



# ICTERÍCIA NEONATAL: ABORDAGENS DE TRATAMENTO PARA HIPERBILIRRUBINEMIA EM RECÉM-NASCIDOS - UMA REVISÃO INTEGRATIVA

## NEONATAL JAUNDICE: TREATMENT APPROACHES FOR HYPERBILIRUBINEMIA IN NEWBORNS - AN INTEGRATIVE REVIEW

Mariana Garcia **Presotto**<sup>1</sup>, Gustavo Portugal **Melgaço**<sup>1</sup>, Luisa Solera Franco **Carneiro**<sup>1</sup>, Marcella Ribeiro da Silva **Protásio**<sup>1</sup>, Rhayssa Marques Rodrigues **Alves**<sup>1</sup>, Sara Fernandes **Correia**<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** Icterícia neonatal, patologia conhecida pela coloração amarelada de pele e mucosas em recém-nascidos devido ao excesso de bilirrubina sérica no organismo, necessita de extrema atenção e cuidado em razão de sua elevada toxicidade. **Objetivo:** Compreender as diferentes abordagens de tratamento para hiperbilirrubinemia em recém-nascidos (RNs). **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa através de busca bibliográfica nas bases de dados SciELO e PubMed, tendo como critério de inclusão: artigos originais, disponibilizados gratuitamente e publicados nos últimos 5 anos (2019-2024). Foram excluídos aqueles não correspondentes aos critérios de inclusão previamente descritos e à pergunta norteadora. **Resultados:** Foram analisadas várias alternativas de terapêuticas que contribuíram no tratamento de neonatos hiperbilirrubinêmicos. Observou-se o uso de substâncias, como os sais de zinco e de microrganismos tal como a *Saccharomyces boulardii*; a utilização do filtro infravermelho na redução da hipertermia, desidratação e queimaduras em neonatos; a fototerapia ciclada como fator protetor contra o comprometimento do neurodesenvolvimento; e, ainda, técnicas como massoterapia e o clameamento tardio do cordão umbilical. **Conclusão:** Pode-se afirmar a existência e real contribuição de inúmeras abordagens de tratamento para hiperbilirrubinemia em recém-nascidos, as quais não só potencializam o efeito da fototerapia como, ainda, diminuem a exposição à irradiação e a hospitalização.

**PALAVRAS-CHAVE:** Icterícia; Hiperbilirrubinemia neonatal; Terapêutica; Saúde.

### ABSTRACT

**Introduction:** Neonatal jaundice, a condition characterized by the yellowish discoloration of the skin and mucous membranes in newborns due to excessive serum bilirubin in the body, requires close attention and care due to its high toxicity. **Objective:** To understand the different treatment approaches for hyperbilirubinemia in newborns (NBs). **Methods:** This is an integrative review based on a literature search in the SciELO and PubMed databases, with the inclusion criteria being: original articles, freely available, and published in the last 5 years (2019-2024). Articles that did not meet the previously described inclusion criteria or the guiding question were excluded. **Results:** Several therapeutic alternatives for treating hyperbilirubinemic neonates were analyzed. The use of substances such as zinc salts and microorganisms like *Saccharomyces boulardii* was observed, as well as the use of infrared filters to reduce hyperthermia, dehydration, and burns in neonates. Cyclical phototherapy was identified as a protective factor against neurodevelopmental impairment. Other techniques, such as massage therapy and delayed umbilical cord clamping, were also discussed. **Conclusion:** It can be concluded that there are numerous treatment approaches for hyperbilirubinemia in newborns, which not only enhance the effect of phototherapy but also reduce exposure to radiation and hospitalization.

**KEYWORDS:** Jaundice; Hyperbilirubinemia neonatal; Therapeutics; Health.

### INTRODUÇÃO

A icterícia neonatal define-se como a coloração amarelada da pele e mucosas devido ao excesso de bilirrubina sérica com duração média de uma semana, sendo sua patobiologia a destruição dos glóbulos vermelhos senescentes em circulação. Sua expressão clínica é a hiperbilirrubinemia, presente em cerca de 97% dos recém-nascidos (RNs) a termo, porém destes, apenas 67% ficam icterícios, sendo mais prevalente nos prematuros (80%)<sup>1</sup>.

