



## **ENCEFALOPATIA NEONATAL DECORRENTE DE TRATAMENTOS TARDIOS EM CASOS DE HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL: UM ESTUDO DE REVISÃO**

Amanda Soares Rodrigues<sup>1</sup>, Patrícia Janaína Gregol<sup>2</sup>, Grazielle Mecabô<sup>3</sup>, Bárbara Sackser Horvath<sup>4</sup>, Anderson Felipe Ferreira<sup>5</sup>.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n10p2647-2663>

Artigo recebido em 30 de Julho e publicado em 18 de Outubro de 2024

### **ARTIGO DE REVISÃO**

#### **RESUMO**

**Introdução:** A icterícia neonatal é uma condição clínica associada a neonatos, é caracterizada pela elevação de níveis séricos de bilirrubina indireta, gerando um acúmulo de pigmento amarelado na pele e mucosas, é uma condição frequentemente benigna, contudo se não for devidamente monitorada e tratada poderá desenvolver uma condição de toxicidade no sistema nervoso central, o *kernicterus*, descrito como um dano neurológico decorrente da alta concentração de bilirrubina não conjugada através da barreira hematoencefálica. **Objetivo:** Elaborar uma revisão de literatura, buscando compreender acerca da hiperbilirrubinemia na icterícia neonatal, e sua manifestação aguda, a encefalopatia bilirrubínica, *kernicterus*. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura, retrospectiva com dados obtidos através de plataformas como *Google Scholar*, PUBMED, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e *SciELO* (Scientific Electronic Library Online). **Referencial:** Foi abordado acerca da origem e síntese da bilirrubina destrinchando o processo a fim de elucidar como se obtém a condição de hiperbilirrubinemia e os fatores que influenciam no aumento da bilirrubina na icterícia neonatal bem como seu diagnóstico e tratamento adequado a fim de evitar a lesão neurológica da bilirrubina, o *Kernicterus Spectrum Disorders (KSDs)*. **Considerações finais:** A revisão destaca como a monitoração, tratamento adequado e análise correta dos aspectos fisiológicos e patológicos podem prevenir a evolução da icterícia neonatal em encefalopatia aguda por bilirrubina e *kernicterus*.

**Palavras-chave:** Icterícia neonatal, hiperbilirrubinemia, síntese da bilirrubina, encefalopatia bilirrubínica e *kernicterus*.

# NEONATAL ENCEPHALOPATHY RESULTING FROM LATE TREATMENT IN CASES OF NEONATAL HYPERBILIRUBINEMIA: A REVIEW STUDY

## ABSTRACT

**Introduction:** Neonatal jaundice is a clinical condition associated with newborns, characterized by elevated serum levels of indirect bilirubin, generating an accumulation of yellowish pigment in the skin and mucous membranes. It is often a benign condition, however, if not properly monitored and treated, it may develop a condition of toxicity in the central nervous system, *kernicterus*, described as neurological damage resulting from the high concentration of unconjugated bilirubin across the blood-brain barrier. **Objective:** To prepare a literature review, seeking to understand about hyperbilirubinemia in neonatal jaundice, and its acute manifestation, bilirubin encephalopathy, kernicterus. **Methodology:** This is a retrospective literature review with data obtained through platforms such as *Google Scholar*, PUBMED, BVS (Virtual Health Library) and *SciElo (Scientific Electronic Library Online)*. **Reference:** The origin and synthesis of bilirubin were discussed, unraveling the process in order to elucidate how the condition of hyperbilirubinemia is obtained and the factors that influence the increase in bilirubin in neonatal jaundice, as well as its diagnosis and adequate treatment in order to avoid neurological damage caused by bilirubin, *Kernicterus Spectrum Disorders (KSDs)*. **Final considerations:** The review highlights how monitoring, adequate treatment and correct analysis of physiological and pathological aspects can prevent the evolution of neonatal jaundice into acute bilirubin encephalopathy and *kernicterus*.

**Keywords:** Neonatal jaundice, hyperbilirubinemia, bilirubin synthesis, bilirubin encephalopathy and kernicterus.

**Instituição afiliada** – 1-Universidade Paranaense (UNIPAR), 2- Universidade Paranaense (UNIPAR), 3- Universidade Paranaense (UNIPAR), 4- Universidade Paranaense (UNIPAR), 5- Universidade Paranaense (UNIPAR),

**Autor correspondente:** Amanda Soares Rodrigues

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## INTRODUÇÃO

A icterícia é uma condição clínica comumente associada a neonatos. Se caracteriza a uma condição de elevação nos níveis séricos de bilirrubina indireta, gerando um acúmulo de pigmento amarelado na pele e mucosas, sendo uma condição chamada hiperbilirrubinemia (Miguélez, 2008). Tal condição é uma característica frequente e benigna em neonatos se manifestando como icterícia nos dias iniciais de vida. A hiperbilirrubinemia neonatal é definida pelo nível de bilirrubina indireta superior a 5 mg/dL, podendo ocorrer toxicidade potencial no sistema nervoso central (SNC) se não forem adequadamente monitoradas e tratadas (Maamouri *et al.*, 2014; Olusanya; Kaplan; Hansen, 2018).

