

BIOMEDICINA

ICTERÍCIA NEONATAL: UMA REVISÃO SOBRE AS COMPLICAÇÕES E TRATAMENTO EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO

NEONATAL ICTERY: A REVIEW ON COMPLICATIONS AND TREATMENT IN PRE-TERM NEWBORNS



ISABELLA CRISTINA DO NASCIMENTO GOMES
YULIE STOFFEL CAMARGO
ELANE PRISCILA MACIEL
RODRIGO CÂMARA BORGES

Resumo

Introdução: A icterícia neonatal ou hiperbilirrubinemia neonatal é descrita como aumento da bilirrubina indireta na corrente sanguínea, esse aumento acomete o tecido epitelial causando o amarelamento da pele e mucosas. O principal fator de risco para o desenvolvimento dessa patologia é a prematuridade neonatal. A principal forma de identificação da hiperbilirrubinemia neonatal é através da coloração da pele e as formas de tratamento da patologia devem ser estudados de acordo com o tipo e nível da icterícia. **Objetivo:** Este estudo tem por objetivo apresentar as complicações e os fatores de risco que estão associados a essa patologia. **Materiais e Métodos:** O presente estudo tem como base artigos originais e de revisão em língua portuguesa, inglesa e espanhola, no qual a pesquisa foi realizada em recém-nascidos. Foram utilizados na pesquisa bibliográfica bases de dados nacionais e internacionais combinados com os termos icterícia, neonatal, hiperbilirrubinemia. Análise de títulos e resumos foram realizados para obtenção de artigos relevantes para o estudo. **Conclusão:** A icterícia neonatal tem sido um assunto cada vez mais discutido no cenário mundial, devido sua ascensão, como foram descritos em diversos estudos relevantes. Todos esses aspectos discutidos a partir da revisão da literatura nos fazem perceber que o estudo sobre a icterícia deve ser ainda mais aprofundado, a fim de obter alternativas mais concretas e eficazes no que se refere ao diagnóstico para evitar as possíveis complicações e ao tratamento da doença.

Palavras-Chave: icterícia neonatal; hiperbilirrubinemia; tratamento.

Abstract

Introduction: Neonatal jaundice or neonatal hyperbilirubinemia is described as an increase in indirect bilirubin in the bloodstream, which increases the epithelial tissue causing yellowing of the skin and mucous membranes. The main risk factor for the development of this pathology is neonatal prematurity. The main form of identification of neonatal hyperbilirubinemia is through skin coloration and the ways of treating the disease should be studied according to the type and level of jaundice. **Objective:** This study aims to present the complications and risk factors that are associated with this pathology. **Materials and Methods:** The present study is based on original and review articles in Portuguese, English and Spanish, in which research was carried out on newborns. We used national and international databases combined with the terms jaundice, neonatal hyperbilirubinemia. Analysis of titles and abstracts were performed to obtain articles relevant to the study. **Conclusion:** Neonatal jaundice has been an increasingly discussed topic on the world stage due to its rise, as described in several relevant studies. All these aspects discussed from the literature review make us realize that the study on jaundice should be further developed in order to arrive at more concrete and effective alternatives to diagnosis to avoid possible complications and treatment of the disease.

Keywords: neonatal jaundice; hyperbilirubinemia; treatment.

INTRODUÇÃO

A icterícia neonatal ou hiperbilirrubinemia neonatal é descrita como aumento da bilirrubina indireta na corrente sanguínea, devido ao desequilíbrio entre a produção da bilirrubina e degradação da hemoglobina. Esse aumento acomete o tecido epitelial causando o amarelamento da pele e mucosas^(1,2).

Os níveis elevados da bilirrubina indireta, possui um potencial de neurotoxicidade que pode desenvolver algumas disfunções neurológicas e encefalopatia bilirrubínica (EB), complicação esta, que acomete determinadas áreas do cérebro, descrita também como kernicterus. As principais áreas acometidas são: hipocampo, corpos geniculados, núcleos dos nervos cranianos e o cerebelo^(3,4).