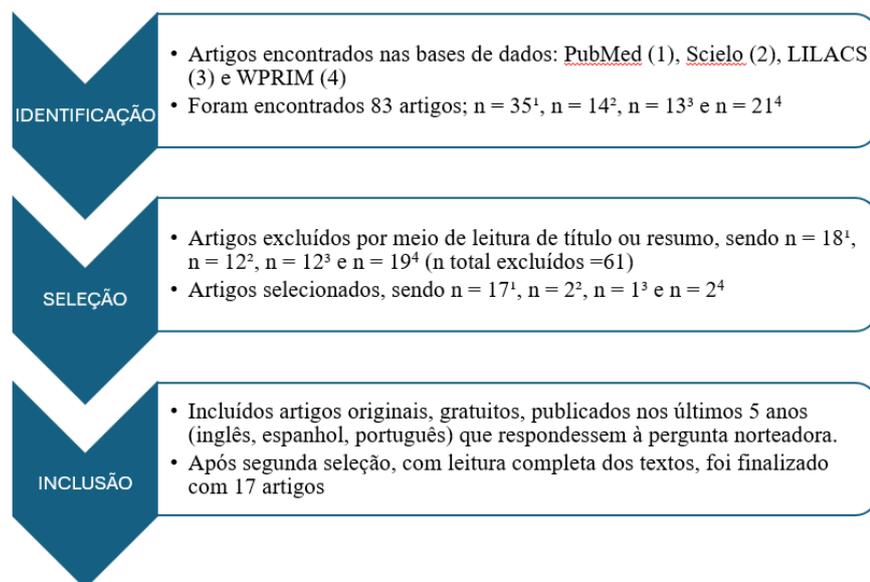
Nesse sentido, a icterícia é uma alteração que ocorre devido à imaturidade do fígado, o qual não apresenta uma atividade totalmente desenvolvida, gerando, assim, a má excreção de bilirrubina indireta. A partir disso, essa condição pode ser dividida em fisiológica ou patológica de acordo com sua aparição e etiologia. A icterícia fisiológica se caracteriza pelo seu surgimento entre 48 e 72 horas após o nascimento do bebê, tendo uma duração média de 7 dias, resultante do processo de adaptação fisiológica ao metabolismo da bilirrubina. Já a icterícia patológica, com surgimento nas primeiras 24 horas de vida do recém-nascido, tem como possíveis causas a incompatibilidade sanguínea, infecção ou atresia biliar. Contudo, o aumento dos níveis de bilirrubina desta última apresenta maiores riscos para o desenvolvimento do bebê, uma vez que pode ocasionar dano cerebral<sup>2</sup>.

