas após o nascimento, para que seja possível intervir precocemente, haja vista que casos em que a bilirrubina total esteja igual ou acima de 20 mg/dL têm maior risco de Encefalopatia Bilirrubínica (EB) e, também, de morbimortalidade neonatal (FREITAS, et al., 2022; RODRIGUES, et al., 2019). Nesse sentido, há a necessidade de intervenção ágil em cenários de icterícia de ordem patológica, visto que a EB foi responsável por aproximadamente 20% das internações hospitalares de RN no primeiro mês de vida, sendo um agravo importante nessa faixa etária (FREITAS, et al., 2022).

Nesse sentido, observa-se que a icterícia e suas complicações são a sétima principal causa de morte infantil à nível mundial (SOUSA, et al., 2020). Logo, nota-se o quanto a identificação e a intervenção precoce são cruciais para um bom prognóstico. É válido, ainda, destacar que a gravidade da situação clínica desta condição recebe influência direta do período em que ela se desenvolve, uma vez que ao surgir precocemente (antes das primeiras 24 horas de vida do bebê) é considerada patológica e pode desencadear lesões em tecidos, principalmente no sistema nervoso central (SNC) (BOMFIM, et al., 2021). Tal fato acontece em decorrência da capacidade que a bilirrubina tem de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e de causar danos no SNC do neonato, ocasionando, principalmente, a EB - que pode provocar atrasos de desenvolvimento, deformidade postural, perda auditiva e óbito (RODRIGUES, et al., 2019).

Diante desse corpo de evidências, é imprescindível compreender os fatores que estão intrinsecamente relacionados à hiperbilirrubinemia neonatal, como: a etiopatogênese, fisiopatologia, diagnóstico precoce, bem como os métodos de intervenção e tratamentos adequados. Dessa forma, o presente artigo de revisão narrativa versa sobre esses quesitos, de forma a reunir informações que sirvam de base para profissionais de saúde, com a finalidade de minimizar casos graves que comprometam, de forma irreversível, a saúde do recém-nascido.

2 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa, cujo objetivo é reunir e analisar criticamente a literatura relevante sobre o tema proposto, proporcionando uma síntese teórica abrangente. A coleta de materiais foi realizada de março a setembro do ano de 2024, de forma não sistemática, buscando garantir amplitude e diversidade nas fontes consultadas. Para tanto, foram utilizadas bases de dados científicas reconhecidas, como Scielo, PubMed, Medline, UptoDate, além de referências complementares sugeridas por especialistas na área. Os critérios de inclusão abrangeram artigos publicados em português e inglês, publicados no ano de 2015 em diante e que apresentassem relevância para o tema em análise. Todo o material selecionado foi lido na íntegra, categorizado em eixos temáticos e submetido a uma interpretação crítica, buscando identificar padrões, lacunas e contribuições significativas ao campo de estudo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 DEFINIÇÕES, QUADRO ETIOLÓGICO E FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DA ICTERÍCIA NEONATAL.

A parcela populacional mais acometida, segundo Ramos e colaboradores (2022), compreende os RN com poucas horas de vida, os quais necessitam de atenção plena e de observação após o nascimento, por se tratar de um período crítico para a elevação dos níveis sérico de bilirrubina, podendo progredir para o quadro de toxicidade do sistema nervoso central (SNC).

Nesse contexto, alguns fatores etiológicos têm o potencial de causar a icterícia neonatal no primeiro mês de vida, sendo eles fisiológicos ou patológicos. Isso acontece, pois, durante o período intrauterino, a bilirrubina é capaz de passar pela barreira placentária e ser excretada a partir de então pela mãe, situação que muda após o nascimento, pois tal função passa a ser atribuída ao organismo do RN, que nem sempre responde de imediato, o que pode causar um acúmulo sérico (RAMOS, et al., 2022).

A HNB, anteriormente conhecida por icterícia fisiológica, engloba o aumento transitório e normal nos níveis de bilirrubina sérica ou plasmática total (TSB) que ocorre em quase todos os recém-nascidos. Deve-se à imaturidade do fígado do RN para excretar adequadamente a bilirrubina, definida por níveis totais elevados (acima de 2 mg/dl), níveis séricos elevados (acima de 12mg/dl) e expressa após o primeiro

dia de vida. Sendo essa a forma mais comum, com predomínio de bilirrubina indireta e com o aumento nos níveis totais de bilirrubina, que pode ser investigada e tratada de acordo com a idade gestacional (IG) (REGO, et al., 2019).

Nessa perspectiva, a Hiperbilirrubinemia neonatal benigna explica-se devido ao fígado do RN ainda não estar totalmente desenvolvido, podendo gerar um atraso na eliminação da bilirrubina (FERRAZ, 2022). Ademais, pode ser avaliada a probabilidade do seu acometimento com base em histórico, fatores de risco associados e níveis de bilirrubina total (BT) com frações (REGO, et al., 2019).