Um grande fator de risco para o desenvolvimento da icterícia neonatal é a prematuridade. Recém-nascidos (RNs) pré-termo (compreende os RNs nascidos vivos antes da 37^a/38^a semana gestacional), apresentam uma propensão a essa patologia em relação aos RNs a termo (compreende os RNs nascidos vivos entre a 38^a e 42^a semana gestacional)^(5,6).

Vários são os tipos de icterícia neonatal

descritos na literatura, os principais tipos são: icterícia fisiológica, icterícia patológica, icterícia relacionada à amamentação e icterícia hemolítica. Algumas síndromes genéticas também são descritas, devido o aumento da bilirrubina indireta, como a Síndrome de Gilbert e a Síndrome de Crigler-Najjar. Essas síndromes provêm do problema de conjugação da bilirrubina⁽⁷⁾.

A coloração da pele, é a principal forma de identificação da icterícia. Os RNs que são detectados com níveis elevados, são submetidos a exames laboratoriais para determinar os níveis de bilirrubina. Como forma de diagnóstico, os níveis podem ser observados através de exames bioquímicos (avalição da bilirrubina direta e total no soro) e pela bilirrubinometria transcutânea (aparelho que avalia a bilirrubina através da coloração da pele)⁽¹⁾.

As opções de tratamento devem ser estudadas de acordo com o tipo de icterícia e seus níveis. Dos tratamentos utilizados na clínica, o principal é a fototerapia que não é agressiva nem invasiva, mas eficaz, possui pouco efeito colateral, mas esta correlacionado a casos de hipocalcemia. A fototerapia é indicada para prevenção da hiperbilirrubinemia, pela sua capacidade de

absorção do cálcio, diminuindo assim os níveis de melatonina^(6,8,9).

Outra forma de tratamento utilizado para diminuição deste fenômeno é a exsanguineotransfusão (EXT), tratamento esse invasivo que consiste na retirada de sangue do RN e transfundido pequenas frações sanguíneas compatíveis. Tratamentos farmacológicos também são descritos na literatura, os mais utilizados são o fenobarbitona e a metaloporfirinas. Novos fármacos estão sendo desenvolvidos com o objetivo de diminuição da hiperbilirrubinemia neonatal, como o líquido oral Yinzh Huang, porém ainda não existe confirmação de sua eficácia^(10,11).

A icterícia neonatal é um problema de saúde, que ao decorrer dos anos vem aumentando em grande escala. Já se sabe das causas fisiológicas para o desenvolvimento da doença, porém algumas complicações e fatores de risco estão em pesquisa.

Desta forma, o projeto em questão se torna relevante para esclarecer essas possíveis complicações que podem vir a ocorrer durante o período da doença em RN pré-termo.

Assim, o presente estudo tem por finalidade, elaborar uma revisão bibliográfica sobre a icterícia neonatal abordando as intercorrências e tratamento em recém-nascidos em pré-termos, compreendendo a fisiopatologia da icterícia e os métodos de diagnóstico laboratorial, demonstrando dados estatísticos de casos diagnosticados bem como os tratamentos que são adotados.

Com base nesse grupo de autores, nosso trabalho pretende relatar as principais intervenções relacionadas a icterícia neonatal e os tratamentos de melhor eficácia em RNs pré-termo.

Materiais e Métodos

Foram utilizados na pesquisa bibliográfica as bases de dados Scielo, PubMed, LILACS, MedLine, Bireme. Os termos "icterícia", "hiperbilirrubinemia", foram combinados com os termos "neonatais", "pré-termo", "tratamento". Os mesmos termos foram utilizados para busca de dados em bases internacionais.

Foram incluídos no presente estudo artigos originais e de revisão em língua portuguesa, inglesa e espanhola, no qual a pesquisa foi realizada em recém-nascidos e publicados no período entre 2004 e 2017. Não foram utilizados outros métodos de pesquisa. Artigos que dispunham de modelos animais, não foram adotados.

Análise de títulos e resumos foram realizados para obtenção de artigos relevantes para o estudo.

