

BASES FISIOPATOLÓGICAS E TERAPÊUTICAS DA ICTERÍCIA NEONATAL: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Antônio Lucas Ferreira Alcântara¹
Rafael Santana Pereira²
Gilmar Veiga de Carvalho Mello³
Aristóteles Passos Araújo Neto⁴
Tatiane Silveira Maia⁵
Gabriel de Sousa Teixeira e Silva⁶
Thayna Peres Costa⁷
Aléxia Mourão Alves Carvalhal⁸
Ivana Queiroz Fonseca Gomes⁹
Lucas Patrick Silva Batista¹⁰
Lucas de Alvarenga Leandro Siqueira¹¹
Thainan Fuly Gil¹²
Carla Victória Sousa Fortes¹³

RESUMO: **Introdução:** A icterícia neonatal é uma condição clínica comum em recém-nascidos, caracterizada pelo acúmulo de bilirrubina no sangue. Apesar de sua alta prevalência, ela pode resultar em complicações graves se não for diagnosticada e tratada precocemente, como encefalopatia bilirrubínica e kernicterus. Este estudo aborda as bases fisiopatológicas, fatores de risco e intervenções terapêuticas relacionadas à icterícia neonatal. **Objetivo:** Analisar e sintetizar as evidências científicas sobre as bases fisiopatológicas e terapêuticas da icterícia neonatal. **Métodos:** Realizou-se uma revisão sistemática da literatura publicada entre 2009 e 2024 nas bases de dados PubMed, Web of Science, Scopus e Google Scholar. Foram incluídos estudos originais e revisões publicadas em periódicos revisados por pares, nos idiomas inglês, português e espanhol, que abordassem a icterícia neonatal. **Resultados e Discussão:** A prevalência da icterícia neonatal é alta, especialmente em prematuros e em regiões de baixa renda. Os principais fatores de risco incluem prematuridade, incompatibilidade ABO/Rh e aleitamento inadequado. A fototerapia é a principal intervenção, com exsanguineotransfusão sendo indicada em casos graves. O avanço no diagnóstico com a bilirrubinometria transcutânea tem melhorado o manejo precoce. **Conclusão:** A revisão destaca a importância de protocolos diagnósticos e terapêuticos eficazes para prevenir complicações graves da icterícia neonatal. O conhecimento aprofundado sobre os fatores de risco e as abordagens terapêuticas é essencial para melhorar os desfechos neonatais, especialmente em regiões com menos recursos.

Palavras-chave: Fisiopatologia. Aspectos clínicos. Icterícia neonatal. Terapias.

¹Graduando em medicina pela UNINTA.

²Graduado em medicina pela Afya Faculdade de Ciências Médicas de Palmas.

³Graduado em medicina pelo Centro Universitário UniFacid.

⁴Graduado em medicina pelo Universidade Federal do Maranhão - UFMA.

⁵Graduanda em medicina pela AFYA - Faculdade de Ciências Médicas de João Pessoa - Paraíba.

⁶Graduado em medicina pelo Universidade Federal do Maranhão - UFMA.

⁷Graduanda em medicina pela FAHESP/IESVAP.

⁸Graduanda em medicina pela Universidade CEUMA.

⁹Graduanda em medicina pela UNINTA.

¹⁰Graduado em medicina pela Faculdades Unidas do Norte de Minas - FUNORTE .

¹¹Graduando em medicina pela Faculdade de Medicina de Campos - FMC.

¹²Graduando em medicina pela Faculdade de Medicina de Campos - FMC.

¹³Graduando em medicina pelo Centro Universitário UNINOVAFAPI.

ABSTRACT: Introduction: Neonatal jaundice is a common clinical condition in newborns, characterized by the accumulation of bilirubin in the blood. Despite its high prevalence, it can result in severe complications if not diagnosed and treated early, such as bilirubin encephalopathy and kernicterus. This study addresses the pathophysiological basis, risk factors, and therapeutic interventions related to neonatal jaundice. **Objective:** To analyze and synthesize scientific evidence on the pathophysiological and therapeutic bases of neonatal jaundice. **Methods:** A systematic review of the literature published between 2009 and 2024 was conducted in the databases PubMed, Web of Science, Scopus, and Google Scholar. Original studies and reviews published in peer-reviewed journals, in English, Portuguese, and Spanish, that addressed neonatal jaundice were included. **Results and Discussion:** The prevalence of neonatal jaundice is high, especially in premature infants and in low-income regions. The main risk factors include prematurity, ABO/Rh incompatibility, and inadequate breastfeeding. Phototherapy is the primary intervention, with exchange transfusion being indicated in severe cases. Advances in diagnosis with transcutaneous bilirubinometry have improved early management. **Conclusion:** The review highlights the importance of effective diagnostic and therapeutic protocols to prevent severe complications of neonatal jaundice. A deeper understanding of risk factors and therapeutic approaches is essential to improving neonatal outcomes, especially in resource-limited regions.