Por outro lado, a icterícia patológica tem etiologia correlacionada a fatores maternos e perinatais, como o tempo de gravidez, o sexo do RN e, ainda, possíveis fatores múltiplos associados, dentre os quais: Diabetes Mellitus gestacional (DMG), pré-eclâmpsia, alterações no aleitamento materno, infecções congênitas, tirosinemia e perda de peso significativa nos primeiros dias de vida. Esses fatores vulnerabilizam o neonato a quadros de icterícia, capazes de promover complicações como danos neurológicos graves (GODOY, et al., 2021).

Quase todos os bebês prematuros com idade gestacional inferior a 35 semanas, apresentam níveis elevados de bilirrubina sérica total, devido ao acréscimo na produção dessa substância provocada principalmente pela alta na degradação dos glóbulos vermelhos, pela redução na eliminação e conjugação de bilirrubina causada pela imaturidade do fígado e pelo aumento da circulação entero-hepática de bilirrubina. Outro fator que também contribui para a hiperbilirrubinemia nessa população é o atraso na introdução da alimentação enteral, o que pode limitar o fluxo intestinal e a colonização bacteriana, resultando em um aumento adicional da circulação entero-hepática da bilirrubina (WONG e BHUTANI, 2020), observando-se, portanto, que a prematuridade é um fator importante no desenvolvimento da icterícia.

Relativamente ao gênero, vê-se uma convergência nas literaturas de Carvalho e Lavor (2020) e de Adugna (2023) sobre a prevalência do sexo masculino nos estudos seguidos, o que corrobora para a informação de que o sexo é um fator de risco para a icterícia neonatal.

Em relação à DMG, pontua-se alguns desfechos frequentes nesse contexto, como aumento do risco de prematuridade, desequilíbrios metabólicos e de crescimento, macrossomia fetal (peso ao nascer maior que 4 quilos), hiperbilirrubinemia e aumento no risco de morte fetal intra-útero e morte neonatal. A forma como se dá estes efeitos relacionados ao distúrbio metabólico ainda não são bem definidos, porém é observado que a hiperglicemia dentro do útero pode ocasionar dependência fetal, acarretar hipoglicemia no pós-parto e, conseqüentemente, lesão cerebral (THEVARAJAH e SLIMMONS, 2019).

A pré-eclâmpsia, uma complicação da gravidez caracterizada por hipertensão e disfunção de órgãos, pode afetar o fígado, resultando em danos. Em casos graves, é possível provocar a síndrome HELLP, que envolve a destruição de glóbulos vermelhos, elevação das enzimas hepáticas e uma baixa contagem de plaquetas. Essa condição compromete a função do fígado e pode levar ao desenvolvimento de icterícia, que

aumenta o risco de desencadear coagulopatias, com consumo elevado de fibrinogênio e plaquetas. Cresce-se, por conseguinte, o risco de hemorragia e é capaz de desencadear uma sequência de eventos adversos, com risco de necrose hepática fulminante, dada a rápida progressão desses eventos, o que corrobora para o desenvolvimento do acúmulo de bilirrubina, assim, a pré-eclâmpsia surge como uma das principais causas maternas para o desdobramento da icterícia. (CARVALHO e LAVOR, 2020; PERAÇOLI, et al., 2005).

Em relação ao aleitamento materno, faz-se fundamental realizar a distinção entre a Icterícia do Leite Materno (ILM) e a Icterícia Associada à Amamentação (IAA). A ILM é definida como a persistência de hiperbilirrubinemia neonatal benigna além das primeiras duas a três semanas de idade, geralmente se apresenta após os primeiros três a cinco dias de vida e atinge o pico dentro de duas semanas após o nascimento, diminuindo progressivamente para níveis normais ao longo de três a doze semanas. É considerada, portanto, uma icterícia fisiológica que ocorre devido às altas concentrações de beta-glucuronidase presentes no leite, as quais geram o aumento da circulação entero-hepática que causa a desconjugação da bilirrubina já conjugada (CARVALHO e ALMEIDA, 2020; ITOH, et al., 2023).

A IAA, também conhecida por icterícia por falha na amamentação/lactação, é devida à ingestão subótima de líquidos e calorias durante os primeiros sete dias de vida, sendo considerada do tipo patológica, está diretamente relacionada, portanto, à nutrição inadequada do neonato, que pode ser devido à oferta láctea baixa ou à sucção e pega ineficaz que resultam em uma diminuição da motilidade intestinal e um acúmulo de bilirrubina que não consegue ser eliminada pelo recém-nascido (ADUGNA e ADO, 2023; CARVALHO e ALMEIDA, 2020).

Diante disso, observa-se que a efetividade do aleitamento pode ser avaliada através do peso do RN, monitorado durante os primeiros dias de vida, dada a importância de sua variação. Assim, uma falha no processo de aleitamento é evidenciada através de uma perda de peso, de modo que facilita-se o acúmulo de bilirrubina, tornando-se um dos indicadores de risco para a icterícia associada à amamentação (WONG e BHUTANI, 2022).