Discussão

A bilirrubina é uma molécula proveniente da degradação das hemácias, que são compostas por hemoglobina e complexo heme catabolizado, através de um processo enzimático oxidativo. A degradação do complexo heme, ocorre principalmente nos macrófagos esplênicos, onde há a produção de biliverdina (proveniente do heme oxidase) e liberação de ferro na corrente

sanguínea. Dentro dos macrófagos a biliverdina é convertida em bilirrubina indireta ou não conjugada, pela ação da enzima dependente de fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida (NADPH), a biliverdina redutase^(12,13).

No plasma, a bilirrubina não conjugada liga-se a albumina, ligação essa que se torna necessária para o transporte de bilirrubina até o fígado, uma vez que esta bilirrubina indireta é insolúvel⁽¹⁴⁾. Quando a bilirrubina chega ao hepatócito essa será adsorvida e se desligará da albumina, e se ligará a um complexo de proteínas chamado ligandina, a partir dessa ligação a bilirrubina torna-se conjugada^(13,15).

A bilirrubina conjugada à ligandina é transportada para o retículo endoplasmático liso, onde será conjugado a moléculas de ácido glicurônico, processo de catalisação pela bilirrubina UDP-glicoronil-transferase, que produzirá monoglicuronídeos e diglicuronídeos, enzimas essas responsáveis pela excreção da bilirrubina. Quando não excretada corretamente o RN pode desenvolver as Síndromes de Gilbert que é resultante da não captação hepática da bilirrubina e a Síndrome de Crigler-Najjar, que é resultante de uma conjugação hepática deficiente^(7,12,15).

Excretado para o ducto biliar, os glicuronídeos de bilirrubina serão desconjugados no intestino, onde sofrerão ação bacteriana dando origem ao urobilinogênio, que pode ser reabsorvido ao fígado e secretado pela bile. Uma vez não reabsorvido, este oxida produzindo os principais pigmentos das fezes, a estercobilina e urobilina⁽¹⁴⁾. Podemos observar com mais detalhe o metabolismo da bilirrubina na figura 1 a seguir.

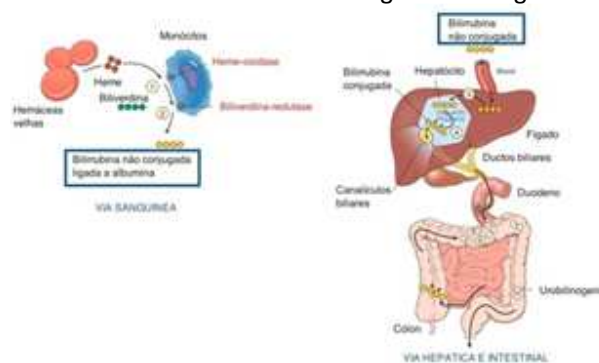


Figura 1- Metabolismo da bilirrubina. Adaptado de: Medicina Geriatria

<<http://www.medicinageriatrica.com.br/category/gastrogeriatria/page/6/>>, acesso em : nov.2017

A hiperbilirrubinemia é descrita como o aumento dos níveis séricos de bilirrubina direta e/ou indireta na corrente sanguínea, devido ao desequilíbrio entre a produção da bilirrubina e degradação da hemoglobina⁽¹⁾.

A icterícia, popularmente conhecida como amarelamento da pele, ocorre devido ao intenso acúmulo de bilirrubina. Esse acúmulo pode gerar complicações fisiológicas, desencadeadas pela bilirrubina direta e/ou indireta^(2,14). A intensificação deste acúmulo pode causar complicações

irreversíveis, devido ao grande potencial de neurotoxicidade que a bilirrubina apresenta, podendo desenvolver disfunções neurológicas e a encefalopatia bilirrubínica^(3,4).

Os níveis considerados normais da bilirrubina sérica no plasma, são inferiores à 1,2 mg/dL. Em casos de hiperbilirrubinemia, os níveis estarão aumentados, com prevalência da bilirrubina indireta que apresentará níveis superiores à 0,8 mg/dL⁽¹²⁾. Para se considerar a icterícia, os níveis séricos de bilirrubina estarão acima de 2 mg/dL. Em complicações severas, pode-se dosar níveis acima de 30 mg/dL⁽¹⁴⁾.