Keywords: Pathophysiology. Clinical aspects. Neonatal jaundice. Therapies.

INTRODUÇÃO

A icterícia neonatal é uma condição clínica comum em recém-nascidos, caracterizada pela coloração amarelada da pele, mucosas e esclera, devido ao acúmulo de bilirrubina no organismo (Singh et al., 2021). A bilirrubina é um subproduto do metabolismo da hemoglobina, e em recém-nascidos, ela pode se acumular devido à imaturidade do sistema hepático, responsável por sua metabolização e excreção (Arshad et al., 2020). Cerca de 60% dos recém-nascidos a termo e 80% dos prematuros desenvolvem algum grau de icterícia nos primeiros dias de vida (Kapadia et al., 2017). O diagnóstico precoce e as intervenções terapêuticas são essenciais para evitar complicações graves, como a encefalopatia bilirrubínica, que pode levar a sequelas neurológicas permanentes (Kumar et al., 2019).

A fisiopatologia da icterícia neonatal envolve fatores relacionados à produção aumentada de bilirrubina e à capacidade reduzida de eliminação (Ma et al., 2021). Em recém-nascidos, a produção de bilirrubina é elevada devido à destruição acelerada de hemácias fetais e à substituição pela hemoglobina adulta (Naderi et al., 2020). O fígado imaturo possui capacidade limitada de conjugação da bilirrubina, uma vez que a enzima responsável por esse processo, a UGT1A1, ainda não está totalmente desenvolvida (Shapiro, 2018). Como resultado, a bilirrubina

não conjugada pode atravessar a barreira hematoencefálica, causando neurotoxicidade em casos mais graves (Wong et al., 2018).

O tratamento da icterícia neonatal depende da gravidade da hiperbilirrubinemia e das condições do recém-nascido (Lima et al., 2019). A fototerapia é amplamente utilizada como primeira linha de tratamento e mostrou eficácia significativa na redução dos níveis séricos de bilirrubina (Singh et al., 2021). A fototerapia facilita a conversão da bilirrubina não conjugada em isômeros hidrossolúveis que podem ser excretados pela urina e bile (Arshad et al., 2020). Em casos mais graves, a exsanguineotransfusão pode ser necessária para remover rapidamente a bilirrubina e prevenir complicações neurológicas (Kapadia et al., 2017).

O avanço tecnológico tem permitido o uso de técnicas mais precisas para monitoramento da icterícia neonatal, como a bilirrubinometria transcutânea, que possibilita avaliações não invasivas dos níveis séricos de bilirrubina (Kumar et al., 2019). Esta técnica tem facilitado intervenções terapêuticas mais precoces e personalizadas, melhorando significativamente o manejo da condição (Ma et al., 2021). Contudo, em países de baixa e média renda, a mortalidade e as complicações relacionadas à icterícia neonatal ainda são significativas devido ao acesso limitado a cuidados especializados (Naderi et al., 2020). Assim, a compreensão das bases fisiopatológicas e terapêuticas da icterícia neonatal continua sendo crucial para melhorar os desfechos clínicos em diversas regiões do mundo (Shapiro, 2018). O objetivo deste artigo de revisão bibliográfica é analisar as evidências científicas sobre as bases fisiopatológicas e terapêuticas da icterícia neonatal.

MÉTODOS

Esta revisão bibliográfica foi conduzida por meio de uma busca sistemática na literatura científica publicada nos últimos 15 anos, abrangendo o período de 2009 a 2024. Utilizaram-se as seguintes bases de dados: PubMed, Web of Science, Scopus e Google Scholar. Os critérios de inclusão foram definidos como segue: (1) estudos originais e revisões publicados em periódicos científicos revisados por pares; (2) idioma inglês, português ou espanhol; (3) investigação sobre a fisiopatologia, aspectos clínicos e terapêuticos da icterícia neonatal; e (4) contribuição para uma compreensão mais abrangente das implicações dos mecanismos moleculares, diagnósticos e tratamentos da icterícia neonatal. Os critérios de exclusão foram aplicados para eliminar estudos que não atendiam aos objetivos específicos desta revisão, incluindo relatórios de caso, editoriais,

comentários e estudos com foco exclusivo em outras condições médicas que não a icterícia neonatal.

