CENTRO UNIVERSITÁRIO DE ITAJUBÁ – FEPI

Curso de Biomedicina

Sophia Martins da Cruz

ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS, DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS DA ICTERÍCIA NEONATAL: uma revisão de literatura

ITAJUBÁ
2025

Sophia Martins da Cruz

ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS, DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS DA ICTERÍCIA NEONATAL: uma revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Itajubá – FEPI como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina

Orientador: Prof. Dr. Luiz Paulo de Aguiar Marciano

ITAJUBÁ
2025

MARTINS DA CRUZ, Sophia

ICTERÍCIA NEONATAL: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos – uma revisão de literatura. Sophia Martins da Cruz. Itajubá, 2025, p.56

Orientador (a): Prof. Dr. Luiz Paulo de Aguiar Marciano

Trabalho de Conclusão de Curso. Biomedicina. Centro Universitário de Itajubá – FEPI.

1. Icterícia neonatal. 2. Hiperbilirrubinemia. 3. Mortalidade neonatal.

I. MARCIANO, Luiz Paulo. II. FEPI – Centro Universitário de Itajubá. III. **ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS, DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS DA ICTERÍCIA NEONATAL:** uma revisão de literatura. Trabalho de Conclusão de Curso.

Em sessão às 17 horas do dia 12 do mês de novembro (a) aluno (a) Sophia Martins da Cruz apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso, intitulado Aspectos clínicos, epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos da icterícia neonatal: uma revisão de literatura como requisito para conclusão do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Itajubá – FEPI perante a Banca Examinadora. Depois de todas as considerações feitas, o (a) candidato (a) foi considerado:

Aprovado (X)

Aprovado com Restrições ( )

Reprovado ( )

Sophia Martins da Cruz
Nome do acadêmico (a)

Assinatura

Luiz Paulo Mariano
Nome do Orientador

Assinatura

Stefanie Leal de Oliveira
Nome do Arguidor 1

Assinatura

Thaísla Andrielle da Silva
Nome do Arguidor 2

Assinatura

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Celina, Lúcio e Nilda, que sempre estiveram ao meu lado, fazendo o possível e o impossível para que eu pudesse realizar meus sonhos. O orgulho e a felicidade que demonstram a cada conquista minha são o combustível que me impulsiona a seguir em frente.

À minha mãe Celina, professora aposentada, e à família do meu pai, formada por tantos tios e familiares dedicados à educação, que sempre valorizaram o estudo como instrumento de transformação. Cresci cercada por esse exemplo e carrego comigo esse legado com gratidão e respeito.

Ao meu avô, que tantas vezes me disse: *"O futuro é seu."* Suas palavras continuam ecoando em mim, e sei que, mesmo não estando mais presente fisicamente, ele se orgulha de cada passo que dou em direção aos meus sonhos.

À minha avó, com quem tenho uma ligação especial. Mesmo quando reclamava das minhas ausências por causa das obrigações da faculdade, sei que suas palavras vinham do carinho e da preocupação. Sua presença sempre me fez sentir amada e acolhida.

Ao meu tio Adilson, que tantas vezes esteve ao meu lado, levando-me à faculdade e tornando possível que eu seguisse firme nesta caminhada. Sua ajuda foi essencial e ficará para sempre marcada em minha memória com profunda gratidão.

Ao meu namorado Rodolfo, que esteve comigo em todos os momentos de medo, insegurança e nervosismo. Seu apoio, incentivo e serenidade foram fundamentais para que eu encontrasse equilíbrio e acreditasse que tudo daria certo.

Às minhas afilhadas Maria e Luiza, e à minha prima Mariana, que enfrentaram a icterícia neonatal e precisaram ser hospitalizadas. Vocês foram a minha maior inspiração para escolher este tema. Graças a vocês, nasceu em mim o desejo de compreender mais profundamente essa condição e contribuir, de alguma forma, para ampliar o conhecimento sobre ela.

E, por fim, a toda a minha família, materna e paterna, por todo amor, apoio e incentivo que sempre me ofereceram. Esta conquista também é de vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, minha fortaleza e meu sustento. É na fé que encontrei as forças necessárias para seguir em frente durante toda a trajetória acadêmica, nas aulas, nas provas, nas horas de estudo e na elaboração deste trabalho. Nos momentos de dúvida, cansaço ou insegurança, foi a fé que me sustentou e me fez acreditar que cada esforço valeria a pena. Nada do que conquistei até aqui seria possível sem a Sua presença constante em minha vida.

Aos meus pais, Celina e Lúcio, por serem a base de todas as minhas conquistas. Ao meu pai, por todo o esforço, dedicação e amor em garantir meus estudos, e por se alegrar com cada avanço dessa caminhada. À minha mãe, por acreditar em mim de forma incondicional e por sempre me motivar a buscar o melhor. À minha tia Nilda, que considero como uma segunda mãe, por ter me acolhido e cuidado com tanto carinho ao longo da vida. O apoio, o amor e os ensinamentos de vocês foram essenciais para que eu chegasse até aqui.

Aos meus avós, pelo carinho e pelos valores que me transmitiram, e ao meu tio Adilson, pela presença constante e pela ajuda nas idas à faculdade. Sua disponibilidade e gentileza em me acompanhar, sem jamais reclamar, foram fundamentais para que eu conseguisse seguir firme na minha rotina de estudos.

Ao meu namorado, Rodolfo, por estar ao meu lado em todos os momentos desta jornada. Obrigada por celebrar comigo cada conquista, por me apoiar nas dificuldades e por acreditar em mim mesmo quando eu duvidava. Sua paciência, incentivo e amor foram fundamentais para que eu não desistisse.

Às minhas afilhadas Maria e Luiza e à minha prima Mariana, que enfrentaram a icterícia neonatal e se tornaram minha principal inspiração para escolher este tema. A vivência de vocês despertou em mim o desejo de compreender mais profundamente essa condição e de contribuir, de alguma forma, para o avanço do conhecimento científico.

Ao meu orientador, Professor Dr. Luiz Paulo de Aguiar Marciano, por sua dedicação exemplar, paciência e competência. Sua orientação ultrapassou o campo técnico, foi uma verdadeira lição de comprometimento, ética e humanidade. Agradeço pelas revisões, pelas conversas e, sobretudo, pela confiança que depositou em mim ao longo de todo o processo.

À Professora Dra. Thaísla Andrielle da Silva, pela forma acolhedora e humana de conduzir o curso, sempre valorizando a sensibilidade e a empatia na formação do biomédico. Sua atenção, escuta e incentivo tornaram essa jornada mais leve e significativa.

À FEPI, pela oportunidade de cursar Biomedicina presencialmente, vivenciando um aprendizado rico e transformador, que me proporcionou crescimento acadêmico, profissional e pessoal.

E, por fim, à minha família, materna e paterna, e aos amigos que, de diferentes formas, contribuíram para que eu chegasse até aqui.

Este trabalho é fruto não apenas do meu esforço, mas também do amor, da fé e do apoio de todos que caminharam comigo.

RESUMO

A icterícia neonatal é uma das condições mais comuns no período neonatal, afetando cerca de 60% dos recém-nascidos a termo e até 80% dos prematuros. Caracteriza-se pela hiperbilirrubinemia decorrente da produção aumentada de bilirrubina não conjugada e da imaturidade hepática, podendo manifestar-se de forma fisiológica ou patológica. Quando não identificada precocemente, pode evoluir para complicações graves, como encefalopatia bilirrubínica e *kernicterus*, associadas a altas taxas de morbimortalidade infantil, sobretudo em países de baixa e média renda, onde a limitação de recursos ainda representa obstáculo significativo. Este trabalho teve como objetivo revisar a literatura acerca da epidemiologia, aspectos clínicos, e diagnósticos da icterícia neonatal. A revisão da literatura foi realizada entre março e setembro de 2025, em bases como PubMed, Google Scholar e Science Direct, utilizando descritores em português e inglês. Foram incluídos artigos que abordavam mecanismos fisiopatológicos, fatores de risco, epidemiológicos, diagnóstico, estratégias de prevenção e terapêutica da icterícia neonatal, sem restrição quanto ao delineamento metodológico. Os resultados evidenciaram que a condição tem origem multifatorial, envolvendo fatores hematológicos, genéticos, infecciosos, ambientais e sociais. O diagnóstico clínico deve ser complementado por métodos laboratoriais, com a bilirrubina sérica total como padrão-ouro, embora a bilirrubinometria transcutânea represente alternativa eficaz, acessível e menos invasiva. O tratamento baseia-se principalmente na fototerapia, enquanto casos graves podem requerer exsanguineotransfusão ou uso de imunoglobulina. Métodos complementares, como o cuidado canguru, probióticos e massagem neonatal, também têm demonstrado benefícios no manejo da hiperbilirrubinemia e contribuem para a humanização do cuidado. Conclui-se que a icterícia neonatal, apesar de geralmente benigna, exige rastreamento precoce, acompanhamento sistemático e protocolos clínicos bem estruturados para prevenir complicações graves. A análise da literatura confirmou a relevância epidemiológica e da identificação de fatores de risco, da adoção de estratégias preventivas e do fortalecimento das políticas públicas de saúde neonatal, sobretudo em regiões de maior vulnerabilidade.

Palavras-chave: Icterícia neonatal; Hiperbilirrubinemia; Mortalidade neonatal.

ABSTRACT

Neonatal jaundice is one of the most common conditions in the neonatal period, affecting approximately 60% of full-term newborns and up to 80% of premature newborns. It is characterized by hyperbilirubinemia resulting from increased production of unconjugated bilirubin and hepatic immaturity, and can manifest physiologically or pathologically. When not identified early, it can progress to serious complications, such as bilirubin encephalopathy and kernicterus, associated with high rates of infant morbidity and mortality, especially in low- and middle-income countries, where limited resources still represent a significant obstacle. This study aimed to review the literature on the epidemiology, clinical aspects, and diagnosis of neonatal jaundice. The literature review was conducted between March and September 2025, in databases such as PubMed, Google Scholar, and Science Direct, using descriptors in Portuguese and English. Articles addressing the pathophysiological mechanisms, risk factors, epidemiology, diagnosis, prevention strategies, and treatment of neonatal jaundice were included, with no restrictions on methodological design. The results showed that the condition has a multifactorial origin, involving hematological, genetic, infectious, environmental, and social factors. Clinical diagnosis should be complemented by laboratory methods, with total serum bilirubin as the gold standard, although transcutaneous bilirubinometry represents an effective, affordable, and less invasive alternative. Treatment is primarily based on phototherapy, while severe cases may require exchange transfusion or immunoglobulin. Complementary methods, such as kangaroo care, probiotics, and neonatal massage, have also shown benefits in the management of hyperbilirubinemia and contribute to the humanization of care. It is concluded that neonatal jaundice, although generally benign, requires early screening, systematic follow-up, and well-structured clinical protocols to prevent serious complications. The literature analysis confirmed the epidemiological relevance and the identification of risk factors, the adoption of preventive strategies and the strengthening of public neonatal health policies, especially in regions of greater vulnerability.

Keywords: Neonatal jaundice; Hyperbilirubinemia; Neonatal mortality.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Recém-nascido com icterícia 14
Figura 2 – Metabolismo da bilirrubina 20
Figura 3 – Tratamento com fototerapia 26
Figura 4 – Lactente com encefalopatia bilirrubínica aguda 44
Figura 5 – Incubadora de fototerapia e neonato em tratamento fototerápico para icterícia neonatal 45
Figura 6 – Metabolismo fisiológico da bilirrubina e alterações metabólicas durante a fototerapia 46
Figura 7 – Protocolos de fototerapia para neonatos hospitalizados com 35 semanas ou mais de idade gestacional 48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Principais achados sobre mortalidade neonatal e icterícia neonatal 29

Tabela 2 – Achados Relevantes da Fisiopatologia da Bilirrubina 32

Tabela 3 – Principais causas e fatores associados à icterícia patológica em neonatos 35

LISTA DE ABREVIATURAS

AAP – *American Academy of Pediatrics* (Academia Americana de Pediatria)

ABO – Sistema de classificação sanguínea ABO

BST – Bilirrubina Sérica Total

BTC – Bilirrubina Transcutânea

eQTL – *Expression Quantitative Trait Loci*

Fc – Fragmento constante

G6PD – Glicose-6-fosfato Desidrogenase

GSH – Glutationa Reduzida

GWAS – *Genome-Wide Association Studies* (estudos de associação genômica ampla)

HPLC – *High Performance Liquid Chromatography* (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência)

Mdr1a – *Multidrug resistance gene 1a*

NADPH – Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato Hidrogenado

OATP1B1 – *Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1* (Polipeptídeo transportador de ânions orgânicos 1B1)

P-gp – Glicoproteína P

Rh – Fator *Rhesus*

SLCO1B1 – *Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 1B1*

SNP – *Single Nucleotide Polymorphism* (polimorfismo de nucleotídeo único)

TAD – Teste de Antiglobulina Direto

UDP – Uridina Difosfato

UGT – UDP-glucuronosiltransferase

UGT1A1 – Uridina 5′-difosfoglucuronosiltransferase 1A1

UGT1A4 – UDP-*glucuronosiltransferase family 1 member A4*

UTIN – Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 13

2 OBJETIVOS 15
2.1 Geral 15
2.2 Específicos 15

3 REFERENCIAL TEÓRICO 16
3.1 Mortalidade neonatal e icterícia: aspectos epidemiológicos e relevância clínica 16
3.2 Bases etiológicas, diagnósticas e terapêuticas da icterícia neonatal 19

4 METODOLOGIA 27

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO 28

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS 51

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 52

1 INTRODUÇÃO

O período neonatal, que abrange os primeiros 28 dias de vida, representa a fase mais vulnerável para a sobrevivência de uma criança (Steenhoff *et al*., 2023). Em 2021, a média mundial de óbitos neonatais foi de 18 para cada 1.000 nascimentos com vida, representando uma redução significativa quando comparada as 37 mortes por 1.000 nascidos vivos registradas em 1990. Ainda assim, cerca de 2,3 milhões de recém-nascidos perderam a vida nos primeiros 30 dias após o nascimento naquele mesmo ano, o que corresponde a aproximadamente 6.400 falecimentos neonatais por dia (Siva *et al*., 2025).