A principal patologia causada pela hiperbilirrubinemia indireta é a icterícia neonatal, que é provocada pelo excesso de degradação da hemoglobina⁽¹⁵⁾. A icterícia neonatal é encontrada predominantemente em cerca de 70% dos RNs no período pós-natal, aparecendo nas primeiras semanas de vida, acometendo primeiramente o rosto, seguindo para as mucosas, membros superiores e inferiores⁽⁷⁾.

A hiperbilirrubinemia neonatal pode ser classificada por condições que o RN pode apresentar, como a icterícia fisiologia, que ocorre de forma natural quando a excreção da bilirrubina não ocorre completamente, pode apresentar seu nível máximo até 10mg/dL, sendo considerado uma adaptação neonatal ao metabolismo da bilirrubina. A icterícia patológica, é caracterizada pelo aumento excessivo da bilirrubina nas primeiras 24 horas de vida, onde os níveis séricos ultrapassam 12 mg/dL, sendo esse valor considerado um sinal de alerta para investigação da patologia^(1,16).

Outros casos de icterícia podem estar associados à amamentação, onde pode ocorrer a presença de enzimas no leite materno que são capazes de desconjugam a bilirrubina. Já em casos hemolíticos, estão associados à incompatibilidade ABO e Rh entre a mãe e o feto, sendo estas as causas mais comuns da hiperbilirrubinemia neonatal⁽¹⁴⁾.

A literatura apresenta como fator de risco para o desenvolvimento da icterícia neonatal a prematuridade gestacional, onde os RNs considerados pré-termo apresentam uma propensão maior de desenvolver esta patologia em relação aos RNs a termo pela presença maior de hemólise e aumento da permeabilidade do hepatócito, devido a sua prematuridade^(5,6).

Algumas síndromes genéticas também são descritas devido ao aumento da bilirrubina indireta, como a Síndrome de Gilbert, que é resultante da não captação hepática da bilirrubina e a Síndrome de Crigler-Najjar, que é resultante de uma conjugação hepática deficiente⁽⁷⁾.

A principal forma de identificação da icterícia é o amarelamento da pele. Os RNs que apresentam níveis de bilirrubina elevados são submetidos à exames bioquímicos (dosagem de bilirrubina total e direta no soro) e exames transcutâneos (através de bilirrubinômetro-aparelho que mede a intensidade da bilirrubina

através da pele)⁽¹⁾.

Para a avaliação dos níveis de bilirrubina são utilizados equipamentos modernos e confiáveis, que tem como objetivo reduzir procedimentos invasivos ao RN⁽¹⁷⁾. Alguns estudos apresentam técnicas de medição da bilirrubina transcutânea. Técnicas essas como a Dräger JM-105 (fabricado pela empresa Dräger) e Bilichex (fabricado pela empresa Phillips), que são equipamentos que dosarão a bilirrubina na testa, esterno e pé do RN. Os resultados obtidos por essas técnicas são comparados para avaliar os níveis de bilirrubina sérica, trazendo resultados precisos decorrente a forma de medição, devido a quantidade suficiente da circulação sanguínea no meio externo⁽¹⁸⁾.

A dosagem plasmática consiste em uma coleta sanguínea, que se dosará os níveis de bilirrubina direta e total, através de métodos enzimáticos e colorimétrico, dependendo do aparelho que se usará para realização do exame. Após a dosagem um cálculo será realizado para se saber a dosagem da bilirrubina indireta. O aumento do bilirrubina indireta no organismo, pode estar relacionada à anemias hemolíticas, reações transfusionais e hemorragias internas⁽¹⁹⁾.

Alguns autores apresentam a relação das dosagens transcutâneas e plasmáticas, afim de analisar possíveis diferenças de diagnósticos, limites de confiabilidade e a confirmação de um diagnóstico^(17,18). Havendo a correlação entre a bilirrubina transcutânea (TcB) e a TSB através do uso da fototerapia que irá afetar essa correlação sendo recomendada até 14 dias, começando o tratamento a partir de 9 horas, a pele do bebê irá clarear apenas nas áreas expostas^(2,20).

