

## A JORNADA DA BILIRRUBINA: ENTENDENDO E GERENCIANDO A ICTERÍCIA EM RECÉM-NASCIDOS

### THE BILIRUBIN JOURNEY: UNDERSTANDING AND MANAGING JAUNDICE IN NEWBORNS

Audrea Andressa Canever Silva<sup>1</sup>

Fernanda Rabello Detoni<sup>2</sup>

Luiza Cunha de Souza<sup>3</sup>

Raycia Souza<sup>4</sup>

**RESUMO:** A icterícia neonatal é uma condição comum em recém-nascidos, caracterizada pelo acúmulo de bilirrubina no sangue, resultando em uma coloração amarelada da pele e mucosas. Essa condição pode ocorrer devido a diversas causas, sendo as mais frequentes a icterícia fisiológica, que surge devido à imaturidade hepática, e a icterícia patológica, que pode ser decorrente de condições como incompatibilidade sanguínea (ex: Rh ou ABO), infecções, distúrbios metabólicos ou hematológicos. Este artigo revisa os principais mecanismos subjacentes à icterícia neonatal, os métodos diagnósticos para sua avaliação e as estratégias de manejo recomendadas. A icterícia fisiológica geralmente se resolve espontaneamente sem intervenção médica, mas a icterícia patológica requer uma abordagem mais detalhada para tratar a causa subjacente e prevenir complicações, como o kernicterus. Os métodos diagnósticos incluem a medição dos níveis de bilirrubina sérica e a avaliação clínica do padrão de icterícia. O tratamento pode envolver fototerapia para reduzir os níveis de bilirrubina e, em casos mais graves, exsanguíneotransfusão. A compreensão abrangente das causas, diagnóstico e tratamento da icterícia neonatal é crucial para a gestão eficaz e a melhoria dos resultados clínicos nos recém-nascidos.

**Palavras-chaves:** Icterícia. Icterícia neonatal. Fototerapia. Hiperbilirrubinemia. Bilirrubina.

**ABSTRACT:** Neonatal jaundice is a common condition in newborns, characterized by the accumulation of bilirubin in the blood, resulting in a yellowish color of the skin and mucous membranes. This condition can occur due to several causes, the most frequent being physiological jaundice, which arises due to liver immaturity, and pathological jaundice, which can be due to conditions such as blood incompatibility (e.g. Rh or ABO), infections, metabolic disorders or hematological. This article reviews the main mechanisms underlying neonatal jaundice, diagnostic methods for its assessment, and recommended management strategies. Physiological jaundice usually resolves spontaneously without medical intervention, but pathological jaundice requires a more detailed approach to treat the underlying cause and prevent complications such as kernicterus. Diagnostic methods include measurement of serum bilirubin levels and clinical assessment of the jaundice pattern. Treatment may involve phototherapy to reduce bilirubin levels and, in more severe cases, exchange transfusion. A comprehensive understanding of the causes, diagnosis and treatment of neonatal jaundice is crucial for effective management and improving clinical outcomes in newborns.

**Keywords:** Jaundice. Neonatal jaundice. Phototherapy. Hyperbilirubinemia. Bilirubin.

<sup>1</sup>Graduanda em medicina pela Universidade Iguazu. Itaperuna – UNIG.

<sup>2</sup>Graduando em medicina pela Universidade Federal de Juíz de Fora, campus Governador Valadares.

<sup>3</sup>Graduando em medicina pela Universidade Vale do Rio Doce, Governador Valadares – UNIVALE.

<sup>4</sup>Graduando em medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, PUC MG- Campus Contagem.

## 1. INTRODUÇÃO

A icterícia neonatal é uma condição comum durante os primeiros dias de vida e está presente em mais da metade dos recém-nascidos a termo, mas quando ocorre em recém-nascidos prematuros tardios os riscos são maiores. Em alguns pacientes, a bilirrubina não conjugada pode alcançar níveis elevados e evoluir com quadros de encefalopatia bilirrubínica aguda e, mais tarde, transtorno do espectro kernicterus (KSD) quando não diagnosticada e tratada precocemente. (Van et al, 2022).