Apesar desses avanços, persistem desigualdades marcantes entre países e regiões no que se refere à mortalidade neonatal. Em nações desenvolvidas, observou-se progresso expressivo na sobrevida de recém-nascidos em situação de maior vulnerabilidade, como prematuros, bebês de baixo peso ao nascer (Olusanya; Teeple; Kassebaum, 2018; Siva *et al*., 2025), portadores de anomalias congênitas ou enfermidades que demandam cuidados específicos em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN) devidamente estruturadas. Contudo, em escala mundial, o nascimento prematuro continua figurando entre as principais causas de óbitos no período neonatal, reforçando a necessidade de estratégias voltadas para prevenção, diagnóstico precoce e assistência adequada (Siva *et al*., 2025).

Nesse contexto, a icterícia neonatal configura-se como uma condição clínica de elevada prevalência, afetando cerca de 60% dos recém-nascidos a termo e até 80% dos prematuros (Alcântara *et al*., 2024; Carneiro *et* al., 2020). Caracteriza-se pela coloração amarelada da pele, mucosas e escleras, decorrente do acúmulo excessivo de bilirrubina no sangue, podendo se manifestar sob formas fisiológica ou patológica. Quando não diagnosticada e tratada precocemente, a icterícia pode resultar em complicações neurológicas graves, como a *Kernicterus,* que se associa à paralisia cerebral, perda auditiva, atraso no desenvolvimento e comprometimento cognitivo, além de representar risco de mortalidade (Soares Junior *et al*., 2025). A Figura 1 ilustra um bebê internado com icterícia neonatal, evidenciando a coloração amarelada na face, característica típica dessa condição.

Figura 1 – Recém-nascido com icterícia



Fonte: Foto da Autora.

Diante dessa realidade, o estudo aprofundado da icterícia neonatal torna-se imprescindível, não apenas pela elevada incidência global, mas sobretudo pela gravidade de suas consequências quando não há intervenção adequada. A análise da temática possibilita compreender seus mecanismos, elucidar as principais causas e reforçar a necessidade de maior conscientização sobre o diagnóstico e tratamento (Ramos *et al*., 2022). Assim, com base em evidências científicas, enfatiza-se a importância da dosagem de bilirrubina em serviços de acompanhamento pós-parto, medida essencial para prevenir sequelas neurológicas graves e promover avanços na qualidade da atenção neonatal.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Realizar uma revisão de literatura sobre os aspectos clínicos da icterícia neonatal.

2.2 Específicos

(i) Realizar revisão de literatura sobre os mecanismos patológicos da icterícia neonatal;

(ii) Conhecer os possíveis fatores de risco para icterícia neonatal e descrever as estratégias para prevenção da patologia e de suas complicações, a fim de manejar adequadamente o neonato;

(iii) Avaliar os estudos de caso de icterícia neonatal no Brasil e no mundo.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

O referencial teórico apresenta os principais aspectos relacionados à icterícia neonatal, abordando desde dados epidemiológicos e relevância clínica até suas bases etiológicas, diagnósticas e terapêuticas, de modo a fundamentar a análise proposta neste estudo.

3.1 Mortalidade neonatal e icterícia: aspectos epidemiológicos e relevância clínica

O período neonatal, que abrange os primeiros 28 dias de vida, representa a fase mais vulnerável para a sobrevivência de uma criança (Steenhoff *et al*., 2023). Em 2021, a média mundial de óbitos neonatais foi de 18 para cada 1.000 nascimentos com vida, representando uma redução significativa quando comparada às 37 mortes por 1.000 nascidos vivos registradas em 1990. Ainda assim, cerca de 2,3 milhões de recém-nascidos perderam a vida nos primeiros 30 dias após o nascimento naquele mesmo ano, o que corresponde a aproximadamente 6.400 falecimentos neonatais por dia (Siva *et al*., 2025). Apesar da diminuição nas taxas globais de mortalidade neonatal, permanecem marcantes desigualdades entre diferentes regiões e países. Em nações desenvolvidas, houve um avanço considerável na sobrevivência de recém-nascidos com alto risco, incluindo aqueles prematuros, com baixo peso ao nascer, portadores de malformações congênitas ou condições clínicas que requerem tratamento especializado em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN) bem estruturadas. No entanto, o parto prematuro continua sendo, em escala global, uma das principais causas de mortes neonatais (Siva *et al*., 2025).

A maior parte dos óbitos infantis ocorridos nas primeiras quatro semanas de vida concentra-se nas regiões mais vulneráveis do planeta, com destaque para a África Subsaariana e o Sul da Ásia. No ano de 2018, a taxa de mortalidade neonatal na África Subsaariana foi de 28 mortes para cada 1.000 nascidos vivos (Masaba; Mmusi-phetoe, 2020). De forma preocupante, um recém-nascido na África Subsaariana teve uma probabilidade mais de dez vezes maior de morrer no primeiro mês de vida em comparação com um bebê nascido em um país de alta renda. Da mesma forma, um bebê nascido no Sul da Ásia teve um risco nove vezes superior (Masaba; Mmusi-phetoe, 2020; Siva *et al*., 2025).

No Brasil, a mortalidade neonatal representa a principal parcela das taxas de mortalidade infantil desde 1990, ainda que tenha apresentado uma tendência de redução ao longo desse período (Freitas *et al*., 2022).

Nos primeiros dias após o nascimento, é comum que o fígado de muitos recém-nascidos ainda não esteja completamente maduro para metabolizar de forma eficaz a quantidade de bilirrubina produzida, resultando em níveis elevados dessa substância no sangue, condição conhecida como hiperbilirrubinemia (Bakari *et al*., 2025). Essa elevação pode ser clinicamente observada por meio de uma coloração amarelada da pele, das mucosas e da esclera, caracterizando a icterícia neonatal (Alcântara *et al*., 2024). Trata-se de um fenômeno transitório que acomete a maioria dos recém-nascidos e, na maioria dos casos, apresenta um curso benigno, com resolução espontânea entre três e cinco dias, desde que não haja comorbidades como prematuridade, sepse ou distúrbios hemolíticos (Olusanya; Teeple; Kassebaum, 2018). No entanto, quando não identificada e tratada adequadamente, a hiperbilirrubinemia pode evoluir para formas graves, levando à toxicidade relacionada à bilirrubina, com manifestações agudas em múltiplos sistemas orgânicos e possíveis comprometimentos neurológicos irreversíveis, como paralisia cerebral atetoide, além de deficiências de fala, audição, outros processamentos sensoriais e até mesmo a morte (Bakari *et al.,* 2025).

A icterícia afeta pelo menos 60% dos recém-nascidos a termo e 80% dos prematuros, sugerindo que cerca de 84–112 milhões dos 140 milhões de bebês nascidos anualmente em todo o mundo desenvolverão essa condição nas primeiras 2 semanas de vida (Olusanya; Kaplan; Hansen, 2018). Cerca de um em cada dez recém-nascidos provavelmente desenvolverá icterícia clinicamente significativa ou hiperbilirrubinemia, exigindo monitoramento e tratamento rigorosos (Olusanya; Kaplan; Hansen, 2018).

A evolução da icterícia para encefalopatia aguda por bilirrubina ou kernicterus eleva o risco de óbito neonatal. Calcula-se que a hiperbilirrubinemia severa acometa aproximadamente 481.000 recém-nascidos a cada ano, contribuindo para mais de 114.000 mortes anualmente e levando à incapacidade de longo prazo entre outros 63.000 recém-nascidos (Bakari *et al*., 2025; Sousa; Sales; Leal, 2020). Esses dados reforçaram a importância clínica da hiperbilirrubinemia neonatal no contexto da Saúde Pública, sendo reconhecida como uma condição que demanda atenção internacional. Por isso, foi incorporada como um dos objetivos da Agenda 2030 para o

Desenvolvimento Sustentável, a qual estabelece como meta a redução da mortalidade neonatal para até 12 óbitos por 1.000 nascidos vivos (Sousa; Sales; Leal, 2020).

De acordo com os dados do estudo *Global Burden of Disease* de 2016, a icterícia neonatal foi associada a 1.309,3 óbitos para cada 100.000 nascidos vivos, ocupando a sétima posição entre as principais causas de mortalidade neonatal no período inicial da vida, de 0 a 6 dias (Olusanya; Kaplan; Hansen, 2018). As maiores taxas de ocorrência da condição foram observadas no sul da Ásia, onde se manteve como a sétima maior causa de mortes neonatais, e na África Subsaariana, onde ficou em oitavo lugar nesse mesmo indicador (Olusanya; Kaplan; Hansen, 2018).

Na América do Norte, a icterícia figurou como a 13ª causa principal de óbito neonatal, enquanto na Europa Ocidental ocupou a nona colocação. Já no período neonatal tardio, de 7 a 27 dias, a icterícia esteve relacionada a 187,1 mortes por 100.000 nascidos vivos, sendo classificada como a nona principal causa de mortalidade neonatal globalmente (Olusanya; Teeple; Kassebaum, 2018). Nessa fase, ela ocupou o sétimo lugar no sul da Ásia, o 12º na África Subsaariana, o 15º na Europa Ocidental e o 21º na América do Norte (Olusanya; Teeple; Kassebaum, 2018).

No Brasil, ao longo da década de 2000, a icterícia, a doença hemolítica e o kernicterus foram registrados anualmente como causa básica de morte em aproximadamente 200 a 280 recém-nascidos. Dentre esses casos, entre 100 e 130 eram neonatos a termo, sendo que cerca de 50% nasceram na região Nordeste e aproximadamente um terço na região Norte, com 70% dos óbitos ocorrendo até o sexto dia de vida (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2012).

Considerando a mortalidade infantil de forma mais ampla, a icterícia neonatal foi a 16ª causa de morte entre crianças menores de cinco anos, entre mais de cem causas investigadas mundialmente. Em 2016, a hiperbilirrubinemia neonatal respondeu por 1.309 óbitos a cada 100.000 nascidos vivos e se manteve na sétima colocação global entre todas as causas de mortes neonatais na primeira semana de vida (Olusanya; Kaplan; Hansen, 2018). A maior concentração dessa carga de mortalidade foi observada principalmente na África Subsaariana e no sul da Ásia (Olusanya; Kaplan; Hansen, 2018).

Embora a icterícia neonatal possa ser menos prevalente do que entidades como parto prematuro e complicações intraparto, incluindo asfixia no parto, infecções e anomalias congênitas, ela é, ainda assim, uma causa importante de mortalidade neonatal em locais de alta incidência (Liu *et al*., 2016; Olusanya; Teeple; Kassebaum,

2018). Portanto, torna-se fundamental compreender as etiologias, os métodos diagnósticos, as abordagens terapêuticas e as possíveis repercussões da icterícia neonatal, com o objetivo de viabilizar intervenções precoces e efetivas (Soares Junior *et al*., 2025).