No que diz respeito às infecções que levam ao quadro de icterícia patológica, há duas vertentes: 1) infecções que afetam o acúmulo de bilirrubina de forma direta, atrelado a problemas de excreção, e 2) de forma indireta, com falhas no metabolismo. Diante disso, cerca de 35% dos casos de sepse neonatal foram associados ao quadro de hiperbilirrubinemia indireta, originadas por infecções, sejam de trato urinário, como a da *Escherichia coli*, seja por infecções virais como a do citomegalovírus e vírus herpes simplex (GOTTESMAN, 2015; WONG e BHUTANI, 2020). O mecanismo, entretanto, ainda não é compreendido, porém é sugerido que ocorra por um maior dano aos glóbulos vermelhos, devido ao aumento de estresse oxidativo no RN, que sobrecarrega os hepatócitos (KAPLAN, 2024; WONG e BHUTANI, 2022).

Sob essa ótica, há também a colestase, ocasionando o formato de hiperbilirrubinemia direta, envolvendo o comprometimento da excreção de bile, sem relação com a atividade hepática propriamente

dita, e pode ser por origem genética, obstrutiva, idiopática, infecciosa, entre outras (GOTTESMAN, 2015; WEHRMAN, 2023; WONG e BHUTANI, 2022). Observa-se, portanto, que a origem infecciosa está relacionada com a icterícia em neonatos, dentre elas pode-se mencionar a sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes (conhecidas também pelo mnemônico STORCH), que afeta a atividade secretora da vesícula biliar, com maior número de casos associados ao citomegalovírus (GOTTESMAN, 2015).

Outras patologias corroboram para o quadro icterico. A tirosinemia tipo 1, por exemplo, é caracterizada como uma aminoacidopatia autossômica recessiva que possui falhas nas enzimas que estão presentes no metabolismo da tirosina, como a fumarilacetoacetato hidrolase (FAH), o que resulta em acúmulo de metabólitos que ocasionarão toxicidade hepática e renal, explicando os achados clínicos da doença, como o quadro sintomatológico da icterícia (ŠKARIČIĆ, et al., 2019).

3.2 DESENVOLVIMENTO DA ICTERÍCIA: MECANISMOS BIOQUÍMICOS, MOLECULARES E GENÉTICOS

A bilirrubina é um produto do catabolismo do heme. Em recém-nascidos, aproximadamente 80 a 90% da bilirrubina é produzida durante a quebra da hemoglobina das células vermelhas ou pela eritropoiese ineficaz. O percentual restante, entre 10 e 20%, é derivado da quebra de outros componentes proteicos do grupamento heme, como citocromos e catalase (WONG e BHUTANI, 2022).

A patogênese da icterícia neonatal envolve um complexo desequilíbrio entre a produção, conjugação, excreção e metabolismo da bilirrubina destacando-se a imaturidade hepática e a hemólise como fatores preponderantes (MITRA e RENNIE, 2017).

Nas células do sistema reticuloendotelial, a enzima heme oxigenase (HO) hidrolisa a molécula do heme, transformando-a em uma molécula de monóxido de carbono e uma molécula de biliverdina – reação que libera ferro e que consome oxigênio. Dessa forma, a enzima biliverdina redutase (BVR) reduz a biliverdina a bilirrubina, formando, assim, a bilirrubina não-conjugada ou indireta (BI). Essa é uma molécula hidrofóbica, portanto, se liga à albumina para ser transportada para o fígado, onde será conjugada ao ácido glucurônico e dará sequência a glucuronidação, de forma a tornar a molécula de bilirrubina conjugada ou direta (BD), que é hidrossolúvel e será incorporada à bile (CONTI, 2021).

Neonatos são relativamente deficientes em ligandina, portanto, diminui a habilidade de reter a bilirrubina nos hepatócitos, podendo resultar na reentrada de bilirrubina na circulação (HANSEN, et.al., 2020). No RN, o metabolismo da bilirrubina encontra-se em uma transição entre o fetal e o adulto, e o modo que a enzima hepática uridilfosfato-glucoronil-transferase A1 (UGT1A1), responsável pela conjugação da BI em BD, tem sua atividade baixa; em recém-nascidos a termos, a atividade da enzima aos sete dias de idade é aproximadamente 1 por cento daquela do fígado adulto e não atinge os níveis adultos até as 14 semanas.

Nesse aspecto, observa-se que diferenças nos níveis máximos de TSB e no tempo necessário para resolução podem resultar, em parte, da variabilidade genética na capacidade de conjugação hepática da bilirrubina (DENNERY, et al., 2001). Como exemplo, tem-se verificado polimorfismos no gene *UGT1A1* (AKABA, et al., 1998; SKIERKA, et al., 2013), devido a diferenças no número de repetições de timina-adenina (TA) ou "box TATA" na região promotora do gene, de forma que esses polimorfismos se correlacionam com diminuições na atividade enzimática da *UGT1A1*. Outras variações têm sido identificadas, tais quais *UGT1A1*6*, *UGT1A1*9*, *UGT1A1*16*, *UGT1A1*27* e *UGT1A1*28*, entretanto, todas correlacionam-se com reduções no funcionamento da enzima e observa-se que é necessário novas pesquisas para elucidar completamente o impacto dessas mutações no risco de uma criança desenvolver hiperbilirrubinemia.