A icterícia neonatal é uma condição que contribui para os altos índices de morbidade principalmente em países de baixa renda. No Brasil são estimados que cerca de 1,5 milhão de recém-nascidos apresentem icterícia nos primeiros dias de vida, e aproximadamente 250 mil desses apresentam-se em um estado grave de icterícia. A nível mundial o número de recém-nascidos com icterícia chega a 24 milhões (Lacerda, 2019).

A encefalopatia por bilirrubina ou *kernicterus*, é um dano neurológico comumente associado em neonatos, sendo caracterizada pela hiperbilirrubinemia resultante da alta concentração de bilirrubina livre e não conjugada através da barreira hematoencefálica (Kasier; Kaplan; Hammerman, 2023). Em altas concentrações, a bilirrubina possui efeitos tóxicos, resultando no depósito de bilirrubina nos globos pálidos, núcleos subtalâmicos, hipocampo, putâmen e nervos cranianos (Ribeiro *et al.*, 2004 apud Manreza, 1996).

Aproximadamente um em cada dez nascidos vivos tem probabilidade de desenvolver icterícia ou hiperbilirrubinemia clinicamente significativa, necessitando de um manejo adequado e rigoroso. Embora este risco diminua com o aumento da idade gestacional, mesmo os recém-nascidos prematuros tardios apresentam um risco mais elevado de icterícia grave e neurotoxicidade (Olusanya; Kaplan; Hansen, 2018).

Os principais fatores de riscos clínicos e epidemiológicos na hiperbilirrubinemia incluem, icterícia nas primeiras 24-36 horas após o nascimento, incompatibilidade Rh,



ABO ou antígenos irregulares, idade gestacional de 35, 36 e 37 semanas, clampeamento de cordão umbilical após 60 segundos do nascimento, aleitamento materno com dificuldade, irmão com icterícia-neonatal tratado com fototerapia, presença de céfalo-hematoma ou equimoses, descendência asiática e deficiência de G6PD (Guerra; Mesquita, De Carvalho, 2024).

O manejo da hiperbilirrubinemia neonatal tem por objetivo evitar a neurotoxicidade em recém-nascidos. A prevenção primária consiste na educação e conscientização das mães e profissionais da saúde acerca dos riscos potenciais da icterícia grave, evitar substâncias hemolíticas (bolas de naftalina, bálsamos e óleo de eucalipto), desencorajar o uso indiscriminado de medicamentos auto prescritos, promoção e apoio para uma amamentação bem-sucedida, triagem de gestantes para risco de incompatibilidade de grupo sanguíneo, solicitação exames de sangue para descartar a possível deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase e fototerapia precoce para bebês com doenças hemolíticas (Olusanya; Kaplan; Hansen, 2018).

Já o tratamento é feito com fototerapia e exsanguinotransfusão, seguindo as diretrizes da Academia Americana de Pediatria, 2021, que dispõe sobre a indicação desses tratamentos através da idade gestacional e dos valores de bilirrubina total (mg/dL) (Guerra; Mesquita, De Carvalho, 2024).

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura, retrospectiva, de natureza descritiva com ênfase na produção científica acerca das temáticas em questão: “Encefalopatia neonatal decorrente em tratamentos tardios em casos de hiperbilirrubinemia neonatal: um estudo de revisão”, foram utilizados dados obtidos através de plataformas como *Google Scholar*, PUBMED, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e *SciElo*, (Scientific Eletronic Library Online) sendo utilizados indexadores de busca as palavras-chave “Icterícia neonatal”, “hiperbilirrubinemia”, “síntese da bilirrubina”, “Encefalopatia bilirrubínica” e “*kernicterus*”.

As palavras chaves foram utilizadas separadamente e associadas nas bases de dados a fim de que os artigos buscados tivessem maior relação com os temas propostos para esta pesquisa de revisão.

Como critérios de inclusão foram incluídos os artigos na língua (português, inglês e espanhol) publicados em um período do ano de 2014 até o ano de 2024, que contemplassem ou outros que fornecessem informações compatíveis com o objetivo do trabalho.

Foram avaliados em média 40 artigos. Como critérios de exclusão foram excluídos artigos em outras línguas, artigos cujo assunto não estava relacionado com o tema e artigos cuja data fosse anterior a 2014. Contudo, foi necessária a retomada de textos clássicos que versassem sobre tal assunto, uma vez que a análise material, ainda que de uma pesquisa bibliográfica, necessariamente, deve buscar a raiz epistemológica acerca do tema.