Outra forma de se diagnosticar a hiperbilirrubinemia neonatal é através da dosagem de enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), enzima essa responsável pela proteção dos eritrócitos em reações oxidativas. A deficiência de G6PD é enzimopatia eritrocitária que pode resultar em hemólise precoce após doenças agudas ou uso de medicamentos com ação oxidativa. Sua dosagem é através de ensaios enzimáticos específicos, que irão determinar a atividade da enzima quantitativamente. Sendo definidos como deficientes para a enzima, os neonatos com atividade enzimática $\leq 2,2$ UI/gHb

Forma de Diagnóstico	Dosagem do Analito	Valor de Referência
Bioquímico	BT: $\geq 2,0$	BT: $\leq 1,2$
	BI: $\geq 0,8$	BI: $< 0,8$
	BD: $\geq 1,2$	BD: $\leq 0,4$
Enzimático	G6PD	G6PD
	$\leq 2,2$ mg/dL	$\geq 6,0$ mg/dL

^(16,21).

Tabela 1- Dosagem da bilirrubina

Fonte: Autores. Adaptado de CRAWFORD, 2010⁽¹⁴⁾ e OSHIRO, 2014.⁽¹⁶⁾

A icterícia neonatal nos últimos anos está em

fase de elevação, apresentando alta incidência. Os Estados Unidos apresenta uma prevalência de 4 milhões de recém - nascidos com icterícia, tendo um bom acomodamento hospitalar no período correto para a detecção de icterícia e durante o tratamento. O Brasil não possui fundos financeiros o suficiente, devido isso a um curto prazo da internação, tanto da mãe como a do bebê⁽²²⁾.

Na Argentina cerca de 60-70% dos recém – nascidos, nascem com icterícia. No tratamento da icterícia exige muito em investimentos financeiros, porém tem países que não possuem uma renda acessível para arcar com esse tratamento, devido a isso na Argentina pesquisadores costumam frequentar os hospitais públicos que apresentam esse caso para acompanhar os recém- nascidos⁽²³⁾.

Alguns RNs pré-termos apresentam neurocomportamento deficiente, devido a idade gestacional, um dos maiores motivos para esse desenvolvimento é qu o recém- nascido pré- maturo possui pouca desenvoltura, não tem o “amadurecimento” dos órgãos por completo, principalmente o fígado⁽²⁴⁾.

Uma das causas da icterícia neonatal é a galactosemia que tem uma característica autossômica por conta da deficiência de enzimas como a G6PD e 6-fosfogliconato (6PGA) que são responsáveis pela redução da coenzima nicotinamida tendo uma interferência metabólica oxidativa do organismo que causa uma hiperbilirrubinemia indireta e direta. Essas enzimas apresentam como principal complicação o desenvolvimento da EB ou Kernicterus^(7,16,25).

Os lactantes podem desenvolver o Kernicterus que é uma patologia da icterícia neonatal em prematuro que afeta o cérebro, acometendo principalmente as áreas de desenvolvimento do RN, com o comprometimento das funções visuais, motora, memória, concentração, entre outros. Identifica-se essa patologia de acordo com a coloração da bilirrubina nos hipocampus, corpos geniculados, cerebelo, núcleo dos nervos cranianos, tendo uma permeabilidade do sangue devido uma acidose^(3,4). Observa-se melhor os campos acometidos na figura 2, a seguir.

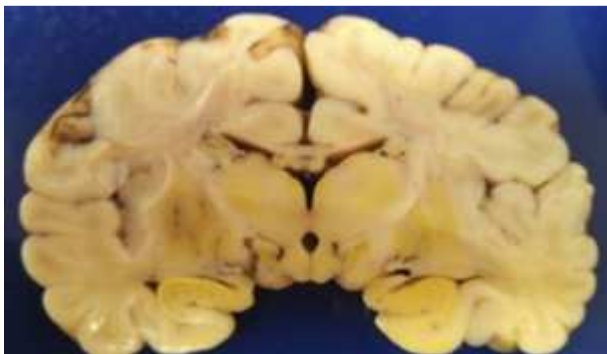


Figura 2- Kernicterus. Corte histológico cerebral apresentando kernicterus Adaptado de CHRISTENSE. et al, 2013⁽²⁶⁾.