Há também sobrecarga hepática de bilirrubina por maior degradação da hemoglobina fetal, já que o Recém-nascido possui mais hemácias que o adulto e produz 6 a 10 mg/kg/dia de BI, enquanto o adulto produz 3 a 4 mg/kg/dia. Dessa forma, percebe-se uma motilidade intestinal mais lenta e um número reduzido de bactérias intestinais no RN, resultando em estase da BD recém-formada, que sofre ação da enzima betaglucoronidase, formando novamente BI, que será reabsorvida (circulação êntero-hepática), saturando o processo de conjugação (GREGORY, et al, 2010).

O processo se inicia com a degradação das hemoglobinas, onde os grupamentos heme, que não tenham sido reutilizados para formação de novos grupos heme, sofrem ação da enzima heme oxigenase, convertendo-os em biliverdina. Na sequência, ocorre a ação da enzima biliverdina redutase, que transforma biliverdina em bilirrubina indireta, que se liga à albumina sérica e é transportada até o fígado, no qual a bilirrubina não conjugada torna-se conjugada através da ação da enzima uridina difosfato glicuronil transferase (UDP-GT), sendo excretada pelo fígado através da vesícula biliar. Quando no intestino, a própria microbiota realiza hidrólise da bilirrubina conjugada e a transforma em dois metabólitos: estercobilinogênio e urobilinogênio. O estercobilinogênio é excretado pelas fezes, enquanto o urobilinogênio retorna à circulação sanguínea, de onde segue para os rins e é eliminado no processo de filtração glomerular, o que contribui para a coloração amarelada da urina (CONTI, 2021; SULLIVAN, 2017).

3.3 CONSEQUÊNCIAS NEUROLÓGICAS DERIVADAS DA HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL GRAVE

A principal consequência da hiperbilirrubinemia neonatal grave é um espectro de lesões neurotóxicas coletivamente chamadas de Disfunção Neurológica Induzida por Bilirrubina (DNIB) (DAS e VAN LANDEGHEM, 2019). DNIB ocorre quando a bilirrubina livre (ou não ligada) atravessa a barreira hematoencefálica e se liga ao tecido cerebral. Isso causa lesões moleculares e citológicas nas células

cerebrais, o que pode resultar em morte celular por apoptose e/ou necrose. As regiões cerebrais mais frequentemente afetadas incluem os núcleos da base e os núcleos do tronco cerebral para a função oculomotora e auditiva, sendo responsáveis pelas características clínicas observadas (HANKO, et al., 2005).

A DNIB inclui encefalopatia bilirrubínica aguda e crônica (EBA e EBC, respectivamente), bem como disfunção neurológica mais sutil. A EBA pode apresentar sintomas típicos de neurotoxicidade, caracterizada pela presença de letargia, de hipotonia e de sucção débil, podendo evoluir ao óbito devido às complicações (BOMFIM, 2021).

A manifestação crônica da doença, a EBC (anteriormente chamada de kernicterus), engloba características clínicas que são tipicamente evidentes após um ano de idade naqueles que foram acometidos com a doença, como: anormalidades no controle motor, nos movimentos e no tônus muscular, distúrbios auditivos com ou sem perda de audição, deficiências oculomotoras, principalmente o comprometimento do olhar vertical para cima e displasia do esmalte dos dentes decíduos. Assim, algumas manifestações são a paralisia cerebral coreoatetoide, perda auditiva neurossensorial devido à neuropatia auditiva (DAS e VAN LANDEGHEM, 2019; VAN, et al., 2016).

Vale destacar que, apesar dessas sequelas graves, a fração da bilirrubina que possui a capacidade de adentrar o tecido nervoso central é pequena, devido ao fato de em Ph fisiológico a bilirrubina indireta encontrar-se predominantemente solubilizada pela ligação com a albumina, minimizando sua toxicidade. Dessa forma, as implicações geralmente ocorrem quando a capacidade de ligação com a albumina é excedida; que pode ocorrer por mecanismos de competição pelos locais de ligação ou por baixa concentração de albumina sérica, o que levará ao aumento da concentração de bilirrubina livre (BL) circulante, que é lipossolúvel e capaz de penetrar a barreira hematoencefálica (DING, et al., 2021).