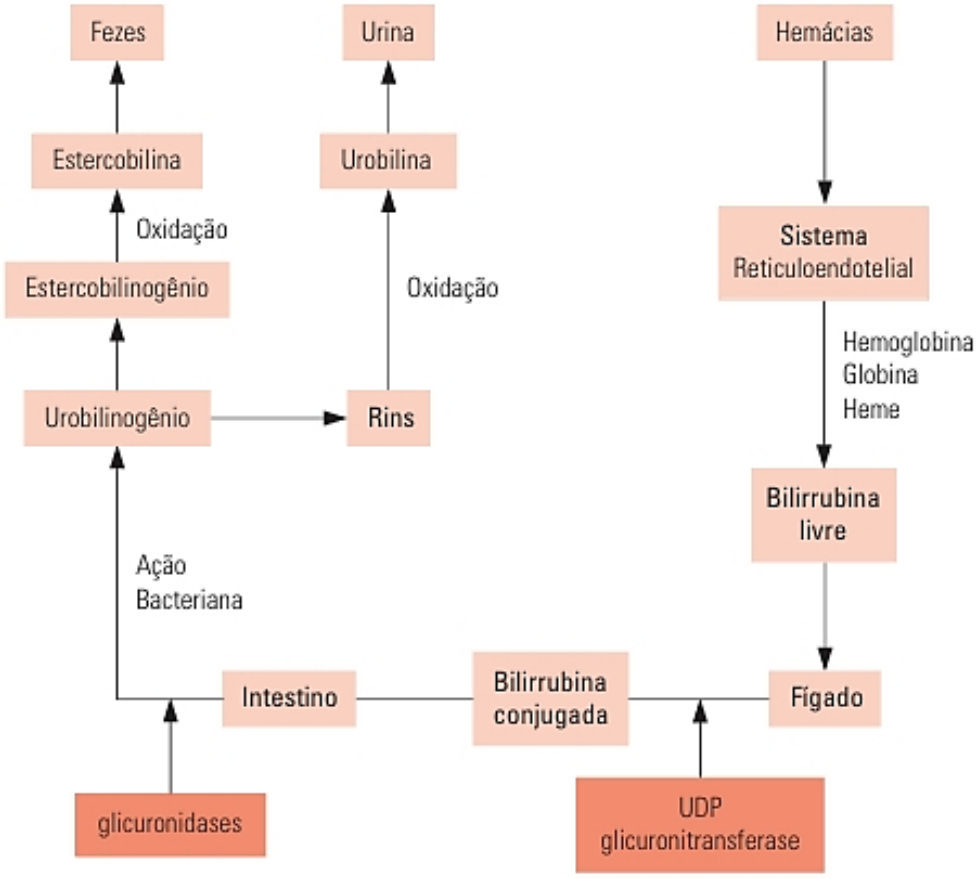
3.2 Bases etiológicas, diagnósticas e terapêuticas da icterícia neonatal

Muitas questões sobre a etiologia da icterícia neonatal permanecem, embora a bioquímica central do metabolismo da bilirrubina seja conhecida (Solé-Navais *et al*., 2024). A bilirrubina é um subproduto do metabolismo da hemoglobina, sendo formada a partir da degradação do grupo heme. Nesse processo, o heme é oxidado pela enzima heme oxigenase, originando um pigmento de coloração esverdeada denominado biliverdina. Posteriormente, a biliverdina é reduzida pela enzima biliverdina redutase, resultando na formação da bilirrubina não conjugada, um pigmento amarelado e insolúvel em água (Thomas *et al*., 2021). Essa forma de bilirrubina se liga à albumina plasmática para ser transportada até o fígado. Ao atingir os hepatócitos, ocorre sua dissociação da albumina, permitindo a captação e o processamento intracelular. Nesse contexto, a enzima uridina 5′-difosfoglucuronosiltransferase 1A1 (UGT1A1) catalisa a conjugação da bilirrubina com o ácido glicurônico, formando a bilirrubina conjugada, ou direta, que é hidrossolúvel e, portanto, excretada com maior facilidade através do sistema biliar e do trato gastrointestinal. Na neonatologia, o acúmulo da bilirrubina não conjugada, resultante da imaturidade enzimática hepática e do aumento da degradação da hemoglobina fetal, é um fator determinante para o surgimento da icterícia neonatal (Godoy *et al*., 2021).

Em neonatos, a depuração da bilirrubina não conjugada é menos eficiente do que em indivíduos adultos, uma vez que a taxa de conjugação pela enzima UGT1A1 encontra-se consideravelmente reduzida (Brito *et al*., 2014), enquanto a produção de bilirrubina não conjugada é alta, aproximadamente o dobro da taxa em adultos, devido à rápida degradação da hemoglobina fetal, à maior massa de hemoglobina e à menor expectativa de vida dos eritrócitos. No útero, o feto utiliza a alta concentração de hemoglobina fetal para obter oxigênio da mãe de forma mais eficiente. Após o nascimento, uma vez estabelecida a respiração, os neonatos recebem oxigênio em abundância, reduzindo rapidamente a necessidade de alta concentração de

hemoglobina fetal. Subsequentemente, há aumento da destruição de hemácias e do metabolismo da hemoglobina, levando ao aumento da produção de bilirrubina não conjugada em neonatos (Thomas *et al*., 2021). A Figura 2 apresenta o esquema do metabolismo da bilirrubina, destacando as etapas de conjugação e excreção desse pigmento, bem como a ação da enzima UDP-glicuroniltransferase nesse processo.

Figura 2 - Metabolismo da bilirrubina



Fonte: Martelli, 2012.

A icterícia neonatal classifica-se em duas formas principais: fisiológica e patológica. A primeira, mais comum, ocorre em até 60% dos recém-nascidos a termo e 80% dos prematuros, sendo autolimitada e associada à imaturidade hepática. Já a forma patológica é menos frequente, manifesta-se precocemente (Soares Junior *et al*., 2025) ou persiste além do período esperado e pode indicar doenças subjacentes, exigindo maior atenção clínica (Sousa; Sales; Leal, 2020).

As possíveis causas da icterícia patológica ou hiperbilirrubinemia indireta significativa são diversas e envolvem condições de diferentes origens. Dentre os principais fatores estão os distúrbios hematológicos como a hemólise provocada por

incompatibilidade dos sistemas de classificação sanguínea ABO ou fator *Rhesus* (Rh) entre a mãe e o neonato, bem como doenças hereditárias como talassemia, esferocitose e outras alterações da membrana eritrocitária. Disfunções endócrinas, como o hipotireoidismo congênito também podem contribuir para o desenvolvimento da condição. Além disso, a amamentação inadequada, por ingestão insuficiente de leite ou desidratação nos primeiros dias de vida, pode resultar na chamada icterícia por não aleitamento ou *breastfeeding jaundice*, especialmente em casos de aleitamento materno exclusivo (Soares Junior *et al*., 2025; Sociedade Brasileira de Pediatria, 2012), que pode levar à perda de peso excessiva e aumento da reabsorção de bilirrubina (Olusanya; Kaplan; Hansen, 2018). O surgimento da icterícia nas primeiras 24 a 36 horas de vida, a presença de céfalo-hematomas ou equimoses e a incompatibilidade materno-fetal, incluindo anticorpos irregulares como c, e, E e *Kell*, também elevam o risco, assim como perda ponderal superior a 7% do peso ao nascer (Soares Junior *et al*., 2025; Sociedade Brasileira de Pediatria, 2012).

Recém-nascidos prematuros, especialmente os com idade gestacional entre 34 e 36 semanas, apresentam maior risco de hiperbilirrubinemia devido à imaturidade hepática e intestinal, que compromete o metabolismo e a excreção da bilirrubina (Olusanya; Kaplan; Hansen, 2018). Foi constatado que neonatos nascidos com 37 semanas tem quatro vezes mais probabilidade do que aqueles nascidos com 40 semanas de apresentar um nível de bilirrubina superior a 13 mg/dL. Além disso, foi confirmado que ingestão enteral deficiente e o atraso na evacuação em bebês imaturos podem alterar a flora intestinal, o que também pode estar relacionado à icterícia (Safar; Elsary, 2020).

Entre os genes estudados por sua associação com a hiperbilirrubinemia neonatal, destacam-se UGT1A1 e *Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 1B1* (SLCO1B1). Dois polimorfismos de nucleotídeo único desse gene são frequentemente investigados. O primeiro, UGT1A1*28, é caracterizado pela inserção de uma repetição TA na região promotora, o que reduz a transcrição gênica e, consequentemente, a produção da enzima. Estudos apontam uma associação entre esse alelo e níveis elevados de bilirrubina. O segundo polimorfismo, UGT1A1*6 (211G > A), tem sido identificado como um fator de risco relevante para hiperbilirrubinemia em populações asiáticas (Atasilp *et al*., 2022).

A UGT1A1 representa a principal enzima envolvida no desenvolvimento da encefalopatia bilirrubínica. As uridina difosfato glucuronosiltransferases (UGTs)

constituem uma família de enzimas transmembranares que atuam catalisando a conjugação de uma ampla variedade de xenobióticos e compostos endógenos com ácido glicurônico. Dentre suas diversas isoformas, apenas a UGT1A1 possui relevância funcional específica na metabolização da bilirrubina, representando a etapa limitante na sua excreção e na desintoxicação biliar. Evidências clínicas e estudos experimentais em modelos animais sustentam que, independentemente dos fatores que contribuam para a hiperbilirrubinemia, a depuração da bilirrubina depende, majoritariamente, de mecanismos regulatórios que modulam a expressão do gene UGT1A1. Alterações genéticas hereditárias no gene UGT1A1 e outros fatores associados também contribuem para o aumento dos níveis séricos de bilirrubina. Os erros inatos do metabolismo envolvendo esse gene estão relacionados a uma expressão comprometida da enzima, resultando em atividade de conjugação reduzida ou completamente ausente. Já foram identificadas mais de 40 mutações hereditárias no gene UGT1A1 associadas à hiperbilirrubinemia, sendo que o grau de comprometimento funcional da enzima UGT1A1 é o principal determinante da gravidade tanto da hiperbilirrubinemia quanto da encefalopatia bilirrubínica (Yueh *et al*., 2017).

Adicionalmente, recém-nascidos apresentam uma deficiência transitória da enzima UGT1A1. Essa deficiência reduz a produção de ligandina, uma proteína hepática que se liga à bilirrubina, dificultando sua metabolização. Outro mecanismo envolvido é o aumento da circulação entero-hepática da bilirrubina. Após ser conjugada e excretada pela bile no intestino, a bilirrubina pode ser desconjugada pela enzima β-glicuronidase presente na mucosa intestinal e, em seguida, reabsorvida, prolongando sua permanência no organismo; reforçando que em recém-nascidos, a motilidade intestinal reduzida e a flora intestinal ainda imatura favorecem esse processo, dificultando a excreção fecal da bilirrubina (Atasilp *et al*., 2022).

Em continuidade, o gene SLCO1B1 codifica a proteína transportadora *Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1* (OATP1B1), responsável pela captação de compostos do sangue para o fígado, incluindo a bilirrubina. Essa proteína facilita o transporte da bilirrubina para o interior dos hepatócitos, onde será conjugada e posteriormente eliminada do organismo. Deficiências funcionais nesse gene podem influenciar o risco de hiperbilirrubinemia neonatal. Em neonatos tailandeses, os polimorfismos 388A>G e 521T>C do SLCO1B1 foram avaliados, sendo que o 388A>G

não apresentou associação significativa com a hiperbilirrubinemia, enquanto o 521T>C atuou como fator protetor (Atasilp *et al*., 2022).

Além dos fatores hematológicos e genéticos, alterações hepáticas como hepatite neonatal, colestase e infecções que acometem o fígado também estão relacionadas à icterícia patológica (Soares Junior *et al*., 2025). A sobrecarga de bilirrubina ao hepatócito pode decorrer de doenças hemolíticas hereditárias, como incompatibilidades imunológicas e deficiências enzimáticas, ou adquiridas, como infecções bacterianas e virais. A policitemia também está associada à hiperbilirrubinemia, sendo mais comum em recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, filhos de mães diabéticas, ou em casos de clampeamento tardio do cordão. Além disso, o aumento da circulação êntero-hepática da bilirrubina é outro fator relevante, observado em casos de anomalias intestinais, estenose hipertrófica do piloro, jejum prolongado ou baixa oferta enteral. Por fim, alterações na conjugação da bilirrubina, como nas síndromes de *Gilbert* e *Crigler-Najjar*, tipos 1 e 2, são apontadas como causas relevantes (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2012).

A síndrome de *Gilbert*, corresponde a uma forma branda de polimorfismo genético do gene UGT1A1, levando a uma leve diminuição de sua atividade enzimática. Por outro lado, a síndrome de *Crigler-Najjar* se apresenta em duas formas: o tipo 1, com ausência completa da atividade da UGT1A1, e o tipo 2, com atividade residual severamente reduzida. Diversas mutações localizadas tanto na região codificadora quanto na promotora do gene UGT1A1 foram identificadas em pacientes com a síndrome de *Crigler-Najjar*, estando diretamente associadas à diminuição ou ausência da atividade funcional da enzima. Mutações leves no gene UGT1A1 estão associadas a formas benignas de icterícia; entretanto, quando combinadas com outras características geneticamente determinadas, podem desencadear hiperbilirrubinemia severa. Lactentes, por exemplo, que apresentam condições hemolíticas, como deficiência de G6PD e doença de incompatibilidade Rh, possuem maior predisposição a desenvolver hiperbilirrubinemia grave (Yueh *et al*., 2017).

Do ponto de vista materno, o histórico familiar de icterícia grave, a primiparidade e a gravidez na adolescência são fatores relevantes. Além disso, o uso de determinados medicamentos durante o trabalho de parto, como ocitocina, prometazina e bupivacaína, podem contribuir para o desenvolvimento da condição. Entre os fatores perinatais, incluem-se o tipo de parto, com apresentações pélvicas ou uso de instrumentos, traumas obstétricos como cefalohematomas ou hematomas

extensos, asfixia ao nascimento, clampeamento tardio do cordão umbilical, embora benéfico para os estoques de ferro, pode elevar os níveis de hemoglobina ao nascimento e exigir fototerapia, devendo ser realizado com cautela, além da presença de infecções congênitas, como citomegalovírus e sífilis, ou sepse neonatal. Adicionalmente, outros fatores e marcadores de risco devem ser observados, como histórico de fototerapia ou exsanguineotransfusão em irmãos, níveis elevados de bilirrubina sérica total (BST) ou transcutânea antes da alta hospitalar, uso de agentes hemolíticos, como produtos com naftaleno ou mentol, especialmente em populações com deficiência de G6PD, deficiência de folato, exposição a aflatoxinas, hipotermia e o parto ocorrido fora de uma unidade de saúde. A identificação e o manejo adequado desses fatores são essenciais para prevenir complicações graves da icterícia neonatal, como a encefalopatia bilirrubínica (Olusanya; Kaplan; Hansen, 2018).