A hiperbilirrubinemia neonatal é causada principalmente por um aumento nos níveis de bilirrubina sérica durante o período neonatal e pode ser classificada como fisiológica ou patológica. O método de identificação de primeira linha da hiperbilirrubinemia é baseado na inspeção visual da icterícia, seguida da quantificação seletiva da bilirrubina sérica total (TSB). Os níveis de TSB são plotados em um nomograma para determinar a necessidade de tratamento. (Wang et al, 2021).

Embora existam múltiplas opções de tratamento disponíveis no ambiente clínico, a fototerapia é um tratamento seguro e eficaz para diminuir os níveis de bilirrubina e para prevenir o desenvolvimento de encefalopatia bilirrubínica ou icterícia nuclear causada pelo acúmulo excessivo de bilirrubina não conjugada. Quando os níveis de bilirrubina estão extremamente altos ou continuam a aumentar apesar da fototerapia intensiva, uma ou mais transfusões de troca podem ser necessárias para diminuir os níveis de bilirrubina. (Van et al, 2022) (Kato S et al, 2020).

Ademais, embora a fototerapia seja considerada um método seguro, evidências acumuladas nos últimos anos indicaram que a fototerapia pode promover uma série de reações adversas, incluindo danos ao DNA, risco de câncer e mortalidade. O mecanismo subjacente sobre os efeitos adversos induzidos pela fototerapia permanece obscuro, estudos direcionados são necessários. (Kato S et al, 2020).

É válido ressaltar que embora a icterícia neonatal seja comumente observada, dados populacionais sobre a avaliação, tratamento e incidência de icterícia visual e necessidade de fototerapia entre neonatos saudáveis, especialmente se cuidados em cuidados primários, são escassos. Os estudos populacionais, em sua grande maioria, se concentram em neonatos hospitalizados com hiperbilirrubinemia neonatal grave ou KSD. Portanto, esses estudos não

cobrem o escopo completo de avaliação, tratamento, incidência e carga da hiperbilirrubinemia neonatal. (Van et al, 2022).

## 2. OBJETIVO

O objetivo deste artigo é oferecer uma perspectiva concisa em torno da icterícia neonatal, discutir suas apresentações clínicas, fisiopatologia, diagnóstico, além de delinear o manejo de forma que possa ser traduzida na prática clínica e ajudar os médicos a identificar e tratar melhor os casos de icterícia nos recém-nascido

## 3. METODOLOGIA

Para a realização deste estudo, foi realizada uma pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: **jaundice; neonatal jaundice; phototherapy; hyperbilirubinemia; bilirubin**. Foram encontrados 26 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação anteriores ao ano de 2017 foram excluídos da análise, selecionando-se 7 artigos mais pertinentes à discussão após leitura minuciosa.

2799

## 4. EPIDEMIOLOGIA

A hiperbilirrubinemia não conjugada é comum em recém-nascidos, com cerca de 80% apresentando icterícia clínica quando os níveis de bilirrubina total sérica (TSB) são superiores a 5 mg/dL. No entanto, apenas cerca de 10% necessitam de fototerapia. A icterícia fisiológica é a principal causa de icterícia clínica após o primeiro dia de vida, ocorrendo em aproximadamente 50% dos casos, enquanto cerca de 15% dos bebês amamentados podem ter icterícia fisiológica que dura mais de 3 semanas. (Ansong-Assoku et al, 2024) (Van et al, 2022).

A hiperbilirrubinemia patológica é rara, afetando cerca de 1 em 2500 recém-nascidos, com causas comuns sendo a incompatibilidade ABO e deficiência de G6PD. Bebês de ascendência do Sudeste e Leste Asiático geralmente apresentam níveis mais altos de TSB. A icterícia neonatal também é mais frequente em grandes altitudes e na região do Mar Mediterrâneo. (Ansong-Assoku et al, 2024).

A encefalopatia bilirrubínica aguda ocorre em cerca de 1 em 10.000 nascidos vivos, enquanto a crônica é ainda menos comum, com uma incidência de 1 em 50.000 a 100.000. Taxas mais altas de kernicterus são relatadas em países em desenvolvimento. (Ansong-Assoku et al, 2024).

