

Perfil epidemiológico da icterícia neonatal no Estado de Pernambuco

Epidemiological profile of neonatal jaundice in the State of Pernambuco

Perfil epidemiológico de la ictericia neonatal en el Estado de Pernambuco

Recebido: 20/10/2022 | Revisado: 29/10/2022 | Aceitado: 03/11/2022 | Publicado: 10/11/2022

Sarah Maria Soares de Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3912-046X>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: sarah.freitas@ufpe.br

Thaís Morghana de Albuquerque Pontes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8725-1133>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: thais.morghana@ufpe.br

Amanda Gabriela Neves Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8068-1456>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: amandagn1997@gmail.com

Fernando Castim Pimentel

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2815-6192>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: nandocastim13@gmail.com

Danielle Cintra Bezerra Brandão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2009-1328>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: daniellecbb76@gmail.com

Nara Miranda Portela

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9577-8461>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: nara.portela@ufpe.br

Resumo

Objetivos: Analisar a morbimortalidade neonatal por icterícia em Pernambuco no período de 2008 a 2017. **Métodos:** Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo e ecológico cuja população estudada é composta por recém-nascidos de mães residentes em Pernambuco, menores de 28 dias, nascidos entre 2008 e 2017. Foram realizadas análises temporais dos indicadores Taxa de Mortalidade Neonatal por Icterícia (TMNI) e Proporção de Internações Hospitalares (PIH), calculados a partir de dados coletados nos Sistemas de Informação do DATASUS. **Resultados:** A TMNI em Pernambuco entre os anos de 2008 e 2017 foi de 4,92 óbitos por 100.000 nascidos vivos e sua componente precoce foi mais importante do que a tardia. Ao longo do tempo, a TMNI apresentou declínio, reproduzindo o padrão brasileiro. Quanto à internação hospitalar, a icterícia corresponde a 23% do total de internações hospitalares em pacientes de 0 a 27 dias em relação às afecções originadas no período perinatal. Ao contrário da TMNI, a PIH por icterícia neonatal mostrou um aumento significativo no período estudado, mostrando uma correlação forte e inversa entre os dois indicadores. **Conclusões:** Ao dar visibilidade às taxas de morbimortalidade neonatal por icterícia é possível identificar oportunidades de intervenção em tempo oportuno e reorientação das práticas assistenciais, estratégias eficientes na diminuição de desfechos desfavoráveis.

Palavras-chave: Icterícia neonatal; Indicadores de morbimortalidade; Epidemiologia; Sistemas de informação; Estatísticas vitais.

Abstract

Objectives: To analyze neonatal morbidity and mortality due to jaundice in Pernambuco from 2008 to 2017. **Methods:** This is a descriptive and ecological epidemiological study which studied the population composed of newborns whose mothers reside in Pernambuco, under 28 days old, born between 2008 and 2017. Through data collected of DATASUS, temporal analysis of the indicators of Neonatal Mortality due to Jaundice (TMNI) and Proportion of Hospital Admissions (PIH) were performed. **Results:** Between 2008 and 2017, the TMNI rate in Pernambuco was 4.92 deaths per 100,000 live births and its early component was more important than the late one. Over time, the TMNI rate declined, replicating the Brazilian standard. As for the hospital admissions, jaundice corresponds to 23% of all hospital admissions in patients aged 0 to 27 days in relation to conditions originating in the perinatal period. Unlike TMNI, the PIH rate for neonatal jaundice showed a significant increase over the study period, showing a strong and inverse correlation between the two indicators. **Conclusions:** By giving visibility to neonatal morbidity and mortality rates due to jaundice, it is

possible to identify opportunities for timely intervention reorientation of care practices, efficient strategies in reducing unfavorable outcomes.

Keywords: Jaundice neonatal; Indicators of morbidity and mortality; Epidemiology; Information systems; Vital statistics.

Resumen

Objetivos: Analizar la morbimortalidad neonatal por ictericia en Pernambuco de 2008 a 2017. **MÉTODOS:** Se trata de un estudio epidemiológico descriptivo y ecológico cuya población estudiada está compuesta por recién nacidos de madres residentes en Pernambuco, menores de 28 días, nacidos entre 2008 y 2017. Se realizaron análisis temporales de los indicadores Tasa de Mortalidad Neonatal por Ictericia (TMNI) y Proporción de Ingresos Hospitalarios (PIH), calculados a partir de los datos recolectados en los Sistemas de Información DATASUS. **Resultados:** El TNI en Pernambuco entre 2008 y 2017 fue de 4,92 óbitos por 100.000 nacidos vivos y su componente temprano fue más importante que el tardío. Con el tiempo, el TMNI mostró una caída, reproduciendo el patrón brasileño. En cuanto a los ingresos hospitalarios, la ictericia corresponde al 23% de todos los ingresos hospitalarios en pacientes de 0 a 27 días en relación con condiciones originadas en el período perinatal. A diferencia del NIMT, el PIH para la ictericia neonatal mostró un aumento significativo en el período estudiado, mostrando una correlación fuerte e inversa entre los dos indicadores. **Conclusiones:** Al dar visibilidad a las tasas de morbimortalidad neonatal por ictericia, es posible identificar oportunidades de intervención oportuna y reorientación de las prácticas asistenciales, estrategias eficientes para reducir desenlaces desfavorables.

Palabras clave: Ictericia neonatal; Indicadores de morbimortalidad; Epidemiología; Sistemas de información; Estadísticas vitales.