## REVISÃO DA LITERATURA

### Origem e síntese da bilirrubina

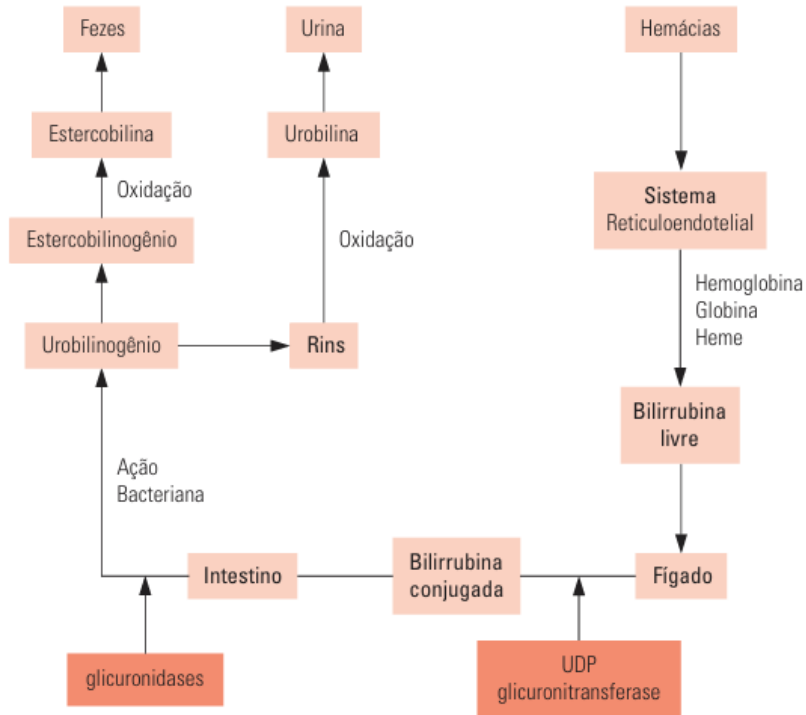
A bilirrubina é produto do catabolismo da hemoglobina e outras hemoproteínas após destruição normal de eritrócitos (Sato, 2014). A bilirrubina é formada a partir do metabolismo do grupo heme principalmente a partir da hemoglobina proveniente da degradação de hemácias envelhecidas. O restante provém da hematopoiese ineficaz, bem como outras proteínas contendo o grupo heme, como a mioglobina, citocromos e peroxidases (Ruiz *et al.*, 2021).

A biossíntese da bilirrubina (**figura 1**) é compreendida como a captação, conjugação e secreção da mesma. Quando a hemácia chega a meia vida ela passa pelo baço e sofre o processo de fagocitose, onde a hemoglobina (pigmento vermelho escuro) é exteriorizada e a sua porção globina acaba por se degradar em aminoácidos que posteriormente serão utilizados pelo organismo. Já o grupo heme tem sua degradação a partir da abertura do anel tetrapirrol da porfirina através da ação da enzima heme oxigenase, com esse mecanismo serão resultadas duas oxigenações onde o NADPH irá liberar ferro, monóxido de carbono e biliverdina (pigmento verde). A enzima biliverdina redutase altera a biliverdina em um pigmento amarelo, a bilirrubina indireta (Cruz *et al.*, 2000 apud Leite *et al.*, 2015).

A bilirrubina indireta é uma molécula apolar e insolúvel em água, da qual se liga a albumina para ser transportada para o fígado, onde no hepatócito ocorre uma

dissociação para que a bilirrubina indireta seja absorvida e processada (Godoy *et al.*, 2021). A enzima uridina difosfoglucuronato glucuronosiltransferase (UGT1A1) realiza a conjugação da bilirrubina juntamente com o ácido glicurônico produzindo a bilirrubina direta que é de característica polar e hidrossolúvel (Carvalho; Almeida, 2020).

**Figura 1-** Metabolismo da bilirrubina.



**Fonte:** Martelli, 2010.

A bilirrubina direta sai dos hepatócitos junto com a bile e segue para os canalículos biliares, ducto comum, canal colédoco e desemboca no intestino delgado. Quando chega ao intestino grosso parte dessa bilirrubina direta é absorvida pelo sangue, passa pelo rim para assim ser excretada, favorecendo a coloração amarela da urina. A outra parte passa por hidrolizações de bactérias e forma compostos de urobilinogênio que, posteriormente será transformado em estercobilina e urobilina. Esterco bilina define cor alaranjada nas fezes, urobilinogênio e urobilina serão reabsorvidos e excretados pela urina (Martelli, 2010).

No processo de captação, a bilirrubina livre, quando chega ao fígado, é recolhida pelos hepatócitos por meio de transportadores de membrana de natureza proteica, a bilirrubina é captada e torna-se disponível para outras etapas metabólicas. No interior do hepatócito, a bilirrubina liga-se a ligandina e com a liberação da albumina plasmática,

ocorre a etapa de conjugação por meio de enzimas microsossomais (*UDP glicuroniltransferase*), com uma ou duas moléculas de ácido glicurônico, formando assim a bilirrubina conjugada, de forma apolar e hidrossolúvel. A bilirrubina conjugada é conduzida para a região biliar, em interface com a porção canalículo biliar, onde uma pequena parte dessa bilirrubina é reabsorvida e assim, desconjugada e reduzida no cólon pelas glucuronidasas bacterianas, formando assim o urobilinogênio. A excreção é feita no material fecal e o restante do urobilinogênio retorna à circulação enterohepática para nova metabolização. O restante é eliminado por via urinária (Martelli, 2010).