A hiperbilirrubinemia conjugada é muito menos frequente, afetando cerca de 1 em 2500 recém-nascidos a termo. A principal causa de icterícia colestática neonatal é a atresia biliar, responsável por 25% a 40% dos casos, seguida por infecções e colestase induzida por nutrição parenteral. Aproximadamente 60% a 70% dos pacientes com atresia biliar precisarão de um transplante de fígado na infância, sendo esta condição a principal indicação para transplante de fígado pediátrico. (Ansong-Assoku et al, 2024) (Kato S et al, 2020).

## 5. FISIOPATOLOGIA

Uma parte significativa de bebês, tanto nascidos a termo quanto prematuros, desenvolve icterícia neonatal, sendo a icterícia em bebês a termo a principal causa de readmissão hospitalar. Essa condição é causada por níveis elevados de bilirrubina no sangue, resultado da quebra de glóbulos vermelhos. A bilirrubina não conjugada é transportada pela albumina e convertida no fígado para uma forma conjugada excretada na bile. (Sroufe NS et al, 2020).

2800

Níveis altos de bilirrubina não conjugada podem ser neurotóxicos. Níveis elevados ou em rápida ascensão de bilirrubina podem levar a kernicterus, necessitando de tratamento urgente conforme as diretrizes do NICE no Reino Unido. Altos níveis de bilirrubina conjugada podem indicar atresia biliar, e bebês com icterícia persistente devem ter sua bilirrubina conjugada avaliada. Bebês prematuros em nutrição parenteral prolongada podem desenvolver icterícia conjugada, que geralmente melhora com a transição para alimentação enteral e desmame da nutrição intravenosa. (Mitra S et al, 2017).

A bilirrubina é formada pela decomposição do heme, um componente da hemoglobina, no sistema reticuloendotelial (SRE). Primeiramente, o heme é transformado em biliverdina, liberando ferro e monóxido de carbono com a ajuda da enzima heme oxigenase. Em seguida, a biliverdina é convertida em bilirrubina pela biliverdina redutase. A bilirrubina não conjugada, que é hidrofóbica, se liga à albumina para ser transportada ao fígado, onde é conjugada com ácido glicurônico no retículo endoplasmático liso pela uridina difosfato-glicuronosiltransferase

(UGT). A bilirrubina conjugada, que é solúvel em água, é então excretada na bile e eliminada nas fezes após passar pelo trato gastrointestinal. Parte dela pode ser desconjugada no trato gastrointestinal pela beta-glicuronidase e reabsorvida pela circulação entero-hepática. (Ansong-Assoku et al, 2024).

Na hiperbilirrubinemia severa, a bilirrubina não conjugada pode atravessar a barreira hematoencefálica e se depositar em áreas específicas do cérebro, como o tronco cerebral, hipocampo, cerebelo, globo pálido e núcleos subtalâmicos. A bilirrubina prejudica enzimas mitocondriais, afeta a síntese de DNA e proteínas, causa quebras nas cadeias de DNA e interfere na fosforilação. Além disso, a bilirrubina afeta a captação de tirosina e o funcionamento normal dos canais iônicos dos receptores N-metil-D-aspartato, levando à toxicidade neurológica conhecida como disfunção neurológica induzida por bilirrubina (BIND) e encefalopatia bilirrubínica. (Mitra S et al, 2017)

A gravidade do dano cerebral depende da duração e da quantidade de exposição à bilirrubina, mas o nível de TSB nem sempre reflete a toxicidade sem hemólise. Bebês prematuros são particularmente suscetíveis aos efeitos tóxicos da bilirrubina não conjugada devido a níveis mais baixos de albumina sérica, imaturidade do sistema nervoso central e outras condições como hemorragia intraventricular, leucomalácia periventricular, sepse, enterocolite necrosante e displasia broncopulmonar. (Ansong-Assoku et al, 2024).

A hiperbilirrubinemia conjugada é causada por problemas na captação, metabolismo, transporte e excreção de bilirrubina e sais biliares, resultando em aumento de ácido biliar no fígado, o que provoca proliferação dos ductos biliares e fibrose. O ácido biliar também causa inflamação e morte dos hepatócitos, levando a lesões hepáticas e cirrose. A secreção biliar inadequada na colestase pode resultar em má absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), levando a deficiências nutricionais e problemas de ganho de peso. (Ansong-Assoku et al, 2024).

