



ISSN: 2230-9926

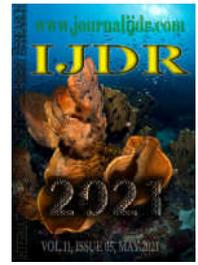
Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 11, Issue, 05, pp. 46778-46784, May, 2021

<https://doi.org/10.37118/ijdr.21819.05.2021>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

EVIDÊNCIAS SOBRE ICTERÍCIA NEONATAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Juliana Satin de Oliveira^{*1} Raphael Satin de Oliveira² Igor Fernando Satin de Oliveira³ Raphael Ferreira de Oliveira Raimundo³ Raissa Barbosa Gonçalves³ Mariana Laura Soares Schmidt³ Melyssa Aryane de Oliveira⁴ Fábio Alan Botini⁴ Pedro Rafael Fracacio⁴ Otavio Shiguemitsu Valenciano⁴ Fernando de Araújo Pinto⁴ and Matheus Aires Bioni⁴

¹Médica e especialista em Pediatria pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-RJ)

²Médico e especialista em Pediatria e Neonatologia pela Universidade Paranaense (UNIPAR)

³Discente de Medicina, Universidade Iguazu (UNIG)

⁴Discente de Medicina Universidade de Marília (UNIMAR)

ARTICLE INFO

Article History:

Received 10th February, 2021

Received in revised form

17th March, 2021

Accepted 09th April, 2021

Published online 14th May, 2021

Key Words:

Hiperbilirrubinemia; Icterícia; Neonatologia.

*Corresponding author:

Juliana Satin de Oliveira,

ABSTRACT

A icterícia neonatal é caracterizada pelo surgimento de uma tonalidade amarelada na pele e esclera dos recém nascidos a termo bem como os pré e pós-termo e está frequentemente presente no período neonatal comprometendo de metade a dois terços dos recém nascidos. Caracteriza-se por níveis elevados de bilirrubina indireta ou bilirrubina não conjugada na concentração sérica superior a 1,5 mg/dl. Este estudo constitui-se em uma revisão bibliográfica sobre esta condição clínica, sua fisiopatologia, fatores de risco, diagnóstico e conduta terapêutica. Adotou-se como procedimento metodológico a pesquisa bibliográfica, realizada através de fontes de livros, artigos e documentos eletrônicos indexadas no portal da Biblioteca Virtual em Saúde, nas bases MEDLINE e LILACS, e no portal Scielo Brasil. O levantamento dos dados demonstrou que a icterícia neonatal é uma patologia que exige uma conduta terapêutica cuidadosa pela sua potencialidade em atingir o sistema nervoso central.

Copyright © 2021, Juliana Satin de Oliveira et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Juliana Satin de Oliveira Raphael Satin de Oliveira, Igor Fernando Satin de Oliveira, Raphael Ferreira de Oliveira Raimundo, Raissa Barbosa Gonçalves Mariana Laura Soares Schmidt, Melyssa Aryane de Oliveira, Fábio Alan Botini, Pedro Rafael Fracacio, Otavio Shiguemitsu Valenciano, Fernando de Araújo Pinto and Matheus Aires Bioni, 2021. "Evidências sobre icterícia neonatal: uma revisão integrativa", *International Journal of Development Research*, 11, (05), 46778-46784.

INTRODUÇÃO

A icterícia, também denominada hiperbilirrubinemia, caracteriza-se pela tríade coloração amarelada da pele, mucosa e esclera do neonato, associada colúria e acolia fecal, devido acúmulo de bilirrubina sanguínea. É uma das alterações mais frequentes tanto em recém nascidos a termo (RNT) quanto prematuros (RNPT). Segundo pesquisas, 60 a 70% RNT e 80 a 90% RNPT desenvolvem a icterícia.¹ Esse quadro clínico pode ocorrer em processos fisiológicos, relacionados a fatores ligados à mãe, ao recém nascido (RN), ao ambiente e até às variações laboratoriais, e em processos patológicos, originados de condições como incompatibilidade sanguínea ABO ou Rh, anormalidades hepáticas, biliares ou metabólicas ou infecção. Na maioria dos casos em que ocorre, é caracterizada como fisiológica, se iniciando após as primeiras 24 horas de vida do RN e durando, em média, uma semana. Quando patológica, surge antes das primeiras 24 horas de vida. Clinicamente, a icterícia é evidente quando a bilirrubina sérica atinge valores acima de 5 mg/dL e tem uma evolução benigna. No entanto, pode haver a necessidade de intervenções como: a fototerapia, um método não invasivo que converte a bilirrubina em produtos menos tóxicos ou capazes de

serem excretados ou reabsorvidos no organismo; e a exsanguineotranfusão (EXT), que remove rapidamente a bilirrubina sérica, corrige a anemia e reduz a intensidade da reação antígeno-anticorpo. A hiperbilirrubinemia em níveis excessivamente elevados, durante as primeiras 24 horas de vida, pode levar ao surgimento de encefalopatia bilirrubina (Kernicterus), uma condição devastadora, caracterizada por danos neurológicos permanentes, residindo neste aspecto, a importância do diagnóstico e tratamento precoce da icterícia neonatal para prevenção desta complicação principal. A icterícia neonatal, muitas das vezes, não acaba sendo detectada e/ou assistida da maneira correta e eficiente pelos profissionais de saúde, o que torna relevante o desenvolvimento desta pesquisa, que busca apresentar uma revisão bibliográfica sobre esta condição clínica, sua fisiopatologia, fatores de risco, diagnóstico e conduta terapêutica. A compreensão destes aspectos ajudará não só na elaboração do diagnóstico diferencial como na instituição do tratamento adequado, para melhor evitar a evolução de icterícia neonatal para encefalopatia bilirrubina (kernicterus). Com base nessas considerações, esta monografia tem por objetivo geral apresentar uma revisão de literatura sobre os aspectos clínicos da icterícia neonatal e sua conduta diagnóstica e terapêutica. Os objetivos específicos consistem em: aprofundar o conhecimento acerca da icterícia neonatal;

compreender a etiopatogenia da icterícia no período neonatal; identificar os fatores de risco para a icterícia neonatal; investigar o tratamento da icterícia neonatal e o seu seguimento. Este estudo consiste numa pesquisa bibliográfica, tipo revisão de literatura. Utilizou-se como fonte de consulta artigos científicos, livros e publicações eletrônicas na área de saúde indexadas no portal da Biblioteca Virtual em Saúde (<http://www.bireme.br>), nas bases MEDLINE e LILACS, e no portal Scielo Brasil (<http://www.scielo.br>).