Dessa maneira, mesmo com a fototerapia sendo o método mais eficaz e mais utilizado, existem inúmeras outras formas de tratamento para a icterícia, que também auxiliam na maturação do fígado e no metabolismo da bilirrubina, e devem ser melhor abordadas e reconhecidas no contexto médico e social. Diante do exposto e devido às lacunas na literatura existente sobre tal temática, o presente estudo tem como objetivo compreender as diferentes abordagens de tratamento para hiperbilirrubinemia em recém-nascidos (RNs), como: uso terapêutico de ácido ursodesoxicólico (UDCA), uso de sulfato de zinco, o clampeamento tardio do cordão umbilical, entre outros; com a intenção de responder à seguinte pergunta norteadora: “Quais as abordagens de tratamentos para a icterícia neonatal?”.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa, na qual foram utilizadas as seguintes etapas: 1<sup>a</sup>- elaboração da questão norteadora; 2<sup>a</sup>- definição dos critérios de inclusão e exclusão; 3<sup>a</sup>- análise das produções encontradas; 4<sup>a</sup>- resultados e discussão dos achados. Para o desenvolvimento da questão norteadora, utilizou-se a estratégia PICO, assim como para a seleção dos artigos foi utilizado o método PRISMA. De tal forma, dentre as bases de dados empregadas tem-se o PubMed, SciELO, LILACS e WPRIM, sendo os critérios de inclusão: artigos originais, disponibilizados gratuitamente, publicados nos últimos 5 anos (2019-2024), em inglês, em espanhol e/ou em português e que respondessem à pergunta norteadora. Além disso, foram utilizados como descritores em português: “Icterícia”, “Hiperbilirrubinemia neonatal”, “Terapêutica” e “Saúde” e ainda os booleanos “AND” e “NOT”. Foram excluídos artigos que não responderam à questão norteadora, que não apresentavam bom rigor metodológico e também artigos secundários, não disponibilizados gratuitamente e que foram publicados há mais de 5 anos. Dado esta seleção, chegou-se a 35 artigos encontrados no PubMed, 14 no SciELO, 13 no LILACS e 21 no WPRIM. Com isso, após criteriosa análise acerca da qualidade dos estudos escolhidos, foram selecionados ao final 14, 0, 1 e 2 artigos, nas respectivas bases anteriormente citadas.

**Figura 1.** Fluxograma das etapas de identificação, seleção e inclusão dos artigos.



**Legenda:** <sup>1</sup>Quantidade de artigos selecionados; <sup>1</sup>Artigos selecionados no PubMed; <sup>2</sup>Artigos selecionados no SciELO; <sup>3</sup>Artigos selecionados no LILACS; <sup>4</sup>Artigos selecionados no WPRIM.

**Fonte:** Fluxograma elaborado pelos próprios autores (2024).

## RESULTADOS

A presente revisão, que integra 17 artigos enquadrados nos critérios de inclusão previamente estabelecidos, abrange estudos feitos em diversos países ao redor do mundo, como: Colômbia, China, Índia, Tailândia, Japão, Tanzânia, Estados Unidos, Iran, Paraguai, entre outros; demonstrando uma distribuição de pesquisas feitas com o objetivo de potencializar e/ou comparar com o tratamento tradicional feito para a icterícia neonatal, a fototerapia.



Observou-se que, dentro dos trabalhos realizados, foram utilizados estudos do tipo ensaio simples-cego, duplo-cego, randomizado, controlado, prospectivo, observacional e ensaio clínico. Além disso, três deles foram publicados no ano de 2019, sete em 2020, três em 2021, um em 2022 e três em 2023.

Após a leitura completa dos artigos, realizou-se uma comparação entre os métodos estudados que foram classificados em cinco categorias: uso de substâncias (I), uso de microrganismos (II), uso de objetos/equipamentos (III), comparação entre técnicas de fototerapia (IV) e uso de técnicas extras (V).