## 6. TRATAMENTO

A fim de evitar danos graves ao sistema nervoso causados pela bilirrubina sérica livre, a detecção precoce e a intervenção são essenciais. Na prática clínica, os principais tratamentos para a hiperbilirrubinemia neonatal incluem indutores de enzimas hepáticas, albumina, imunoglobulina intravenosa, fototerapia e terapia de troca sanguínea. A fototerapia, que utiliza

luz azul, é amplamente empregada porque a bilirrubina absorve eficazmente a luz azul, particularmente na faixa de 460 nm, mais do que a luz verde ou ultravioleta (UV). A luz UV, embora menos utilizada, pode ativar a via pró-inflamatória da pele e aumentar o risco de câncer, o que a torna menos preferida. (Wang J et al, 2021) (Kato S et al, 2020).

Além das características naturais dos bebês, a eficácia da fototerapia é influenciada por diversas variáveis controláveis, como irradiância, comprimento de onda, distância do dispositivo, área de superfície exposta à luz, tipo de dispositivo e duração da exposição. O comprimento de onda da luz é particularmente crucial para a fotoisomerização da bilirrubina. Embora um comprimento de onda de 460 nm tenha sido inicialmente considerado ideal, estudos recentes mostram que comprimentos de onda um pouco maiores, entre 460 e 490 nm, podem ser mais benéficos. (Kato S et al, 2020) (Horn D et al, 2021).

A fototerapia é eficaz, não invasiva e reduz a necessidade de terapia de troca sanguínea, que pode causar complicações graves como embolia e sepse. Durante a fototerapia, a bilirrubina não conjugada é convertida em isômeros solúveis em água e substâncias polares incolores, que são então excretadas pela bile ou urina, ajudando a reduzir os níveis de bilirrubina e prevenir encefalopatia induzida por bilirrubina. Entretanto, a fototerapia usada para hiperbilirrubinemia neonatal pode comprometer a barreira protetora da pele. Uma série de estudos demonstrou que a fototerapia também evoca inúmeras reações adversas graves em recém-nascidos (Wang J et al, 2021) (Horn D et al, 2021).

## 7. MEDIDAS PREVENTIVAS DURANTE A FOTOTERAPIA DE HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL

A fototerapia intermitente é uma alternativa à fototerapia contínua para tratar a icterícia neonatal não grave. Sua eficácia é semelhante à da fototerapia contínua, mas oferece benefícios adicionais, como maior tempo de interação entre mãe e bebê e menor risco de efeitos colaterais, como estresse oxidativo e danos ao DNA. A fototerapia intermitente também permite ajustes no tempo e intensidade da exposição à luz conforme as necessidades fisiológicas do bebê. (Wang J et al, 2021).

É essencial monitorar a temperatura do bebê e da incubadora e ajustar a intensidade e a distância da luz para evitar complicações. A reposição de água e eletrólitos, bem como a suplementação de vitamina B<sub>2</sub>, deve ser realizada para prevenir desequilíbrios e perda de riboflavina. Cuidados com a pele são importantes para tratar ou prevenir erupções cutâneas, e

a pressão arterial deve ser monitorada para evitar alterações hemodinâmicas. (Wang J et al, 2021).

Durante a fototerapia, o tórax do bebê deve ser coberto para reduzir o risco de ducto arterioso patente, e uma venda ocular deve ser usada para proteger os olhos da luz azul, embora o uso prolongado possa aumentar o risco de conjuntivite. Cuidados oculares, como a limpeza com solução salina, devem ser aplicados para evitar infecções. (Wang J et al, 2021).

## 8. DIAGNÓSTICO

Para monitorar e tratar a icterícia neonatal, a AAP recomenda avaliar os níveis de bilirrubina entre 24 e 48 horas após o nascimento, ou antes da alta, se o bebê sair antes desse período. A bilirrubina é inicialmente medida por métodos transcutâneos ou por amostras de sangue. Embora a medição transcutânea possa ser útil como triagem, ela tem limitações, especialmente em bebês com pele escura e após fototerapia, e não detecta a bilirrubina direta necessária para diagnosticar colestase. (Sroufe NS et al, 2020).