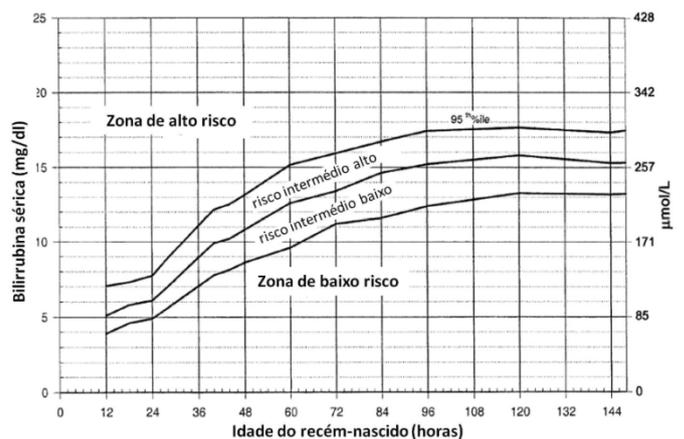
REVISÃO DE LITERATURA

Definição de icterícia neonatal: O termo icterícia refere-se à coloração amarelada da pele e membranas mucosas, resultante da deposição de bilirrubina (pigmento biliar) no sangue. A bilirrubina pode corar todos os tecidos, mas a icterícia é geralmente mais intensa em face, tronco e esclera. No período neonatal torna-se um problema quando corresponde à expressão clínica da hiperbilirrubinemia, que é definida com a concentração sérica de bilirrubina indireta (BI) maior que 1,3 a 1,5 mg/dL ou de bilirrubina direta (BD) superior a 1,5 mg/dL, desde que esta represente mais do que 10% do valor de bilirrubina total (BT).¹ O feto produz bilirrubina a partir da 12ª semana de vida intrauterina, excretando-a em três vias: placenta, sendo excretada totalmente pelo fígado materno, pelo líquido amniótico e pela excreção do fígado fetal para o intestino.² A partir do nascimento, o fígado do RN assume a função de processamento. Entretanto, sua capacidade de excretar a bilirrubina é de 1 a 2% menor em relação ao do adulto, e, enquanto isso, a bilirrubina aumenta nos tecidos, resultando a hiperbilirrubinemia neonatal.³ O processo nos RN de termo e pré termo é semelhante. A necessidade de alteração da hemoglobina fetal para a de adulto provoca um aumento da destruição de glóbulos vermelhos fetais, aumentando a quantidade de bilirrubina que chega ao hepatócito. Concomitantemente, a imaturidade limita o metabolismo e a excreção da bilirrubina.^{4,5} Na grande maioria dos casos, a icterícia manifesta-se durante a primeira semana de vida, em cerca de 60% dos neonatos a termo e 80% dos prematuros, atingindo o pico máximo entre os três e os cinco dias de vida do RN. Habitualmente, começa a resolver-se cerca dos sete a 10 dias de vida, tendo uma evolução benigna. Embora cerca de 10% dos RN continuem com tonalidade icterica com a idade de um mês.^{6,7} Na maioria das vezes a icterícia neonatal representa um fenômeno fisiológico transitório, não requerendo intervenção terapêutica.^{8,9} A hiperbilirrubinemia severa, definida como bilirrubina total sérica (BTS) acima do percentil 95 para a idade, ocorre em cerca de 9% dos RN durante a primeira semana de vida. Sem uma intervenção adequada, um progressivo aumento da hiperbilirrubinemia para valores superiores a 25 ou 30 mg/dl coloca os RN em risco de sofrerem lesões cerebrais induzidas pela bilirrubina, risco que aumenta significativamente em prematuros.¹⁰ A Sociedade Brasileira de Pediatria considera que ocorre anualmente no Brasil aproximadamente 1,5 milhão de RNs com icterícia nos seus primeiros dias de vida, cerca de 250 mil em estado grave, com risco de neurotoxicidade, kernicterus ou óbito.¹¹

Fisiopatologia: A bilirrubina é um pigmento de tonalidade amarelada, que resulta da degradação das proteínas heme e a sua fonte mais significativa é a hemoglobina. O sistema retículo-endotelial, em particular o baço, desempenha um papel determinante na destruição dos glóbulos vermelhos, processo do qual resulta grande parte da bilirrubina do RN. No retículo endoplasmático liso a bilirrubina é libertada para a circulação, onde se liga reversivelmente a albumina, mas com uma ligação forte. Em condições fisiológicas só uma pequena quantidade de bilirrubina circula livre.¹² A bilirrubina é captada pelo hepatócito e transportada ativamente para o sistema retículo-endotelial, onde é conjugada com o ácido glucurônico, tornando-se hidrossolúvel. A bilirrubina conjugada, não tóxica para as células, é suficientemente polar para ser excretada pelas vias biliares ou filtrada pelo rim. A bilirrubina conjugada, uma vez no intestino, não é absorvida e é eliminada como estercobilina e urobilinogênio. A escassa flora intestinal do RN deixa a bilirrubina conjugada disponível para a β -glucuronidase, enzima da parede

intestinal, que a desconjuga, permitindo o retorno ao hepatócito, o que se denomina por aumento da circulação entero-hepática.¹³ A bilirrubina não conjugada, não ionizada, é lipossolúvel e tem a capacidade de atravessar as membranas celulares sendo potencialmente neurotóxica. Contudo, a toxicidade da bilirrubina livre é geralmente evitada porque esta é conjugada com a albumina.¹⁰ O cérebro imaturo dos RN é ainda mais susceptível a neurotoxicidade da bilirrubina não conjugada, podendo causar dificuldades neurológicas e intelectuais, posteriormente evoluindo para a forma crônica, o kernicterus.^{5,6} A hiperbilirrubinemia reflete a relativamente baixa conjugação da bilirrubina livre, pelo fígado imaturo do RN, no período transicional do pós parto. Sem esta conjugação, a bilirrubina não pode ser excretada a nível biliar nem renal acumulando-se nos tecidos.¹² Os valores elevados de bilirrubina ou hiperbilirrubinemia surgem quando o ritmo de produção de bilirrubina, através do catabolismo das hemácias, excede o ritmo de eliminação.¹⁰ Habitualmente, a icterícia neonatal surge na combinação dos dois fatores, um aumento da substituição dos glóbulos vermelhos e uma deficiente conjugação da bilirrubina a nível hepático. Para isto contribui o fato de, nos RN, o tempo de vida das hemácias ser menor do que nos adultos, levando a acumulação de bilirrubina e eventual icterícia.¹²

Diversos fatores podem contribuir para afetar o equilíbrio entre os processos de produção e excreção da bilirrubina como diferenças genéticas, ambientais ou mesmo raciais. Por exemplo, a capacidade de conjugação com a albumina e comprometida por acidose, imaturidade e pela competição com outras substâncias como salicilatos, sulfamidas e ácidos gordos livres.¹⁰ A causa da hiperbilirrubinemia é habitualmente a bilirrubina não conjugada, e esta situação é habitualmente benigna. Contudo, uma elevada fração de bilirrubina direta, sinaliza a necessidade de fazer o diagnóstico diferencial para icterícia patológica. A hiperbilirrubinemia é diagnosticada quando os níveis ultrapassam o definido como aceitável de acordo com a idade do RN. Assim, é considerado um processo fisiológico, quando os valores de bilirrubina se mantêm abaixo do percentil 95 para a respectiva idade gestacional.⁴ No mesmo sentido, a hiperbilirrubinemia é definida como valores de BTS superiores ao percentil 95 no nomograma de Bhutani, metodologia aceita pela *American Academy of Pediatrics* (AAP) e pelo *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (Figura 1).¹⁴



Fonte: Bhutani et al.⁴⁶

Figura 1. Nomograma para avaliação do risco de desenvolvimento de hiperbilirrubinemia em RN com idade gestacional igual ou superior a 35 semanas