**Quadro 1.** Artigos selecionados na revisão integrativa, identificados pelo artigo/referência e categoria.

ARTIGO / REFERÊNCIA	CATEGORIA
Mandlecha TH, Mundada SM, Gire PK, Reddy N, Khaire P, Joshi T, et al. Effect of Oral Zinc Supplementation on Serum Bilirubin Levels in Term Neonates With Hyperbilirubinemia Undergoing Phototherapy: A Double-blind Randomized Controlled Trial. <i>Indian Pediatr.</i> 2023 Dec 15;60(12):991-995.	I
Zarkesh M, Mahdipour S, Aghili S, Jafari A, Nouri SAH, Rad AH, et al. Evaluation of therapeutic effect of oral Ursodeoxycholic Acid on indirect hyperbilirubinemia in term neonates undergoing phototherapy: A randomized controlled clinical trial. <i>PLoS One.</i> 2023 Dec 12;18(12):e0273516.	
Faal G, Masjedi HK, Sharifzadeh G, Kiani Z. Efficacy of zinc sulfate on indirect hyperbilirubinemia in premature infants admitted to neonatal intensive care unit: a double-blind, randomized clinical trial. <i>BMC Pediatr.</i> 2022 Mar 19;20(1):130.	
Monsef A, Eghbalian F, Rahimi N. Comparison of Purgative Manna Drop and Phototherapy with Phototherapy Treatment of Neonatal Jaundice: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. <i>Osong Public Health and Research Perspectives.</i> 2019 Jun;10(3):152-157.	II
Hu D, Wang Y, Yang S, Zhang H. Impact of <i>Saccharomyces boulardii</i> on jaundice in premature infants undergoing phototherapy. <i>J Pediatr (Rio J).</i> 2023 May-Jun;99(3):263-268.	
Tsai ML, Lin WY, Chen YT, Lin HY, Ho HH, Kuo Yw, et al. Adjuvant probiotic <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> CP-9 improve phototherapeutic treatment outcomes in neonatal jaundice among full-term newborns: a randomized double-blind clinical study. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2022 Nov 11;101(45):e31030.	
Tang W, Lu HY, Sun Q, Xu WM. Effectiveness of <i>Saccharomyces boulardii</i> combined with phototherapy in the treatment of hyperbilirubinemia in neonates: a prospective randomized controlled trial. <i>Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.</i> 2020 Nov;22(11):1149-1153.	III
Ahmadipour S, Baharvand P, Rahmani P, Hasanvand A, Mohsenzadeh A. Effect of Synbiotic on the Treatment of Jaundice in Full Term Neonates: A Randomized Clinical Trial. <i>Pediatric Gastroenterology Hepatology Nutrition.</i> 2019 Sep;22(5):453-459.	
Montealegre A, Charpak N, Parra A, Devia C, Coca I, Bertollo AM. Effectiveness and safety of two phototherapy devices for the humanised management of neonatal jaundice. <i>An Pediatr (Engl Ed).</i> 2020 Feb;92(2):79-87.	
Treesirichod A, Eiamkulbutr S, Laohathai P, Vongbhavit K, Panburana J. The efficacy of infrared filter window film to prevent hyperthermia in neonatal hyperbilirubinemia with conventional phototherapy: a randomized control trial. <i>Pediatr Neonatol.</i> 2020 Sep;63(5):489-495.	IV
Alfieri G, Villamayor RM, Lovera LEGD, Arévalos EMO, Moreno SGM, Dure JPGB. Aplicación del bilirrubinómetro no invasivo en recién nacidos. <i>Pediatr. (Asunción).</i> 2019 Sep-Dec;46(3):159-164.	
Arnold C, Tyson JE, Pedroza C, Carlo Wa, Stevenson Dk, Wong R, et al. Cycled Phototherapy Dose-Finding Study for Extremely Low-Birth-Weight Infants: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Pediatr.</i> 2020 Jul;174(7):649-656.	
Joel HN, Mchaile DN, Philemon RN, Mbwasí RM, Msuya L. Effectiveness of FIBEROPTIC phototherapy compared to conventional phototherapy in treating HYPERBILIRUBINEMIA amongst term neonates: a randomized controlled trial. <i>BMC Pediatrics.</i> 2021 Jan 11;21(1):32	V
Kato S, Iwata O, Yamada Y, Kakita H, Yamada T, Nakashima H, et al. Standardization of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia using multiple-wavelength irradiance integration. <i>Pediatr Neonatol.</i> 2020 Feb;61(1):100-105.	
Gottimukkala SB, Sethuraman G, Kitchanan S, Pathak S. Comparison of efficacy, safety & satisfaction of intermittent versus continuous phototherapy in hyperbilirubinaemic newborns ≥35week gestation: A randomized controlled trial. <i>Indian J Med Res.</i> 2021 Apr;153(4):446-452.	
Jazayeri Z, Sajadi Mahbobeh, Dalvand H, Zolfaghari M. Comparison of the effect of foot reflexology and body massage on physiological indicators and bilirubin levels in neonates under phototherapy. <i>Complement Ther Med.</i> 2021 Jun;59:102684.	
Seliga-Siwecka JP, Puskarz-Gasowska J, Tolloczko J. The risk of hyperbilirubinemia in term neonates after placental transfusion - a randomized-blinded controlled trial. <i>Ginekol Pol.</i> 2020;91(10):613-619.	