### Hiperbilirrubinemia

A hiperbilirrubinemia ocorre devido a insuficiência do glicuroniltransferase, no qual não ocorre a transformação da bilirrubina livre em bilirrubina conjugada, ocasionando o acúmulo dessa bilirrubina nos líquidos extracelulares (Sato, 2014).

A hiperbilirrubinemia direta pode estar relacionada a lesões hepatocelulares, dentre elas as hepatites, uso de álcool ou drogas, febre amarela e doença de Wilson. Pode também ter relação a colestase, que é compreendida por uma condição em que se tem a diminuição da capacidade do fígado em secretar a bile ou o impedimento da mesma em chegar ao duodeno. Já na hiperbilirrubinemia indireta, as principais causas são hemólise, fatores relacionados a medicamentos, jejum prolongado, infecções e síndromes genéticas, dentre elas se ressalta a Síndrome de Gilbert e Crigler-Najjar (Guerra *et al.*, 2014).

Em alguns neonatos, concentrações elevadas de bilirrubina podem colocá-los em risco de encefalopatia aguda por bilirrubina e *kernicterus* (encefalopatia crônica por bilirrubina) se não monitorizados e tratados. (Olusanya; Kaplan; Hansen, 2018).

O reconhecimento da hiperbilirrubinemia se baseia na inspeção visual da icterícia e na quantificação da bilirrubina sérica total (TSB) (Van Der Geest *et al.*, 2022). Há também a quantificação transcutânea de bilirrubina (TcB), uma técnica baseada em microespectrometria, permitindo a determinação da bilirrubina, da hemoglobina e da melanina na camada subcutânea da pele do neonato. Mesmo se tratando de um procedimento fácil e de maneira indolor, não é um método amplamente utilizado por sua mensuração sofrer interferências dependendo o local da aferição, podendo ter

resultados não tão precisos quanto a quantificação da bilirrubina sérica (Conceição *et al.*, 2014).

Um estudo prospectivo realizado pelo grupo de estudos *Screening and Treatment to Reduce Severe Hyperbilirubinemia in Infants in Primary care* (STARSHIP) entre julho de 2018 e março de 2020, evidenciou os fatores de risco e a necessidade da realização do tratamento da hiperbilirrubinemia, entre esses o tempo gestacional afeta significativamente, em gestações  $\geq 38$  semanas, onde 87,2% não receberam tratamento com fototerapia. O estudo também mostra que na avaliação, manejo, a incidência da hiperbilirrubinemia neonatal e a necessidade de fototerapia na atenção primária, foi evidenciado que aproximadamente 70% dos neonatos tiveram icterícia em algum momento durante os primeiros dias de vida (Van Der Geest *et al.*, 2022).

Segundo Olusanya, Kaplan e Hansen, 2018 um tratamento seguro e eficaz para a diminuição dos níveis de bilirrubina é a fototerapia e regularmente é executado em ambiente hospitalar.

### **Icterícia neonatal**

A icterícia neonatal é descrita por uma elevação dos níveis séricos de bilirrubina nos recém-nascidos, essa elevação gera o acúmulo de pigmento de bilirrubina de cor amarelo-laranja, na pele e membranas mucosas. A hiperbilirrubinemia é entendida como um aumento da bilirrubina acima de 5mg/dL (Miguélez, 2008).

O mecanismo da icterícia neonatal é o desequilíbrio entre a produção de bilirrubina e a sua conjugação, que acaba gerando níveis aumentados de bilirrubina. Tal condição pode se manifestar de modo fisiológico ou patológico (Kaplan *et al.*, 2002).

A icterícia fisiológica tem sua aparição depois de 24 horas de nascimento e desaparecimento por volta do oitavo dia (em prematuros por volta do décimo quarto). Sua intensidade varia de leve a moderada, os níveis de bilirrubina total (BT) (mg/dL) são  $BT \leq 13$  em amamentação artificial,  $BT \leq 15$  em prematuros e em amamentação artificial e  $BT \leq 17$  se estiver em amamentação materna. A velocidade de crescimento é de  $<0,5$  mg/dL/hora e o aparecimento de outros sintomas é raro (Teres; Gallardo, 2014).

A amamentação do neonato é considerada uma condição fisiológica significativa na ocorrência da icterícia neonatal. A dificuldade no aleitamento materno, quando ocorre de forma inadequada ou insuficiente, é outro fator importante para o





desenvolvimento da hiperbilirrubinemia na primeira semana de vida devido ao aumento da circulação êntero-hepática da bilirrubina e à sobrecarga de bilirrubina ao hepatócito. Esta situação é atribuída à dificuldade na sucção e/ou pouca oferta láctea, com consequente perda de peso superior a 10% em relação ao peso de nascimento acompanhada de desidratação, podendo rapidamente alcançar  $BT \geq 20\text{mg/dL}$  (Brandão, Draque, Almeida, 2021).