A icterícia persistente após os 14 dias de vida do RN pode ser um sinal de uma patologia concomitante e requer uma avaliação urgente.¹⁵ Do ponto de vista clínico, é importante categorizar a hiperbilirrubinemia severa de acordo com o surgimento temporal, se precoce ou tardia, independentemente da sua etiologia. Na generalidade, a hiperbilirrubinemia precoce está associada a uma produção aumentada de bilirrubina, enquanto o surgimento tardio da

hiperbilirrubinemia é geralmente associado a diminuição da eliminação, independentemente do aumento ou não da produção de bilirrubina. A hiperbilirrubinemia severa é uma condição de alto risco porque habitualmente se apresenta com uma subida rápida da BTS. Nestes casos, a BTS pode atingir valores superiores ao percentil 95 nas primeiras 12 horas de vida. A identificação dos casos de hiperbilirrubinemia é realizada habitualmente pelo reconhecimento visual e subsequente avaliação da bilirrubina transcutânea (BTc) ou BTS.¹⁰ Raramente se encontra uma patologia subjacente além de icterícia fisiológica como a causa dos altos níveis de bilirrubina, suficientemente elevados para se enquadrarem nos critérios indicativos para tratamento por fototerapia. Contudo, em alguns casos, a icterícia tem uma causa patológica.^{4,5} As condições patológicas que podem aumentar a produção de bilirrubina incluem isoimunização, doenças hemolíticas hereditárias e sangue extravasado como, por exemplo, nos cefalohematomas. A etiologia da icterícia precoce é habitualmente a hemólise provocada por incompatibilidade ABO. No entanto, nem sempre esta situação é confirmada.^{10,12} O surgimento tardio da hiperbilirrubinemia, com valores de bilirrubina acima do percentil 95, após as 72 horas de vida, pode ser previsto com uma correta triagem antes da alta hospitalar. Esta icterícia tardia, normalmente resulta de um decréscimo da eliminação de bilirrubina. O aleitamento materno inadequado com consequente desidratação e aumento da circulação enterohepática da bilirrubina é um dos fatores importantes. Outros fatores de risco incluem fatores de risco familiares e étnicos, como irmãos mais velhos com icterícia, descendência asiática ou mediterrânica, síndrome de Gilbert e ainda alterações genéticas.¹⁰

Fatores de risco: Algumas situações favorecem o surgimento da icterícia no período neonatal por gerarem um aumento da circulação êntero-hepática, como, por exemplo, jejum prolongado, retardo na eliminação de mecônio, processos obstrutivos intestinais e certas substâncias presentes no leite materno de algumas mães. Outros fatores também são considerados de risco para o desenvolvimento da hiperbilirrubinemia, como o peso ao nascimento, a idade gestacional (IG) e o sexo do RN.^{8,16} A AAP aponta como fatores de risco maior: icterícia observada nas primeiras 24 horas de vida; incompatibilidade de grupo sanguíneo com presença de doença hemolítica; IG de 35 a 36 semanas; filho anterior que necessitou de fototerapia; aleitamento materno exclusivo e raça asiática. Como fatores de risco menor tem-se: IG entre as 37 a 38 semanas; icterícia identificada após a alta; filho anterior com icterícia; RN microssômico filho de mãe diabética; idade materna superior ou igual a 25 anos e gênero masculino. São considerados como fatores de risco diminuído: RN com IG superior ou igual a 41 semanas; alimentados exclusivamente com leite adaptado; de raça negra e com alta após as 72 horas de vida.¹⁷

O NICE, em suas recomendações, identifica como fatores de risco para o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia severa: IG inferior a 38 semanas; filho anterior com necessidade de fototerapia; aleitamento materno exclusivo e a icterícia desenvolvida nas primeiras 24 horas de vida.⁷ A IG é identificada na literatura como o mais importante fator de risco. A maturidade hepática dos RN é proporcional a IG o que leva a uma deficiente conjugação da bilirrubina. O risco de potenciais lesões é maior num RN de menor IG, uma vez que as defesas deste contra a toxicidade da bilirrubina são também menores.¹² No estudo de Alpay et al.¹⁸, entretanto, em que 525 RNs foram avaliados quanto ao risco de desenvolver hiperbilirrubinemia importante, não foi encontrado diferença estatisticamente significativa entre os fatores acima expostos, assim como entre os fatores IG, peso de nascimento e tabagismo materno. Já no estudo no Hospital Universitário da Pensilvânia, em que foram avaliados 823 recém-nascidos, foi percebido que IG menor do que 38 semanas e aleitamento materno tiveram uma forte associação com o risco de os recém nascidos desenvolverem hiperbilirrubinemia significante.¹⁹ O aleitamento materno associado a perda de peso significativa é um fator de risco quase unânime. Sobretudo quando a perda ponderal é superior a 7%, colocando o RN em risco de desidratação e provocando um aumento da circulação entero-hepática da bilirrubina.^{12,20}

Apesar de ser bem documentada a relação entre a icterícia neonatal e o aleitamento materno, não se tem clareza sobre os mecanismos envolvidos, principalmente naquelas de início tardio. O leite materno pode conter um inibidor da conjugação da bilirrubina ou favorecer a circulação enterohepática de bilirrubina em consequência da sua glicuronidase.^{8,9} A desidratação, as infecções do trato urinário e sistêmicas, bem como o hipotireoidismo, estão também significativamente associados com hiperbilirrubinemia severa.¹⁵ As doenças hemolíticas, incompatibilidades de grupo sanguíneo e outras, são um fator determinante na hiperbilirrubinemia, uma vez que causam um importante aumento da produção de bilirrubina, sendo recomendada a profilaxia de incompatibilidade Rh a grávidas com fator Rh negativo, através da administração de imunoglobulina anti-D durante a gestação e após o parto. Os RNs susceptíveis a esta incompatibilidade são os filhos de mães do grupo O, nos quais a mãe, durante a gravidez ou anteriormente, desenvolveu anticorpos para o sangue do RN, ou seja, anticorpos anti-A e anti-B. Estes anticorpos atravessam a placenta e ligam-se ao antigênico apropriado dos eritrócitos. Isto resulta no catabolismo do eritrócito, o que leva a um aumento da produção da bilirrubina, levando a hiperbilirrubinemia significativa.¹⁴ Este processo ocorre menor número nos RNs de grupo sanguíneo A e B, filhos de mães com grupo sanguíneo contrário, uma vez que a imunoglobulina predominante é a M, e esta tem dificuldade em atravessar a placenta e causar danos aos RNs. A presença dos anticorpos nos eritrócitos pode ser detectada pela determinação dos títulos de anticorpos diretos, também conhecida por prova de Coombs direta. Uma prova de Coombs direta positiva é considerada um fator de risco importante para o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia. Contudo, nem todos os RNs com prova de Coombs positiva desenvolvem hiperbilirrubinemia. As determinações do grupo sanguíneo e da prova de Coombs podem ser realizadas no sangue do cordão umbilical.¹⁴ Parto traumático ou induzido por oxitocina pode provocar hiperbilirrubinemia por desenvolvimento de cefalohematoma e aumento da hemólise, respectivamente. Um atraso na laqueação do cordão umbilical e um baixo Índice de Apgar também aumentam o risco de hiperbilirrubinemia.²¹

Classificação: Os tipos de icterícia neonatal são classificados segundo a causa do aparecimento, a saber, hiperbilirrubinemia ou icterícia fisiológica, icterícia patológica, icterícia associada à amamentação (IAA) e a icterícia do leite materno (ILM), e à época em que surge, podendo se manifestar de forma precoce, tardia ou prolongada.¹ Icterícia precoce pode ser considerada como aquela que se torna visível nas primeiras 24 horas de vida, e o diagnóstico de doença hemolítica por isoimunização deve ser considerado até prova em contrário.^{16,21,22} A icterícia tardia pode ser considerada como aquela que se torna visível após as primeiras 24 horas de vida e pode depender de grande número de etiologias. No entanto, na maioria dos casos em que não há outra sintomatologia associada, o diagnóstico é o de icterícia própria do RN. Nesses casos, se a icterícia for discreta, em geral, não há necessidade de se dosar bilirrubina, do ponto de vista assistencial. Se a icterícia parecer relevante, o primeiro passo para o diagnóstico diferencial é a dosagem de bilirrubinemia total e frações.^{16,21,22} A icterícia prolongada é aquela que tem evolução mais arrastada do que aquela dita própria ou fisiológica do RN (> 8 dias nos RNTs e acima de 14 dias nos RNPTs).^{16,21,22}

