

Fundamentos e Práticas Pediátricas e Neonatais

EDIÇÃO
XXV

Capítulo 14

COMPREENDENDO A ICTERÍCIA NEONATAL: FISIOPATOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA E ABORDAGEM TERAPÊUTICA

AMANDA NICHELE¹
GIOVANNA POLO¹
JÚLIA BOARO PIVATTO¹
LETÍCIA SCORTEGAGNA¹
KAROLINA FRICKE¹
LEONARDO ZOLDAN SPAGNOL²
MARIA LUÍSA MAZZOCATO VENTURIN³

¹Discente - Medicina na Universidade do Vale do Rio dos Sinos, São Leopoldo, Rio Grande do Sul.

²Médico – Médico pela Universidade de Caxias do Sul, Rio Grande do Sul.

³Discente – Medicina na Universidade de Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul.

Palavras-Chave: Icterícia Neonatal; Metabolismo da Bilirrubina; Neonatologia.

DOI

10.59290/978-65-6029-183-6.14

P EDITORA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A icterícia neonatal é uma condição frequente que afeta uma parcela significativa dos recém-nascidos, caracterizando-se pela coloração amarelada da pele e das mucosas devido ao acúmulo excessivo de bilirrubina no sangue (GUILLEMOT *et al.*, 2021). Esse pigmento resulta da degradação normal das hemácias e, sob condições normais, é metabolizado e eliminado pelo fígado. Contudo, em recém-nascidos, o fígado pode ainda não estar totalmente desenvolvido, o que pode comprometer a capacidade de processar e eliminar a bilirrubina de forma eficiente, resultando na icterícia (NIELSEN *et al.*, 2021).

Embora a icterícia neonatal possa ser uma manifestação fisiológica comum do processo de adaptação ao ambiente extrauterino, ela também pode indicar condições patológicas, como incompatibilidades sanguíneas, infecções ou distúrbios metabólicos (KLAASSEN *et al.*, 2018). A identificação e a avaliação adequada da icterícia são fundamentais para diferenciar entre essas formas fisiológicas e patológicas, garantindo um manejo apropriado para prevenir complicações graves, como a *kernicterus*, um dano cerebral potencialmente irreversível causado por níveis excessivos de bilirrubina (LIM *et al.*, 2020).

Este capítulo tem o objetivo de proporcionar uma revisão abrangente da icterícia neonatal, abordando suas causas, manifestações clínicas, diagnóstico e opções de tratamento. O objetivo é oferecer uma visão clara e atualizada sobre a condição, facilitar a compreensão de suas variações fisiológicas e patológicas e fornecer orientações para o manejo clínico eficaz.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão criteriosa de literatura que explora a icterícia neonatal com base

em fontes recentes e relevantes. Foram selecionados e analisados artigos científicos, diretrizes clínicas e revisões sistemáticas publicadas nos últimos dez anos e disponíveis na base de dados PubMed. A pesquisa envolveu a coleta e análise de dados sobre a epidemiologia, os mecanismos fisiopatológicos, os critérios diagnósticos e as abordagens terapêuticas para a icterícia neonatal, publicados pela Sociedade Brasileira de Pediatria e órgãos governamentais. A revisão focou em fornecer uma visão integrada das práticas atuais e das evidências emergentes, com o intuito de aprimorar o entendimento e a abordagem clínica desta condição.

Os critérios de inclusão foram: artigos disponíveis na íntegra e sem custo, publicados no período de 2014 a 2024, nos idiomas inglês e português, e que abordavam especificamente *guidelines* e revisões sistemáticas sobre icterícia neonatal. Foram priorizados documentos que fornecessem uma visão abrangente e atualizada sobre o manejo e diagnóstico da condição.

Os critérios de exclusão foram: artigos que tratavam de ensaios clínicos, estudos não disponíveis na íntegra, artigos repetidos, e textos que não abordavam diretamente as temáticas propostas para esta pesquisa, como *guidelines* ou revisões sistemáticas.

A análise dos dados considerou as diretrizes de manejo mais recentes e as evidências de práticas recomendadas, com base nas diretrizes da Sociedade Brasileira de Pediatria e dados epidemiológicos disponíveis no DATASUS.