**Fonte:** Elaborado pelos autores (2024).

**Quadro 2.** Artigos incluídos na revisão integrativa separados por autor/ano, objetivo e conclusão.

AUTOR/ANO	OBJETIVO	CONCLUSÃO
MANDLECHA et al. (2023)	Apresentar que a efetividade da suplementação oral de 5mg/ dia de zinco durante 5 dias, juntamente com a fototerapia, é maior que somente o uso da fototerapia no tratamento da icterícia neonatal em bebês a termo	Devem ser feitos mais estudos utilizando outras dosagens e formulações de zinco, além disso de estudos laboratoriais mais precisos, e que incluam neonatos que possuam icterícia complicada. Sem presença de efeitos colaterais
ZARKESH et al. (2023)	Avaliar o efeito terapêutico do ácido ursodesoxicólico oral (UDCA) na hiperbilirrubinemia indireta em neonatos a termo submetidos à fototerapia e identificar os efeitos colaterais desse tratamento	A administração de UDCA mais fototerapia reduziu o TSB e o tempo de internação hospitalar com segurança e eficácia adequadas. Portanto, essa combinação pode ser uma modalidade de tratamento adequada na hiperbilirrubinemia neonatal
FAAL et al. (2020)	Determinar o efeito do sulfato de zinco oral na hiperbilirrubinemia indireta em prematuros internados em unidade de terapia intensiva neonatal	Os resultados deste estudo mostraram que o uso de xarope de sulfato de zinco em prematuros com hiperbilirrubinemia indireta reduziu significativamente os níveis de bilirrubina dentro de 48 horas de tratamento
MONSEF; EGHBALIAN e RAHIMI. (2019)	Comparar o uso da fototerapia isolada com o uso dela juntamente com a aplicação oral do colírio de Bilineaster (extrato de maná purgativo da erva cotoneaster isocolor que a cada 1 ml possui 300mg de manitol)	Apesar de não haver uma diferença tão significativa, o grupo que utilizou o colírio de Bilineaster teve uma maior redução nos níveis de bilirrubina e tiveram alta mais cedo do que o grupo controle
HU et al. (2023)	Avaliar, em recém-nascidos prematuros, os efeitos terapêuticos da fototerapia assistida pelo <i>Saccharomyces boulardii</i> , cepa de levedura anaeróbia facultativa, que pode inibir a reabsorção de bilirrubina não conjugada da circulação entero-hepática e, com isso, reduzir a diarreia causada pela fototerapia	Alguns pesquisadores apontaram que o uso da levedura não teve efeito significativo na hiperbilirrubinemia, mas houve confronto devido ao curto intervalo de tempo entre a medida dos níveis de bilirrubina sérica e a administração dos <i>S. boulardii</i> . Além disso, devido ao aumento na frequência das fezes, houve melhoria dos movimentos intestinais dos bebês. Sem presença de efeitos colaterais
TSAI et al. (2022)	Avaliar o uso de alguns probióticos para diminuir o nível de bilirrubina através da inibição do crescimento de <i>E. coli</i>	Em conclusão, <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> CP-9 melhora sinergicamente os resultados do tratamento de icterícia neonatal durante a fototerapia intra-hospitalar, incluindo redução da duração total da fototerapia e melhora da taxa de declínio da bilirrubina sérica, particularmente em recém-nascidos a termo
TANG et al. (2020)	Observar a eficácia do <i>Saccharomyces boulardii</i> combinado com fototerapia para o tratamento de hiperbilirrubinemia em neonatos	Foi comprovado a eficácia na diminuição dos níveis de bilirrubina por <i>Saccharomyces boulardii</i> , além de prevenir a recorrência de icterícia por meio da regulação da microbiota dos recém-nascidos
AHMADIPOUR et al. (2019)	Investigar o efeito dos probióticos no tratamento da hiperbilirrubinemia em neonatos a termo	O uso de simbióticos como terapia adjuvante teve um efeito significativo no tratamento da icterícia em neonatos a termo
MONTEALEGR E et al. (2020)	Avaliar o uso de saco de dormir em tratamento hospitalar e uso de uma manta grande para tratamento ambulatorial com fototerapia intermitente em posição canguru em bebês prematuros hospitalizados com mais de 2kg ao nascer	Não houve diferença na percepção de conforto, temperatura, duração, desidratação e mortalidade com o uso dos dispositivos. Além disso, constata-se a necessidade do desenvolvimento de mais sistemas de fototerapia que permitam maior contato pais-bebê, o que possibilita a conexão e facilita a amamentação. Sem presença de efeitos colaterais
TREESIRICHOD et al. (2020)	Avaliar a eficiência do filme bloqueador de infravermelho na prevenção de hipertermia durante as primeiras 24 horas de fototerapia convencional e possíveis efeitos adversos	O filme com filtro infravermelho foi consideravelmente mais eficaz na prevenção da hipertermia causada pela fototerapia nas primeiras 24 horas, sem causar nenhuma diferença relevante na redução do nível de bilirrubina sérica
ALFIERI et al. (2019)	Avaliar a medição por bilirrubina transcutânea comparando com os níveis de bilirrubina sérica, sendo uma forma de determinar o grau de icterícia antes da alta do neonatal	Conclui-se que os valores de bilirrubina transcutânea usando BiliCare TM encontrados em neonatos foi comprado de forma moderada com os valores de bilirrubina sérica total