Icterícia fisiológica: A icterícia fisiológica caracteriza-se pelo seu aparecimento após 24 após o nascimento, normalmente em RNs sem comorbidades associadas. Atinge um pico em torno do 3º a 5º dias de vida regredindo em até 10 dias se RNT, ou até 20 dias, se RNPT.²³ Decorre de uma predisposição individual e resulta de uma produção acelerada de bilirrubinas com limitada capacidade de excreção hepática do pigmento. Atinge níveis séricos de bilirrubina indireta entre 13 a 15 mg% e pico máximo no terceiro e quinto dias de vida ou entre o quinto e sétimo dias de vida (dependendo da IG). Os RNPTs podem apresentar uma icterícia fisiológica mais intensa do que o RNT por apresentarem ainda imaturidade eritrocitária, hepática e gastrointestinal. É uma condição clínica em geral benigna e reversível.^{8,24} A icterícia fisiológica é um diagnóstico de exclusão e geralmente deve-se a cinco situações: aumento da síntese de bilirrubina por aumento do número de eritrócitos e diminuição da

semi vida destes; diminuição da capacidade de ligação da albumina à bilirrubina e transporte menos eficaz, uma vez que os recém-nascidos têm níveis de albumina plasmática baixos; conjugação e excreção menos eficazes, por atraso da maturação hepática e dos sistemas enzimáticos; aumento da circulação entero-hepática uma vez que o intestino do recém-nascido é estéril e não tem capacidade de hidrolisar a bilirrubina em estercobilina e também devido à presença da beta-glucuronidase, que transforma a bilirrubina conjugada em não conjugada, facilmente absorvida pela mucosa intestinal; e pela deficiente captação hepática da bilirrubina, resultante de níveis de ligandina diminuídos.^{9,21}

Icterícia patológica: A icterícia é considerada patológica quando evidente nas primeiras 24 horas e se caracteriza por: nível de bilirrubina acima de 5 mg/dL no primeiro dia de vida, 10 mg/dL no segundo dia, ou mais de 13 mg/dL nos dias seguintes; se os níveis de bilirrubina aumentarem mais de 5 mg/dL/dia; se o recém-nascido apresentar sinais e sintomas sugestivos de doença grave. Apresenta duração da icterícia por mais de 10 dias em RNT e mais de 21 dias em RNPT.^{23,24,25} Inúmeras condições clínicas que podem causar a icterícia patológica no RN e estas condições dever ser descartadas caso a icterícia persista, ou se os outros sintomas relacionados se manifestarem. Estes distúrbios incluem: atresia biliar - obstrução dos ductos biliares resultante do insuficiente desenvolvimento destes antes do nascimento (intra-útero); galactosemia; cefaloematoma; deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase - defeito hereditário das enzimas, ligado ao sexo e que resulta na ruptura dos glóbulos vermelhos quando a pessoa sofre um estresse por uma infecção ou por causa de certos medicamentos; seps neonatal; infecção por citomegalovírus congênito (CMV); toxoplasmose congênita; sífilis congênita; herpes congênito; rubéola congênita; administração de drogas a base de sulfas na mãe com gestação em estado avançado; síndrome de Crigler-Najjar - distúrbio hereditário do metabolismo da bilirrubina, no qual esta não pode ser alterada para sua forma solúvel em água, a bilirrubina glucoronídea. Esse distúrbio é causado por um desequilíbrio enzimático no fígado (deficiência de glucuronosiltransferase tipo I); esferocitose (anemia hemolítica congênita); fibrose cística; deficiência de piruvatoquinase; talassemia; síndrome de Gilbert - Distúrbio hereditário multifatorial que afeta a maneira que a bilirrubina é processada pelo fígado e provoca icterícia; hipotireoidismo congênito; Síndrome de Lucey-Driscoll; doença de Gaucher; doença de Niemann-Pick.²⁶ A icterícia patológica observada principalmente em neonato de alto risco resulta da incompatibilidade do tipo ou do grupo sanguíneo; infecção ou anormalidades biliares, hepáticas ou metabólicas.²³ A icterícia patológica, por consistir em taxas mais elevadas de BI (12 a 13 mg/dl) na corrente sanguínea, pode acarretar o Kernicterus, caracterizada pelo depósito de BI na região cefálica com risco de desenvolvimento de lesões permanentes tais como retardo mental, surdez e comprometimento motor. Acredita-se que o grupo de maior risco para o desenvolvimento do kernicterus seja dos neonatos portadores de doença hemolítica do RN, quando a mãe tem o fator Rh negativo e o feto apresenta o fator Rh positivo, ocorre então a incompatibilidade e a mãe sensibilizada produz anticorpos anti-Rh. Essa sensibilização do sistema imunológico leva a uma hemólise dos eritrócitos que tem, como produto final, a liberação de bilirrubina em excesso.²⁶

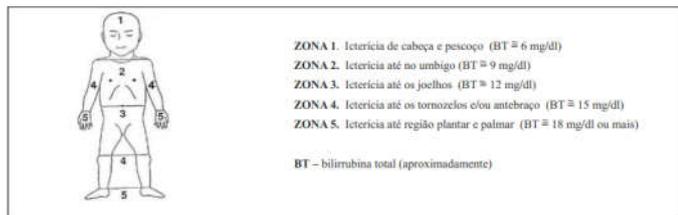
Icterícia associada à amamentação : A IAA está relacionada com o padrão de amamentação do neonato. A causa subjacente da IAA é uma ingestão calórica deficiente, que resulta no transporte hepático e remoção da bilirrubina corporal reduzidos. Geralmente, o recém-nascido que desenvolve a IAA não foi capaz de estimular um suprimento precoce e adequado de leite materno. A IAA em geral manifesta-se entre 48 a 72 horas após o nascimento. O nível de bilirrubina sérica atinge o pico em 15 a 19mg/dl nas 72 horas, aumentando em média 5mg/dl/dia. Seu tratamento envolve medidas que garante um adequado suprimento de leite materno, sendo recomendada a amamentação do neonato a cada duas horas para estimular a produção de leite materno e a motilidade intestinal do neonato. A IAA é uma das principais complicações que se observam nas altas precoces.²⁶

Icterícia do leite materno: A ILM surge geralmente após a primeira semana de vida, em recém-nascidos saudáveis em aleitamento materno exclusivo, podendo-se observar níveis elevados de bilirrubinemia até o final do primeiro mês, que podem perdurar até o segundo ou terceiro mês de vida.^{16,22,26} Várias causas têm sido sugeridas com relação à ILM. Inicialmente, foi atribuída à presença de hormônios esteróides no leite humano que agiriam como inibidores da conjugação; a seguir, foi atribuída a presença de ácidos graxos insaturados com poderes também inibidores da conjugação e que estariam presentes em decorrência da atividade da lipase lipoprotéica no leite humano; a teoria atual a relaciona ao nível elevado da enzima β -glicoronidase no leite materno. Acredita-se que essa enzima causa uma maior absorção de bilirrubina intestinal no neonato, bloqueando a excreção da mesma.^{16,22,26} A participação da reabsorção da bilirrubina através da circulação enteroepática na fisiopatologia deste tipo de icterícia é comprovada, mas ainda o fator etiológico não é conhecido. Não há o conhecimento, até os dias atuais, de encefalopatia bilirrubínica (Kernicterus) causada por este tipo de icterícia.²⁷