1. Introdução

A icterícia é uma das condições neonatais mais comuns que atinge, pelo menos, 60% dos recém-nascidos (RN) a termo e 80% dos pré-termo, nos primeiros dias de vida (Ebbesen et al., 2020). Nos neonatos, a icterícia é uma condição decorrente de uma maior carga de bilirrubina indireta ao hepatócito e redução do clearance hepático e entérico da bilirrubina (Du et al., 2021). Sua manifestação clínica se caracteriza por uma coloração amarelada da pele, esclera e membranas mucosas dos neonatos e é visível quando o nível da bilirrubina não-conjugada, ou indireta, atinge níveis superiores a 5 mg/dl (Mir et al., 2019).

As causas podem ser: fisiológica, patológica, devido à amamentação ou ao leite materno, hemolítica (incompatibilidade de fator Rh, grupo sanguíneo ABO entre mãe e bebê e deficiência de G6PD), causas hereditárias, erros inatos do metabolismo, sepsse bacteriana, colestase devido infecções congênitas, entre outras (Brasil, 2014; Christensen et al., 2018; Ullab et al., 2016). Dessa forma, a doença hemolítica do feto e do RN acontece a partir da isoimunização. Devido à lise das hemácias neonatais provocada pelos aloanticorpos maternos, ocorre o acúmulo de ferro redox ativo e bilirrubina, o que desencadeia no estímulo de determinadas vias celulares que levam a morte celular. Esse processo pode resultar em hidropsia fetal, hiperbilirrubinemia e *kernicterus* no RN (Ree et al, 2017; Viktorinova, 2018).

A gravidade da icterícia está relacionada ao momento do aparecimento e à intensidade da hiperbilirrubinemia. Na maioria das vezes, ela não traduz patologia subjacente, definindo-se como icterícia fisiológica. No entanto, a icterícia que aparece antes de 24 horas de vida (precoce) ou que é consequência do valor de bilirrubina total > 12 mg/dL, independentemente da idade pós-natal, deve ser considerada patológica e necessita de avaliação rigorosa (Brasil, 2014). A hiperbilirrubinemia severa (bilirrubina total \geq 20 mg/dL), que exige internação hospitalar para monitoramento e tratamento, é a principal causa de internação na primeira semana de vida e representa 35% das readmissões em hospitais no primeiro mês de vida (Olusanya et al., 2018).

Quando não diagnosticada e tratada adequadamente, a hiperbilirrubinemia pode alcançar níveis lesivos ao cérebro, instalando-se o quadro de encefalopatia bilirrubínica e *kernicterus* (forma crônica da doença), com elevado risco de mortalidade neonatal ou comprometimentos do desenvolvimento neurológico (Ebbesen et al., 2020). Na icterícia patológica, há um risco de mortalidade de cerca de 24%, sendo 13% para *kernicterus* e 11% para natimortos. Além disso, mais de 83% dos sobreviventes com um quadro de hiperbilirrubinemia extrema (bilirrubina total \geq 30 mg/dL) apresentam um ou mais comprometimentos como paralisia cerebral, surdez, comprometimento visual e no desenvolvimento (Bhutani et al., 2013).

A maioria dos casos de hiperbilirrubinemia indireta é controlada pela fototerapia, quando aplicada de maneira adequada (Ebbesen et al., 2020; Almeida & Draque, 2021). Embora seja possível prevenir as complicações da hiperbilirrubinemia indireta, como a encefalopatia bilirrubínica e o *kernicterus*, através de intervenções como a assistência pré-natal adequada e o acompanhamento da icterícia neonatal após a alta hospitalar, a icterícia ocupa a 7ª posição na lista de causas de mortes neonatais precoces (Du et al, 2021; Olusanya et al., 2018). Assim, as complicações da icterícia não são decorrentes apenas das condições intrínsecas da mãe e do bebê, mas do sistema de saúde pelo seu papel no acompanhamento pré-natal, na velocidade do diagnóstico e no momento da alta hospitalar (Farouk et al., 2020). Isso porque a alta hospitalar precoce dificulta o acompanhamento rigoroso dos níveis séricos de bilirrubina, bem como, o início da fototerapia (Iskander & Gamaleldin, 2020).

A mortalidade neonatal compreende as maiores taxas de mortalidade infantil no Brasil desde 1990, apesar de apresentar um declínio durante este período (UNICEF, 2019). A elaboração de políticas públicas voltadas para o manejo da icterícia pode ser uma estratégia capaz de promover uma melhoria no quadro da mortalidade neonatal, considerando a sua posição na lista de causas de mortes neonatais precoces e que suas complicações são passíveis de prevenção, embora a maior parte de suas causas não seja evitável (Olusanya et al., 2018; França & Vasconcelos, 2017). Destaca-se, assim, a necessidade de analisar os dados epidemiológicos referentes a este agravo, a fim de dar visibilidade ao problema e subsidiar intervenções futuras.

Políticas públicas voltadas para a prevenção do comprometimento do neurodesenvolvimento associado à encefalopatia bilirrubínica podem envolver o monitoramento das maternidades quanto ao retorno ambulatorial na primeira semana de vida dos RN com icterícia neonatal, o treinamento dos profissionais de saúde para um pré-natal apropriado, um diagnóstico precoce em conjunto com um tratamento adequado e a instrução da notificação da hiperbilirrubinemia grave, assim como sua evolução, para um melhor controle epidemiológico da doença (Almeida & Draque, 2012).