ARNOLD et al. (2020)	Avaliar a hipótese de que a Fototerapia Ciclada pode ser usada para reduzir substancialmente e com segurança a administração de doses, mantendo um nível médio de pico de TSB do organismo dentro de 1,5 mg/dL em recém-nascidos de extremo baixo peso, quando comparados àqueles com Fototerapia Contínua e não superior a 8,0 mg/dL	O nível médio de pico de TSB foi apenas 0,4mg/dL maior com FT ciclada do que com FT contínuo em nosso estrato de pacientes de maior risco, de tal forma que FT ciclada pode ser mais benéfico para os bebês menores e mais imaturos. A fototerapia ciclada é uma opção de tratamento baseada em evidências para recém-nascidos de extremo baixo, porém é necessário aumentar a base de evidências com maiores estudos sobre a melhor forma de tratar esses bebês, para avaliar as taxas de sobrevivência sem comprometer o neurodesenvolvimento
JOEL et al. (2021)	Avaliar e fazer comparação da eficácia entre a fototerapia de fibra óptica, ao aumentar a área de iluminação e estabelecer maior irradiância, com os dois tipos de fototerapia convencional - luz azul e luz branca, como formas de tratamento para recém-nascidos a termo com hiperbilirrubinemia não-conjugada	A eficácia da fototerapia com fibra óptica e da fototerapia convencional com luz azul foram semelhantes em termos da taxa de redução de bilirrubina e duração do tratamento, enquanto a fototerapia com fibra óptica foi mais eficaz do que a fototerapia convencional de luz branca, com uma taxa de redução de bilirrubina significativamente maior e menor duração do tratamento. A fototerapia com fibra óptica pode atenuar os efeitos colaterais a curto prazo causados pela fototerapia convencional, como fezes soltas e erupções cutâneas. Com isso, é plausível afirmar que o tratamento para hiperbilirrubinemia não-conjugada em neonatos a termo é seguro, além de eliminar a necessidade do uso de tapa-olhos
KATO et al. (2020)	Testar se dois tipos de dispositivos de fototerapia (TF - tubo fluorescente; e LED - diodo emissor de luz) com características espectrais distintas proporcionam efeitos terapêuticos semelhantes ao fazer ajustes necessários nas distâncias entre o dispositivo e paciente ao fornecer CFCs semelhantes	Dispositivos LED e TF com diferentes padrões de irradiação produziram reduções comparáveis nos níveis e TSB em recém-nascidos quando a distância até o paciente foi ajustado para fornecer CFCs semelhantes, sendo então viável usar o CFC para estimar a eficácia de dispositivos de fototerapia
GOTTIMUKKAL A et al. (2021)	Descobrir se a fototerapia intermitente (IPT) resulta em taxa comparável de queda do nível de bilirrubina à fototerapia contínua (CPT) e se resulta em menos efeitos colaterais e melhor aceitação	O IPT não foi inferior ao CPT na redução dos níveis de bilirrubina em recém-nascidos $\geq 35$ semanas, independentemente do dispositivo utilizado, e também as mães relataram melhor satisfação com o IPT. Embora o IPT pareça promissor, o CPT não aumenta os efeitos colaterais clínicos e bioquímicos em comparação com o IPT
JAZAYERI et al. (2021)	Comparar o efeito da terapia podal e da massagem corporal em indicadores fisiológicos e níveis de bilirrubina em lactentes sob fototerapia	A reflexologia e massagem terapêutica possuem eficácia para elevar as condições fisiológicas e o nível de bilirrubina sanguínea
SELIGA-SIWECKA; PUSKARZ-GASOWSKA e TOLLOCZKO. (2020)	Mostrar que o clameamento tardio e a ordenha do cordão umbilical não apresentam inferioridade em relação ao clameamento antecipado em visto do desenvolvimento de hiperbilirrubinemia	Conclui-se que a transfusão placentária não apresenta relação com a hiperbilirrubinemia, necessitando de fototerapia