Quando ocorrem níveis excessivamente elevados, após ter sido afastadas outras causas de diagnóstico diferencial, pode-se considerar uma prova diagnóstica para a icterícia prolongada do leite materno. Esta prova é realizada pela suspensão do leite materno, transitoriamente, por até 48 horas, naqueles casos em que foram devidamente afastadas as outras causas. O nível de bilirrubinemia decresce rapidamente, em algumas horas, podendo ocorrer um discreto aumento à reintrodução do aleitamento, porém, não atingindo os valores anteriormente encontrados. O diagnóstico diferencial deve ser realizado principalmente com algumas formas de hipotireoidismo congênito, que podem ser inaparentes no período neonatal, e a icterícia familiar de Crigler-Najjar tipo II cuja conjugação hepática costuma ser inferior a 5%.¹⁶ Há controvérsias quanto a necessidade ou não, de tratamento para a ILM. O tratamento conservador envolve suspender temporariamente a amamentação até que o nível de bilirrubina diminua; isso em geral entre 24 a 48 horas.²⁷

Diagnóstico: O diagnóstico da icterícia neonatal é clínico e laboratorial. Na investigação clínica é importante a análise da história obstétrica materna e parto para identificação de fatores que possam estar contribuindo para a hiperbilirrubinemia, tais como drogas maternas (diazepan, ocitócicos), tipo de parto (fórcps, pélvico, cesáreo), retardo no camplamento do cordão umbilical, grupo sanguíneo, fator Rh e Coombs materno.²⁸ A história de icterícia neonatal em um dos pais ou irmãos é a favor de anemia hemolítica causada, por exemplo, por esferocitose. A presença de um irmão que já teve icterícia neonatal poderá orientar-nos para o diagnóstico de isoimunização. A existência de uma patologia materna aguda durante a gravidez pode sugerir uma infecção congênita do recém-nascido. O desenvolvimento de diabetes durante a gravidez aumenta a incidência de icterícia neonatal. Em RN com dejeções pouco frequentes ou vômitos persistentes é necessário suspeitar de aumento da circulação entero-hepática devido, por exemplo, a estenose do piloro, atresia intestinal ou doença de Hirschsprung. Uma diminuição do aporte calórico também causa hiperbilirrubinemia por aumento da circulação entero-hepática.²¹ No exame clínico, o diagnóstico de hiperbilirrubinemia é feito através da avaliação da coloração da pele e das mucosas do RN. A tonalidade icterica da pele não é notória até que os níveis de bilirrubina sérica sejam superiores a 5 mg/dL. O exame deve ser realizado preferencialmente sob iluminação natural, localizando as regiões de maior evidência de bilirrubina acumulada, seguindo os parâmetros das zonas dérmicas de Kramer, considerando sua evolução craniocaudal, surgindo inicialmente na face e progredindo em direção ao tronco e, por fim, as extremidades (cabeça e pescoço, cerca de 6 mg/dL; tórax, abdômen e coxas, 12 mg/dL; mãos e pés, 16 mg/dL), embora não seja um método confiável.^{20,29} Por estes parâmetros, a icterícia se inicia na face (zona I), quando os níveis séricos de bilirrubina se encontram pouco elevados, progride para o tórax até o umbigo (zona II), para o abdômen (zona III), depois para os membros, excetuando os pés e mãos (zona IV) e, finalmente, até a palma das mãos e planta dos pés (zona V), quando os níveis séricos de bilirrubina já se encontram bastante elevados (Figura 2).

Desta maneira, a intensidade da icterícia pode ser subdividida em leve, moderada e acentuada. A icterícia mais branda é aquela que se encontra apenas na face de maneira leve, enquanto a mais intensa se encontra na zona V, acentuada.³⁰



Fonte: Segre⁴⁸

Figura 2. Zonas dérmicas de Kramer

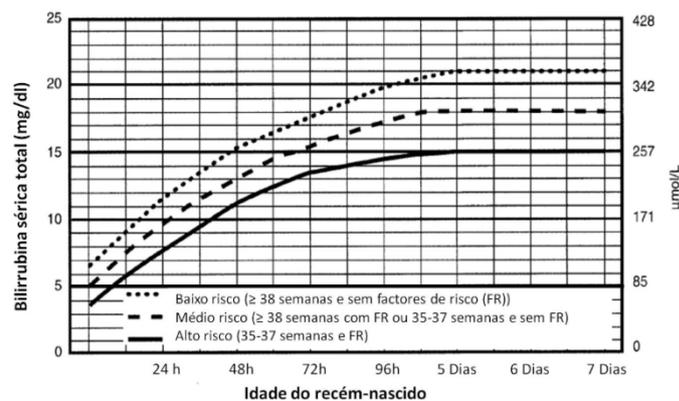
Além da avaliação clínica da icterícia pelas zonas de Kramer, o Icterômetro de Ingram (desenvolvido por Gosset, em 1960) também é um dispositivo que ajuda na avaliação da intensidade da cor amarela da pele. Pressionando-se este dispositivo na base do nariz, pode-se comparar a tonalidade da pele do neonato com cinco faixas de diferentes tons amarelos, que são correlacionados com níveis médios de bilirrubina indireta.³¹ Na década de 1980 foram desenvolvidos os bilirrubinômetros transcutâneos, um dispositivo que opera através do princípio de refletância da pele, fazendo uma medição da BTc, que é uma avaliação da coloração amarela da pele e sobretudo do tecido subcutâneo.²⁰ As medições do bilirrubinômetros transcutâneos não são invasivas e, como tal, não provocam dor, sendo apenas necessário colocar o aparelho sobre a pele do RN e pressionar ligeiramente para fazer a leitura (Figura 6). A leitura é instantânea, não representando qualquer custo, exceto o custo de aquisição do equipamento. A avaliação pelos bilirrubinômetros transcutâneos pode ainda ser realizada diversas vezes, com determinados intervalos de tempo, para estimar a evolução dos valores ao longo do internamento.^{32,33,34} A medição da BTS possibilita identificar casos de hiperbilirrubinemia que, conseguindo iludir a avaliação visual, de outra forma, passariam despercebidas e colocariam os RN em risco.²⁰ No estudo de Barbosa et al.³⁵, um total de 210 medidas foram efetuadas com o BTc na região frontal de 210 RN saudáveis, brancos, a termo, e que não foram submetidos à fototerapia ou exsanguineotransfusão. As BTc apresentaram boa correlação com a bilirrubina sérica (BS) ($r = 0,894$; $p < 0,001$). A sensibilidade do teste foi de 92% e a especificidade de 90%, identificando todas as crianças com BS $> 13\text{mg/dl}$, com determinações falso-negativas de 0,95% e falso-positivas de 8,58%. O valor preditivo negativo de 98% prediz corretamente a ausência de hiperbilirrubinemia em todos os casos. No exame físico também é importante verificar a presença de sinais que justifiquem a icterícia neonatal, tais como a presença de cefalohematoma ou onfalite.²¹ Os exames laboratoriais basicamente consistem em: 1) concentração sérica de bilirrubina - total e frações; 2) grupo sanguíneo, fator Rh e Coombs direto; 3) hematócrito ou hemoglobina.²⁸

Tratament: O objetivo principal do tratamento da icterícia neonatal é a prevenção da disfunção neurológica induzida pela bilirrubina, que inclui o kernicterus, em suas formas aguda e crônica.³⁶ As formas de terapia que controlam a hiperbilirrubinemia no período neonatal utilizadas incluem a fototerapia, a exsanguineotransfusão (EXT) e agentes farmacológicos.³⁷ Os níveis séricos de BT para a indicação da fototerapia e de EXT em RNs de termo e em prematuros não são considerados de maneira uniforme na literatura. Com base em evidências limitadas, leva-se em conta a avaliação periódica da BT, a IG e a idade pós natal, além dos fatores agravantes da lesão bilirrubínica neuronal. O Quadro 1, a seguir, mostra os valores para recém-nascidos com 35 ou mais semanas de gestação. Diminuir em 2 mg/dL o nível de indicação de fototerapia ou EST se doença hemolítica (Rh, ABO, outros antígenos), deficiência de G-6-PD, asfixia, letargia, instabilidade na temperatura, sepse, acidose ou albuminemia $< 3\text{ g/dL}$. A EST deve ser realizada imediatamente se houver sinais de encefalopatia bilirrubínica ou se a BT estiver 5 mg/dL acima dos níveis referidos.