O trabalho de França (2017) indica a icterícia como uma das 30 principais causas de mortalidade em menores de 5 anos. Dados coletados do DATASUS mostraram 200 a 280 mortes de RN anualmente com quadros de icterícia neonatal, na década de 2000. Destes, em torno de 50% nascidos na região Nordeste (Almeida & Draque, 2012). Estudos mais recentes e com dados mais abrangentes não foram encontrados já que, no Brasil, poucos estudos abordam detalhadamente a epidemiologia da icterícia neonatal (Variane & Sant'Anna, 2020).

Considerando a relevância do tema, o estudo em questão mostra-se como uma importante ferramenta para a construção de análises sobre a morbimortalidade neonatal por icterícia e identificação das fragilidades na assistência ofertada. Dessa forma, este trabalho tem como objetivo analisar o comportamento da morbimortalidade neonatal por icterícia em Pernambuco no período de 2008 a 2017.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo e ecológico acerca da morbimortalidade neonatal por icterícia, através de dados disponíveis na literatura e em bancos de dados secundários de domínio público do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) (Vieira, 2011). A população estudada é composta pelos recém-nascidos (RN) de mães residentes em Pernambuco, menores de 28 dias, nascidos no período de 2008 a 2017.

Foram coletados dados referentes a óbitos, nascimentos e internações registrados nos respectivos sistemas de informações do SUS: Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC) e Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIHSUS). Os dados foram acessados através das ferramentas disponibilizadas pelo DATASUS, Tabnet (versão online) e Tabwin (Tab para Windows - versão offline), e tabulados em uma planilha eletrônica online para compor o banco de dados da pesquisa.

Na coleta de dados de óbitos e internações por icterícia, foram selecionadas apenas as categorias dos CID-10: P55 (Doença hemolítica do feto e do recém-nascido), P56 (Hidropsia fetal devida a doença hemolítica), P57 (Kernicterus), P58 (Ictericia neonatal devido outra hemólise excessiva), P59 (Ictericia neonatal Ictericia Neonatal Devida a Outras Causas e às Não Especificadas), assim como todas as respectivas subcategorias. Embora não abordem explicitamente a icterícia e o *kernicterus*, as categorias P55 e P56 foram incluídas por abordarem condições clínicas que se enquadram no desenvolvimento de icterícia neonatal, pois o processo de lise de hemácias, demonstrado na categoria P55, pode ter como consequência o desenvolvimento de hidropsia fetal - objeto de estudo da categoria P56, hiperbilirrubinemia e *kernicterus* no RN (Ree et al, 2017; Viktorinova, 2018).

Para investigar a mortalidade por icterícia no estado de Pernambuco, foi definido o indicador Taxa de Mortalidade Neonatal por Ictericia (TMNI) que é feito pela razão entre o número de mortes por icterícia e o número de nascidos vivos. O número de mortes por icterícia corresponde à soma dos óbitos associados aos códigos (P55, P56, P57, P58, P59) do capítulo XVI do CID10. Para uma melhor análise dos dados, a taxa foi calculada para 100.000 Nascidos Vivos (NV). A TMNI também foi calculada para diferentes faixas etárias: a $TMNI_{precoce}$, considerando no numerador apenas o número de óbitos por icterícia de 0 a 6 dias de vida, e a $TMNI_{tardia}$, considerando no numerador apenas os óbitos por icterícia de 7 a 27 dias de vida (Blencowe, Calvert, Lawn, Cousens & Campbell, 2016; Ripsa, 2008). Para investigar a causa que mais contribui para a mortalidade neonatal por icterícia, a TMNI também foi decomposta em relação às diferentes categorias do CID10 consideradas no seu cálculo. Para verificar se houve diferença estatisticamente significativa entre as componentes da TMNI, utilizou-se o teste Qui-quadrado de Pearson (χ^2) a um nível de significância de 5% e o teste Exato de Fisher (quando valores de $N < 5$).

Na análise da evolução ao longo do tempo, foi calculada a Taxa de Mortalidade Neonatal e suas derivações nas diferentes faixas etárias para cada ano do período estudado. A tendência temporal das TMNI foi analisada utilizando o método de Regressão Linear Simples, considerando-se nível de significância de 0,05, através programa RStudio versão 1.3.1073. A TMNI, assim como seus componentes precoce e tardia, foram consideradas as variáveis dependentes e o ano como sendo a variável independente. Para fins de comparação, as taxas de mortalidade neonatal do estado de Pernambuco foram comparadas às do Brasil no mesmo período de referência. A adequação dos modelos de regressão foi testada através da análise dos resíduos (normalidade, homocedasticidade e ausência de autocorrelação).

Para a análise das internações hospitalares, foi estipulado o indicador Proporção de Internações Hospitalares (PIH), calculado como a razão entre o número de internações hospitalares por uma determinada afecção e o total de internações hospitalares por afecções originadas no período perinatal, referente a todos os agravos do Capítulo XVI (CID-10), do código P00 ao P96. Como resultado obtém-se a porcentagem das internações hospitalares relacionadas à uma causa de interesse, pagas no Sistema Único de Saúde (SUS), em relação ao capítulo XVI em sua totalidade, na população residente em determinado espaço geográfico, em um determinado período de tempo (Ripsa, 2008). A coleta dos dados restringiu-se, então, às internações hospitalares de residentes do estado de Pernambuco, na faixa etária neonatal de 0 a 27 dias, no período de 2008 a 2017. No cálculo da PIH por icterícia, foram consideradas as categorias do P55 ao P59 do capítulo XVI.