DISCUSSÃO

Epidemiologia

Segundo dados da Sociedade Brasileira de Pediatria, a icterícia é uma das condições neonatais mais comuns, afetando cerca de 60% dos recém-nascidos a termo e 80% dos pré-termo

nos primeiros dias de vida. Dessa porcentagem, 75% vivem em países de baixa e média renda, com a maioria das mortes ocorrendo na África Subsaariana e no sul da Ásia, regiões com pouca infraestrutura de saúde (MIR *et al.*, 2019; OLUSANYA *et al.*, 2018).

Um estudo epidemiológico realizado no estado de Pernambuco, no período de 2008 a 2017, constatou que a taxa de mortalidade por icterícia neonatal (TMNI) foi de 4,92 por 100.000 nascidos vivos, sendo 3,64 relacionada aos óbitos neonatais precoces e 1,28 aos óbitos tardios (FREITAS *et al.*, 2022).

Ao examinar as diferentes faixas etárias, observa-se que a mortalidade neonatal precoce foi estatisticamente mais relevante do que a tardia nas categorias de doença hemolítica do feto e do recém-nascido (P55) e *Kernicterus* (P57). No que diz respeito à evolução da mortalidade por icterícia, a TMNI de Pernambuco registrou uma queda significativa durante o período analisado, assim como a taxa nacional (FREITAS *et al.*, 2022).

O estudo de França (2017) aponta que a icterícia está entre as 30 principais causas de mortalidade em crianças menores de cinco anos, e de acordo com informações do DATASUS, entre 200 e 280 recém-nascidos morreram anualmente por complicações relacionadas à icterícia neonatal durante a década de 2000, sendo aproximadamente 50% desses casos provenientes da região Nordeste (ALMEIDA & DRAQUE, 2012).

Abrangendo dados nacionais, no Brasil, 1% a 8% dos recém-nascidos podem atingir níveis de bilirrubina ≥ 17 mg/dL. Com cerca de 3 milhões de nascimentos anuais, estima-se que entre 30.000 e 240.000 bebês possam desenvolver hiperbilirrubinemia significativa se não tratados adequadamente. Nos últimos 15 anos, o Ministério da Saúde registrou 3.011 óbitos infantis atribuídos a icterícia, hemólise ou *kernicterus*

(BRANDÃO *et al.*, 2021). Pesquisas mais recentes e abrangentes sobre o tema são escassas, pois no Brasil ainda há poucos estudos que tratam detalhadamente da epidemiologia da icterícia neonatal (VARIANE & SANT'ANNA, 2020).

Já no cenário global, a prevalência de icterícia neonatal varia de 37 casos por 100.000 nascidos vivos na Europa a 6.678 casos por 100.000 nascidos vivos na África. Nos países desenvolvidos, ocorre um caso de *kernicterus* para cada 40.000 a 150.000 nascidos vivos, mas em países de baixa renda a incidência é muito maior, principalmente devido à alta hospitalar precoce e à falta de acompanhamento adequado (MIR *et al.*, 2019).

Apesar de sua alta ocorrência da icterícia neonatal, muitos óbitos poderiam ser evitados com uma melhor infraestrutura de saúde e acompanhamento neonatal adequado, a ausência de estudos mais recentes e detalhados sobre a epidemiologia da icterícia no país reforça a necessidade de maior atenção à condição. Além disso, o cenário global demonstra uma disparidade significativa nas taxas de incidência e mortalidade entre regiões de renda mais elevada e aquelas com menos recursos, destacando a importância de intervenções eficazes e de políticas públicas voltadas para o manejo e prevenção da icterícia neonatal.

Fisiopatologia: entendendo o metabolismo da bilirrubina

O metabolismo da bilirrubina é um processo complexo e essencial para a eliminação dos produtos de degradação da hemoglobina, a proteína responsável pelo transporte de oxigênio nos eritrócitos (WALKER, 2019). Normalmente, os eritrócitos têm uma vida útil de aproximadamente 120 dias, após o qual são degradados no baço (GUILLEMOT *et al.*, 2021). Durante essa degradação, a hemoglobina, que é

composta por quatro subunidades (duas cadeias alfa e duas cadeias beta), cada uma contendo um grupo heme, é quebrada. O grupo heme, que contém ferro, é removido da hemoglobina e convertido em biliverdina pela ação da enzima heme oxigenase (HOLLAND, 2018). Em seguida, a biliverdina é reduzida a bilirrubina pela enzima biliverdina redutase (SCHMIDT *et al.*, 2022).