O aumento da bilirrubina na amamentação materna se dá pela presença de um metabólito da progesterona no leite materno, um potente inibidor da glicuroniltransferase *in vitro*, em concentrações aumentadas de ácidos graxos não esterificados no leite materno, dos quais são responsáveis pela inibição da atividade da glicuroniltransferase *in vitro*, atividade elevada da betaglicuronidase no leite materno com aumento da oferta de bilirrubina na circulação êntero-hepática e a presença da mutação no gene UGT1A1, determinando a estrutura da enzima uridina difosfato glicuroniltransferase que é responsável pela conjugação da bilirrubina. A presença dessa mutação em associação à adição do metabólito da progesterona poderia explicar a icterícia prolongada em neonatos no aleitamento materno (Brandão, Draque, Almeida, 2021).

Na icterícia patológica se tem o aparecimento no primeiro dia de vida ou depois de uma semana. Sua intensidade é elevada e os níveis de bilirrubina total são  $BT > 13$  em amamentação artificial,  $BT > 15$  em prematuros e em amamentação artificial e  $BT > 17$ , com um crescimento de  $> 0,5\text{mg/dl/hora}$ , e o desaparecimento se dá em mais de uma semana (Teres; Gallardo, 2014).

Os sintomas presentes no neonato icterício são hipotonia, debilidade de sucção e letargia. Esse conjunto de sintomas pode progredir se não houver o tratamento adequado para hipertermia, hipertonia, e podendo evoluir para uma apneia (Ferraz, 2022).

Na icterícia fisiológica apenas os níveis de bilirrubina não conjugadas são elevados, e não há presença de outras doenças. Na patológica existem outras condições influenciando para que ocorra o aumento da produção de bilirrubina ou para que ocorra a diminuição da excreção (Kaplan *et al.*, 2002). A icterícia patológica, diferente da fisiológica, surge em até 24 horas de vida, sendo desencadeada por problemas hepáticos, biliares ou metabólicos, infecções ou incompatibilidade do sistema ABO e

fator Rh (Ramos *et al.* 2022). Essa sobrecarga de bilirrubina indireta no hepatócito pode atingir um nível maior de 12 mg/dL (Endres, Portela, Pereira, 2012).

Em anemias hemolíticas, como a anemia hemolítica autoimune (AHAI), quando ocorre hemólise, há liberação de LDH e de hemoglobina para o plasma sanguíneo. A hemoglobina liberada é convertida em bilirrubina indireta, como resultado da metabolização do grupo heme, ou pode ligar-se à haptoglobina no plasma, formando o complexo hemoglobina-haptoglobina. A hemoglobina em excesso na circulação acaba por saturar a haptoglobina, o que leva à sua diminuição ou mesmo ausência. Nessa situação, a hemoglobina livre é metabolizada no fígado e convertida em bilirrubina indireta (não conjugada). Como resultado, observa-se uma elevação nos níveis de bilirrubina indireta no sangue, acompanhada por uma redução nos níveis séricos de haptoglobina, que é consumida ao tentar neutralizar o excesso de hemoglobina (Martins, 2014).

Em casos de incompatibilidade ABO, pode haver presença de icterícia uma vez que no catabolismo, a hemoglobina é degradada em globina e grupo heme, onde a primeira é quebrada e transformada em aminoácidos para reutilização no organismo e, o segundo é fagocitado principalmente no fígado, baço e medula óssea, até a formação de bilirrubina. Porém há aumento da bilirrubina indireta, por exagero do catabolismo hemoglobínico, superando a capacidade de conjugação e progredindo a uma hiperbilirrubinemia (Castilho *et al.*, 2011; Teixeira, 2010).

A hiperbilirrubinemia indireta pode ser relacionada ao método de nascimento e é advento de lesões durante o parto ocasionados por extravasamentos sanguíneos, seja por hematomas extensos em membros superiores ou hemorragia intraperiventricular (extravasamento sanguíneo intracraniano) (Brandão, Draque, Almeida, 2021).

O diagnóstico adequado da icterícia neonatal é importante visto que a icterícia neonatal comumente não é prejudicial e é restrita, mas em níveis muito elevados podem causar danos cerebrais permanentes, condição conhecida como *kernicterus* (Brits *et al.*, 2018).

### **Encefalopatia bilirrubínica e *kernicterus spectrum disorders* (KSDS)**

O KSDs é o termo utilizado para englobar as sequelas neurológicas da neurotoxicidade da bilirrubina. O termo incorpora a ideia de que os afetados pela lesão

neuroológica da bilirrubina representam um amplo espectro de distúrbios, como hipertonia, opistótono e hipertermia (Pichon *et al.*, 2017).

A nomenclatura usada para descrever condições de dano neurológico associadas a hiperbilirrubinemia deve ser precisa, consistente e padronizada para que assim ocorra uma melhor comunicação, com melhores resultados e medidas para a diminuição dos riscos (Pichon *et al.*, 2017).

Uma estimativa do número de neonatos sugere que até 5000 deles sejam tratados com fototerapia para prevenir o *Kernicterus*, a maioria é tratado no hospital e o tratamento é de curta duração (Rennie; Beer; Upton, 2019). Hamza (2019) afirma que a exata incidência de *kernicterus* é desconhecida, porém dados mais recentes provenientes do Canadá e do Reino Unido indicam que a taxa de *kernicterus* é de aproximadamente 1 a 2 em 100.000 nascidos vivos.