A associação entre as taxas de mortalidade neonatal por icterícia e a proporção de internações hospitalares por icterícia em Pernambuco foi estimada através do teste de Correlação de Pearson, considerando $p < 0,05$, levando em consideração a distribuição paramétrica dos dados. Foi definida como variável dependente a mortalidade neonatal por icterícia e como variável independente a proporção de internações hospitalares por icterícia. Além disso, foi utilizado um modelo de Regressão Linear Simples para verificar a existência de significância das correlações.

Este estudo foi realizado exclusivamente com dados secundários de acesso público sem identificação de sujeitos, não necessitando ser registrado nem apreciado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em conformidade com as resoluções nº 466, de 12 de dezembro de 2012, e nº 510, de 07 de abril de 2016, do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

3. Resultados

Mortalidade por Icterícia Neonatal em PE

A TMNI no Estado de Pernambuco foi de 4,92 por 100.000 nascidos vivos no período de 2008 a 2017, sendo 3,64 correspondente aos óbitos neonatais precoces por icterícia e 1,28, aos tardios (Tabela 1).

Tabela 1 - Óbitos Neonatais por Icterícia por categoria do CID-10 relacionado à icterícia (2008-2017).

CAUSA DO ÓBITO	ÓBITO NEONATAL PRECOCE POR ICTERÍCIA			ÓBITO NEONATAL TARDIO POR ICTERÍCIA			p-valor
	N	%	TMNI	N	%	TMNI	
P55- Doença hemolítica do feto e do recém-nascido	23	45,10	1,64	1	5,56	0,07	0,003 *
P56- Hidropsia fetal devida a doença hemolítica	9	17,65	0,64	1	5,56	0,07	0,274
P57- Kernicterus	9	17,65	0,64	7	38,89	0,50	0,066
P58- Icterícia neonatal devido outra hemólise excessiva	3	5,88	0,21	5	27,78	0,36	0,024 *
P59- Icterícia neonatal devido outras causas e as não especificadas	7	13,73	0,50	4	22,22	0,28	0,460
TOTAL	51	100,00	3,64	18	100,00	1,28	

* Valor de p estatisticamente significativo ($p < 0,05$). Testes utilizados: Qui-quadrado de Pearson e teste Exato de Fisher (quando valores de $N < 5$). Fonte: DATASUS/SINASC e SIM.

Ao analisar as diferentes faixas etárias (Tabela 1), o componente precoce da mortalidade neonatal foi estatisticamente mais importante do que o componente tardio nas categorias Doença hemolítica do feto e do recém-nascido (P55) e na categoria *Kernicterus* (P57). Embora em maior quantidade absoluta, o óbito neonatal precoce decorrente da Hidropsia fetal devido à doença hemolítica (P56) e da Icterícia neonatal devido a outras causas e as não especificadas (P59), não apresentou diferença estatística em relação ao componente tardio, provavelmente, em decorrência do baixo número de registros. Dentre todas as categorias, a Icterícia neonatal devido a outra hemólise excessiva (P58) foi a única que se comportou de maneira inversa, apresentando o seu componente tardio maior do que o precoce.

No que concerne à evolução da mortalidade por icterícia, é possível observar que a TMNI de Pernambuco sofreu uma queda significativa ao longo do período analisado no presente estudo, assim como a TMNI nacional (Tabela 2). Enquanto a curva de regressão da TMNI de Pernambuco mostra uma queda de 0,38 ao ano, a curva do Brasil indica um ritmo de queda de 0,29 ao ano. Ao olhar de forma individual cada faixa etária, percebe-se uma queda significativa na $TMNI_{precoce}$, enquanto que a $TMNI_{tardia}$ se mantém constante, tanto em Pernambuco quanto no Brasil.

Tabela 2 - Tendência das taxas de mortalidade neonatal por icterícia e seus componentes precoce e tardio no Brasil e em Pernambuco, 2008-2017.

Indicador	Equação	R ²	p-valor	Tendência
BRA precoce	$y = 497,17 - 0,24x$	0,73	0,002*	Decrescente
PE precoce	$y = 651,17 - 0,32x$	0,44	0,036*	Decrescente
BRA tardio	$y = 85,39 - 0,04x$	0,21	0,184	-
PE tardio	$y = 110,02 - 0,05x$	0,29	0,110	-
BRA total	$y = 582,56 - 0,29x$	0,69	0,003*	Decrescente
PE total	$y = 761,19 - 0,38x$	0,62	0,007*	Decrescente

* Valor de p estatisticamente significativo ($p < 0,05$). Fonte: DATASUS/ SINASC e SIM.

Internação Hospitalar Neonatal por Icterícia em PE

A Tabela 3 mostra as 5 primeiras posições do ranking das afecções originadas no período perinatal, Capítulo XVI do CID-10, que levam à internação hospitalar paga pelo SUS, de 2008 a 2017, no território de Pernambuco, em pacientes de 0 a 27 dias. A icterícia neonatal devido a outras causas e as não especificadas (P59) e a Icterícia neonatal devido a outra hemólise excessiva (P58), configuram como 4º e 5º lugares do ranking. As outras afecções relacionadas à icterícia como a Doença hemolítica do feto e do recém-nascido (P55), Hidropsia fetal devida a doença hemolítica (P56) e Kernicterus (P57) não estão entre os 5 diagnósticos que mais levam à hospitalização e configuram, respectivamente, as posições 14, 39 e 35 do ranking, com uma Proporção de Internações Hospitalares (PIH) de 1,21%, 0,02% e 0,02%. Juntas, as afecções relacionadas à icterícia, correspondem à 23,36% do total de internações hospitalares, quando considerado apenas do Capítulo XVI do CID-10, e ultrapassam a principal causa do ranking, Transtornos relacionados com a gestação de curta duração e peso baixo ao nascer não classificados em outra parte (P07).