A identificação e o tratamento precoce de gestantes com risco de desenvolver anticorpos contra antígenos de hemácias são fundamentais, uma vez que tais anticorpos podem desencadear doença hemolítica isoimune e subsequente hiperbilirrubinemia no recém-nascido. Nesses casos, a avaliação e o manejo imediato após o parto tornam-se indispensáveis, sobretudo quando não há registro de triagem para anticorpos antieritrócitos durante a gestação (Okulu, 2024; Souza *et al*., 2020). A avaliação inicial deve incluir a determinação do grupo sanguíneo ABO e do fator Rh (D) da gestante, bem como a realização de triagem de anticorpos, com o objetivo de verificar a necessidade de administração de imunoglobulina anti-D e de investigar a possibilidade de doença hemolítica isoimune no feto ou no recém-nascido. No neonato, recomenda-se a realização do teste de antiglobulina direto (TAD), além da identificação precoce do tipo sanguíneo, utilizando amostras de sangue do cordão umbilical ou sangue periférico, conforme os resultados prévios da triagem materna, positiva ou desconhecida. Bebês com risco de hiperbilirrubinemia exigem monitoramento rigoroso, sendo necessária a realização de exames clínicos, análise de testes laboratoriais e levantamento do histórico familiar (Okulu, 2024).

As revisões indicam que a avaliação da bilirrubina é uma das estratégias essenciais no manejo da icterícia neonatal. Nesse contexto, a medição da BLT é uma ferramenta diagnóstica de grande importância para a detecção e monitoramento da hiperbilirrubinemia relevante e suas principais complicações. Estudos qualitativos mostram que a dosagem transcutânea da bilirrubina é um método eficaz para identificar níveis elevados significativos. O nível sérico de bilirrubina é considerado um

indicador clínico fundamental para acompanhar e identificar possíveis casos de encefalopatia bilirrubínica, incluindo *kernicterus* em recém-nascidos com icterícia. A dosagem da BST, realizada por métodos químicos, permanece o padrão-ouro para avaliar a hiperbilirrubinemia em lactentes. Esse exame é crucial para monitorar a função hepática, e níveis elevados ou aumento rápido e exigem intervenção para prevenir danos neurológicos. A medição da BTC, por ser não invasiva, de baixo custo e rápida; é amplamente usada em maternidades e ambulatórios como teste de triagem, mas seus resultados devem ser confirmados por exame sanguíneo antes do tratamento. Além disso, fatores como idade gestacional, peso, tonalidade da pele e o equipamento utilizado podem influenciar a correlação entre os métodos transcutâneo e sérico (Souza *et al*., 2020).

Além da bilirrubina, outros marcadores bioquímicos como transaminases, fosfatase alcalina e gama glutamil transferase são utilizados para avaliar a função hepática. A determinação das frações conjugada e não conjugada de bilirrubina ajuda a direcionar investigações complementares, embora raramente seja suficiente para diagnosticar a causa específica do distúrbio, o que requer avaliação médica abrangente. Níveis elevados de bilirrubina não conjugada indicam aumento da produção, hemólise, maior circulação enterohepática ou defeito na conjugação, como nas síndromes de *Gilbert e Crigler-Najjar*. É importante destacar que o jejum prolongado pode elevar a bilirrubina não conjugada, devido à diminuição da motilidade intestinal e aumento da absorção intestinal (Carvajal, 2019; Ramos *et al*., 2022).

O tratamento da icterícia neonatal pode ser realizado por diferentes métodos, destacando-se a fototerapia, exsanguineotransfusão e o uso de medicamentos (Ramos *et al*., 2022; Vinhal; Cardoso; Formiga, 2009). Além do tratamento com luz e dos tratamentos farmacológicos, as intervenções etiológicas específicas, também fazem parte das modalidades terapêuticas, que por sua vez, direciona-se às causas específicas, como infecções e hemólise, englobando o uso de terapia anti-infecciosa (Wang, 2025). A Figura 3 apresenta um recém-nascido em incubadora sob fototerapia, método terapêutico comumente empregado na redução dos níveis de bilirrubina em neonatos com icterícia.

Figura 3 – Tratamento com fototerapia



Fonte: Foto da Autora.

4 METODOLOGIA

Este trabalho caracteriza-se como uma revisão de literatura, realizada entre os meses de março a setembro de 2025. O objetivo foi identificar e analisar estudos relevantes sobre os aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos da icterícia neonatal.

A busca foi conduzida nos indexadores PubMed, Google Scholar e ScienceDirect, por meio da combinação de descritores e palavras-chave nos idiomas português e inglês. Foram utilizados os seguintes termos para o cruzamento de informações: *Clinical* AND *aspects*, *neonatal* AND *jaundice*, *jaundice* AND *neonate*, *clinical* AND *aspects*, *mechanism* AND *jaundice* AND *newborn*, *prevalence* AND *neonatal jaundice* AND *word*, *clinical* AND *neonatal jaundice*.

A seleção dos artigos foi realizada com base em critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. Foram incluídos os estudos que abordavam aspectos clínicos, epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos da icterícia neonatal, independentemente do delineamento metodológico. Foram excluídos os trabalhos que não tratavam diretamente desses temas ou que não apresentavam informações relevantes para os objetivos do presente estudo.

A amostra final contemplou artigos publicados entre 2001 e 2025, sendo o mais antigo utilizado de 2001 e o mais recente de 2025, o que evidencia a amplitude temporal e a atualização da revisão.

Todos os dados foram organizados e analisados de forma qualitativa, com o intuito de reunir evidências científicas atualizadas e pertinentes sobre a temática da icterícia neonatal.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A icterícia neonatal é uma condição comum em todo o mundo, atingindo cerca de 60% dos recém-nascidos a termo e até 80% dos prematuros (Alcântara *et al*., 2024; Carneiro *et al*., 2020). Manifesta-se pela coloração amarelada da pele, mucosas e escleras, decorrente do acúmulo de bilirrubina no sangue. Se não identificada e manejada de forma antecipada, a icterícia pode ocasionar sérios distúrbios neurológicos (Soares Junior *et al*., 2025), figurando, globalmente, entre as principais causas de morbimortalidade infantil (Olusanya; Kaplan; Hansen, 2018).

A Tabela 1 apresenta os estudos que destacam a relevância epidemiológica da mortalidade da icterícia neonatal no contexto global e nacional.

Tabela 1 – Principais achados sobre mortalidade neonatal e icterícia neonatal

Autores	Desfechos observados
(Bakari *et al.,* 2025)	A hiperbilirrubinemia neonatal, frequente nos primeiros dias de vida, pode evoluir para encefalopatia aguda por bilirrubina ou *kernicterus*, com risco de comprometimento multissistêmico, sequelas neurológicas irreversíveis e morte. Estima-se que formas graves atinjam cerca de 481.000 recém-nascidos por ano, resultando em mais de 114.000 óbitos e incapacidades permanentes em aproximadamente 63.000 casos.
(Siva *et al*., 2025)	Em 2021, a mortalidade neonatal global foi de 18/1.000 nascidos vivos, redução frente a 37/1.000 em 1990. Mostra progresso, mas evidencia desigualdades marcantes entre regiões e persistência da prematuridade como uma das principais causas de mortalidade neonatal global.
(Freitas *et al*., 2022)	No Brasil, a mortalidade neonatal é a maior parcela da mortalidade infantil desde 1990, apesar da tendência de redução, indicando avanço no controle, mas persistência do desafio para atingir níveis de países de alta renda.
(Masaba; Mmusi-phetoe, 2020)	Em 2018, a taxa de mortalidade neonatal na África Subsaariana foi de 28/1.000 nascidos vivos, com probabilidade de morte no primeiro mês mais de dez vezes superior à de países de alta renda, enquanto no Sul da Ásia o risco foi nove vezes maior, concentrando-se os óbitos nas regiões mais vulneráveis.
(Sousa; Sales; Leal, 2020).	A icterícia grave aumenta o risco de morte neonatal e é uma prioridade na redução da mortalidade infantil global.
(Olusanya; Kaplan; Hansen, 2018)	A icterícia neonatal afeta 60% dos nascidos a termo e 80% dos prematuros, com 1 em cada 10 casos sendo grave. Em 2016, causou 1.309 óbitos por 100.000 nascidos vivos, sendo a 7ª principal causa de morte neonatal, com maior impacto no sul da Ásia e África Subsaariana, e a 16ª entre crianças menores de cinco anos.
(Olusanya; Teeple; Kassebaum, 2018)	A icterícia neonatal é geralmente benigna (3-5 dias), mas no período tardio causa 187,1 mortes/100.000 nascidos vivos, sendo a 9° causa global de mortalidade neonatal.
(Sociedade Brasileira de Pediatria, 2012).	Entre 2000 e 2010, a icterícia, doença hemolítica e kernicterus causaram 200–280 mortes neonatais por ano no Brasil, principalmente em recém-nascidos a termo do Nordeste e Norte, com 70% dos óbitos até o sexto dia de vida.

Fonte: do Autor.

Os resultados apresentados na Tabela 1 evidenciam que a icterícia neonatal é uma condição epidemiologicamente relevante, com impacto significativo na mortalidade e morbidade infantil. A hiperbilirrubinemia grave pode evoluir para encefalopatia aguda por bilirrubina ou kernicterus, resultando em sequelas neurológicas irreversíveis, comprometimento multissistêmico e morte, afetando globalmente centenas de milhares de recém-nascidos a cada ano (Bakari *et al*., 2025).

Apesar da expressiva redução da mortalidade neonatal global nas últimas décadas, que passou de 37 por mil nascidos vivos em 1990 para 18 por mil em 2021, ainda persistem desigualdades significativas entre regiões, com maior risco associado à prematuridade (Siva *et al*., 2025). No Brasil, um estudo realizado em Pernambuco, com base em dados do DATASUS no período de 2008 a 2017, evidenciou declínio da mortalidade neonatal por icterícia em ritmo superior ao nacional. Contudo, o kernicterus continua sendo uma causa relevante de óbitos e sequelas. Observou-se também aumento das internações hospitalares, resultado do fortalecimento das políticas públicas voltadas à assistência neonatal. Dessa forma, a mortalidade neonatal permanece como a principal parcela da mortalidade infantil no país, demonstrando avanços importantes, embora ainda distantes dos níveis observados em países de alta renda (Freitas *et al*., 2022).

Regiões vulneráveis apresentam taxas significativamente elevadas de mortalidade neonatal. Em 2018, a África Subsaariana registrou 28 óbitos a cada 1.000 nascidos vivos, enquanto no Sul da Ásia o risco de morte neonatal foi até nove vezes maior do que em países de alta renda, evidenciando a concentração dos óbitos em áreas desfavorecidas (Masaba; Mmusi-Phetoe, 2020). Em contrapartida, países desenvolvidos apresentam raros casos de complicações relacionadas à hiperbilirrubinemia, enquanto mais de 75% das mortes ocorrem em países de baixa e média renda, realidade que também se reflete no Brasil. Entre 2010 e 2019, foram registrados 1.008 óbitos por icterícia neonatal no país, com maior incidência em recém-nascidos do sexo masculino e de cor/raça parda. As principais causas associadas foram infecção, prematuridade e isoimunização, esta última mais frequente no estado do Piauí. Apesar da redução progressiva das taxas no Brasil e, em especial, no Nordeste, a mortalidade neonatal permanece como um importante desafio para a saúde pública (Sousa; Sales; Leal, 2020).

Nesse contexto, a icterícia grave emerge como um importante fator de risco para morte neonatal e é reconhecida como prioridade na redução da mortalidade

infantil global (Sousa; Sales; Leal, 2020). A prevalência da icterícia neonatal é elevada, acometendo 60% dos nascidos a termo e 80% dos prematuros, com cerca de 10% dos casos sendo graves (Olusanya; Kaplan; Hansen, 2018). Em 2016, a icterícia causou 1.309 óbitos por 100.000 nascidos vivos, sendo a 7ª principal causa de morte neonatal, especialmente na África Subsaariana e no Sul da Ásia (Olusanya; Teeple; Kassebaum, 2018).

Embora a icterícia neonatal seja geralmente benigna nos primeiros dias de vida, episódios tardios ainda representam mortalidade relevante, chegando a 187,1 óbitos por 100.000 nascidos vivos, posicionando-se como a 9ª causa global de morte neonatal (Olusanya; Teeple; Kassebaum, 2018). No contexto brasileiro, entre 2000 e 2010, a icterícia, doença hemolítica e kernicterus foram responsáveis por 200–280 mortes neonatais anuais, principalmente em recém-nascidos a termo das regiões Nordeste e Norte, com 70% dos óbitos ocorrendo até o sexto dia de vida (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2012).

Esses achados reforçam a necessidade de vigilância epidemiológica contínua, identificação precoce de casos graves e implementação de intervenções efetivas, especialmente em regiões com maiores vulnerabilidades socioeconômicas, para reduzir a mortalidade e prevenir sequelas associadas à icterícia neonatal.

Em síntese, os autores convergem ao reconhecer a icterícia neonatal como uma condição relevante para a mortalidade infantil, com risco aumentado de complicações graves e mortes. As diferenças entre os estudos estão no enfoque, em que alguns detalham dados globais e clínicos, enquanto outros destacam regiões específicas ou o contexto brasileiro. Essa complementaridade evidencia a necessidade de estratégias adaptadas a diferentes realidades epidemiológicas.

A Tabela 2 apresenta a síntese dos principais aspectos discutidos por diferentes autores acerca do metabolismo da bilirrubina em neonatos, destacando os mecanismos fisiopatológicos relacionados à produção, transporte, excreção e ao acúmulo da bilirrubina não conjugada, associados ao desenvolvimento da icterícia neonatal.

Tabela 2 – Achados Relevantes da Fisiopatologia da Bilirrubina.