Quadro 1. Nível de BT (mg/dL) para indicação de fototerapia e exsanguineotransfusão (EXT) em RN > 35 semanas de idade gestacional ao nascer. Adaptado de AAP

Idade	Bilirrubina Total (mg/dL)			
	Fototerapia		Exsanguíneo Transfusão	
	$35^{0/7}$ - $37^{6/7}$ semanas	$> 38^{0/7}$ semanas	$35^{0/7}$ - $37^{6/7}$ semanas	$> 38^{0/7}$ semanas
24 horas	8	10	15	18
36 horas	9,5	11,5	16	20
48 horas	11	13	17	21
72 horas	13	15	18	22
96 horas	14	16	20	23
5 a 7 dias	15	17	21	24

Fototerapia: A fototerapia é a primeira opção, na maioria dos casos. Consiste na exposição da RN a uma fonte de luz que converte a bilirrubina impregnada na pele e nas mucosas, em outra substância (limirrubina), que é incolor, atóxica, hidrossolúvel, sendo facilmente excretada pela via biliar e pela urina sem a necessidade de conjugação hepática. Somente a bilirrubina que está próxima à superfície da pele será alterada diretamente pela luz.^{24,38} O nível sérico que indica a utilização da fototerapia depende do contexto clínico em que se encontra o RN e deve ser individualizado. Níveis séricos de bilirrubinas mais altos tendem a apresentar uma melhor resposta à fototerapia. Se a fototerapia for instalada no momento em que a bilirrubina estiver em ascensão, sua eficácia pode não ser traduzida em queda no nível de bilirrubina, mas em parada de progressão da icterícia. Por outro lado, se a fototerapia for instalada no momento em que a bilirrubina estiver naturalmente caindo, a eficácia pode ser traduzida pelo aumento da velocidade da queda dos níveis de bilirrubina.³⁹ Outros fatores a serem considerados são o tipo de icterícia, tempo de vida pós-natal, peso, idade gestacional, presença de comorbidades, entre outros. O nomograma de Bhutani mostra-se um instrumento de fácil uso para indicação da fototerapia, com base na IG e presença ou ausência de fatores de risco (Figura 3). Em RN de termo sem fatores de risco de hiperbilirrubinemia grave a fototerapia deve ser iniciada quando os níveis de bilirrubina às 24-48 horas forem superiores a 15 mg/dL, superiores a 18 mg/dL às 49-72 horas e superiores a 20 mg/dL depois das 72 horas. Em RN com fatores de risco como hemólise, policitemia, hipoxemia, sepse e acidose, a fototerapia inicia-se quando a bilirrubina sérica às 24-48 horas é superior a 7 mg/dL, superior a 12 mg/dL às 49-72 horas e superior a 15 mg/dL após as 72 horas.^{40,41}



Fonte: American Academy of Pediatrics¹⁷

Figura 3. Nomograma de recomendação para fototerapia intensiva nos RN com idade gestacional superior ou igual a 35 semanas

O comprimento de onda para o tratamento efetivo encontra-se na faixa de 400-500nm. Geralmente usa-se o espectro de luz azul-verde (450nm) porque tem maior penetração na pele, tornando mais rápida a descida dos níveis de bilirrubina.²⁴ Na fototerapia convencional utilizam-se 7 a 8 lâmpadas fluorescentes de 20 watts. As principais desvantagens são a baixa irradiação quando utilizadas lâmpadas tipo

“luz do dia” e o fato de não poder ser usada em bebês em berço de calor radiante. Recomenda-se manter a fototerapia convencional a 30 cm do paciente, manter o acrílico da incubadora limpo e verificar periodicamente se todas as lâmpadas estão acesas. Uma alternativa à fototerapia convencional é a utilização de um berço de acrílico com lâmpadas fluorescentes colocadas a uma distância de 5 cm abaixo do paciente.^{28,39} A fototerapia halógena microica (fototerapia tipo Bilispot) utiliza lâmpada de halogênio-tungstênio, onde apenas 40% do calor acompanha o feixe luminoso. Quando colocada a 40-50 cm do recém-nascido, fornece um halo luminoso de 20 cm de diâmetro com alta irradiância no centro. É eficaz em RN pequeno. Para RN com mais de 2500 g, recomenda-se utilizar 2 ou 3 Bilispots com halos tangenciais com o objetivo de aumentar a área exposta à luz. A fototerapia de fibra óptica (Biliblanket ou colchão luminoso) utiliza uma luz halógena especial através de um cabo de fibra ótica. Tem dimensões reduzidas (13 cm × 10 cm), sendo muito eficaz em prematuros. A fototerapia de alta intensidade utiliza 16 lâmpadas azuis especiais dispostas em forma de cilindro ao redor do RN.^{28,39}

Carvalho et al.⁴² avaliaram 34 RNT com peso de nascimento 2500g, ictericos (bilirrubina total 12 mg%) necessitando de fototerapia. Foram excluídos pacientes com Coombs direto positivo e aqueles que apresentavam patologias graves. Os pacientes estudados foram aleatoriamente divididos em dois grupos. RNs do Grupo I (n=17) foram submetidos a uma a fototerapia de Biliblanket. RNs do Grupo II (n=17) receberam fototerapia convencional equipada com 7 lâmpadas fluorescentes brancas. A concentração de BT foi dosada de 8/8 h através de micrométodo durante as primeiras 48 horas de tratamento e a irradiância emitida por ambas as fototerapias foi medida diariamente através de fotodosímetro. Os dois grupos não diferiram quanto a idade gestacional, peso ao nascimento e idade no momento do início da fototerapia. A irradiância média emitida pelo Biliblanket foi significativamente superior a da fototerapia convencional (42.6 vs 9.8 uw/cm²/nm, p > 0.001). A fototerapia deve ser suspensa quando se considera que o nível está baixo o suficiente para não causar toxicidade, em geral em torno de 12 mg/dl em recém-nascidos saudáveis. A necessidade de coleta de bilirrubinas em um “exame de rebote” após a suspensão da fototerapia é discutível, tendo em vista que o aumento médio da bilirrubina é de cerca de 1 mg/dl. Recomenda-se uma reavaliação clínica 24 horas após a suspensão da fototerapia.^{24,39} A fototerapia pode apresentar como efeitos adversos perda insensível de água, especialmente em prematuros, devido a superfície corporal aumentada e exposta que somada a demora na regulação do aleitamento materno pode levar a desidratação; diarreia; susceptibilidade à hipertermia e à hipotermia devido à exposição direta da fonte de calor (luz); erupções cutâneas e eritema; escurecimento da pele (síndrome do bebê bronzeado); queimaduras por exposição aumentada; trombocitopenia; hemólise leve; plaquetopenia e danos retinianos.^{1,28,39}