A hiperbilirrubinemia pode gerar um efeito transitório e reversível de encefalopatia. Níveis elevados de bilirrubina sérica sem tratamento podem desencadear o *kernicterus* associado a uma disfunção neurológica podendo levar o indivíduo até mesmo à morte (Steffensrud, 2004).

*Kernicterus* é uma deficiência grave e que dura a vida toda. Os indivíduos afetados normalmente apresentam paralisia cerebral, surdez neurossensorial bilateral e, frequentemente, paralisia do olhar para cima (Rennie; Beer; Upton, 2018). A barreira hematoencefálica é impermeável, porém, ocorre quando os níveis de bilirrubina são superiores a 20mg/dL no neonato ou em valores menores em neonatos prematuros, resultando no depósito de bilirrubina nos globos pálidos, núcleos subtalâmicos, hipocampo, putâmen e nervos cranianos (Manreza, 1996 *apud* Ribeiro *et al.*, 2004). Em altas concentrações a bilirrubina possui efeitos tóxicos, provocando alterações na membrana plasmática e inibição de sistemas enzimáticos e de reações, como a fosforilação (Hansen, 2001 *apud* Ribeiro *et al.*, 2004).

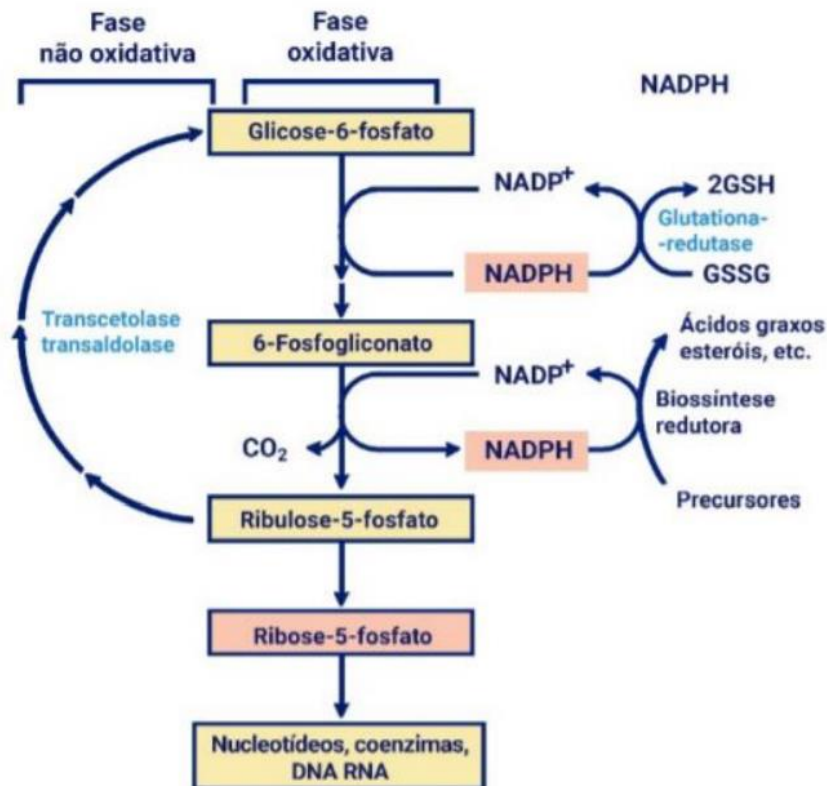
Antigamente o termo *kernicteurs* se referia ao achado de coloração amarela (icterícia) nos núcleos profundos ou “núcleo” do cérebro, porém atualmente com melhorias nos métodos de diagnóstico, como o aperfeiçoamento da neuroimagem, se fez possível a visualização de anormalidades de estruturas específicas dos gânglios da base (globo pálido e núcleo subtalâmico) e juntamente com exames laboratoriais e achados clínicos pode-se confirmar o diagnóstico sem se fazer autópsia (Volpe, 2001

apud Pichon et al., 2017).

O diagnóstico é realizado conforme a evolução clínica e exames laboratoriais. Com as manifestações iniciais, sendo nas primeiras horas de vida e evoluindo gradualmente nas duas semanas seguintes, é observado um pico de bilirrubina sérica. O diagnóstico laboratorial consiste em exames de hemoglobina e hematócrito com morfologia de hemácias, reticulócitos e esferócitos, tipo sanguíneo da mãe e recém-nascido para sistemas ABO e Rh (antígeno D), Coombs direto no sangue de cordão ou do recém-nascido, pesquisa de anticorpos anti-D (Coombs indireto) se mãe Rh (D) negativo, e dosagem sanguínea quantitativa de G6PD (Glicose-6-fosfato desidrogenase) (Brandão, Draque, Almeida, 2021).