A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), uma enzimopatia que diminui a proteção contra radicais livres, é reconhecida, atualmente, como uma das patogêneses mais importantes de hiperbilirrubinemia que leva ao quadro grave (KEMPER, et al., 2022). Fato esse decorrente da hemólise gerada pelo dano oxidativo, o qual leva a liberação de bilirrubina não conjugada, acarretando que níveis acentuados da substância atravesse a barreira hematoencefálica e, assim, cause DNIB (LAMENDES, 2021).

Um bebê com deficiência de G6PD pode desenvolver um aumento súbito e extremo de TSB (bilirrubina sérica total) que pode ser difícil de prever ou de evitar (KEMPER, et al., 2022), levando ao acúmulo de bilirrubina nos tecidos neurais, em que há uma aderência da bilirrubina à membrana celular do neurônio produzindo mudanças nas mitocôndrias, estresse oxidativo, falha energética e apoptose celular (PRAZERES, et al., 2019), causando perda neuronal e disfunção.

A neurotoxicidade decorrente desse acúmulo pode implicar em prejuízos ao sistema auditivo dos neonatos com histórico de hiperbilirrubinemia. Nesse contexto, Alvarenga e colaboradores (2024)

ênfatisam que faz-se fundamental o acompanhamento do desenvolvimento da audição e linguagem dessas crianças, durante o primeiro ano de vida, de forma mensal na atenção primária, para, em casos de atraso ou déficit, direcioná-las aos serviços especializados para avaliação audiológica.

3.4 MANEJO DA ICTERÍCIA EM NEONATOS

A icterícia neonatal patológica pode manifestar-se com consequências graves, portanto, o diagnóstico e intervenção precoce são necessários a fim de evitar as complicações. O diagnóstico compreende a identificação da sobrecarga de bilirrubina ao hepatócito ou da deficiência da conjugação hepática e, na maioria dos casos, a investigação inclui exames de rotina (REGO, et al., 2019).

Assim, os objetivos do tratamento da hiperbilirrubinemia neonatal são prevenir a hiperbilirrubinemia grave e os distúrbios neurológicos induzidos pela bilirrubina, evitando intervenções desnecessárias que podem interferir no início bem-sucedido da amamentação e no vínculo entre pais ou cuidadores e o recém-nascido (KEMPER, et al., 2022).

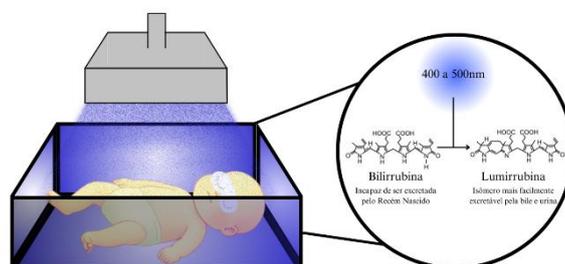
Os riscos aparecem quando a origem dessa icterícia não é fisiológica, o que exige monitoramento adequado para a detecção rápida, que costuma ocorrer entre o terceiro e o quinto dia de vida, objetivando o tratamento precoce. Assim, a atuação de uma equipe multidisciplinar atenta e competente é indispensável ao acompanhamento de icterícia neonatal, através da anamnese, da inspeção e do exame físico de rotina. Mediante a confirmação do quadro de hiperbilirrubinemia, inicia-se o tratamento, que pode ser com fototerapia, exsanguíneo transfusão ou uso de fármacos que aceleram o metabolismo e excreção da bilirrubina (GODOY, et al., 2021).

Atualmente, tem-se utilizado, principalmente, a fototerapia, um procedimento eficaz que permite que a bilirrubina, presente em excesso, seja convertida em foto isomeros com maior hidrossolubilidade, para que sejam excretados pelo fígado e rins do RN mais facilmente. Assim, os RN devem receber nutrição e hidratação adequadas, bem como adequada produção de urina, uma vez que o mecanismo principal da fototerapia envolve a excreção de lumirrubina (Figura 2) (o principal fotoproduto da bilirrubina) também na urina (KEMPER, et al., 2022).

A fototerapia consiste na exposição do RN, despido, porém com proteção ocular e genital (FERRAZ, 2022), pelo maior tempo possível a uma luz do tipo LED (Light-Diode Emitting) de preferência azul que, em valores específicos, utiliza um espectro estreito com transferência de de até $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ por nanometro, pois acima disso pode trazer problemas de aquecimento ao RN, com comprimento de onda que seja próximo de 460 nanômetros, com margem de erro de 15 nanômetros, para mais ou para menos, pois, após essa margem, a irradiação e o comprimento de onda são prejudicados e a eficácia torna-se insuficiente (DHEISON, et al., 2021; KEMPER, et al., 2022).

Além disso, a cor da luz também é relevante, pois, historicamente, a luz branca era utilizada como principal escolha, entretanto, com a chegada da luz azul, esta tornou-se a atual prioridade. A diferença ocorre pelo fato de que o comprimento de onda que possui eficácia na isomerização da bilirrubina encontra-se entre 400 a 500 nanômetros, de forma que há pouca absorção quando os valores estão fora dessa faixa. Com isso, destaca-se que a luz branca possui seu pico principal de comprimento de onda no intervalo de 550-600 nanômetros, enquanto a luz azul, entre 425-475 nanômetros, demonstrando cerca de 45% mais energia encontrada na faixa de eficácia para isomerização da bilirrubina, quando comparada com a luz fluorescente branca (DHEISON, et al., 2021).