Tabela 3 - Ranking das principais causas de internação de pacientes de 0 a 27 dias entre as afecções originadas no período perinatal listadas no Capítulo XVI do CID-10 de 2008 a 2017 em Pernambuco.

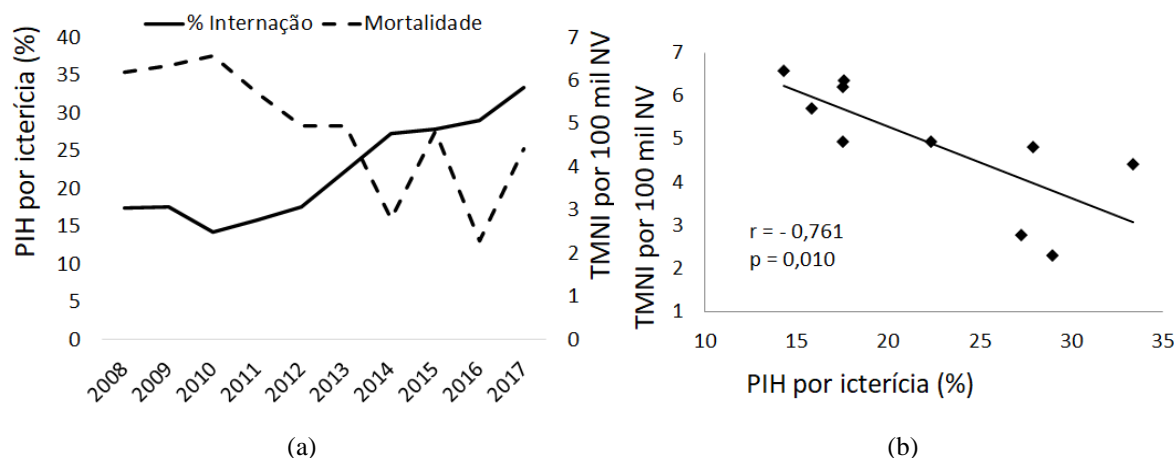
Afecções	Número de internações	Proporção de Internações Hospitalares
P07 Transtornos relacionados com a gestação de curta duração e peso baixo ao nascer não classificados em outra parte	19.561	16,45%
P22 Desconforto respiratório do recém-nascido	18.207	15,31%
P39 Outras infecções específicas do período perinatal	15.531	13,06%
P58 Icterícia neonatal devida a outras hemólises excessivas	14.784	12,43%
P59 Icterícia neonatal devida a outras causas e às não especificadas	11.506	9,68%
Outras afecções	39.305	33,06%
Total	118.894	100,00%

Fonte: DATASUS/SIH.

O Gráfico 1(a) ilustra a evolução dos dois indicadores entre 2008 e 2009. Fica clara a tendência de queda da taxa de mortalidade neonatal por icterícia ao longo do tempo, relatada na Tabela 2, enquanto há uma tendência de crescimento na proporção de internação hospitalar por icterícia. Nota-se que, entre os anos de 2013 e 2014 houve um aumento mais acentuado

da proporção de internações hospitalares por icterícia em relação ao restante dos anos estudados. O gráfico 1(b) evidencia uma correlação forte e inversa entre os dois indicadores utilizados: quanto maior a proporção de internações por icterícia em Pernambuco, menor é a mortalidade por esta causa, demonstrado pelo valor do coeficiente de correlação $r = -0,761$, com o valor de $p=0,01$ (Vieira, 2011).

Gráfico 1 - (a) Tendência da proporção de internações hospitalares por icterícia no período neonatal em relação aos diagnósticos do CAP XVI e da taxa de mortalidade neonatal por icterícia por 100000 N.V., em Pernambuco, de 2008 a 2017; (b) Correlação entre o dois indicadores do gráfico (a).



* Nota: r = Coeficiente de correlação de Pearson; Fonte: DATASUS / SIM, SINASC e SIH.

4. Discussão

A icterícia neonatal é um fenômeno comum nas primeiras semanas de vida e, na maioria dos casos, é considerada fisiológica. Contudo, em alguns neonatos, a hiperbilirrubinemia pode atingir níveis extremamente altos, cursar com morbidade significativa e resultar em óbitos (Ebbesen et al., 2020)¹. Diante disso, as avaliações dos indicadores de mortalidade por icterícia neonatal e da proporção de internações hospitalares por icterícia neonatal são indispensáveis para traçar um panorama de tal afecção no estado de Pernambuco.