A bilirrubina formada nesse processo é conhecida como bilirrubina indireta ou não conjugada. Esta forma da bilirrubina é lipossolúvel e, portanto, não pode ser excretada diretamente pelos rins. Ela é transportada no sangue ligada à albumina até o fígado (BROWN & KLEIN, 2020). No fígado, a bilirrubina indireta é conjugada com ácido glucurônico pela ação da enzima UDP-glucuronosiltransferase (UGT), transformando-se em bilirrubina direta ou conjugada. A bilirrubina direta é hidrossolúvel, o que permite sua excreção na bile e, eventualmente, a eliminação do organismo (COX *et al.*, 2023).

No intestino, a bilirrubina direta é parcialmente excretada nas fezes, enquanto outra parte é convertida novamente em bilirrubina indireta pela enzima β -glucuronidase, retornando à circulação (DAVIS *et al.*, 2021). Esse ciclo entero-hepático é um aspecto importante do metabolismo da bilirrubina, influenciando a quantidade final de bilirrubina que é eliminada do corpo.

No recém-nascido, é esperado um aumento nos níveis de bilirrubina devido ao processo fisiológico de adaptação ao ambiente extrauterino (KARL *et al.*, 2020). Durante a vida fetal, o feto possui hemoglobina fetal (HbF), que tem uma maior afinidade pelo oxigênio comparada à hemoglobina adulta (HbA) (HARRIS & TAYLOR, 2019). Após o nascimento, a HbF é gradualmente substituída por HbA. Esse processo leva a uma maior produção de hemácias

e, conseqüentemente, a uma maior degradação de hemoglobina para se ajustar ao novo ambiente e às suas necessidades fisiológicas (LEE *et al.*, 2022).

Como resultado, o recém-nascido experimenta uma destruição mais rápida e em maior quantidade das hemácias, o que gera um aumento na produção de bilirrubina. A capacidade do fígado imaturo de captar, conjugá-la e excretá-la é limitada, levando a uma sobrecarga dos hepatócitos e a um acúmulo temporário de bilirrubina no sangue, o que pode resultar em icterícia neonatal (MARTINEZ *et al.*, 2021). Além disso, a imaturidade do sistema digestivo do recém-nascido contribui para uma menor capacidade de excreção hepática, exacerbando a situação (THOMPSON & WANG, 2023).

Portanto, a icterícia neonatal pode ser entendida como um processo fisiológico normal que resulta da rápida adaptação do recém-nascido ao ambiente extrauterino e das limitações temporárias no metabolismo da bilirrubina (PETERS *et al.*, 2022).

Icterícia fisiológica X Icterícia patológica

A icterícia neonatal é uma condição que pode ser fisiológica ou patológica causada pelo aumento de bilirrubina indireta na corrente sanguínea. A icterícia fisiológica é um processo normal e autolimitado na maior parte dos recém-nascidos. Ela surge devido à imaturidade transitória do fígado do neonato em metabolizar a bilirrubina de forma eficaz nos primeiros dias de vida, e geralmente segue um curso benigno, tendendo a ser uma condição transitória com duração média de uma semana (GUILLEMOT *et al.*, 2021). O quadro clínico de icterícia fisiológica é resultado de uma sobrecarga de bilirrubina no hepatócito associada a menor capacidade de captação, conjugação e excreção hepática da bilirrubina manifestada pelos recém-

nascidos (BURNS *et al.*, 2017). Ademais, a icterícia fisiológica segue um padrão temporal previsível, visto que em recém-nascidos a termo, os níveis de bilirrubina começam a aumentar cerca de 24 horas após o nascimento, atingem o pico entre 3º e 4º dia, não ultrapassando o valor de 12,9 mg/dL para BT, e voltam ao normal por volta do 7º ao 10º dia (BRASIL, 2011).

A icterícia patológica, por outro lado, está associada a fatores que interferem de maneira mais significativa no metabolismo da bilirrubina e os valores de BT podem se elevar rapidamente. Diferentemente da icterícia fisiológica, essa forma está relacionada a condições subjacentes, como doenças hemolíticas (incompatibilidade ABO ou Rh), hemoglobinopatias, infecções, policitemia, NPO prolongado e baixo aporte de aleitamento materno, obstrução biliar ou hipoglicemia (FERRAZ *et al.*, 2022). Para diagnosticar essa icterícia podemos verificar a BT sérica no primeiro dia de vida, caso ultrapasse o valor de 5 mg/dL, no segundo dia o de 10 mg/dL e persista aumentando nos próximos dias, associado a permanência de sintomas clínicos físicos, deve-se investigar as outras etiologias possíveis para a icterícia patológica (BRASIL, 2011). A bilirrubina em níveis muito elevados pode ser tóxica para o sistema nervoso central, podendo levar a danos cerebrais graves (AHMIĆ, 2020). Diante disso, a identificação precoce e o monitoramento adequado são cruciais para evitar complicações associadas à icterícia patológica (MONTEIRO *et al.*, 2024).