Figura 1: Processo de conversão da bilirrubina em lumirrubina que ocorre na fototerapia.



Fonte: CONFESSOR, et al., 2024.

Nos casos em que a fototerapia não consegue ser totalmente eficiente, pode-se utilizar a exsanguíneo transfusão, entretanto, esse procedimento é menos utilizado por ser mais invasivo e possuir maior risco de provocar neurotoxicidade e mortalidade (BOMFIM, et al., 2021; GODOY, et al., 2021). Trata-se da remoção do sangue do RN em ciclos com, ao fim de cada ciclo, infusão da mesma quantidade de sangue proveniente de um doador compatível, a partir de um cateter inserido através da veia umbilical e posicionado na veia cava inferior. Dessa forma, o procedimento garante uma redução da bilirrubina sérica em até 50% (GODOY, et al., 2021).

Para realização da exsanguíneo transfusão, alguns critérios devem se observados, incluindo os seguintes: 1) Sinais de encefalopatia aguda por bilirrubina, incluindo letargia, hiper ou hipotonia, sucção ruim, choro agudo, apneia recorrente, opistótono ou convulsões; 2) TSB no limiar de necessidade de exsanguíneo transfusão, que diferem dependendo da idade gestacional e se o recém-nascido tem fatores de risco para neurotoxicidade; 3) Razão bilirrubina/albumina (B/A) no limiar de exsanguineotransfusão ou acima dele (BHUTANI, et al., 2016).

Ademais, há também a opção do tratamento farmacológico através da facilitação da conjugação da bilirrubina, essa conversão ocorre através da ação da enzima UDP-glicuronil transferase (UDP-GT), presente no fígado. A priori, pode-se realizar a abordagem direta, através de doses pequenas do barbitúrico fenobarbital que, farmacologicamente, tem atuação na regulação da expressão da enzima glicuronil

transferase (CARNEIRO, et al., 2020; SULLIVAN, 2017.). Entretanto, esse uso do fenobarbital apresentou malefícios que excedem as vantagens do uso, como a sedação excessiva em recém-nascidos, e a falta de eficácia logo após o parto, não demonstrando na maioria uma melhora significativa da hiperbilirrubinemia (CARNEIRO, et al., 2020).

Outrossim, o tratamento da hiperbilirrubinemia com fototerapia não apresentou melhoras significativas quando em associação com o fenobarbital, que, de modo semelhante, apresentou mais malefícios ao usado em grávidas e RNs, em comparação aos benefícios. Dessarte, recomenda-se o uso do Fenobarbital de forma restrita para o caso específico da Síndrome de Crigler Najjar tipo II - que é uma doença autossômica recessiva com redução da atividade da enzima glicuronil transferase, onde essa associação tem sido demonstrada útil (CARNEIRO, et al., 2020).

Há, ainda outras drogas adjuvantes: 1) a imunoglobulina endovenosa, que diminui os níveis de bilirrubina não conjugada no sangue através da isomerização do Rh sanguíneo; 2) as metalo-protoporfirinas que, embora ainda não tenham sido aprovadas, atuam como inibidores competitivos da enzima heme oxidase, reduzindo as conversões da radical heme em biliverdina (CARNEIRO, et al., 2020).

É possível utilizar também a abordagem baseada na combinação da fototerapia ou farmacoterapia com o estímulo da atividade intestinal para uma excreção fecal mais eficiente, que pode ser através de uma maior motricidade da peristalse, ou também com o uso de probióticos e prebióticos (CARNEIRO, et al., 2020).

Por fim, o método do canguru, que consiste em induzir o aumento na frequência de amamentação através de uma maior e mais constante proximidade física do RN com a genitora, busca por um aumento na peristalse intestinal e conseqüente facilitação da excreção fecal da bilirrubina (CARNEIRO, et al., 2020; GOUDARZVAND, et al., 2017).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A icterícia neonatal é uma doença de origem fisiológica (benigna) ou patológica, que pode acarretar complicações graves como, por exemplo, a encefalopatia bilirrubínica, a qual pode levar à disfunção neurológica, ao comprometimento do desenvolvimento neuronal e motor do RN e, até mesmo, ao óbito. Por isso, deve-se focar em um rastreio e um diagnóstico precoce (geralmente entre o terceiro e o quinto dia de vida), especialmente nos prematuros, devido ao potencial de irreversibilidade das sequelas da doença, podendo chegar a serem identificadas apenas após um ano de idade do indivíduo acometido.