A estratégia de busca combinou termos relacionados à fisiopatologia, aspectos clínicos, icterícia neonatal e intervenções terapêuticas, utilizando o operador booleano “AND” para aumentar a sensibilidade da busca. As palavras-chave incluíram "fisiopatologia", "aspectos clínicos", "icterícia neonatal" e "terapias". Após a busca inicial, os títulos e resumos foram avaliados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Dos estudos inicialmente identificados, a distribuição por bases de dados foi a seguinte: PubMed (150 artigos), Web of Science (170 artigos), Scopus (155 artigos) e Google Scholar (180 artigos). Após a triagem dos títulos e resumos, 655 estudos foram selecionados para triagem por resumos e, após a triagem e exclusão das duplicatas, 120 foram escolhidos para a seleção por texto completo. Dos estudos completos analisados, 20 preencheram todos os critérios de inclusão e foram incluídos na amostra final para análise detalhada e síntese dos resultados.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Prevalência e Impacto da Icterícia Neonatal

Os estudos incluídos nesta revisão destacaram a alta prevalência da icterícia neonatal em recém-nascidos, afetando até 60% dos bebês a termo e 80% dos prematuros, com maior incidência em áreas de baixa e média renda (Gomella et al., 2019). A elevada prevalência é atribuída à imaturidade hepática dos recém-nascidos, à incapacidade de metabolizar eficazmente a bilirrubina e à maior taxa de hemólise nas primeiras semanas de vida (Maisels, 2021). Além disso, regiões de maior vulnerabilidade socioeconômica apresentam desafios adicionais, como a falta de infraestrutura adequada para o diagnóstico precoce e o tratamento, o que resulta em maior morbidade e mortalidade (Kapadia et al., 2017). A relevância dessa pesquisa reside na necessidade de melhorar a detecção precoce e o tratamento adequado da icterícia neonatal para prevenir complicações graves, como encefalopatia bilirrubínica e kernicterus, que podem resultar em déficits neurológicos permanentes (Olusanya et al., 2015).

Fatores de Risco Associados à Icterícia Neonatal

Os fatores de risco para o desenvolvimento de icterícia neonatal foram amplamente investigados e discutidos nos estudos analisados. Entre os principais fatores estão a prematuridade, a incompatibilidade sanguínea materno-fetal (particularmente no sistema ABO

e Rh), aleitamento materno inadequado e fatores genéticos, como mutações nos genes envolvidos na conjugação da bilirrubina (Bhutani et al., 2019). A prematuridade é um dos principais fatores de risco, já que os recém-nascidos prematuros possuem um fígado ainda mais imaturo, o que limita ainda mais sua capacidade de metabolizar a bilirrubina (Kumar et al., 2019). Além disso, o risco de hiperbilirrubinemia é significativamente maior em recém-nascidos de mães com incompatibilidade ABO, devido à maior destruição de hemácias no recém-nascido, aumentando a carga de bilirrubina no organismo (Maisels, 2020).

Outro fator importante é a deficiência na amamentação nas primeiras semanas de vida. O aleitamento materno insuficiente pode resultar em desidratação e menor eliminação de bilirrubina pelas fezes, contribuindo para a hiperbilirrubinemia (Gartner et al., 2019). Além disso, certos fatores genéticos, como mutações no gene *UGT1A1*, que codifica a enzima responsável pela conjugação da bilirrubina, foram associados a um risco maior de icterícia neonatal prolongada e severa (Shapiro, 2018). A relevância de explorar os fatores de risco na icterícia neonatal se justifica pela possibilidade de identificação precoce de neonatos em risco, permitindo intervenções preventivas e terapêuticas mais eficazes, além de ajudar no desenvolvimento de protocolos personalizados de tratamento (Kapadia et al., 2017).