Autores	Desfechos observados
(Thomas *et al*., 2021)	A bilirrubina resulta da degradação do heme, heme oxigenase + biliverdina redutase, gerando bilirrubina não conjugada, insolúvel em água. Em neonatos, produz-se 6–8 mg/kg/dia: 80% da destruição de hemácias e 20% da eritropoiese ineficaz de hemoproteínas. A produção é cerca do dobro dos adultos e após o nascimento, a troca da Hb fetal pela adulta aumenta ainda mais a produção.
(Godoy *et al*., 2021)	No recém-nascido, a bilirrubina não conjugada se liga à albumina para ser transportada ao fígado, onde a enzima UGT1A1 a converte em bilirrubina direta, hidrossolúvel e facilmente excretável. A imaturidade dessa enzima, aliada ao aumento da degradação da hemoglobina fetal, provoca acúmulo de bilirrubina não conjugada, sendo esse acúmulo um fator determinante para o surgimento da icterícia neonatal.
(Brito *et al*., 2014)	Neonatos apresentam depuração reduzida de bilirrubina não conjugada devido à menor atividade da enzima UGT1A1.

Fonte: do Autor.

A análise dos achados evidencia que a icterícia neonatal está relacionada à interação entre a alta produção de bilirrubina não conjugada e a imaturidade enzimática hepática.

A produção de bilirrubina em neonatos varia entre 6–8 mg/kg/dia, aproximadamente o dobro da taxa observada em adultos, devido à rápida degradação da hemoglobina fetal, à maior massa de hemoglobina e à menor vida média dos eritrócitos. Após o nascimento, a substituição da hemoglobina fetal pela adulta intensifica ainda mais a produção, aumentando a carga sobre o metabolismo hepático (Thomas *et al*., 2021). Nesse contexto, o fígado do recém-nascido encontra-se em transição metabólica, a enzima hepática responsável por converter a bilirrubina indireta, lipossolúvel, em bilirrubina direta, hidrossolúvel, apresenta atividade reduzida, o que limita a capacidade de excreção e agrava a sobrecarga decorrente da maior degradação da hemoglobina fetal (Godoy *et al*., 2021).

A bilirrubina não conjugada se liga à albumina plasmática para transporte até o fígado, onde a enzima UGT1A1 catalisa sua conjugação em bilirrubina direta, hidrossolúvel e excretável (Godoy *et al*., 2021). Entretanto, a atividade reduzida dessa enzima nos recém-nascidos resulta em depuração insuficiente (Brito *et al*., 2014),

promovendo o acúmulo de bilirrubina não conjugada, principal fator fisiopatológico da icterícia neonatal (Godoy *et al*., 2021).

Em síntese, a icterícia neonatal decorre de um desequilíbrio entre produção e excreção de bilirrubina: a produção elevada de bilirrubina não conjugada, associada à imaturidade da conjugação hepática, gera acúmulo do pigmento, caracterizando a fisiopatologia da condição. Esses dados evidenciam a necessidade de monitoramento clínico e laboratorial rigoroso nos primeiros dias de vida, sobretudo nos neonatos com maior risco de hiperbilirrubinemia.

A icterícia neonatal pode ser compreendida a partir de duas classificações principais: a fisiológica e a patológica (Soares Junior *et al*., 2025). A distinção entre essas duas formas é essencial para a prática clínica, visto que suas manifestações, causas e prognósticos apresentam diferenças significativas.

A forma fisiológica é a mais frequente, atingindo aproximadamente 60% dos recém-nascidos a termo e até 80% dos prematuros (Soares Junior *et al*., 2025). Essa elevada prevalência está relacionada ao processo natural de adaptação metabólica do neonato, reforçando este estudo que destaca a icterícia fisiológica como uma classificação decorrente da imaturidade hepática, que compromete a capacidade de conjugação e excreção desse pigmento. Essa condição surge comumente entre o segundo e o quinto dia de vida e apresenta resolução espontânea, sem necessidade de intervenção terapêutica (Soares Junior *et al*., 2025). Assim, embora seja um fenômeno comum, não representa risco significativo à saúde do recém-nascido, configurando-se como uma condição benigna.

Em contraposição, a icterícia patológica, embora menos frequente, apresenta maior gravidade clínica (Soares Junior *et al*., 2025) e requer atenção especial. Seus sinais de alerta incluem aparecimento precoce, antes das primeiras 24 horas de vida, além de persistência prolongada, ultrapassando oito dias em neonatos a termo e 14 dias em prematuros. Além disso, a presença de bilirrubina conjugada em níveis elevados sugere comprometimento patológico, frequentemente associado a doenças hemolíticas, hereditárias ou adquiridas (Sousa; Sales; Leal, 2020), exigindo investigação diagnóstica e, muitas vezes, intervenção imediata.

A comparação entre os dois tipos de icterícia evidencia que a fisiológica é um fenômeno adaptativo natural da vida extrauterina, sem riscos ao recém-nascido, enquanto a patológica representa um sinal clínico de alerta, podendo estar associada a desfechos graves caso não seja prontamente reconhecida e tratada. O tempo de

início, a duração do quadro, o tipo de bilirrubina predominante e as condições clínicas associadas são os principais critérios que orientam essa diferenciação.

Assim, compreender as diferenças apresentadas na Tabela 2, permite ao profissional de saúde adotar uma conduta adequada frente ao recém-nascido ictérico. O diagnóstico precoce da icterícia patológica é fundamental para prevenir complicações como a encefalopatia bilirrubínica, ao passo que o reconhecimento da forma fisiológica evita intervenções desnecessárias. Portanto, a prática clínica deve se pautar na avaliação criteriosa desses parâmetros, como destacado pelos autores Soares Junior *et al*. (2025) e Sousa, Sales e Leal (2020).

A Tabela 3 reúne as principais causas da icterícia neonatal identificadas em diferentes estudos e autores, evidenciando a multiplicidade de fatores envolvidos, que variam desde incompatibilidades sanguíneas, como a ABO, até condições de origem genética.

Tabela 3 – Principais causas e fatores associados à icterícia patológica em neonatos

(continua)

Autores	Desfechos observados
(Soares Junior *et al., 2025*)	Destacam-se como causas da icterícia patológica a hemólise por incompatibilidade ABO ou Rh entre mãe e neonato, a presença de anticorpos irregulares, doenças hereditárias, hipotireoidismo congênito, trauma de parto, amamentação inadequada, perda de peso superior a 7% ao nascimento e alterações hepáticas.
(Okulu, 2024)	Icterícia nas primeiras 24h, níveis elevados de BTC ou TSB, hemólise rápida, necessidade de fototerapia, histórico familiar de icterícia ou de doenças hematológicas hereditárias, presença de síndrome de Down e condição de recém-nascido macrossômico de mãe diabética indicam maior risco para a condição. Ademais, a Diretriz AAP 2022 não considera a raça como fator de risco ou proteção para hiperbilirrubinemia.
(Solé-Navais *et al*., 2024)	Variante UGT1A4 rs6755571 tem efeito protetor contra icterícia neonatal. Evidências sugerem regulação intestinal da UGT1A1 em neonatos, distinta do metabolismo hepático em adultos. Gene SLCO1B1 não mostrou associação, possivelmente por baixa expressão neonatal ou conjugação extra-hepática. Os mecanismos genéticos da icterícia neonatal diferem dos adultos, com vias metabólicas e regulatórias distintas.
(Kassahun *et al*., 2023)	A deficiência de G6PD, enzimopatia mais comum do mundo, ≈400 milhões de pessoas, é mais prevalente em africanos, asiáticos e mediterrâneos. Leva à hemólise frente ao estresse oxidativo, aumentando o risco de hiperbilirrubinemia grave e kernicterus em neonatos.
(Atasilp *et al*., 2022)	Os polimorfismos UGT1A128 e 6 estão associados ao maior risco de hiperbilirrubinemia, enquanto o SLCO1B1 521T>C atua como fator protetor. Além disso, a deficiência transitória de UGT1A1 e a maior circulação entero-hepática nos primeiros dias de vida dificultam a metabolização e excreção da bilirrubina.
(Safar; Elsary, 2020)	Afirmam que neonatos de 37 semanas têm 4× mais risco de bilirrubina >13 mg/dL e relatam que ingestão enteral deficiente e atraso na evacuação em neonatos prematuros podem alterar a flora intestinal, favorecendo o acúmulo de bilirrubina.

Tabela 3 – Principais causas e fatores associados à icterícia patológica em neonatos

(conclusão)

Autores	Desfechos observados
(Olusanya; Kaplan; Hansen, 2018)	Prematuros de 34–36 semanas têm maior risco de hiperbilirrubinemia por imaturidade hepática e intestinal. Sepse, síndromes hereditárias como Alagille, deficiência de piruvato quinase e erros inatos do metabolismo, aumentam o risco de icterícia grave. Fatores maternos, perinatais, familiares ou ambientais elevam a probabilidade de encefalopatia bilirrubínica. Além disso, em neonatos com deficiência de G6PD, a exposição a oxidantes pode desencadear hemólise.
(Yueh *et al*., 2017)	UGT1A1 é a principal enzima associada à encefalopatia bilirrubínica. Mutações hereditárias elevam a bilirrubina sérica e determinam a gravidade. Síndromes de Gilbert e Crigler-Najjar refletem graus distintos de deficiência na conjugação, enquanto lactentes com condições hemolíticas, têm maior risco de icterícia grave. Sugere ainda que a P-gp na barreira hematoencefálica atua como proteção contra a neurotoxicidade da bilirrubina.
(Olusanya; Osibanjo; Slusher, 2015)	Substâncias oxidantes, como sulfonamidas, azul de metileno, naftaleno e favas, podem desencadear hemólise em recém-nascidos com deficiência de G6PD. A doença de Rhesus permanece uma causa relevante de hiperbilirrubinemia hemolítica em países de baixa e média renda.
(Sociedade Brasileira de Pediatria, 2012)	Hiperbilirrubinemia neonatal pode decorrer de doenças hemolíticas hereditárias ou adquiridas, policitemia, aumento da circulação entero-hepática e alterações na conjugação da bilirrubina, como as síndromes de Gilbert e Crigler-Najjar tipos 1 e 2.

Fonte: do Autor.

A compreensão das causas da icterícia neonatal patológica revela a complexidade multifatorial dessa condição. Soares Junior *et al*. (2025) apontam fatores como hemólise por incompatibilidade ABO/Rh, presença de anticorpos irregulares, doenças hereditárias, hipotireoidismo congênito, alterações hepáticas, trauma de parto, perda ponderal excessiva e amamentação inadequada. Em complemento, a Sociedade Brasileira de Pediatria (2012) destaca a contribuição de condições metabólicas, como policitemia, aumento da circulação entero-hepática e falhas na conjugação da bilirrubina, exemplificadas pelas síndromes de Gilbert e Crigler-Najjar. Assim, ao integrar aspectos hematológicos, hereditários, endócrinos, hepáticos e metabólicos, os autores reforçam que a hiperbilirrubinemia neonatal deve ser compreendida como um fenômeno resultante da interação de múltiplos fatores, cujo conhecimento é fundamental, uma vez que, embora a icterícia neonatal seja, em sua maioria, benigna, pode levar a complicações significativas em casos de falha no diagnóstico e no tratamento. Nesse sentido, o rastreamento precoce e o manejo adequado tornam-se essenciais para reduzir os riscos associados (Soares Junior *et al.,*2025).

Nesse contexto, Okulu *et al*. (2022) corroboram os achados de Soares Junior *et al*. (2025) e da Sociedade Brasileira de Pediatria (2012), reiterando causas já descritas, como a hemólise e as doenças hereditárias, mas acrescentam outros fatores relevantes. Entre eles, destacam-se a icterícia nas primeiras 24 horas de vida, níveis elevados de bilirrubina total conjugada ou sérica (BTC/TSB), hemólise de rápida progressão, necessidade precoce de fototerapia, histórico familiar de icterícia ou de doenças hematológicas hereditárias, além da presença de síndrome de Down e da condição de recém-nascido macrossômico de mãe diabética como situações que elevam o risco para a hiperbilirrubinemia.

A sepse é outro fator relevante, que contribui para o aumento da bilirrubina sérica, especialmente em países de baixa e média renda, onde a associação com icterícia grave é mais frequente. Síndromes hereditárias como Alagille, fatores como deficiência de piruvato quinase e erros inatos do metabolismo como a galactosemia, também são condições associadas ao aumento do risco de desenvolver a condição (Olusanya; Kaplan; Hansen, 2018).

Nesse sentido, os achados de Olusanya *et al*. (2018) estão em consonância com os demais autores ao apontarem a sepse, as síndromes hereditárias e condições

metabólicas como fatores relevantes para a hiperbilirrubinemia. Contudo, ampliam a compreensão do fenômeno ao incluir determinantes maternos, perinatais e ambientais, como primiparidade, gravidez na adolescência, uso de determinados fármacos no parto, traumas obstétricos e exposição a agentes hemolíticos. Nesse contexto, destaca-se que substâncias oxidantes, a exemplo de derivados de sulfonamida, azul de metileno, naftaleno ou mesmo favas ingeridas por mães lactantes, podem precipitar ou agravar episódios de hemólise em recém-nascidos com deficiência de G6PD. Além disso, embora a doença hemolítica do recém-nascido tenha sido praticamente eliminada em países de alta renda, ela ainda representa uma causa importante de hiperbilirrubinemia hemolítica em contextos de baixa e média renda (Bhutani *et al*., 2013; Gamaleldin *et al*., 2011; Olusanya; Kaplan; Hansen, 2018; Olusanya; Osibanjo; Slusher, 2015). Cabe ressaltar, ainda, que a deficiência de G6PD, antes considerada restrita a determinadas regiões endêmicas, atualmente apresenta distribuição mundial em decorrência dos padrões migratórios e da globalização (Nkhoma *et al*., 2009; Olusanya; Kaplan; Hansen, 2018). Dessa forma, reforçam-se o caráter multifatorial da icterícia neonatal e a importância de estratégias de rastreamento adaptadas à realidade epidemiológica, sobretudo em países onde a gravidade e as complicações da condição tendem a ser mais frequentes.