**Legenda:** UDCA: ácido ursodesoxicólico; TSB: taxa de bilirrubina sérica; FT: fototerapia; LED: diodo emissor de luz; TF: tubo fluorescente; CFC: capacidade de formação de ciclobilirrubina; IPT: fototerapia intermitente; CPT: fototerapia contínua.

**Fonte:** Elaborado pelos autores (2024).

Acerca do uso de substâncias, o uso oral do sulfato de zinco foi utilizado em diversas pesquisas. Sendo assim, apesar de divergentes quanto à idade dos recém-nascidos, a termos ou pré-termos, ambas obtiveram resultados positivos significativos, nos quais houve a diminuição dos níveis de bilirrubina e menor duração da fototerapia nos grupos zinco do que nos grupos placebo. Além disso, não ocorreram efeitos colaterais significativos<sup>3, 4</sup>.

Similarmente, utilizou-se o ácido ursodesoxicólico (UDCA) oralmente em neonatos com o intuito de alterar os níveis de bilirrubina sérica total e diminuir a duração de hospitalização. Com isso, notou-se uma queda nos níveis de bilirrubina após 48 horas de hospitalização e o tempo de internação foi menor que o grupo controle<sup>5</sup>.

Ainda com o intuito de diminuir o tempo de uso da fototerapia e da internação hospitalar de recém-nascidos ictericos, a solução Bilineaster mostrou-se como uma possibilidade ao ser notada mudança significativa na concentração de bilirrubina direta após 72 e 96 horas da aplicação. Além disso, também observaram que o peso fez diferença nos resultados, no qual bebês que possuíam peso mais elevado tiveram maior redução da concentração bilirrubínica<sup>6</sup>.



Em relação à associação de microrganismos com a fototerapia, foi analisada uma redução significativa dos níveis de bilirrubina sérica ao comparar com o grupo no qual o único tratamento utilizado foi o de fototerapia. Dessa maneira, devido à rápida diminuição do nível de bilirrubina, a fototerapia associada a microrganismos se torna mais efetiva, diminuindo o tempo de exposição dos recém-nascidos ao tratamento e, conseqüentemente, os riscos e o período de hospitalização<sup>7, 8, 9, 10</sup>.