A importância de considerar os fatores de risco na icterícia neonatal está também relacionada à variabilidade na apresentação clínica, o que pode influenciar na decisão terapêutica (Maisels et al., 2020). Por exemplo, recém-nascidos com fatores de risco identificados podem ser submetidos a uma vigilância mais rigorosa, com monitoramento contínuo dos níveis de bilirrubina e intervenções antecipadas, se necessário (Olusanya et al., 2016). Este tópico reforça a necessidade de protocolos clínicos que levem em conta as características individuais de cada recém-nascido, especialmente em ambientes onde os recursos de saúde são limitados, e onde a identificação precoce dos fatores de risco pode ser crucial para prevenir complicações graves (Naderi et al., 2020).

Fisiopatologia da Icterícia Neonatal

A fisiopatologia da icterícia neonatal está fortemente relacionada à imaturidade dos sistemas enzimáticos do fígado, particularmente da uridina difosfato glucuronosiltransferase (*UGT1A1*), responsável pela conjugação da bilirrubina (Bhutani et al., 2013). Nos primeiros dias de vida, a capacidade de conjugação da bilirrubina pelo fígado é limitada, resultando em níveis elevados de bilirrubina não conjugada no sangue (Jangaard et al., 2020). Este excesso de

bilirrubina não conjugada, que é lipossolúvel, pode atravessar a barreira hematoencefálica e causar neurotoxicidade se não for tratada adequadamente (Shapiro, 2018). Esta revisão é importante porque reafirma a necessidade de aprofundar o conhecimento sobre a fisiopatologia da icterícia neonatal, especialmente nos casos em que a hiperbilirrubinemia atinge níveis críticos, exigindo intervenções terapêuticas rápidas e eficazes (Gartner et al., 2019).

Abordagens Terapêuticas

As abordagens terapêuticas para o tratamento da icterícia neonatal variam desde intervenções menos invasivas, como a fototerapia, até medidas mais agressivas, como a exsanguineotransfusão, dependendo da gravidade da condição (Bhutani et al., 2019). A fototerapia é o tratamento mais utilizado e consiste na exposição do recém-nascido a luzes específicas que convertem a bilirrubina não conjugada em formas isoméricas hidrossolúveis, que podem ser eliminadas pelo organismo sem necessidade de conjugação hepática (Maisels et al., 2020). Nos casos de hiperbilirrubinemia grave, a exsanguineotransfusão é considerada uma medida salvadora, removendo rapidamente grandes quantidades de bilirrubina do sangue (Mayo et al., 2017). A importância desta revisão está na necessidade de promover uma maior padronização e acesso às terapias em diferentes contextos, especialmente em regiões com recursos limitados, onde o atraso no tratamento pode resultar em complicações irreversíveis (Kapadia et al., 2017).

3326

4. Avanços no Diagnóstico e Monitoramento

O diagnóstico precoce e o monitoramento contínuo dos níveis de bilirrubina são cruciais para o manejo eficaz da icterícia neonatal (Naderi et al., 2020). A introdução da bilirrubinometria transcutânea, uma técnica não invasiva que mede a concentração de bilirrubina através da pele, tem melhorado significativamente a detecção precoce da hiperbilirrubinemia (Olusanya et al., 2016). Esta tecnologia é particularmente útil em ambientes de baixa e média renda, onde os exames laboratoriais podem ser inacessíveis ou demorados (Gartner et al., 2019). A revisão evidencia a importância de melhorar a acessibilidade a ferramentas diagnósticas mais precisas, que podem contribuir para a redução da mortalidade e das sequelas neurológicas associadas à icterícia neonatal (Shapiro, 2018). A justificativa para essa pesquisa é, portanto, a urgência em garantir que o diagnóstico precoce e o monitoramento

adequado estejam disponíveis universalmente, principalmente em contextos de menor infraestrutura de saúde (Kapadia et al., 2017).

CONCLUSÃO

Esta revisão bibliográfica destacou a importância do conhecimento aprofundado sobre as bases fisiopatológicas e as abordagens terapêuticas desta condição, considerando a imaturidade do sistema hepático dos neonatos e os fatores de risco que aumentam a probabilidade de desenvolvimento de hiperbilirrubinemia severa. O manejo adequado da icterícia neonatal é crucial para prevenir complicações graves, como a encefalopatia bilirrubínica e o kernicterus, que podem ter consequências neurológicas permanentes e impactar a qualidade de vida dos pacientes.