A avaliação da bilirrubina no recém – nascido se inicia a partir de 12 horas de vida, observando a cor da pele, através dessa análise determinará a forma de tratamento de acordo com os critérios de inclusão e exclusão como lactantes, idade gestacional maior ou menor que 35 semanas, comprometimento do desenvolvimento da mãe e os critérios dos níveis de icterícia^(18,27).

A EXT é um tratamento invasivo que consiste na retirada de sangue do RN e transfundido pequenas frações sanguíneas compatíveis, porém a mais utilizada é a fototerapia com a intervenção terapêutica sendo recomendada para recém-nascidos pré- termo, tendo como objetivo a diminuição de bilirrubina neurotóxica, desenvolvendo através da luz azul uma radiação de mais ou menos 30 milliWatt (mW), facilitando a absorção da bilirrubina sérica^(8,9,27).

A utilização da fototerapia vem causando alguns efeitos, como a hipercalcêmica através disso, procura-se outras formas de tratamento como ultra-sonografia quantitativa⁽⁸⁾.

Tratamentos farmacológicos também são descritos na literatura, os mais utilizados são o fenobarbitona e a metaloporfirinas. Novos fármacos estão sendo desenvolvidos com o objetivo de diminuição da hiperbilirrubinemia neonatal, como o líquido oral Yinzhihuang, sendo este de origem chinesa, fabricado a partir de ervas naturais, sabendo que tem uso para o tratamento de icterícia sem possuir metanálise com resultados comprovados⁽¹¹⁾. Porém, recentemente estudos terapêuticos vem trazendo como principal o tratamento farmacológico o fenobarbitona que acelera o metabolismo aumentando a atividade enzimática^(8,11).

Conclusão

De acordo com a literatura consultada durante o processo de pesquisa entende-se que os sintomas referentes à icterícia, como coloração amarelada da pele, são fatores determinantes para as possíveis complicações acerca da patologia, o que leva a uma análise do panorama que o RNs apresentam, para a partir disso iniciar-se um tratamento adequado.

A icterícia neonatal tem sido um assunto cada vez mais discutido no cenário mundial, devido sua ascensão, como foram descritos em diversos estudos relevantes.

Diante disso, existem diferentes formas de tratamento, que devem ser melhor estudadas, para que se possa chegar à uma conclusão de qual seria o mais eficiente e adequado. Porém tudo depende da questão financeira e até mesmo política em que se encontra o local a ser estudado e ainda, o panorama quantitativo da doença no país. Sabe-se que países desenvolvidos tem maior facilidade quando se trata da escolha do tratamento adequado, enquanto países em desenvolvimento, como o Brasil, ainda não possui uma estrutura que permita uma melhor escolha e não apresenta estudos que quantifiquem a incidência da patologia.

A partir dessa revisão de literatura podemos perceber que o estudo sobre a icterícia deve ser ainda mais aprofundado, a fim de se chegar a alternativas mais concretas e eficazes no que se refere ao diagnóstico para evitar as possíveis complicações e ao tratamento da doença.