A enzima G6PD (Glicose-6-fosfato desidrogenase) (figura 2) em condições normais protege as hemácias de lesão oxidativa, em casos de deficiência da enzima sua manifestação se dá majoritariamente de maneira assintomática e secundariamente a anemia hemolítica, exposição a certos agentes infecciosos, alimentos e fármacos. A deficiência de G6PD é uma doença de caráter genético, que provoca uma alteração genética na Glicose-6-fosfato desidrogenase (**figura 2**) dos eritrócitos. Em neonatos essa condição expressa uma causa expressiva de hiperbilirrubinemia, onde a hemólise do dano oxidativo acarreta a liberação de bilirrubina não conjugada e essa, em níveis acentuados pode atravessar a barreira hematoencefálica (Mendes, Beiral, Zanni, 2021).

**Figura 2:** Síntese do NADPH e ação da enzima G6PD (Glicose-6-fosfato desidrogenase).



Fonte: Silva, 2022.

O exame de dosagem da G6PD é necessário para que se tenha o controle precoce da doença a fim de evitar complicações, uma vez que grande parte dos indivíduos são assintomáticos, dessa forma, quanto antes for feita a detecção mais rapidamente será iniciado o tratamento reduzindo então as formas graves da doença (Figueiredo *et al.*, 2022).

Quando os níveis estão excessivamente aumentados ou continuam aumentando mesmo com a fototerapia, se fará necessário o procedimento de exsanguinotransfusão para a diminuição dos níveis. A fototerapia é considerada um tratamento seguro e eficaz que visa a diminuição dos níveis de bilirrubina. Esse tratamento é comumente aplicado em ambiente hospitalar (Van Der Geest *et al.*, 2022). O tratamento tardio ou a falta de tratamento podem resultar em danos irreversíveis, gerando uma encefalopatia pós-ictérica com sintomas relacionados aos núcleos da base, incluindo movimentos involuntários, espasticidade assimétrica, rigidez, ataxia e perda auditiva (Perlstein, 1960 *apud* Ribeiro *et al.*, 2016).



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A icterícia se caracteriza na elevação dos níveis bilirrubina, gerando um acúmulo do pigmento amarelado na pele e mucosas. O desequilíbrio no processo de conjugação da bilirrubina leva à icterícia neonatal, uma condição comum, mas que, se não monitorada, pode progredir para complicações neurológicas.

A hiperbilirrubinemia ocorre devido a ao nível superior da bilirrubina indireta, podendo atravessar a barreira hematoencefálica, e resultando no depósito de bilirrubina e evoluindo a uma encefalopatia aguda por bilirrubina e *kernicterus*.

A icterícia se mostra de grande relevância clínica no contexto neonatal, onde o diagnóstico e o manejo adequados podem prevenir sua evolução clínica. Além disso, a revisão destaca a relevância da fototerapia como uma opção segura e eficaz para reduzir os níveis elevados de bilirrubina, especialmente em neonatos com risco de *kernicterus*.

A análise correta dos aspectos fisiológicos e patológicos, bem como os avanços nos métodos de diagnóstico e tratamento, como a fototerapia, reforçam a necessidade de uma abordagem médica criteriosa e manejo adequado. Neonatos que apresentam hiperbilirrubinemia não tratada correm o risco de sequelas neurológicas graves e permanentes, como encefalopatia e surdez.

Conclui-se que o metabolismo da bilirrubina é um processo fisiológico complexo, com implicações clínicas importantes, enfatizando a importância de diagnósticos precoces e tratamentos eficazes.

## REFERÊNCIAS

BRANDÃO, D. C. B.; DRAQUE, C. M.; ALMEIDA, M. F. B. Hiperbilirrubinemia indireta no período neonatal. **Sociedade Brasileira de Pediatria**. n. 10, 2021.

BRITS, H. *et al.* The prevalence of neonatal jaundice and risk factors in healthy term neonates at National District Hospital in Bloemfontein. **African Journal of Primary Health Care and Family Medicine**, v. 10, n. 1, p. 1-6, 2018.

CARVALHO, F. T. S.; ALMEIDA, M. V. Icterícia neonatal e os cuidados de enfermagem: relato de caso. **Health Residencies Journal**. v. 1 n. 8, 2020.