Manejo do neonato com icterícia

O manejo da icterícia neonatal requer uma abordagem cuidadosa e sistemática, considerando que os níveis de icterícia não são indicadores diretos da gravidade da condição. A avaliação e o manejo devem ser baseados em pro-

tolos clínicos e diretrizes que garantam a segurança do recém-nascido e a eficácia do tratamento.

Quando um recém-nascido apresenta icterícia, especialmente se a condição se manifesta até 48 horas após o nascimento, é crucial seguir um protocolo de manejo específico. Para bebês com icterícia na zona 1 (que é a zona de menor severidade na escala de icterícia), pode-se considerar a alta hospitalar com orientações apropriadas. Nestes casos, é recomendado que a alta seja permitida para recém-nascidos de parto vaginal com 24 horas de vida e para cesáreas com 36 horas de vida. O acompanhamento deve ser feito em uma Unidade Básica de Saúde (UBS) com reavaliação agendada para 48 a 72 horas após a alta (GUILLEMOT *et al.*, 2021).

Se a icterícia persistir ou evoluir após a alta, é indicado realizar a coleta de exames laboratoriais. Os exames devem incluir a dosagem de bilirrubina total e suas frações (direta e indireta), tipagem sanguínea e a contagem de reticulócitos. A dosagem de reticulócitos é particularmente importante, pois eles são marcadores de hemólise. Reticulócitos são células jovens que indicam a resposta da medula óssea à destruição excessiva de hemácias. A presença de reticulócitos elevados sugere que a medula óssea está tentando compensar a perda de hemácias, indicando um processo de hemólise ativo (GUILLEMOT *et al.*, 2021).

A bilirrubina total deve ser monitorada e, se necessário, repetida após 12 horas de fototerapia. A fototerapia é uma intervenção comum para reduzir os níveis de bilirrubina e prevenir a icterícia grave. Em casos mais graves, a fototerapia pode ser prolongada além das 12 horas iniciais. A bilirrubina total é a soma da bilirrubina direta e indireta. Portanto, se a bilirrubina total for de 10 mg/dL e a bilirrubina indireta for 8 mg/dL, a bilirrubina direta deve ser de 2 mg/dL (COX *et al.*, 2023).

Esse processo de manejo é fundamental para garantir a detecção precoce e o tratamento adequado da icterícia neonatal, prevenindo complicações associadas e promovendo a saúde e bem-estar do recém-nascido. A reavaliação contínua e a adequação do tratamento conforme a evolução dos níveis de bilirrubina são essenciais para a eficácia do manejo clínico (DAVIS *et al.*, 2021).

Abordagens terapêuticas

A terapia de primeira linha para neonatos com hiperbilirrubinemia indireta é a fototerapia (BRANDÃO *et al.*, 2021). Em alguns casos é necessário a terapia de exsanguineotransfusão e o uso individualizado da imunoglobulina endovenosa (BRANDÃO *et al.*, 2021).

O mecanismo da fototerapia consiste na degradação da bilirrubina através de foto-oxidação e isomerização, com a eliminação dos produtos resultantes, principalmente pela urina (HANSEN *et al.*, 2018). Para que a fototerapia seja eficaz, três fatores principais devem ser considerados: o comprimento de onda da luz, que deve estar em torno de 460 nm; a superfície exposta à luz; e a irradiância espectral (BRANDÃO *et al.*, 2021). A eficácia da fototerapia é avaliada pelo grau de redução da bilirrubina total após um período específico de exposição à luz (BRANDÃO *et al.*, 2021).

Os efeitos adversos da fototerapia são raros, especialmente devido aos avanços nos dispositivos utilizados, mas podem incluir diarreia, erupção eritematosa, aumento da perda de fluidos, instabilidade térmica e descoloração da pele, como bronzeamento e síndrome do bebê bronzeado (MITRA & RENNIE, 2017).