Complementarmente, Safar e Elsary (2020), em pesquisa realizada no Fayoum University Hospital, Egito, investigaram a relação entre icterícia neonatal e o desenvolvimento de doenças alérgicas na infância, mostrando que crianças com histórico de icterícia apresentam risco 57% maior de desenvolver alergias. A associação foi mais evidente nos casos de icterícia precoce e nos neonatos tratados com fototerapia, além de ter sido observada relação entre exsanguineotransfusão e o desenvolvimento de urticária aguda. Embora o foco principal do estudo seja a associação entre icterícia neonatal e alergias, os autores também discutem fatores clínicos relacionados ao acúmulo de bilirrubina. Destacam que neonatos a termo, 37 semanas, têm até quatro vezes mais risco de apresentar níveis superiores a 13 mg/dL, e que ingestão enteral deficiente e atraso na evacuação em prematuros podem alterar a flora intestinal, favorecendo a hiperbilirrubinemia. Esses aspectos estão sistematizados na Tabela 3, a qual fundamenta a discussão sobre as causas da icterícia.

Entre os fatores genéticos de destaque, a deficiência de G6PD é a deficiência enzimática hereditária mais comum em humanos, afetando milhões de pessoas,

sobretudo em populações de ascendência africana, asiática e mediterrânea, e está intimamente associada ao desenvolvimento de icterícia neonatal (Kassahun *et al*., 2023). A revisão sistemática e meta-análise conduzida por Kassahun e colaboradores analisou a prevalência dessa deficiência entre neonatos africanos com icterícia, evidenciando sua relevância para a morbimortalidade neonatal no continente. O estudo também apontou variações importantes entre países, atribuídas a diferenças genéticas entre grupos étnicos e contextos geográficos, o que ajuda a explicar as discrepâncias observadas nos índices relatados. Além disso, em muitos cenários africanos, a icterícia neonatal mostra-se frequentemente associada à sepse, o que reforça seu caráter multifatorial, evidencia o impacto sobre a saúde dos recém-nascidos e ressalta a importância de programas de triagem e investigação laboratorial nessa população

Nesse contexto, o fator genético é um dos principais determinantes da icterícia neonatal, pois variantes em genes envolvidos no metabolismo e transporte da bilirrubina podem predispor ao acúmulo sérico desse pigmento. O estudo de Atasilp e colaboradores, realizado com 137 recém-nascidos no Ramathibodi Hospital, Mahidol University, em Bangkok, identificou que a **combinação dos polimorfismos UGT1A1*28 e 6* representa um importante fator de risco para hiperbilirrubinemia em neonatos tailandeses, ao reduzir a capacidade de conjugação da bilirrubina. Além disso, deficiências funcionais no gene SLCO1B1 podem influenciar o risco de hiperbilirrubinemia neonatal. Os polimorfismos 388A>G e 521T>C têm sido estudados em diferentes populações, mas com resultados divergentes: o 388A>G não mostrou associação significativa em recém-nascidos tailandeses, embora estudos chineses tenham encontrado relação, enquanto o 521T>C foi descrito como fator protetor tanto em tailandeses quanto em chineses (Atasilp *et al*., 2022).

Recentemente, avanços significativos na compreensão da base genética dessa condição foram possibilitados por meio de estudos de associação genômica ampla (GWAS – *Genome-Wide Association Studies*). Um estudo abrangente conduzido na Noruega, envolvendo aproximadamente 30 mil famílias, analisou dados genéticos de mães, pais e recém-nascidos. Um dos achados mais notáveis desse estudo foi a identificação da variante *nonsense* no gene *UDP-glucuronosiltransferase family 1 member A* (UGT1A4) rs6755571, associada a um efeito protetor significativo contra a icterícia neonatal. Esse efeito foi replicado em diferentes grupos étnicos, incluindo populações de ascendência nórdica, afro-americana e euro-americana. Embora a

UGT1A4 selvagem apresente baixa atividade de conjugação da bilirrubina, especula-se que essa variante específica possa influenciar indiretamente a atividade da enzima UGT1A1. Essa hipótese é reforçada por evidências de colocalização de *Expression Quantitative Trait Loci* (eQTL), que sugerem uma possível regulação da expressão de UGT1A1 nos intestinos, o que seria um diferencial importante em relação ao metabolismo hepático predominante nos adultos. Em camundongos, observou-se que, durante o período neonatal, a expressão de UGT1A1 ocorre predominantemente no intestino, e não no fígado. Curiosamente, a variante UGT1A1*28, associada à hiperbilirrubinemia em adultos, não afetou os níveis de expressão intestinal em neonatos, o que sugere uma distinção fundamental nos mecanismos fisiológicos entre essas duas fases da vida (Solé-Navais *et al*., 2024).

Entretanto, a atualização de 2022 da diretriz da Academia Americana de Pediatria (AAP) removeu a consideração da raça negra como fator associado à redução do risco e a raça do Leste Asiático como fator de risco para hiperbilirrubinemia significativa, uma vez que tal classificação não se mostrou útil para prever a ocorrência de kernicterus e pode até ser prejudicial. Ressalta-se que a raça não constitui uma categoria biológica válida para justificar disparidades de saúde com base genética (Okulu, 2024). Associados à deficiência transitória da UGT1A1 e à maior circulação entero-hepática nos primeiros dias de vida, esses achados reforçam a relevância do monitoramento precoce e da triagem genética para prevenir formas graves de icterícia neonatal (Atasilp *et al*., 2022).

Em contraste com os achados anteriores, o estudo conduzido na Noruega, observou a ausência de associação significativa com o gene SLCO1B1 nos recém-nascidos, o qual é responsável pelo transporte da bilirrubina conjugada entre os hepatócitos. Essa ausência pode ser explicada pela baixa expressão do gene nos neonatos ou pela possibilidade de que a conjugação da bilirrubina ocorra, em parte, fora do fígado nesta fase da vida. Esses achados evidenciam que os mecanismos genéticos envolvidos na icterícia neonatal diferem de forma marcante daqueles observados em adultos. A ausência de sobreposição entre os principais polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) associados aos níveis de bilirrubina em adultos e os detectados em neonatos, reforça a ideia de que diferentes vias metabólicas e regulatórias estão em ação (Solé-Navais *et al*., 2024). Assim, o estudo realizado na Noruega, a partir da corte Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study (MoBa), com quase 30 mil famílias analisadas, representa o primeiro GWAS em larga escala

sobre icterícia neonatal. Entre os principais achados, destaca-se a identificação de uma variante missense no gene UGT1A4 (rs6755571), associada a uma redução de até cinco vezes no risco da doença, resultado replicado em diferentes populações. Além disso, foram observadas associações relevantes na região do cromossomo X, próxima ao gene CHRDL1, e no gene ABO, este último explicando os efeitos da incompatibilidade materno-fetal. Esses resultados, em conjunto, reforçam que a etiologia genética da icterícia neonatal envolve mecanismos próprios, distintos dos descritos para o metabolismo da bilirrubina em adultos, o que abre novas perspectivas para a compreensão dos fatores de risco e para o desenvolvimento de estratégias clínicas direcionadas.

Ademais, o estudo desenvolvido na Universidade da Califórnia, San Diego, reforça que a icterícia neonatal tem origem multifatorial, em que a imaturidade e mutações no gene UGT1A1 se configuram como determinantes centrais na dificuldade de conjugação da bilirrubina. Os autores destacam que mais de 40 variantes genéticas já foram descritas, variando de formas benignas, como a síndrome de Gilbert, até manifestações graves, como a síndrome de Crigler–Najjar tipo 1. Foi observado também que a expressão tardia da UGT1A1 hepática e intestinal contribui para níveis séricos elevados, enquanto o leite materno pode prolongar a hiperbilirrubinemia ao inibir a expressão intestinal dessa enzima. Outro achado relevante refere-se à glicoproteína-P (P-gp), altamente expressa na barreira hematoencefálica e responsável por transportar bilirrubina para fora do sistema nervoso central, atuando como um mecanismo protetor contra a encefalopatia bilirrubínica. Sua ausência, como observado em modelos animais deficientes no gene Mdr1a, resulta em maior acúmulo cerebral de bilirrubina e risco aumentado de kernicterus. Estudos com modelos animais geneticamente modificados, deficientes no gene Mdr1a, responsável pela codificação da P-gp, demonstraram maior acúmulo cerebral de bilirrubina e risco aumentado de kernicterus, reforçando seu papel neuroprotetor (Watchko *et al*., 2001; Yueh *et al*., 2017). Esses resultados reforçam que a fisiopatologia da icterícia neonatal resulta da interação complexa entre maturação enzimática, predisposição genética, fatores ambientais e mecanismos de defesa neuroprotetores, o que evidencia a necessidade de estratégias terapêuticas integradas e voltadas à prevenção de complicações neurológicas.

Portanto, os achados demonstram que a icterícia patológica neonatal não pode ser compreendida de forma isolada, mas sim como resultado de múltiplos fatores

biológicos, genéticos, ambientais e sociais, exigindo atenção ampliada desde o pré-natal até o acompanhamento neonatal. O conhecimento dessas condições de risco possibilita maior eficácia na prevenção, diagnóstico precoce e tratamento, reduzindo a incidência de complicações graves, como encefalopatia bilirrubínica. Sob essa perspectiva, torna-se essencial discutir as estratégias diagnósticas disponíveis para a detecção precoce da hiperbilirrubinemia, uma vez que a definição do método mais adequado ainda gera controvérsias na literatura.

A análise sobre o diagnóstico da icterícia neonatal revela divergências entre os autores quanto ao melhor método de avaliação da bilirrubina. Enquanto Souza *et al*. (2020) e Okulu (2024) ressaltam a importância da dosagem sérica (BST) como padrão-ouro para confirmar a hiperbilirrubinemia, Ramos *et al*. (2022) argumentam que a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) representa um método superior por identificar frações distintas da bilirrubina. Contudo, esse último recurso mostra-se de difícil aplicação clínica devido ao custo e à complexidade, o que reforça o argumento de Alcântara *et al.* (2024) sobre a relevância de alternativas acessíveis, como a bilirrubinometria transcutânea, sobretudo em regiões com recursos limitados. Diante disso, considera-se que, embora a HPLC traga maior precisão diagnóstica, a BST associada à BTC continua sendo a estratégia mais viável para a prática clínica diária.

Além da dosagem de bilirrubina, os exames laboratoriais mais relevantes para a investigação da icterícia neonatal incluem a medição de hematócrito, hemoglobina, hemograma com reticulócitos, teste de *Coombs* direto, tipagem sanguínea e fator Rh, além da dosagem da enzima G6PD em casos suspeitos de anemia hemolítica hereditária. O diagnóstico laboratorial tradicional é realizado por meio do método clássico de *Van Den Bergh*, que utiliza amostras sanguíneas do recém-nascido e envolve a reação da bilirrubina com ácido sulfanílico diazotado, separando-a em frações direta e indireta. Apesar de eficiente, esse método demanda múltiplos reagentes, manipulações precisas e tempo considerável para execução (Ramos *et al*., 2022).

No que se refere a icterícia neonatal patológica, diversos estudos destacam a importância de uma abordagem diagnóstica abrangente na investigação, envolvendo a realização de hemogramas, exames de urina e fezes de rotina, testes de função hepática, bem como a tipagem sanguínea neonatal e materna. Também são recomendados os TAD, hemoculturas e painéis sorológicos para hepatite B. Exames

de imagem como a ultrassonografia abdominal e a ressonância magnética cerebral são indicados sempre que necessário, com o objetivo de elucidar causas subjacentes da condição (Wang, 2025).

A finalidade central da terapia da hiperbilirrubinemia é evitar a deposição do pigmento amarelado no cérebro e suas consequências neurológicas severas, como a encefalopatia bilirrubínica. O encéfalo do recém-nascido pré-termo encontra-se mais suscetível ao kernicterus em razão de diversos elementos, como: baixa concentração de albumina, menor afinidade entre bilirrubina e albumina, imaturidade hepática e da barreira hematoencefálica, além de níveis elevados de bilirrubina e condições clínicas associadas, como asfixia, infecções, hipercapnia e hiperosmolaridade, que aumentam o risco de neurotoxicidade. Ademais, o sistema antioxidante responsável pela degradação da bilirrubina no sistema nervoso central ainda é pouco desenvolvido nesses neonatos. As regiões mais comprometidas incluem os núcleos da base, o hipocampo e as células do corno anterior da medula espinhal, onde ocorrem necrose, degeneração neuronal e proliferação de células gliais. A manifestação aguda do kernicterus evolui em três etapas. A fase inicial é marcada por redução do tônus muscular, sonolência excessiva, choro estridente e dificuldade na sucção. Em seguida, surgem sinais como postura em opistótono, rigidez cervical, elevação da temperatura corporal e episódios convulsivos, caracterizando a segunda fase. Na etapa final, que ocorre cerca de uma semana depois, a hipotonia retorna, substituindo a hipertonia apresentada anteriormente (Vinhal; Cardoso; Formiga, 2009). A Figura 4 ilustra um lactente com encefalopatia bilirrubínica aguda, apresentando retrocolo e opistótono, postura característica dos estágios avançados de intoxicação por bilirrubina. O paciente, aos 30 dias de idade, apresentava níveis séricos de bilirrubina de 30 mg/dℓ, decorrentes da síndrome de Crigler-Najjar tipo I (Macdonald; Seshia, 2018).