Referências

1. Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinemia in neonates: Types, causes, clinical examinations, preventive measures and treatments: A narrative review article. *Iran J Public Health*. 2016;45(5):558–68.
2. Cucuy M, Juster-Reicher A, Flidel-Rimon O, Shinwell E. Correlation between transcutaneous and serum bilirubin in preterm infants before, during and after phototherapy. *J Matern Neonatal Med*. 2017; 1–11.
3. Castilho TRRN de, Vargas MS, Pinsuti A, Rocha MA, D'Bertagnon JR. Bilirubin encephalopathy due to Rh incompatibility. *Einstein (Sao Paulo)*. 2011;9(2):220–3.
4. Springer SC et al. *Kernicterus*. 2017;1–11.
5. Punaro E, Mezzacappa MA, Facchini FP. Systematic follow-up of hyperbilirubinemia in neonates with a gestational age of 35 to 37 weeks. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(4):301–6.
6. Khan M, Malik KA, Bai R. Hypocalcemia in jaundiced neonates receiving phototherapy. *Pakistan J Med Sci*. 2016;32(6):1449–52.
7. Cifuentes M, Estrada A, Romero R. Galactosemia como causa de icterícia neonatal. *Rev Fac Med*. 2014;62(2):287–92.
8. Arian Fİ, Kara S, Bilgin H, Özkan F, Bilge YD. Bone measurements of infants with hyperbilirubinemia by quantitative ultrasound: the influence of phototherapy. *J Matern Neonatal Med* 2016;7058(10):1–3.
9. Vandborg PK, Hansen BM, Greisen G, Ebbesen F. Dose-response relationship of phototherapy for hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2012;130(2):e352-7.
10. González AC, Uría RMA, Morán RA, López IB, Aguilar RD, Pérez MR. Hiperbilirrubinemia neonatal agravada. *Rev Cubana Pediatr*. 2010;82(3):13–9.
11. Zeng J, Wang S, Li Y, Li H, Luo Q, Huang Y, et al. Yinzh Huang oral liquid in the treatment of neonatal jaundice: a meta-analysis. *Pharm Biol*. 2017;
12. Kannas S et al. Função Hepática. In: Kannas S et al, organizador. *Bioquímica Clínica*. 2ª. São Paulo: Atheneu; 2014. p. 95–119.
13. Mcdonagh AF. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine Controversies in bilirubin biochemistry and their clinical relevance. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15(3):141–7.
14. Crawford, J.M; Liu C. Fígado e Trato Biliar. In: Robbins e Conran, organizador. *Patologia: Bases Patológicas das Doenças*. 8ª. Rio De Janeiro: Elsevier; 2010. p. 841–98.
15. Pincus, M.R; Tierno, P; Dufour R. Avaliação da Função Hepática. In: Pincus, M.R; Tierno, P; Dufour R., organizador. *Diagnósticos Clínicos e Tratamento por métodos laboratoriais*. 21 Edição. São Paulo: Manole; 2012. p. 307–26.
16. Oshiro, Marilena; Cação VM, Salzone CM. Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase na icterícia neonatal: avaliação de 10 anos do Instituto Adolfo Lutz-SP. 2014;24(1):33–5.
17. Povaluk P, Shwetz EA, Kliemann R. Estudo comparativo entre a medida plasmática e transcutânea de bilirrubina em recém-nascidos. *Rev Paul Pediatr*. 2011;29(1):6–12.
18. Jones DF, McRea AR, Knowles JD, Lin F-C, Burnette E, Reller LA, et al. A Prospective Comparison of Transcutaneous and Serum Bilirubin Within Brief Time Intervals. *Clin Pediatr (Phila)* 2017;992281770117.
19. Leite MDGDC, Granato VDA, Facchini FP, Marba STM. Comparison of transcutaneous and plasma bilirubin measurement. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(3):283–6.
20. Radfar M, Hashemieh M, Shirvani F, Madani R. Transcutaneous bilirubinometry in preterm and term newborn infants before and during phototherapy. *Arch Iran Med*. 2016;19(5):323–8.
21. Dehydrogenase G--phosphate, Kaplan M, Chb MB, Hammerman C. Neonatal Screening for Deficiency: Biochemical Versus Genetic Technologies. *YSPER*. 2011;35(3):155–61.
22. Hospital Israelita Albert Einsten. Bilirubin dosage in cord blood: could it predict neonatal hyperbilirubinemia. São Paulo. 2004;122(3):99–103.
23. Aspres N, Boccaccio C, Tovo A, Molina R, Ferreira M. Prevalencia de ictericia en el Período neonatal en un hosPital Público de la ciudad de buenos aires. 2011;30(1):10–4.
24. Vargas RP. Avaliação das Variáveis Clínicas e Neurocomportamentais de Recém-Nascidos Pré-Termo. 2007;
25. Leite AA. Icterícia neonatal e deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2010;32(6):430–1.
26. Christensen *et al*. Neonatal Death Suspected To Be From Sepsis Was Found To Be Kernicterus With G6PD Deficiency abstract. 2017
27. Facchini FP, Mezzacappa MA, Rosa IR, Mezzacappa Filho F, Aranha-Netto A, Marba ST. Follow-up of neonatal jaundice in term and late premature newborns. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(4):313–22.