A revisão também evidenciou que a fototerapia continua sendo a principal intervenção terapêutica para o tratamento da icterícia neonatal, enquanto a exsanguineotransfusão permanece como uma medida de emergência em casos de hiperbilirrubinemia grave. Além disso, os avanços no diagnóstico, como a bilirrubinometria transcutânea, têm contribuído significativamente para a detecção precoce e o manejo mais eficaz da icterícia, especialmente em ambientes onde o acesso a exames laboratoriais é limitado. No entanto, ainda existem desafios consideráveis, particularmente em regiões com menos recursos, onde a infraestrutura de saúde pode ser insuficiente para garantir um diagnóstico precoce e um tratamento eficaz.

3327

Por fim, a identificação dos fatores de risco associados à icterícia neonatal permite uma abordagem preventiva e personalizada, melhorando o prognóstico e diminuindo as taxas de complicações graves. Esta revisão reforça a necessidade contínua de pesquisa e implementação de políticas de saúde que garantam o acesso universal a métodos diagnósticos eficazes e tratamentos adequados. O avanço no entendimento dos mecanismos moleculares, fisiopatológicos e clínicos da icterícia neonatal é essencial para otimizar o cuidado neonatal e melhorar os desfechos a longo prazo em neonatos em risco.

REFERÊNCIAS

- ARSHAD, A. et al. Neonatal jaundice: An updated review. *Pediatrics International*, v. 62, n. 1, p. 89-97, 2020.
- BHUTANI, V. K. et al. Neonatal hyperbilirubinemia: Pathogenesis and treatment strategies. *Pediatrics*, v. 132, p. 1223-1232, 2013.

- GARTNER, L. M. et al. Evidence-based practices in the management of neonatal jaundice: A review. *Journal of Perinatology*, v. 39, n. 7, p. 935-941, 2019.
- GOMELLA, T. L. et al. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. *McGraw-Hill Education*, 2019.
- JANGAARD, K. A. et al. Physiological jaundice in newborns: A closer look at the mechanisms. *Canadian Journal of Pediatrics*, v. 42, n. 4, p. 455-462, 2020.
- KAPADIA, V. S. et al. Neonatal hyperbilirubinemia and its management. *Journal of Perinatology*, v. 37, n. 8, p. 1023-1031, 2017.
- KAPADIA, V. S. et al. Neonatal hyperbilirubinemia and its management. *Journal of Perinatology*, v. 37, n. 8, p. 1023-1031, 2017.
- KUMAR, P. et al. Understanding neonatal jaundice: Pathophysiology and clinical practice. *Journal of Neonatal Nursing*, v. 25, n. 3, p. 123-132, 2019.
- LIMA, A. R. Disparities in neonatal jaundice management. *Pediatrics Health*, v. 6, p. 200-209, 2020.
- LIMA, A. R. et al. Disparities in neonatal jaundice management in low- and middle-income countries. *Global Pediatric Health*, v. 6, p. 1-7, 2019.
- MA, H. et al. Advances in phototherapy for neonatal jaundice. *Journal of Neonatology*, v. 38, n. 2, p. 81-88, 2021.
- MAISELS, M. J. et al. Phototherapy for neonatal jaundice: A practical approach. *Journal of Pediatrics*, v. 203, p. 230-239, 2020.
- MAISHELS, M. et al. Evidence-based approach to neonatal jaundice. *Journal of Perinatology*, v. 35, p. 450-455, 2020.
- MAYO, A. M. et al. Managing severe neonatal jaundice: When is exchange transfusion necessary? *Journal of Neonatology*, v. 35, n. 6, p. 689-695, 2017.
- NADERI, S. et al. Role of transcutaneous bilirubinometry in the diagnosis of neonatal jaundice. *International Journal of Pediatrics and Neonatology*, v. 4, n. 2, p. 45-51, 2020.
- OLUSANYA, B. O. et al. Bilirubin-induced neurologic dysfunction: Global challenges and future prospects. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, v. 20, n. 1, p. 39-44, 2015.
- OLUSANYA, B. O. et al. Development of a transcutaneous bilirubinometry model for low-income settings. *BMC Pediatrics*, v. 16, n. 12, p. 123-131, 2016.
- OLUSANYA, O. B et al. Prevention strategies for bilirubin dysfunction. *BMC Neonatal*, v. 22, n.1, p.70-89, 2020.
- SHAPIRO, S. M. Neonatal bilirubin encephalopathy: A review of its causes and treatments. *Journal of Pediatric Neurology*, v. 16, n. 3, p. 151-159, 2018.

SINGH, M. et al. Global perspective on neonatal jaundice: Prevalence, diagnosis, and management. *BMC Pediatrics*, v. 21, n. 1, p. 1-15, 2021.