A TMNI em Pernambuco foi de 4,92 por 100.000 NV. Dessa forma, o estado apresenta índices de mortalidade mais baixos em relação à média do Brasil, que corresponde a uma TMNI de cerca de 6,33 por 100.000 NV. Os dados internacionais mostram que em 2016 a mortalidade neonatal precoce (0-6 dias de vida) por icterícia foi de 1.309,3 por 100.000 NV, sendo considerada a sétima principal causa de mortes infantis no âmbito global, enquanto que a icterícia tardia representou cerca de 187 mortes por 100.000 NV (Olusanya et al., 2018; GBD, 2017; Olusanya et al., 2018). Diante disso, percebe-se a discrepância dos valores globais em relação aos resultados nacionais e no estado de Pernambuco. O advento do SIM e do SINASC representou uma grande melhoria no registro epidemiológico no Brasil e tais sistemas têm sido aprimorados ao longo dos anos. Contudo, a cobertura da mortalidade infantil no Brasil ainda não é ideal, o que caracteriza um cenário de subnotificação no país, ou de notificação não especificada no sistema (França & Lansky, 2016). Isso contribui para falhas na identificação das principais afecções relacionadas à mortalidade infantil.

Ao analisar a mortalidade neonatal por icterícia em Pernambuco nas diferentes faixas etárias, a mortalidade na idade precoce (< 7 dias) corresponde à 73,9% dos casos registrados no estudo, seguindo, assim, o comportamento do Nordeste brasileiro no qual 70% dos óbitos por icterícia ocorrem antes do 6º dia de vida (Almeida & Draque, 2012). Estima-se, neste contexto, que o risco de hiperbilirrubinemia grave é maior entre o terceiro e o sexto dia pós-natal em função do nível de bilirrubina

sérica atingir seu pico na maioria dos bebês neste período (Olusanya et al., 2018). Estudos como o de França e Lansky (2016) mostraram que esse comportamento não se restringe somente à icterícia; percebe-se que o componente neonatal precoce apresenta valores de mortalidade mais elevados quando comparado com o componente neonatal tardio na maioria das afecções do período neonatal.

Assim como observado no estudo de Ebbesen et al., (2020), a doença hemolítica do feto e do recém-nascido (RN) respondeu pela causa mais comum de mortalidade por icterícia neonatal. Ela tende a se manifestar de modo precoce, ainda nas primeiras 24 horas de vida, e pode ocorrer devido à incompatibilidade sanguínea dos sistemas ABO e Rh. A patogênese desta condição está associada à passagem vertical de anticorpos maternos, que resulta em hemólise imune das hemácias fetais e neonatais (Du et al., 2021). Segundo Christensen e colaboradores (2014), muitos casos de icterícia neonatal extrema sem explicação óbvia para a hiperbilirrubinemia são resultantes da hemólise. Esse tipo de incompatibilidade sanguínea pode ser detectada no pré-natal através de exames invasivos, como a amniocentese. Contudo, em geral, esses exames não são bem aceitos pelas gestantes devido ao risco de infecção e aborto (Brasil, 2014; Cheng et al., 2020; Christensen et al., 2014).

O *Kernicterus* foi a segunda causa que mais levou a óbitos por icterícia neonatal em Pernambuco. Cabe destacar que a despeito da icterícia não poder ser evitada, suas consequências como *kernicterus* são passíveis de prevenção. Deste modo e considerando que os primeiros sinais da encefalopatia bilirrubínica são inespecíficos, um alto grau de suspeição é requisitado (Iskander & Gamaleldin, 2020). Torna-se imperativo, portanto, o diagnóstico precoce da hiperbilirrubinemia para reduzir os riscos de *kernicterus* por meio do início do tratamento convencional imediato (Olusanya et al., 2018). Isso porque, as mortes infantis por causas evitáveis, como o *kernicterus*, configuram-se como eventos-sentinela, refletindo o funcionamento e a qualidade da rede assistencial (Brasil, 2014). Assim, países desenvolvidos apresentam raros casos de envolvimento neurológico pela hiperbilirrubinemia, enquanto países em desenvolvimento, como o Brasil, revelam uma tendência de maior prevalência de *kernicterus*, corroborada pelos resultados da presente pesquisa (Olusanya et al., 2018). Ademais, além da associação com a mortalidade, o desenvolvimento de *kernicterus* é responsável por sequelas neurológicas crônicas, como a tétrede paralisia cerebral atetóide grave, neuropatia auditiva, parestesia vertical do olhar e displasia dentária, além de deficiência mental, que contribuem para a alta morbidade da patologia (Brasil, 2011; Das & Van Landeghem, 2019).

A mortalidade por icterícia neonatal em Pernambuco decresceu entre os anos de 2008 e 2017 em um ritmo de queda acima do nacional. Tanto em Pernambuco como no Brasil, a mortalidade precoce foi a responsável pela queda do indicador total, uma vez que a mortalidade tardia permaneceu constante ao longo do período estudado. No mesmo período, em Pernambuco, houve uma tendência de aumento na proporção de internações hospitalares por icterícia em pacientes de 0 a 27 dias em relação às outras afecções originadas no período perinatal.

O aumento de internações e a queda na mortalidade pode ser explicado pela intensificação da intervenção profissional no neonato preconizada pelo “Pacto pela Redução da Mortalidade Materna e Neonatal”, proposto pelo Ministério da Saúde em 2004, com o objetivo de alcançar uma melhor assistência ao binômio materno-infantil (Brasil, 2011). O Brasil assumiu as metas internacionais dos Objetivos do Desenvolvimento do Milênio, com relação à mortalidade infantil (Lansky et al, 2014). Dessa forma, o Ministério da Saúde estabeleceu orientações acerca de afecções do período perinatal, como a icterícia, que representa uma causa frequente de morbimortalidade neonatal. A partir disso, recomenda-se o rastreamento de fatores de risco epidemiológicos para icterícia, acompanhamento hospitalar por 48h que favorece o diagnóstico precoce, o acompanhamento adequado com retorno ambulatorial 72h após a alta hospitalar e a capacitação profissional (Almeida & Draque, 2012).