Exsanguineotransfusão: A EXT tem por objetivo principal remover o excesso de bilirrubina, com a finalidade de prevenir seus efeitos tóxicos. Em torno de 85% das hemácias circulantes são substituídas quando o volume de sangue trocado atingir duas vezes a volemia do RN (80ml/kg). À medida que a bilirrubina é removida do plasma, a bilirrubina extravascular se equilibra rapidamente e se liga à albumina no sangue trocado.²⁸ A EXT em RN de termo sem fatores de risco deve iniciar-se quando os níveis de bilirrubina às 24-48 horas forem superiores a 20mg/dL ou superiores a 25 mg/dL após as 49 horas. Se o recém-nascido tem fatores de risco inicia-se quando a bilirrubina sérica for superior a 20mg/dL em qualquer altura. Caso ocorra uma subida de bilirrubina total superior 1mg/dL/hora também é aconselhável começar este tratamento.^{40,41} A EXT apresenta um risco de 1 a 5% de mortalidade e 12% de sérias morbidades, incluindo trombocitopenia, trombose de veia porta, enterocolite necrotizante, distúrbios eletrolíticos, sobrecarga cardíaca e infecção.⁴³

Tratamento farmacológico: Os agentes farmacológicos utilizados no manejo da hiperbilirrubinemia podem acelerar as vias metabólicas normais de depuração da bilirrubina (fenobarbital), inibir a circulação entero-hepática da bilirrubina e interferir na formação da bilirrubina ao bloquear a degradação do heme (metaloporfirinas) ou

ao inibir a hemólise (imunoglobulina intravenosa).²⁴ O fenobarbital aumenta a atividade da glucoroniltransferase, melhorando a conjugação da bilirrubina. No entanto, a administração do fenobarbital em gestantes não se mostrou eficaz em reduzir o grau de icterícia em RN, além da droga pode causar dependência na mãe e sedação excessiva no RN. A combinação de fenobarbital e fototerapia em RN não reduz os níveis séricos de bilirrubina mais rapidamente do que a fototerapia isolada.²⁸ Estudos têm demonstrado que a metaloporfirina, um potente inibidor de heme oxigenase, reduz a conversão do radical heme em bilirrubina e, desta forma, teria um lugar no tratamento da icterícia do RN, além de ser eficaz em prevenir ou minimizar a icterícia neonatal decorrente da deficiência de glicose-6-fosfatodesidrogenase (G6PD) e nos casos de incompatibilidade sanguínea ABO com Coombs positivo.⁴⁴ A deficiência de G6PD deve ser pesquisada em todo RN que apresente icterícia não fisiológica, mesmo que outra causa explique a hiperbilirrubinemia. É uma doença genética associada ao cromossomo X que afeta igualmente indivíduos dos dois sexos. No período neonatal existem duas formas da doença: a hemolítica aguda com rápida ascensão da bilirrubina indireta desencadeada por agentes oxidantes (antimaláricos, infecção, talcos mentolados, naftalina, entre outros) e a hemolítica leve associada ao polimorfismo genético com expressão reduzida da glicuronil-transferase e conjugação limitada da bilirrubina, sem a presença de anemia. Estima-se que pode atingir até 7% da população brasileira, sendo a triagem neonatal da G-6-PD feita em papel de filtro e a dosagem quantitativa realizada em sangue com reticulócitos normais.⁴⁵ A imunoglobulina humana reduz a necessidade de EXT na doença hemolítica isoimune. É administrada na dose de 0.5 a 1 g/kg, duas horas após o nascimento e repetida após 12 horas, se necessário.²⁸

CONCLUSÃO

A icterícia neonatal é uma patologia frequente no período neonatal, de etiologia, na maioria dos casos, multifatorial. É uma patologia que exige uma conduta terapêutica cuidadosa pela sua potencialidade em atingir o sistema nervoso central, podendo causar danos irreparáveis à saúde do RN. A terapêutica inclui fototerapia, exsanguineotransfusão e a administração de drogas adjuvantes, tais como metalo-porfirinas inibidoras da heme-oxigenase, fenobarbital e imunoglobulina endovenosa. O tratamento instituído depende do tipo e da intensidade da icterícia, devendo ser considerados diversos fatores, como a história obstétrica materna, parto e história neonatal. A fototerapia tem sido a terapêutica mais utilizada, por ser método não invasivo e de alto impacto para a diminuição dos níveis de bilirrubina plasmática, independente da maturidade do neonato, da presença ou não de hemólise ou do grau de pigmentação cutânea.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AALPAY, F.; SARICI, SU.; TOSUNCUK, HD. et al. The value of first-day bilirubin measurement in predicting the development of significant hyperbilirubinemia in healthy term newborns. *Pediatrics*, v. 106, n. 2, p. e16, 2000.
- ALKALAY, L.A.; SIMMONS, F.C. Hyperbilirubinemia Guidelines in Newborn Infants. *Pediatrics*, v. 115, p. 824-825, 2005.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*, v. 114, n. 1, p. 297-316, 2004.
- ARAÚJO, BF. Manejo da icterícia no recém-nascido. In: FERREIRA, J.P. (Org). *Pediatria: diagnóstico e tratamento*. Porto Alegre: Artmed, 2005.
- ARAÚJO, M.C.K.; RAMOS, J.L.A.; VAZ, F.A.C. *Icterícia Neonatal*. *Pediatria Moderna*, v. 36, p. 84-90, 2000.
- BAKKEHEIM, E.; BERGERUD, U.; SCHMIDT-MELBYE, A. et al. Maternal IgG anti-A and anti-B titres predict outcome in ABO-incompatibility in the neonate. *Acta Paediatrica*, v. 98, p. 1896-1901, 2009.
- BARBOSA, A.D.M.; NOVAIS, M.E.; PERNETTA, C. Bilirrubinometria transcutânea: importante método na triagem