- CASTILHO, T. R. R. N.; *et al.* Encefalopatia bilirrubínica por incompatibilidade Rh. **Einstein**. v.9, p.220-3, São Paulo, 2011.
- CONCEIÇÃO, C. M. *et al.* Influência do local de avaliação na mensuração da bilirrubina transcutânea. **Einstein**. v. 12, p. 11-5, São Paulo, 2014.
- ENDRES, M. M.; PORTELA, G. P.; PEREIRA, M. R. Icterícia Neonatal. **Acta Médica**. v. 39, n. 2, Porto Alegre, 2012.
- FERRAZ, L. C. *et al.* Icterícia Neonatal: Cuidados de enfermagem ao recém-nascido em fototerapia/Neonatal jaundice: nursing care for newborns in phototherapy. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 6, p. 48326-48333, 2022.
- FIGUEIREDO, A. L. L. *et al.* A RELAÇÃO ENTRE DEFICIÊNCIA DE G6PD E A ICTERÍCIA NEONATAL. **Saberes Interdisciplinares**, v. 14, n. Especial, p. 76-76, 2022.
- SILVA, Flávia Regina Medeiros da *et al.* **Determinação da acurácia do método quantitativo ECO G6PD Point of Care em pacientes portadores de doenças infecciosas**. 2022. Tese de Doutorado.
- GODOY, C. D. *et al.* Icterícia neonatal: atuação do enfermeiro frente à identificação precoce e tratamento. **Research, Society and Development**. v. 10, n.15, 2021.
- GUERRA, G. *et al.* Diagnóstico diferencial da icterícia obstrutiva na emergência. **Acta Médica (Porto Alegre)**, p. [6]-[6], 2014.
- GUERRA, A. L. R.; MESQUITA, N. S. S.; DE CARVALHO, K. S. B. HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRETA NO PERÍODO NEONATAL. **PROTOCOLOS MÉDICO-ASSISTENCIAIS EM PEDIATRIA DA RESIDÊNCIA MÉDICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS (UFT)**, p. 59, 2024.
- HAMZA, A. Kernicterus. **Autopsy and Case Reports**, v. 9, n. 1, p. 0-0, 2019.
- KAPLAN, M. *et al.* Imbalance Between Production and Conjugation of Bilirubin: A Fundamental Concept in the Mechanism of Neonatal Jaundice. **American Academy of Pediatrics**. v. 110, ed. 47, 2002.
- KASIRER, Y.; KAPLAN, M.; HAMMERMAN, C. Kernicterus on the Spectrum. **NeoReviews**, v. 24, n. 6, p. e329-e342, 2023.
- LACERDA, G. S. **Sistema fototerápico vestível para tratamento contínuo da icterícia neonatal**. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Materiais) – Escola de Minas, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2019.
- LEITE, A.S.S.F.; *et al.* A importância dos exames laboratoriais para doenças hepáticas: análise prévia dos resultados em um laboratório de um município do leste mineiro. **Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research**. v.13, n.4, 2015.





MARTELLI, A. Síntese e metabolismo da bilirrubina e fisiopatologia da hiperbilirrubinemia associados à Síndrome de Gilbert: revisão de literatura. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 22, p. 216-220, 2010.

MARTINS, S. D. C. Anemias hemolíticas: clínica, diagnóstico e terapêutica – Uma revisão crítica. **Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra**, 2014.

MENDES, L. A.; BEIRAL, E. S.; ZANNI, N. M. G. DEFICIÊNCIA DE GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE ASSOCIADA À DISFUNÇÃO NEUROLÓGICA INDUZIDA POR BILIRRUBINA–RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 43, p. S280-S281, 2021.

MIGUÉLEZ, J. M. R.; ALOY, Josep Figueras. Ictericia Neonatal. **Asociación Española de Pediatría**, 2008.

OLUSANYA, B. O.; KAPLAN, M.; HANSEN, T. WR. Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective. **The Lancet Child & Adolescent Health**, v. 2, n. 8, p. 610-620, 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, p. e0117229, 2015.

PICHON, J.B. L. *et al.* The neurological sequelae of neonatal hyperbilirubinemia: definitions, diagnosis and treatment of the kernicterus spectrum disorders (KSDs). **Current pediatric reviews**, v. 13, n. 3, p. 199-209, 2017.

RAMOS, L. H. P. *et al.* Ictericia neonatal: Revisão bibliográfica das implicações clínicas e métodos de investigação laboratorial. **Revista Científica da Faculdade Quirinópolis**. v. 2, n. 12, Goiás, 2022.

RENNIE, J. M.; BEER, J.; UPTON, M. Learning from claims: hyperbilirubinaemia and kernicterus. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, v. 104, n. 2, p. F202-F204, 2019.

RIBEIRO, A. J. V. *et al.* Kernicterus: relato de caso - breve revisão de literatura. **Arquivos de Ciências da Saúde**. v. 11, p. 55-8, 2004.

RIBEIRO, B. N. F. *et al.* Kernicterus crônico: achados na ressonância magnética. **Radiologia Brasileira**. v 49, 2016.

RUIZ, A. R. G. *et al.* Bilirrubina: Medición y utilidad clínica en la enfermedad hepática. **Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio**. v. 01, 2020.

SATO, T. M. Metabolismo das Bilirrubinas – Dano Hepático. **Academia de Ciência e Tecnologia**, 2014.





STEFFENSRUD, S. Hyperbilirubinemia in term and near-term infants: Kernicterus on the rise? **Newborn and infant nursing reviews**, v. 4, n. 4, p. 191-200, 2004.

TEIXEIRA, L. V. Bioquímica do Tecido Animal. **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**. Rio Grande do Sul, 2010.

TERES, F. O.; GALLARDO, M. G. Ictericia neonatal. **Pediatria Integral**, v. 18, n. 6, p. 367-74, 2014.

VAN DER GEEST, B. A. M. *et al.* Assessment, management, and incidence of neonatal jaundice in healthy neonates cared for in primary care: a prospective cohort study. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 14385, 2022.