A fim de identificar a causa da hiperbilirrubinemia não conjugada, são recomendados testes como tipos sanguíneos, teste direto de anticorpos, hemograma, contagem de reticulócitos, esfregaço de sangue e teste de G6PD. A albumina sérica e a razão bilirrubina-albumina também são úteis para avaliar o risco de kernicterus e guiar o tratamento. (Ansong-Assoku et al, 2024).

Imagens de ressonância magnética do cérebro são sensíveis para encefalopatia bilirrubínica, com alterações visíveis nas bordas do globo pálido. A espectroscopia de ressonância magnética pode mostrar níveis alterados de glutamato, N-acetil-aspartato e colina, mas a ausência desses achados não exclui encefalopatia bilirrubínica crônica. (Ansong-Assoku et al, 2024).

Por fim, para os casos de hiperbilirrubinemia conjugada, exames de aminotransferases, fosfatase alcalina e GGT podem indicar lesão hepática ou obstrução biliar. Testes adicionais, como cultura de urina e triagem neonatal, ajudam no diagnóstico. Radiologia, como ultrassonografia hepática e cintilografia hepatobiliar, é usada para avaliar colestase, com a biópsia hepática sendo o padrão ouro para confirmação diagnóstica. (Ansong-Assoku et al, 2024).

## CONCLUSÃO

Em conclusão, a icterícia neonatal, embora frequentemente benigna e autolimitada, requer uma vigilância cuidadosa para evitar complicações graves. A adesão às diretrizes de monitoramento e tratamento, como a avaliação precoce dos níveis de bilirrubina e o uso de fototerapia, tem sido fundamental para a gestão eficaz dessa condição. A identificação precoce e a abordagem adequada são cruciais para prevenir danos neurológicos e garantir o bem-estar do recém-nascido. A integração contínua de avanços diagnósticos e terapêuticos, aliada a uma triagem eficiente, contribui significativamente para a redução de complicações e para a melhoria dos resultados a longo prazo.

## REFERÊNCIAS

- ANSONG-Assoku B, Shah SD, Adnan M, Ankola PA. Neonatal Jaundice. 2024 Feb 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30422525.
- HORN D, Ehret D, Gautham KS, Soll R. Sunlight for the prevention and treatment of hyperbilirubinemia in term and late preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Jul 6;7(7):CD013277. doi: 10.1002/14651858.CD013277.pub2. PMID: 34228352; PMCID: PMC8259558.
- KATO S, Iwata O, Yamada Y, Kakita H, Yamada T, Nakashima H, Sugiura T, Suzuki S, Togari H. Standardization of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia using multiple-wavelength irradiance integration. *Pediatr Neonatol.* 2020 Feb;61(1):100-105. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.07.002. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31473126.
- MITRA S, Rennie J. Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment. *Br J Hosp Med (Lond).* 2017 Dec 2;78(12):699-704. doi: 10.12968/hmed.2017.78.12.699. PMID: 29240507.
- SROUFE NS, Vredeveld JL, Goodson SL, Little SH, Schumacher RE, Seagull FJ, Skoczylas MS, Gobeski LD, Horvath DK, Hurley PK, McCarley KA, Pawlowski CM, Retzer DR, Schuster K, Nemshak M, Pehovic R. Management of Indirect Neonatal Hyperbilirubinemia [Internet]. Ann Arbor (MI): Michigan Medicine University of Michigan; 2020 Jun. PMID: 33570885.
- VAN der Geest BAM, de Mol MJS, Barendse ISA, de Graaf JP, Bertens LCM, Poley MJ, Ista E, Kornelisse RF, Reiss IKM, Steegers EAP, Been JV; STARSHIP Study Group. Assessment, management, and incidence of neonatal jaundice in healthy neonates cared for in primary care: a prospective cohort study. *Sci Rep.* 2022 Aug 23;12(1):14385. doi: 10.1038/s41598-022-17933-2. PMID: 35999237; PMCID: PMC9399078.
- WANG J, Guo G, Li A, Cai WQ, Wang X. Challenges of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia (Review). *Exp Ther Med.* 2021 Mar;21(3):231. doi: 10.3892/etm.2021.9662. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33613704; PMCID: PMC7859475.