Figura 4 – Lactente com encefalopatia bilirrubínica aguda



Fonte: Macdonald; Seshia, 2018.

A adesão ao tratamento é dificultada por vários fatores, incluindo sistemas de saúde inacessíveis, incompreensão dos pais sobre a condição da criança, níveis de escolaridade materna, distância geográfica das áreas rurais aos hospitais, falta de infraestrutura de comunicação, disparidades na capacidade dos profissionais de saúde de atender às necessidades linguísticas e culturais e baixo status socioeconômico (Siva *et al*., 2025).

Sob a perspectiva terapêutica, há consenso sobre a fototerapia como principal abordagem para reduzir os níveis séricos de bilirrubina, destacada por Vinhal, Cardoso e Formiga (2009) e reforçada por Carneiro *et al*. (2020) devido ao seu caráter não invasivo e protocolos bem estabelecidos. Entretanto, Okulu (2024) alerta para limitações práticas, como a necessidade de monitoramento rigoroso e a possibilidade de rebote, apontando para fragilidades no acompanhamento pós-alta. Ramos *et al*. (2022) complementam essa visão ao indicar que a eficácia da fototerapia depende de múltiplos fatores técnicos e clínicos, sugerindo que sua aplicação não pode ser dissociada do contexto assistencial. Nesse sentido, entende-se que a fototerapia é eficaz, mas só alcança o resultado esperado quando integrada a uma rede de cuidados estruturada, o que evidencia a importância da padronização dos protocolos institucionais. Para ilustrar essa abordagem terapêutica e sua aplicação prática, a Figura A apresenta uma incubadora de fototerapia, enquanto a Figura B demonstra um neonato em tratamento fototerápico, evidenciando o uso clínico do equipamento no manejo da icterícia neonatal.

Figura 5 – Incubadora de fototerapia e neonato em tratamento fototerápico para icterícia neonatal.

A) B)

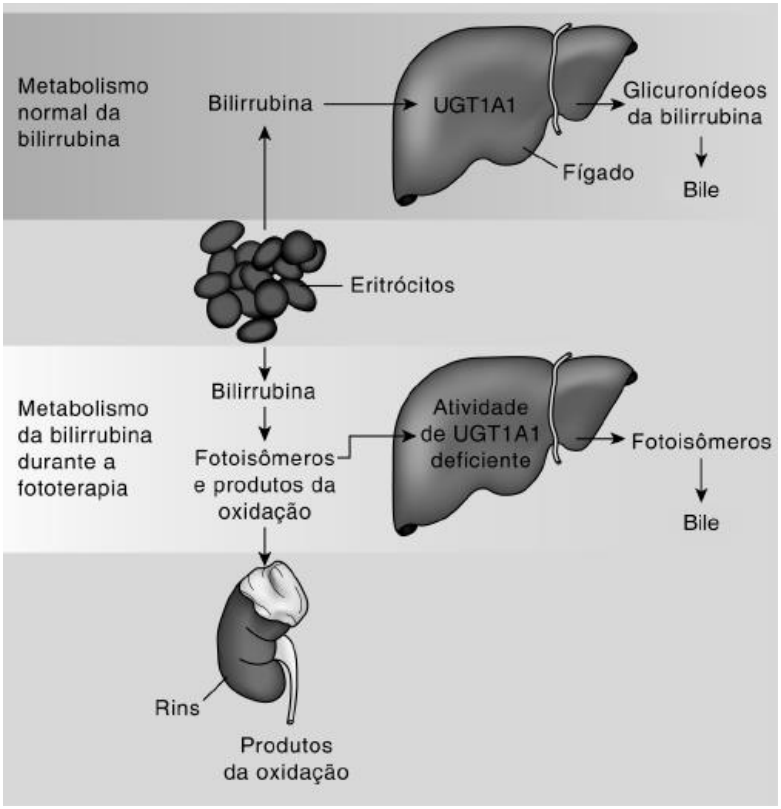


Fonte: Foto da Autora.

NOTA: A: Incubadora de fototerapia utilizada para o tratamento da icterícia neonatal. B: Neonato submetido à fototerapia, posicionado sob a luz, com os olhos protegidos por protetor ocular neonatal, evidenciando a aplicação clínica do método.

Seu mecanismo de ação baseia-se na modificação química da bilirrubina, por meio da exposição do recém-nascido à luz fluorescente aplicada sobre a pele, cuja radiação degrada a bilirrubina e a converte em compostos hidrossolúveis, eliminados pelo organismo sem necessidade de conjugação hepática (Alcântara *et al.,* 2024; Ramos *et al*., 2022). Apenas a bilirrubina localizada próxima à superfície da pele é diretamente afetada pela luz, sendo os principais mecanismos envolvidos a fotoisomerização, que ocorre na pele, e a fotooxidação, que resulta em compostos excretados na urina, ainda que com menor eficácia (Vinhal; Cardoso; Formiga, 2009). Para ilustrar o processo, a Figura 6 apresenta o esquema comparativo do metabolismo normal da bilirrubina e das alterações que ocorrem durante o tratamento fototerápico, destacando os principais mecanismos de fotoisomerização e fotooxidação (Macdonald; Seshia, 2018).

Figura 6 - Metabolismo fisiológico da bilirrubina e alterações metabólicas durante a fototerapia



Fonte: Macdonald; Seshia, 2018.

Quanto mais elevado o nível de bilirrubina, maior a resposta à fototerapia. Foi calculado que a quantidade de luz necessária para reduzir a bilirrubina de 20 mg% para 7 mg% é a mesma necessária para diminuir de 10 mg% para 5 mg% (Vinhal; Cardoso; Formiga, 2009). A terapia luminosa pode ser suspensa quando a BST estiver 2 mg/dL abaixo do limiar terapêutico, sendo necessário monitorar a possibilidade de rebote. A fototerapia domiciliar é uma opção após a alta hospitalar, desde que o dispositivo seja adequado, a família consiga utilizá-lo corretamente e os níveis de bilirrubina sejam monitorados diariamente. Contudo, essa alternativa pode ser limitada por dificuldades nos sistemas de saúde (Okulu, 2024).

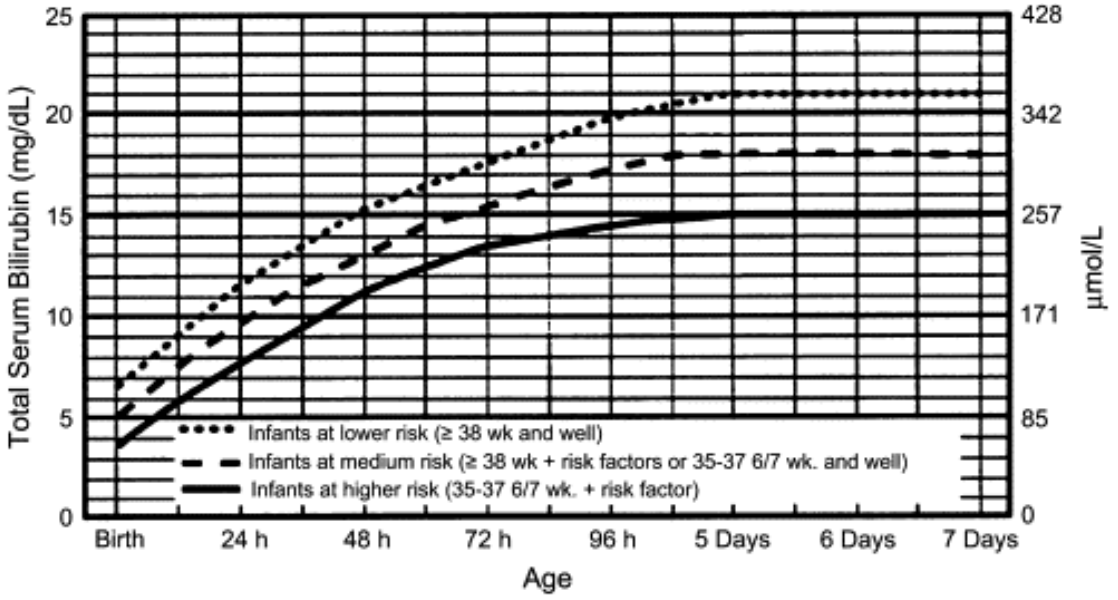
Entre os efeitos colaterais estão a perda aumentada de líquidos, especialmente em prematuros, podendo chegar a até 190%, além de diarreia, hipocalcemia, escurecimento da pele, vermelhidão cutânea, lesões nos olhos, letargia, alterações nas hemácias, redução do crescimento em alguns casos (Vinhal; Cardoso; Formiga, 2009), sonolência e queimaduras (Borden *et al*., 2018; Carneiro *et al*., 2020). Embora a fototerapia seja o tratamento preferencial para hiperbilirrubinemia, apresenta algumas limitações, como a baixa participação de muitos profissionais nos centros de

treinamento, resultando em equipes com preparo técnico insuficiente. Além disso, seu sucesso depende do espectro e da intensidade da luz, da distância entre o recém-nascido e a fonte luminosa, do tempo de exposição, da área corporal iluminada e da concentração inicial de bilirrubina no sangue (Carneiro *et al*., 2020). Estudos indicam que as lâmpadas azuis são mais eficientes na redução da bilirrubina do que as lâmpadas halógenas; entretanto, a utilização da luz azul pode causar danos à retina, tornando imprescindível o uso de proteção ocular adequada durante o tratamento (Ramos *et al*., 2022; Silva *et al*., 2009).

Além dos aspectos técnicos relacionados à fototerapia, sua indicação e ajuste devem ser orientados por parâmetros laboratoriais, sendo a BST o exame de referência nesse processo. A diretriz mais recente da Academia Americana de Pediatria recomenda a avaliação visual da icterícia neonatal a cada 12 horas até a alta hospitalar, com dosagem imediata de BST ou BTC quando a icterícia surgir nas primeiras 24 horas. A BST deve ser mensurada sempre que os níveis atingirem 15 mg/dL ou estiverem até 3 mg/dL abaixo do limiar terapêutico, além de ser recomendada entre 24 e 48 horas de vida, ou antes, caso haja previsão de alta. Trata-se de um teste confiável, que deve ser reavaliado sempre que os níveis se aproximarem do limiar terapêutico.

A Figura 7 apresenta um gráfico que ilustra as diretrizes para indicação de fototerapia em recém-nascidos hospitalizados com 35 semanas ou mais de idade gestacional. O gráfico demonstra as curvas de BST de acordo com a idade pós-natal em horas e a categoria de risco clínico em baixo, médio ou alto. Essa representação permite identificar, de forma prática, o momento em que a fototerapia deve ser iniciada, considerando simultaneamente o nível de bilirrubina e o perfil de risco individual do neonato. Dessa forma, auxilia na tomada de decisões clínicas seguras e baseadas em evidências (Azevedo, 2012).

Figura 7 - Protocolos de fototerapia para neonatos hospitalizados com 35 semanas ou mais de idade gestacional



Fonte: Azevedo, 2012.

NOTA: O gráfico apresenta os níveis séricos de bilirrubina total (mg/dL) indicativos para início da fototerapia em recém-nascidos a termo e próximos do termo, considerando três faixas de risco: baixo (≥ 38 semanas e clinicamente bem), médio (≥ 38 semanas com fatores de risco ou 35–37 6/7 semanas e bem) e alto (35–37 6/7 semanas com fatores de risco). Essas curvas orientam a conduta terapêutica conforme a idade pós-natal e a presença de condições clínicas associadas.

O TAD é indicado em filhos de mães com anticorpos do tipo O ou Rh(D) negativo, e, em situações de icterícia sem causa definida ou com elevação anormal da bilirrubina, deve-se investigar a deficiência de G6PD. Após o início da fototerapia, a BST deve ser monitorada em até 12 horas, com maior frequência, a cada 4 a 6 horas, em casos de hemólise ou risco de neurotoxicidade (Okulu, 2024).

Em situações de hiperbilirrubinemia grave, em que os níveis séricos de bilirrubina atingem valores críticos, com risco iminente de lesões neurológicas (Ramos *et al*., 2022) a exsanguinotransfusão se mostra uma alternativa essencial, pois promove a remoção rápida de grandes quantidades de bilirrubina circulante (Alcântara, 2024). Remove cerca de 85% das hemácias circulantes, eliminando o excesso de bilirrubina e prevenindo seus efeitos tóxicos (Carneiro *et al*., 2020). A exsanguineotransfusão consiste na substituição do sangue do recém-nascido por sangue compatível de doador, sendo indicada principalmente em casos de incompatibilidade ABO ou Rh (Altunhan *et al*., 2016; Carneiro *et al*., 2020). O sangue utilizado na reposição é isento de antígenos sensibilizadores, como anti-Rh e antígenos A e B (Carneiro *et al*., 2020; Carvalho, 2001). Entretanto, seu uso tem diminuído com o avanço da fototerapia e da profilaxia com imunoglobulinas, sendo

atualmente indicado em aproximadamente 7% dos casos (Carneiro *et al*., 2020; Hakan, 2015).