- do recém-nascido com hiperbilirrubinemia. *Arq. Bras. Med.*, v. 67, n. 2, p. 112-115, 1993.
- BASTOS, F.; SEGRE, C.A.M.; BRITTO, J.A.A. Estudo preliminar sobre a abordagem ao tratamento da icterícia neonatal em maternidades do município de São Paulo, Brasil. *Einstein*, v. 5, n. 1, p. 56-62, 2007.
- BESSER, I.; PERRY, Z.H.; MESNER, O. et al. Yield of recommended blood tests for neonates requiring phototherapy for hyperbilirubinemia. *Isr Med Assoc J.*, v. 12, n. 4, p. 220-224, 2010.
- BHUTANI, V.K.; JOHNSON, L.; SIVIERI, E.M. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*, v. 103, n. 1, p. 6-14, 1999.
- CANADIAN PAEDIATRIC SOCIETY (CPS). Guideline for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants. *Paediatric Child Health*, v. 12, Sup., p. 1B-12B, 2007.
- CARVALHO, M. Tratamento da icterícia neonatal. *J Pediatr (Rio J)*, v. 77, Supl.1, p. S71-S80, 2001.
- CARVALHO, M.; LINS, M.F.C.; GOLDANI, M.P.S. et al. Comparação entre fototerapia convencional e de fibra ótica: colchão luminoso. *J. Pediatr. (Rio J.)*, v. 68, n. 7/8, p. 289-292, 1992.
- COLVERO, A.P.; COLVERO M.O.; FIORI, R.M. Fototerapia. *Scientia Med.*, v. 15, n. 2, p. 90-95, 2005.
- DAL MORO, A.N.; SILVESTRI, K.; SILVA, R.M. Avaliação clínica de icterícia: Correlação com níveis séricos de bilirrubinas. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, v. 33, n. 4, p. 15-22, 2004.
- DAVIDSON, L.; THILO, E.H. How to make kernicterus a “never event”. *Neoreviews*, v. 11, p. e308-314, 2003.
- DICKEN, P.; GRANT, L.J.; JONES, S. An evaluation of the characteristics and performance of neonatal phototherapy equipment. *Physiol. Meas.*, v. 21, p.493-503, 2000.
- DRAQUE, C.M. Icterícia neonatal. Disponível em: http://www.unasus.unifesp.br/biblioteca_virtual/esf/1/casos_com_plexos/Danrley/Complexo_01_Danrley_Ictericia.pdf. Acesso em: 10 jan. 2014.
- ENK, I.; ABEGG, M.P.; ALVES, R.J.V. et al. Icterícia como causa de internação neonatal: a experiência em um serviço terciário de Porto Alegre, RS. *Revista da AMRIGS*, v. 53, n. 4, p. 361-367, 2009.
- FERREIRA, A.L.C.; NASCIMENTO, R.M.; VERÍSSIMO, R.C.S.S. Irradiância dos aparelhos de fototerapia nas maternidades de Maceió. *Rev Latino-am Enfermagem*, v. 17, n. 5, p. 695-700, 2009.
- FERREIRA, G.R.; VASCONCELOS, C.K.B.; SILVA, M.M. et al. Desenvolvimento de dispositivo “inteligente” para monitoramento da radiação em fototerapia neonatal. *Rev Med Minas Gerais*, v. 20, n. 2, p. 198-202, 2010.
- FOUZAS, S.; MANTAGOU, L.; SKYLOGIANNI, E. et al. Transcutaneous bilirubin levels for the first 120 postnatal hours in healthy neonates. *Pediatrics*, v. 125, n. 1, p. e52-57, 2010.
- GOMES, N.S.; TEIXEIRA, J.B.A.; BARICHELLO, E. Cuidados ao recém nascido em fototerapia: o conhecimento da equipe de enfermagem. *Rev. Eletr. Enf.*, v. 12, n. 2, p. 342-347, 2010.
- GONÇALVES FILHO, J. Neonatologia: guia prático. João Pessoa: Idéia, 2008.
- GUIMARÃES, H.; SANTOS, T.N. Icterícia Neonatal. *Arquivos de Medicina*, v. 5, p. 1-8, 1991.
- GUNDUR, N.M.; KUMAR, P.; SUNDARAM, V. et al. Natural history and predictive risk factors of prolonged unconjugated jaundice in the newborn. *Pediatr Int.*, v. 52, n. 5, p. 769-772, 2010.
- KAPLAN, M.; NA'AMAD, M.; KENAN, A. et al. Failure to predict hemolysis and hyperbilirubinemia by IgG subclass in blood group A or B infants born to group O mothers. *Pediatrics*, v. 123, n. 1, p. e132-137, 2009.
- KENNER, C. *Enfermagem Neonatal*. 2. ed. Rio de Janeiro: Reichmann e Affonso, 2001.
- KEREN, R.; LUAN, X.; FRIEDMAN, S. et al. A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants. *Pediatrics*, v. 121, p. 170-179, 2008.
- KOPELMAN, B.I.; SANTOS, A.M.N.; GOULART, A.L. et al. Diagnóstico e Tratamento em Neonatologia. In: ALMEIDA, M.F.; DRAQUE, C.M. (orgs). *Fototerapia*. São Paulo: Atheneu, 2004.
- LEITE, M.G.C. validação do “Bilicheck®” para dosagem de bilirrubina em neonatos. Tese (Doutorado). Campinas: UNICAMP, 2007.
- LEITE, M.G.C.; GRANATO, V.A.; FACCHINI, F.P.; MARBA, S.T.M. Comparação entre a dosagem transcutânea e plasmática de bilirrubina. *J. Pediatr. (Rio J.)*, v. 83, n. 3, p. 283-286, 2007.
- MAISELS, M.J. Screening and early postnatal management strategies to prevent hazardous hyperbilirubinemia in newborns of 35 or more weeks of gestation. *Semin Fetal Neonatal Med.*, v. 15, n. 3, p. 129-135, 2010.
- MAISELS, M.J.; McDONAGH, A.F. Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med.*, v. 358, n. 9, p. 920-928, 2008.
- MERRIT, K.A.; COULTER, D.M. Application of the Gosset Ictermeter to screen for clinically significant hyperbilirubinemia in premature infants. *J Perinatol.*, v. 14, n. 1, p. 58-65, 1994.
- MOREIRA, V.L.; SACRAMENTO, C.B.; ALECRIN, A.F. et al. Icterícia neonatal e fototerapia: contribuição do enfermeiro para a eficácia do tratamento. *R. Pesq.: Cuid. Fundam. Online*, v. 2, n. 4, p. 1286-1296, 2010.
- PAGANINI, C.B.L.; FERREIRA, A.B.; GALACCI, C.B. Icterícia neonatal: fatores de risco para reinternação em uma população de recém-nascidos na cidade de São Paulo. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*, v. 54, n. 2, p. 51-55, 2009.
- PETROVA, A.; MEHTA, R.; BIRCHWOOD, G.; OSTFELD, B.; HEGYI, T. Management on Neonatal Hyperbilirubinemia: Pediatricians' Practices and Educational Needs. *BMC Pediatrics*, v. 6, p. 1-7, 2006.
- PORTER, L.M.; DENNIS, L.B. Hyperbilirubinemia in the Term Newborn. *Am Fam Physician.*, v. 65, p. 599-606, 2002.
- QUINTAS, C.; SILVA, A. Icterícia neonatal. Disponível em: <http://www.portalneonatal.com.br/ictericia-neonatal/arquivos/Ictericia%20Neonatal%20Revisao.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2014.
- RAMOS, J.L.A. Icterícia do recém nascido: aspectos atuais. *Rev Fac Cienc Med Sorocaba*, v. 4, n. 1-2, p.17-30, 2002.
- RANDEV, S.; GROVER, N. Predicting neonatal hyperbilirubinemia using first day serum bilirubin levels. *Indian J Pediatr.*, v. 77, n. 2, p. 147-150, 2010.
- RENNIE, J.; BURMAN-ROY, S.; MURPHY, M.S. Neonatal jaundice: summary of NICE guidance. *BMJ*, v. 340, p. c2409, 2010.
- SEGRE, C.A.M. *Perinatologia: fundamentos e prática*. São Paulo: Savier, 2002.
- SEGRE, C.A.M.; BASTOS, F.; RIELLI, S.T. Avaliação da hiperbilirrubinemia neonatal por meio de um analisador não invasivo. *Pediatria Moderna*, v. 39, n. 10, p.401-404, 2003.
- SILVA, A.S. *Manual de Neonatologia*. Rio de Janeiro, 2002.
- SMITHERMAN, H.; STARK, A.R.; BHUTANI, V.K. Early recognition of neonatal hyperbilirubinemia and its emergent management. *Semin Fetal Neonatal Med.*, v. 11, n. 3, p. 214-224, 2006.
- VINHAL, R.M.; CARDOSO, T.R.C.; FORMIGA, C.K.M.R. Icterícia neonatal e kernicterus: conhecer para prevenir. *Revista Movimenta*, v. 2, n. 3, p. 93-101, 2009.
- WONG, J. *Fundamentos de Enfermagem Pediátrica*. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.