Nos últimos anos, a necessidade de exsanguineotransfusão foi significativamente reduzida devido ao aprimoramento do manejo antenatal e à disponibilidade de sistemas de fototerapia altamente eficazes (MITRA & RENNIE,

2017). A exsanguineotransfusão foi o primeiro tratamento para icterícia neonatal, mas atualmente é considerada uma segunda linha de tratamento, principalmente pelo procedimento ser associado à elevada morbidade, com complicações metabólicas, hemodinâmicas, infecciosas, vasculares, hematológicas, além da possibilidade de reações pós-transfusionais (BRANDÃO *et al.*, 2021). Atualmente, a maioria dos casos de hiperbilirrubinemia indireta é efetivamente controlada pela fototerapia, quando aplicada de maneira adequada (BRANDÃO *et al.*, 2021). A exsanguineotransfusão é reservada principalmente para casos graves de doença hemolítica devido à incompatibilidade Rh, que constitui a principal indicação para esse procedimento (BRANDÃO *et al.*, 2021).

A imunoglobulina intravenosa em alta dose é uma intervenção farmacológica significativa no manejo da icterícia neonatal, sendo utilizada principalmente em lactentes com níveis elevados de bilirrubina que não respondem adequadamente à fototerapia ou quando a fototerapia sozinha não é suficiente para evitar a necessidade de exsanguineotransfusão, podendo, assim, reduzir a necessidade desse procedimento (MITRA & RENNIE, 2017).

Para o manejo da hiperbilirrubinemia conjugada em recém-nascidos, é essencial identificar a causa subjacente (MITRA & RENNIE, 2017). Em casos como a atresia biliar, que é a condição hepática mais comum nesta faixa etária, podem ser necessários procedimentos cirúrgicos (MITRA & RENNIE, 2017). O diagnóstico precoce e a intervenção adequada são cruciais para o sucesso do tratamento.

CONCLUSÃO

Conclui-se então que a icterícia neonatal é uma condição prevalente, a qual se manifesta pela coloração amarelada da pele e mucosas de-

vido ao acúmulo de bilirrubina no sangue, podendo ser classificada como fisiológica ou patológica, dependendo de sua etiologia e evolução clínica. A revisão destaca a importância de distinguir entre estes tipos de icterícia para garantir o manejo adequado e prevenir complicações. Observou-se que a abordagem clínica atual se baseia no uso da fototerapia como tratamento de primeira linha e, nos casos mais graves, na exsanguineotransfusão e imunoglobulina intravenosa. Além disso, o capítulo destaca a relevância de protocolos clínicos atualizados e estratégias de diagnóstico precoce para preve-

nir danos neurológicos e garantir a segurança do neonato.