No período neonatal em Pernambuco, a icterícia corresponde a 23% do total de internações hospitalares em pacientes de 0 a 27 dias em relação às afecções originadas no período perinatal. Quando somadas todas as afecções relacionadas à icterícia, esta se torna a causa mais comum de internação hospitalar, superando o primeiro lugar do ranking (Transtornos relacionados

com a gestação de curta duração e peso baixo ao nascer não classificados em outra parte). Essa análise ficou restrita ao Capítulo XVI (algumas afecções originadas no período perinatal) do CID-10, pois tal capítulo representa uma parcela importante da mortalidade infantil no Brasil (França & Lansky, 2016).

No que concerne à internação hospitalar por icterícia, a hiperbilirrubinemia severa (BT > 20 mg/dL) configura-se como a principal causa de internação na primeira semana de vida e responde por 35% das readmissões em hospitais no primeiro mês de vida (Bhutani et al., 2013). O reinternamento após a alta hospitalar representa altos custos de saúde pública e alta morbidade para o neonato, e ocorre principalmente devido à inadequada oferta de aleitamento materno, perda importante de peso e desidratação (Brasil, 2011).

A icterícia é apontada como o quarto principal motivo de internamento dos bebês a termo em unidades neonatais na Inglaterra no ano de 2017, representando cerca de 6% dos neonatos (Battersby et al., 2017; Mitra & Rennie, 2017). Cabe destacar, neste contexto, que a prematuridade, independente do peso ao nascer, é fator de risco para a hiperbilirrubinemia. Isso porque, atrela-se à dificuldade na conjugação da bilirrubina pelo fígado e na sucção do leite materno pelo lactente (Brasil, 2014). Ademais, associa-se ao maior risco de complicações como *kernicterus*, implicando a necessidade de monitoramento mais próximo (Mitra & Rennie, 2017).

A diferença entre realidade pernambucana e inglesa pode ser justificada pela diferença socioeconômica entre as duas populações. Em escala global, mais de 75% das crianças com icterícia neonatal vivem em países de média e baixa renda. E cerca de 75% das mortes por icterícia ocorrem na África Subsaariana e no sul da Ásia (Shapiro et al., 2021). Nesses países, há falta de recursos que vão desde o local de parto, procura do serviço de saúde e acompanhamento do RN pós-alta. Dessa forma, a falta de estrutura dos estabelecimentos de saúde da região é um fator importante para o desfecho dos casos de icterícia neonatal (Mir, Geest & Been, 2019; Olusanya et al., 2018).

Percebe-se, então, a relevância do presente estudo ao dar visibilidade às taxas de morbimortalidade neonatal por icterícia com consequente potencial de identificar oportunidades de intervenção como fototerapia em tempo oportuno, reorientar práticas assistenciais e evitar desfechos desfavoráveis.

Ademais, é de suma importância para a pesquisa reconhecer as limitações desta. O indicador de mortalidade neonatal tem como principal viés a exclusão dos óbitos notificados como natimortos quando na verdade são óbitos com pouco tempo após o parto. O indicador de proporção de internações hospitalares é restrito aos atendimentos feitos pelo SUS, de modo que o dado não considera o serviço privado. Outro ponto importante é que o aumento dessa proporção em um determinado código, não necessariamente significa o acréscimo de casos, mas pode significar a redução das outras causas presente no capítulo analisado (Ripsa, 2008).

Sobre os sistemas do DATASUS utilizados na pesquisa, apesar da melhoria da qualidade de informação no decorrer dos anos, a subnotificação ainda é um problema que persiste principalmente nas regiões Norte e Nordeste (França & Lansky, 2016). Outro ponto que pode atrapalhar a especificidade da análise são os códigos genéricos como Doença hemolítica não especificada do feto e do recém-nascido (P55.9), Hidropsia fetal devido outra doença hemolítica não especificada (P56.9), *Kernicterus* não especificado (P57.9), Icterícia neonatal devida à hemólise excessiva não especificada (P58.9) e Icterícia neonatal não especificada (P59.9). É necessário que os dados sejam detalhados pois o capítulo XVI do CID-10 reúne afecções perinatais que precisam de condutas específicas devido a possibilidade de evitar agravos (França & Lansky, 2016).

5. Conclusão

De modo geral, foi observado com os dados e análises estatísticas que há uma tendência de queda da taxa de mortalidade neonatal por icterícia e um aumento na proporção de internação hospitalar por icterícia no decorrer do período estudado em

Pernambuco. Assim, apesar da necessidade de ainda se fazer melhorias no atendimento ao recém-nascido (RN) e à gestante, pode-se constatar a importância da intervenção que vem sendo feita para melhoria do manejo a icterícia neonatal no Brasil.

Além disso, o presente estudo revelou ausência de cortes epidemiológicos que avaliem a icterícia neonatal no Brasil e no mundo, o que dificulta o cruzamento dos dados colhidos com os já existentes. Desse modo, como sugestão para novas pesquisas, se faz necessária a elaboração de estudos específicos e detalhados por razões já citadas. Bem como, seria proveitosa a análise da distribuição geográfica da icterícia neonatal e a evolução ao longo dos anos, de forma a detalhar variações regionais no estado de Pernambuco para dar continuidade à pesquisa.