Nesse contexto, torna-se imprescindível a ação de uma equipe multidisciplinar para que sejam realizados o diagnóstico e o manejo terapêutico adequado do RN o mais rápido possível, a fim de alcançar um bom prognóstico. Logo, compreende-se que a hiperbilirrubinemia neonatal é um importante pauta de discussão entre os profissionais de saúde - os quais realizarão anamnese, inspeção e exame físico de rotina

- e os familiares do RN, pois o tratamento possui diferentes abordagens, tais como: aleitamento materno, uso de medicações e fototerapia.

Dessa forma, torna-se importante enfatizar a necessidade de realizar-se mais estudos sobre a icterícia neonatal em busca de aprimorar o conhecimento dos profissionais, capacitando-os para que seja feito um tratamento eficaz e de boa qualidade, melhorando o prognóstico dos casos e diminuindo o surgimento de complicações.

REFERÊNCIAS

- ADUGNA A; ADO D. Determinantes da icterícia entre neonatos admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário de Ensino Mizan Tepi, Sudoeste da Etiópia, 2021: Estudo de caso-controle incomparável. *Global pediatric health*, v. 10, 2023.
- AKABA K, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene: a common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese. *Biochem Mol Biol Int.*; 46(1):21-6. sep. 1998.
- ALVARENGA KF, et al. Como a hiperbilirrubinemia deve ser considerada na definição do protocolo da triagem auditiva para neonatos de risco? *Codas, FapUNIFESP (SciELO)*. [S.L.], v. 36, n. 2, p. 1-8, 2024.
- WONG RJ. & BHUTANI VK (2022). Unconjugated Hyperbilirubinemia in neonates: Etiology and pathogenesis. *UpToDate*, Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/unconjugated-hyperbilirubinemia-in-neonates-etiology-and-pathogenesis>.
- BOMFIM VVBS, et al. Repercussões clínicas da icterícia neonatal no prematuro. *Research, Society And Development*, [S.L.], v. 10, n. 9, p. 1-8, 20 jul. 2021.
- CARNEIRO SAM, et al. Revisão de literatura acerca dos tratamentos de hiperbilirrubinemia neonatal / Literature review about neonatal hyperbilirubinemia treatments. *Brazilian Journal of Health Review*, [S.L.], v. 3, n. 5, p. 13606-13619, 2020.
- CARVALHO FTS e ALMEIDA MV. Icterícia neonatal e os cuidados de enfermagem: relato de caso. *Health Residencies Journal - HRJ*, [S. L.], v. 1, n. 8, p. 1–11, 2020.
- CARVALHO RL e LAVOR MFH. Icterícia neonatal e seus fatores perinatais associados: perfil dos recém-nascidos internados em uma unidade de terapia intensiva neonatal de maternidade de referência terciária no município de Fortaleza-Ceará. *Rev Med UFC, Fortaleza*, v. 60, n. 2, p. 11-17, abr/jun. 2020.
- CÁSSIA TDA, et al. Fototerapia: luz branca versus luz azul no tratamento da icterícia neonatal. *Saúde Coletiva (Barueri), MPM Comunicação*. [S.L.], v. 11, n. 70, p. 8722-8734, 26 nov. 2021.
- CONTI S e CONSTANZA P. Bilirrubina: mecanismos tóxicos de una molécula antioxidante / Bilirubin: The toxic mechanisms of an antioxidant molecule. *Arch. argent. pediatr*; 119(1): e18-e25, feb. 2021.
- DAS S e VAN LANDEGHEM F. Clinicopathological Spectrum of Bilirubin Encephalopathy/Kernicterus. *Diagnostics. MDPI AG*, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 24-36, 28 fev. 2019.
- DENNERY PA, et al. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med*, [S.L.], 344 (8): 581-90, feb. 2001
- DHEISON AC, et al. Fototerapia: luz branca versus luz azul no tratamento da icterícia neonatal. *Saúde Coletiva (Barueri)*, [S.L.], v. 11, n. 70, 2021.
- DING Y, et al. Altos níveis de bilirrubina não ligada estão associados à encefalopatia aguda por bilirrubina em neonatos pós-transfusão de troca. *Revista italiana de pediatria*, [S.L.], v. 47, n. 1, 2021.
- FERRAZ LC, et al. Icterícia Neonatal: cuidados de enfermagem ao recém-nascido em fototerapia / Neonatal jaundice: nursing care for newborns in phototherapy. *Brazilian Journal of Development*, [S. l.], v. 8, n. 6, p. 48326–48333, 2022.

FREITAS SMS, et al. Perfil epidemiológico da icterícia neonatal no Estado de Pernambuco. *Research, Society And Development*, [S.L.], v. 11, n. 15, p. 1-11, nov. 2022.

GEEST BAMVD, et al. Assessment, management, and incidence of neonatal jaundice in healthy neonates cared for in primary care: a prospective cohort study. *Scientific Reports*, Springer Science and Business Media LLC, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 1-12, ago. 2022.