Dessa forma, a literatura indica que, embora a exsanguineotransfusão permaneça como tratamento de resgate em casos graves (Alcântara *et al.,* 2024; Carneiro *et al*., 2020), seu uso tem diminuído com os avanços da fototerapia e do emprego de imunoglobulina (Hakan, 2015). Além disso, estratégias adjuvantes como o método canguru, que mantém o bebê próximo ao tórax da mãe, a suplementação com prebióticos e probióticos e a massagem neonatal (Carneiro *et al*., 2020), oferecem alternativas não farmacológicas relevantes, especialmente em cenários de baixo recurso. Assim, observa-se que a integração entre terapias farmacológicas, não farmacológicas e de resgate pode garantir maior segurança e resolutividade, desde que adaptada às condições de cada serviço de saúde.

No tratamento medicamentoso, utilizam-se indutores de enzimas hepáticas, como o fenobarbital, além de albumina e imunoglobulina intravenosa (Wang, 2025). Os fármacos empregados nesse contexto têm como objetivo acelerar os processos metabólicos responsáveis pela eliminação da bilirrubina (Ramos *et al*., 2022). A imunoglobulina endovenosa é indicada para recém-nascidos com doença hemolítica cujo nível sérico de bilirrubina continua elevado mesmo após fototerapia intensa. Ela age bloqueando os receptores fragmento constante (Fc) do sistema reticuloendotelial, diminuindo a destruição das hemácias. Apesar da eficácia em reduzir o tempo de internação e a necessidade de procedimentos mais invasivos, seu uso isolado é limitado, necessitando sempre da fototerapia para controlar os níveis de bilirrubina, e nem todos os pacientes respondem adequadamente a essa terapia (Carneiro *et al*., 2020; Ramos *et al*., 2022). O fenobarbital atua estimulando a atividade da enzima glucuroniltransferase, favorecendo a conjugação da bilirrubina e a redução da icterícia. Seus efeitos positivos incluem a diminuição dos níveis de bilirrubina em gestantes (Carneiro *et al*., 2020), porém seu uso direto em recém-nascidos apresenta limitações, como o risco de sedação excessiva e dependência materna (Ramos *et al*., 2022), além de não acelerar a redução da bilirrubina quando associado à fototerapia. Este medicamento é particularmente utilizado em casos da síndrome de *Crigler-Najjar* tipo II, caracterizada pela deficiência da enzima hepática responsável pela conjugação da bilirrubina. Outra droga adjuvante são as metalo-protoporfirinas, agentes promissores que inibem a heme-oxigenase, reduzindo a produção de bilirrubina. Apresentam benefícios como a aplicação única intramuscular ao nascimento e a

efetiva prevenção ou diminuição da icterícia, especialmente em neonatos com deficiência de G6PD ou incompatibilidade sanguínea ABO. No entanto, a falta de estudos robustos sobre sua eficácia e segurança, limitam sua utilização rotineira na prática clínica (Carneiro *et al*., 2020).

Assim, evidencia-se que a icterícia neonatal permanece como um desafio clínico global, cuja abordagem eficaz depende da integração entre diagnóstico preciso, terapias adequadas e estratégias de prevenção adaptadas a diferentes contextos de saúde. Essa perspectiva reforça a necessidade de protocolos flexíveis e centrados no risco, capazes de reduzir a morbimortalidade e garantir melhor qualidade de vida aos recém-nascidos.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão de literatura realizada permitiu compreender que a icterícia neonatal, condição altamente prevalente e multifatorial, representa um desafio clínico e de saúde pública pela sua potencial gravidade e pelo impacto na morbimortalidade infantil. Os achados demonstraram que a fisiopatologia da hiperbilirrubinemia resulta de um delicado desequilíbrio entre a elevada produção de bilirrubina e a imaturidade do sistema enzimático hepático, sendo agravada por fatores genéticos, hemolíticos, infecciosos, metabólicos, ambientais e sociais. Foram identificados riscos clássicos, como incompatibilidade ABO/Rh, sepse, prematuridade e deficiência de G6PD, além de avanços recentes que destacam o papel de variantes genéticas no metabolismo da bilirrubina, reforçando a necessidade de atualização constante das condutas clínicas. O diagnóstico precoce e o manejo adequado, especialmente por meio da fototerapia, continuam sendo essenciais para prevenir complicações neurológicas graves, embora ainda existam dilemas sobre a melhor estratégia diagnóstica em diferentes contextos assistenciais. A análise de estudos nacionais e internacionais evidenciou a persistência de desigualdades epidemiológicas, com maior vulnerabilidade em países de baixa e média renda, inclusive no Brasil, o que aponta para a necessidade de políticas de saúde adaptadas às realidades locais. Dessa forma, os objetivos propostos neste trabalho foram alcançados, ao descrever os mecanismos patológicos, reconhecer fatores de risco, apresentar estratégias de prevenção e tratamento, além de avaliar evidências globais e nacionais, contribuindo para uma compreensão ampla e crítica da icterícia neonatal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALCÂNTARA, A. L. F. et al. Bases fisiopatológicas e terapêuticas da icterícia neonatal: uma revisão bibliográfica. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, São Paulo, v. 10, n. 08, p. 3321–3329, 2024.

ALTUNHAN, H. et al. Fully automated simultaneous umbilical arteriovenous exchange transfusion in term and late preterm infants with neonatal hyperbilirubinemia. **Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 29, n. 8, p. 1274–1278, 2016.

AMANDITO, R. et al. Profiling of UGT1A1∗6, UGT1A1∗60, UGT1A1∗93, and UGT1A1∗28 polymorphisms in Indonesian neonates with hyperbilirubinemia using multiplex PCR sequencing. **Frontiers in Pediatrics**, v. 7, p. 328, 2019.

ARMANIAN, A. M. et al. Prebiotics for the management of hyperbilirubinemia in preterm neonates. **Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 29, n. 18, p. 3009–3013, 2016.

ATASILP, C. et al. Associations between UGT1A1 and SLCO1B1 polymorphisms and susceptibility to neonatal hyperbilirubinemia in Thai population. **BMC Pediatrics**, v. 22, n. 243, 2022.

AZEVEDO, L. A. **Polimorfismos nos genes das proteínas transportadoras de ânions orgânicos na hiperbilirrubinemia neonatal: um estudo de casos e controles.** 2012. 120 f. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Porto Alegre, 2012.

BAKARI, A. et al. Using a hand-held icterometer to screen for neonatal jaundice: validation, feasibility, and acceptability of the Bili-Ruler™ in Kumasi, Ghana. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 22, n. 1, p. 96, 2025.

BARKOVICH, A J. **Diagnóstico por Imagem**. 2. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2016. *E-book.* p.119. ISBN 9788595153998. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595153998/.

BHUTANI, V. K. et al. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. **Pediatric Research**, v. 74, supl. 1, p. 86–100, 2013.

BORDEN, A. R. et al. Variation in the phototherapy practices and irradiance of devices in a major metropolitan area. **Neonatology**, Epub. 2018.

BRITO, M. A. et al. Blood-brain barrier and bilirubin: clinical aspects and experimental data**. Archives of Medical Research**, v. 45, n. 8, p. 660–670, 2014.

CARNEIRO, S. A. M. et al. Revisão de literatura acerca dos tratamentos de hiperbilirrubinemia neonatal**. Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 3, n. 5, p. 13606–13619, 2020.

CARVAJAL, C. Bilirubin: metabolism, laboratory tests and hyperbilirubinemia. **Medicina Legal de Costa Rica**, San José, v. 36, n. 1, p. 73-83, 2019.

EGHBALIAN, F.; RAFIENEZHAD, H.; FARMAL, J. The lowering of bilirubin levels in patients with neonatal jaundice using massage therapy: a randomized, double-blind clinical trial. **Infant Behavior and Development**, v. 49, p. 31–36, 2017.

FREITAS, S. M. S. et al. Perfil epidemiológico da icterícia neonatal no Estado de Pernambuco. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, v. 11, n. 11, p. 1-17, 2022.

GAMALELDIN, R. et al. Risk factors for neurotoxicity in newborns with severe neonatal hyperbilirubinemia. **Pediatrics**, v. 128, n. 4, p. e925–e931, 2011.

GODOY, C. D. et al. Icterícia neonatal: atuação do enfermeiro frente à identificação precoce e tratamento. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, e386101522765, 2021.

GOUDARZVAND, L. et al. Comparison of conventional phototherapy and phototherapy along with Kangaroo mother care on cutaneous bilirubin of neonates with physiological jaundice. **Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 32, n. 8, p. 1280–1284, 2019.

HAKAN, N. et al. Exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinemia: an 8-year single center experience at a tertiary neonatal intensive care unit in Turkey. **Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 28, n. 13, p. 1537–1541, 2015.

KASSAHUN, W. et al. Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase em neonatos com icterícia na África: revisão sistemática e meta-análise. **Heliyon**, v. 9, n. 7, p. e18437, 2023. Elsevier.

LIU, L. et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. **The Lancet**, v. 388, n. 10063, p. 3027–3035, 2016.

MACDONALD, Mhairi G.; SESHIA, Mary M K. **Neonatologia, Fisiopatologia e Tratamento do Recém-Nascido, 7ª edição**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. *E-book.* p.1416. ISBN 9788527733311. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527733311/.

MARTELLI, A. Síntese e metabolismo da bilirrubina e fisiopatologia da hiperbilirrubinemia associados à Síndrome de Gilbert: revisão de literatura. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 22, n. 2, p. 216–220, 2012.

MASABA, B. B.; MMUSI-PHETOE, R. M. Neonatal survival in Sub-Sahara: a review of Kenya and South Africa. **Journal of Multidisciplinary Healthcare**, v. 13, p. 709–716, 2020.

MUNIZ, G. B. et al. Utility of jaundice surveillance and bilirubin screening in identifying neonates who qualify for phototherapy ≤24 hours after birth. **The Journal of Pediatrics**, v. 276, p. 114362, 2025.

NKHOMA, E. T. et al. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, v. 42, n. 3, p. 267-278, 2009.

OKULU, E. Neonatal jaundice: Recommendations for follow-up and treatment. **Global Pediatrics**, v. 7, p. 100131, 2024.

OLUSANYA, B. O.; TEEPLE, S.; KASSEBAUM, N. J. The contribution of neonatal jaundice to global child mortality: findings from the GBD 2016 study. **Pediatrics**, v. 141, n. 2, e20171471, 2018.

OLUSANYA, B. O.; KAPLAN, M.; HANSEN, T. W. R. Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective. **The Lancet Child & Adolescent Health**, 2018.

OLUSANYA, B. O.; OSIBANJO, F. B.; SLUSHER, T. M. Risk factors for severe neonatal hyperbilirubinemia in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 10, n. 2, e0117229, 2015.

RAMOS, L. H. P. et al. Icterícia neonatal: revisão bibliográfica das implicações clínicas e métodos de investigação laboratorial. **Revista Recifaqui**, v. 2, n. 12, p. 112, 2022.

SAFAR, H.; ELSARY, A. Y. Neonatal jaundice: the other side of the coin in the development of allergy. **American Journal of Perinatology**, v. 37, n. 13, p. 1357–1363, 2020.

SILVA, I. et al. Fototerapia simples versus dupla no tratamento de recém-nascidos a termo com hiperbilirrubinemia não-hemolítica. **Jornal de Pediatria (Rio J.)**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 5, p. 455–458, 2009.

SIVA, N. et al. High-risk neonatal follow-up care in India: a systematic review of observational and intervention studies. **Journal of Neonatal Nursing**, v. 31, n. 1, p. 95–106, 2025.

SOARES JUNIOR, A. et al. Icterícia neonatal e suas consequências: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 7, n. 1, p. 1833–1841, 2025.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Icterícia no recém-nascido com idade gestacional > 35 semanas**. Departamento de Neonatologia. São Paulo: SBP, 2012.

SOLÉ-NAVAIS, P. et al. Genome-wide analyses of neonatal jaundice reveal a marked departure from adult bilirubin metabolism. **Nature Communications**, v. 15, 6255, 2024.

SOUSA, G. O.; SALES, B. N.; LEAL, E. S. Análise comparativa da mortalidade por icterícia neonatal no Brasil, Nordeste e Piauí: série epidemiológica de 2010 a 2019. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 6, n. 8, p. 1000–1013, 2020.

SOUZA, E. B. et al. Importância do diagnóstico laboratorial da hiperbilirrubinemia em neonatos: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Development,** Curitiba, v. 6, n. 8, p. 58601-58614, 2020.

STEENHOFF, A. P. et al. Editorial: Neonatal health in low- and middle-income countries. Now is the time. **Frontiers in Pediatrics**, Lausanne, v. 11, art. 1168915, 2023.

THOMAS, M. et al. Mechanism of bilirubin elimination in urine: insights and prospects for neonatal jaundice. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 59, n. 3, p. 495–505, 2021.

VINHAL, R. M.; CARDOSO, T. R. C.; FORMIGA, C. K. M. R. Icterícia neonatal e kernicterus: conhecer para prevenir. **Revista Movimenta**, Itumbiara, v. 2, n. 3, 2009.

WANG, A. Diagnosis and treatment of 267 neonates with pathological jaundice. **Asian Journal of Surgery**, 2025.

WATCHKO, J. F. et al. P-Glycoprotein and bilirubin disposition. **Journal of Perinatology**, v. 21, p. S43–S47, 2001.

YUEH, M. et al. Developmental, genetic, dietary, and xenobiotic influences on neonatal hyperbilirubinemia. **Molecular Pharmacology**, v. 91, n. 5, p. 545–553, 2017.