Referências

- Almeida M. F. B. & Draque C.M (2012). Icterícia no recém-nascido com idade gestacional > 35 semanas. *Sociedade Brasileira de Pediatria*.
- Battersby C., Michaelides S., Upton M. & Rennie J. M. (2017). Term admissions to neonatal units in England: a role for transitional care? A retrospective cohort study. *BMJ open*. 7(5).
- Bhutani V. K. et al. (2013). Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. *Pediatric research*. 74 (1): 86-100.
- Blencowe H., Calvert C., Lawn J. E., Cousens S. & Campbell O. M. R. (2016). Measuring maternal, fetal and neonatal mortality: challenges and solutions. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 36: 14-29.
- Brasil. (2011). Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. *Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde* / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Brasília: Ministério da Saúde.
- Brasil. (2014). Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. *Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde*. Brasília: Ministério da Saúde. v. 2.
- Cheng L. et al. (2020). Silica microbeads capture fetal nucleated red blood cells for noninvasive prenatal testing of fetal ABO genotype. *Electrophoresis*. 41(10-11): 966-972.
- Christensen R. D. et al. (2014). Causes of hemolysis in neonates with extreme hyperbilirubinemia. *Journal of Perinatology*. 34(8): 616-619.
- Christensen R. D., Baer V. L., MacQueen B.C., O'Brien E.A. & Ilstrup S. J. (2018). ABO hemolytic disease of the fetus and newborn: thirteen years of data after implementing a universal bilirubin screening and management program. *Journal of Perinatology*. 38 (5): 517-525.
- Das S. & Van Landeghem F. K. (2019). Clinicopathological spectrum of bilirubin encephalopathy/kernicterus. *Diagnostics*. 9(1).
- Du L., Ma X., Shen X., Bao Y., Chen L. & Bhutani V.K. (2021). Neonatal hyperbilirubinemia management: clinical assessment of bilirubin production. *Seminars In Perinatology*. 45 (1): 1-7.
- Ebbesen F., Vandborg P.K. & Donneborg M.L. (2020). The effectiveness of phototherapy using blue-green light for neonatal hyperbilirubinemia – Danish clinical trials. *Seminars In Perinatology*. 45 (1): 1-6.
- Farouk Z. L., Usman F., Musa B. M., Ezeaka V. C. & Okolo A. (2020) Societal Awareness on Neonatal Hyperbilirubinemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Seminars in Perinatology*.
- França E. B. & Vasconcelos A. M. N. (2017). Principais causas da mortalidade na infância no Brasil, entre 1990 e 2015: estimativas do estudo de Carga Global de Doença. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 20 (1): 46-60.
- França E. & Lansky S. (2016). Mortalidade infantil neonatal no Brasil: situação, tendências e perspectivas. *Anais*. 1-29.
- Global Burden of Disease (GBD). (2016). Causes of Death Collaborators. Global, regional and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study *Lancet*. 2017; 390.
- Iskander I. & Gamaleldin R. (2020). Acute Bilirubin Encephalopathy: Some Lessons Learned. *Seminars in Perinatology*. 45 (1): 1-6.
- Lansky S. et al. (2014). *Pesquisa Nascer no Brasil: perfil da mortalidade neonatal e avaliação da assistência à gestante e ao recém-nascido*. Cadernos de Saúde Pública. 30: 192-207.
- Mir S., Geest B. A. M. V. D. & Been J. V. (2019). Management of neonatal jaundice in low- and lower-middle-income countries. *Bmj Pediatrics Open*. 3 (1): 12-13.
- Mitra S. & Rennie J. (2017). Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment. *British Journal Of Hospital Medicine*. 78 (12): 699-704.
- Olusanya B. O., Kaplan M. & Hansen T. W. R. (2018). Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2 (8): 610-620.

Olusanya B. O., Teeple S. & Kassebaum N. J. (2018). *The Contribution of Neonatal Jaundice to Global Child Mortality: findings from the gbd 2016 study. Pediatrics.* 141 (2): 1-6.

Rede Interagencial de Informações para a saúde (Ripsa). (2008). *Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações.* 2 ed. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde.

Ree I. M. C., Smits-Wintjens V. E. H. J. et al. (2017) Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease. *Expert Review Of Hematology.* 10 (7): 607-616.

Shapiro A. et al. (2021). A low-cost bilirubin measurement tool for neonatal jaundice monitoring at the point-of-care: a comparison of bilidx with a standard laboratory bilirubinometer and transcutaneous bilirubinometer. *The Lancet Global Health;* 9.

Ullah S., Rahman K. & Hedayati M. (2016). Hyperbilirubinemia in neonates: types, causes, clinical examinations, preventive measures and treatments: a narrative review article. *Iranian journal of public health.*; 45 (5).

UNICEF, WHO, World Bank Group, United Nations. (2019) *Levels and trends in child malnutrition: Report 2019 - Estimates developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation.*

Variane G. F. & Sant'Anna G. M. (2020). Rhesus Disease in Brazil: A Multi-Professional National Survey. *Seminars in Perinatology.*

Vieira S. (2011). Introdução à bioestatística. *Elsevier.*

Viktorinova A. (2018). Iron-mediated oxidative cell death is a potential contributor to neuronal dysfunction induced by neonatal hemolytic hyperbilirubinemia. *Archives Of Biochemistry And Biophysics.* 654: 185-193.