GODOY CD, et al. Icterícia neonatal: atuação do enfermeiro frente à identificação precoce e tratamento. *Research, Society And Development*, [S.L.], v. 10, n. 15, p. 1-10, 28 nov. 2021.

GOTTESMAN LE, et al. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatrics*, v. 15, n. 1, nov. 2015.

GOUDARZVAND L, et al. Comparison of conventional phototherapy and phototherapy along with Kangaroo mother care on cutaneous bilirubin of neonates with physiological jaundice. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2017.

GREGORY ML, et al.. Neonatal Hyperbilirubinemia. In: Cloerth JP, Einchenwald EC, Hansen AR, Starc AR (eds). *Manual of neonatal care*. 7 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. P.304-38.

HANKO E, et al. Bilirubin induces apoptosis and necrosis in human NT2-N neurons. *Pediatr Res.*, [S.L.] 57(2):179-84. Dec, 2004.

HANSEN TWR, et al. Sixty years of phototherapy for neonatal jaundice – from serendipitous observation to standardized treatment and rescue for millions. *Journal Of Perinatology*, Springer Science and Business Media LLC, [S.L.], v. 40, n. 2, p. 180-193, 16 ago. 2019.

ITOH S, et al. Fetal and neonatal bilirubin metabolism. *Front Pediatr.*, [s.l.], 10:1002408, Feb 2023.

KAPLAN M, et al. Neonatal jaundice and liver disease. In: MARTIN, R. J.; FANAROFF, A. A. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine E-Book. Elsevier Health Sciences, [s.l.] 2024.

KEMPER AR, et al. Clinical Practice Guideline Revision: management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*, American Academy of Pediatrics (AAP), [S.L.], v. 150, n. 3, p. 1-17, 5 ago. 2022.

LAMENDES, et al. Deficiência De Glicose-6-Fosfato Desidrogenase Associada à Disfunção Neurológica Induzida Por Bilirrubina – RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA. *Hematology, Transfusion And Cell Therapy*, Elsevier BV, [S.L.], v. 43, p. 280-281, out. 2021.

MITRA S e RENNIE J. Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment. *British Journal of Hospital Medicine*, [s.l.], v. 78, n. 12, p. 699-704, 2017.

PERAÇOLI JC e PARPINELLI MA. Síndromes hipertensivas da gestação: identificação de casos graves. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, FapUNIFESP (SciELO), [S.L.], v. 27, n. 10, p. 627-634, out. 2005.

PRAZERES AS, et al. As principais alterações histopatológicas no Sistema Nervoso Central do Kernicterus. *V. 7 N. 2 (2019): Acta Msm: Periódico da Escola de Medicina Souza Marques*, [s. l], p. 73-80, nov. 2019.

RAMOS LH, et al. Icterícia Neonatal: revisão bibliográfica das implicações clínicas e métodos de investigação laboratorial. Revista RECIFAQUI, 2022.

REGO MA, et al. Hiperbilirrubinemia indireta no período neonatal. Departamento Científico de Neonatologia, 2019.

RODRIGUES JO, et al. Prevalência de internações por icterícia neonatal em um hospital do sul de Santa Catarina no período de 2007 a 2017. 2019. 5 f. Trabalho de Conclusão de Curso - Curso de Medicina, Unisul, Tubarão, 2019.

ŠKARIČIĆ A, et al. Diagnosis and the importance of early treatment of tyrosinemia type 1: A case report. Clinical mass spectrometry (Del Mar, Calif.), v. 12, p. 1–6, 2019.

SKIERKA JM, et al. UGT1A1 genetic analysis as a diagnostic aid for individuals with unconjugated hyperbilirubinemia. J Pediatr, [s.l.], 162(6):1146-52, 1152.e1-2, Jun. 2013.

SOUSA GO, et al. Análise comparativa da mortalidade por icterícia neonatal no Brasil, Nordeste e Piauí: série epidemiológica de 2010 a 2019. Research, Society And Development, [S.L.], v. 9, n. 8, p. 1-17, ago. 2020.

SULLIVAN JI e ROCKEY DC. Diagnosis and evaluation of hyperbilirubinemia. Current Opinion In Gastroenterology, Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), [S.L.], v. 33, n. 3, p. 164-170, mai. 2017.

THEVARAJAH A e SIMMONS D. Risk factors and outcomes for neonatal hypoglycaemia and neonatal hyperbilirubinemia in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus: a single centre retrospective 3: year review. Diabetic Medicine, [s.l.], v. 36, n. 9, p. 1109-1117, 2019.

VAN TOORN R, et al. Bilirubin-Induced Neurological Dysfunction: A Clinico-Radiological-Neurophysiological Correlation in 30 Consecutive Children. J Child Neurol, [s.l.], 31(14):1579-1583, Dec. 2016.

WEHRMAN A e LOOMES KM. Causes of cholestasis in neonates and young infants. UpToDate, 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/causes-of-cholestasis-in-neonates-and-young-infants>. Acesso em: 1 out. 2024.