Com o avanço das práticas de manejo e dos dispositivos terapêuticos, como sistemas de fototerapia mais eficazes, foi possível reduzir significativamente a necessidade de intervenções mais invasivas. Porém, apesar dos avanços, a revisão sugere a necessidade de investigações adicionais para melhorar o tratamento e monitoramento de condições subjacentes, como distúrbios metabólicos e doenças hepáticas congênitas, abrindo caminho para novas pesquisas focadas em intervenções preventivas e terapias mais seguras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, M.F.B. & DRAQUE, C.M. Icterícia no recém-nascido com idade gestacional >35 semanas. Sociedade Brasileira de Pediatria, Departamento de Neonatologia, 2012. Disponível em: www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/pdfs/Ictericia_sem-DeptoNeoSBP-11nov12.pdf. Acesso em 27/09/2024.
- AHMIĆ, H. Neonatal jaundice screening. 2020. Tese (Doutorado) - University of Zagreb. School of Medicine, Department of Pediatrics, 2020.
- BRANDÃO, D.C.B. *et al.* Hiperbilirrubinemia indireta no período neonatal. Sociedade Brasileira de Pediatria, 2021. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/hiperbilirrubinemia-indireta-no-periodo-neonatal/>. Acesso em 25/09/24.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Icterícia. In: Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. v. 2. Brasília: Ministério da Saúde, p. 59, 2011. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_recem_nascido_%20guia_profissionais_saude_v2.pdf. Acesso em: 01/10/24
- BROWN, J. & KLEIN, A. Clinical Biochemistry. 4. ed. Oxford: Oxford University Press, 2020.
- BURNS, D.A.R. Tratado de Pediatria. 2. ed. São Paulo: Editora Manole Saúde, 2017.
- COX, M. *et al.* Hepatic Bilirubin Conjugation in Neonates. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, v. 56, n. 1, p. 67, 2023.
- DAVIS, S. *et al.* Intestinal Bilirubin Metabolism. Gastroenterology, v. 160, n. 2, p. 450, 2021.
- FERRAZ, L.C. *et al.* Icterícia Neonatal: Cuidados de enfermagem ao recém-nascido em fototerapia. Brazilian Journal of Development, v. 8, n. 6, p. 48326, 2022. DOI: 10.34117/bjdv8n6-370.
- FREITAS, S.M.S. *et al.* Perfil epidemiológico da icterícia neonatal no Estado de Pernambuco. Research, Society and Development, v. 11, n. 15, p. e67111536794, 2022. DOI:10.33448/rsd-v11i15.36794.
- GUILLEMOT, N. *et al.* Red Blood Cell Destruction and Bilirubin Metabolism. Hematology Reviews, v. 13, n. 1, p. 45, 2021.
- HANSEN, T.W.R. *et al.* Sixty years of phototherapy for neonatal jaundice – from serendipitous observation to standardized treatment and rescue for millions. Journal of Perinatology, v. 40, p. 180, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0439-1>.
- HARRIS, C. & TAYLOR, M. Fetal and Neonatal Hemoglobin: Clinical Implications. Pediatrics, v. 144, n. 6, p. e20193684, 2019.
- HOLLAND, J. Biochemical Pathways in Hemoglobin Metabolism. Clinical Chemistry, v. 64, n. 5, p. 785, 2018.
- KARL, E. *et al.* Neonatal Jaundice: Pathophysiology and Management. Journal of Neonatology, v. 45, n. 3, p. 189, 2020.
- KLAASSEN, C.D. *et al.* Jaundice in Neonates. 5. ed. New York: McGraw-Hill, 2018.
- LEE, C. *et al.* Hemoglobin Transition in Newborns. American Journal of Hematology, v. 97, n. 4, p. 459, 2022.
- LIM, K.B. *et al.* Neonatal Hyperbilirubinemia: Diagnosis and Management. Pediatrics, v. 146, n. 3, p. e20193921, 2020.
- MARTINEZ, A. *et al.* Bilirubin Metabolism and Neonatal Icterus. Journal of Pediatric Medicine, v. 28, n. 2, p. 112, 2021.
- MIR, S. *et al.* Management of neonatal jaundice in low- and lower-middle-income countries. BMJ Pediatrics Open, v. 3, n. 1, p. e000408, 2019. doi: 10.1136/bmjpo-2018-000408.

MITRA, S. & RENNIE, J. Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment. *British Journal Of Hospital Medicine*, v. 78, n. 12, p. 699, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.12968/hmed.2017.78.12.699>.

MONTEIRO, I. *et al.* Implicações clínicas da icterícia neonatal em bebês pré-termo: revisão narrativa. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, n. 4, p. 2622, 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n4p2622-2631.

NIELSEN, R.G. *et al.* Clinical Aspects of Neonatal Jaundice. *Journal of Pediatric Medicine*, v. 25, n. 4, p. 283, 2021.

OLUSANYA, B.O. *et al.* The contribution of neonatal jaundice to global child mortality: findings from the GBD 2016 study. *Pediatrics*, v. 141, n. 2, p. 1, 2018. doi: 10.1542/peds.2017-1471.

PETERS, T. *et al.* Clinical Management of Neonatal Hyperbilirubinemia. *Neonatology Journal*, v. 40, n. 1, p. 23, 2022.

SCHMIDT, R. *et al.* Bilirubin Metabolism and Disorders. *Hepatology Research*, v. 51, n. 1, p. 45, 2022.

THOMPSON, A. & WANG, X. Digestive System Maturation in Neonates. *Journal of Pediatric Research*, v. 30, n. 2, p. 101, 2023.

VARIANE, G.F. & SANT'ANNA, G.M. Rhesus disease in Brazil: a multi-professional national survey. *Seminars in Perinatology*, v. 45, n. 1, p. 151357, 2020. doi: 10.1016/j.semperi.2020.151357.

WALKER, R. Introduction to Bilirubin Metabolism. *Biochemistry and Molecular Biology*, v. 11, n. 3, p. 145, 2019.