Quanto aos objetos e equipamentos como formas de tratamento, a diferença do uso tanto do saco de dormir quanto da manta, ambos especializados para o tratamento fototerápico, foi mínima na percepção de conforto, temperatura, duração, desidratação e mortalidade. Já o nível de satisfação dos pais e dos funcionários foi o mesmo para ambos os dispositivos<sup>11</sup>.

Houve incidência significativamente menor de hipertermia, medida pela temperatura axilar, no grupo com filme bloqueador infravermelho em comparação ao grupo controle. A temperatura axilar entre antes e depois do início da fototerapia no grupo filme filtrante foi significativamente melhor, demonstrando, ainda, que este filme não interferiu na eficácia da fototerapia com redução do nível de bilirrubina<sup>12</sup>.

Ao comparar a eficácia da medição dos níveis de bilirrubina por métodos extra dérmicos (transcutaneous bilirubin - BTc) e de extração de sangue (measurement of total serum bilirubin -BST), observou-se que da aplicação de bilirrubina transcutânea em 271 recém nascidos nas primeiras 74 horas de vida, apenas 90 necessitaram da aplicação da bilirrubina sérica como complementação para determinar o grau de icterícia, e em um segundo estudo foram avaliados outros 263 pacientes dos quais 132 obtiveram resultados satisfatórios apenas com o método extra dérmico e 131 necessitaram da aplicação da bilirrubina sérica para confirmar a quantidade de bilirrubina<sup>13</sup>.

A partir da leitura e compreensão dos artigos previamente expostos no quadro que compararam técnicas de fototerapia, torna-se possível analisar as mais variadas técnicas de fototerapia existentes, que em sua totalidade visam o tratamento da hiperbilirrubinemia em recém-nascidos, buscando a diminuição dos níveis séricos de bilirrubina no organismo destes.

Tendo isso em vista, avaliou-se, através de ensaios clínicos randomizados, a eficácia e as possíveis diferenças entre a fototerapia contínua (CPT) e a fototerapia intermitente (IPT), sendo esta também referida como "ciclada". No entanto, encontra-se leve divergência quanto aos grupos em que foram realizadas as pesquisas: (1) recém-nascidos de extremo baixo peso e (2) recém-nascidos com idade gestacional igual ou superior a 35 semanas, respectivamente<sup>14,15</sup>. Em um dos estudos a fototerapia ciclada pode ser mais benéfica para bebês menores e imaturos, uma vez que o nível médio de pico de bilirrubina sérica foi de apenas 0,4mg/dL maior nesse grupo de risco quando comparada com a técnica contínua, ainda permanecendo abaixo de 8,0mg/dL. Além disso, a fototerapia ciclada apresenta-se como favorável em virtude de diminuir drasticamente o tempo de exposição dos bebês a esse tratamento, saindo de 72 horas para 34 horas (um decaimento de mais de 50%), reduzindo, assim, concomitantemente o risco de comprometer o neurodesenvolvimento e o risco de vida do neonato<sup>14</sup>. Contudo, em uma segunda pesquisa, com o grupo (2), contrapondo o estudo abordado anteriormente, foi exposto que mesmo com maior satisfação das mães com o tratamento intermitente, não houve alteração significativa na duração da fototerapia e nos efeitos colaterais como queda nos níveis de cálcio, aumento nos níveis de vitamina D e NO ou nos efeitos colaterais clínicos<sup>15</sup>.

Para além das comparações anteriores relacionadas à intermitência ou à continuidade da fototerapia, outros autores examinaram também o tipo de luz no método convencional, avaliaram o uso da fibra óptica como opção para tratamento da hiperbilirrubinemia não-conjugada, e, ainda, a utilização de dispositivos com características espectrais distintas após serem feitos ajustes<sup>16,17</sup>.

Dessa maneira, dando continuidade às correlações feitas para ponderar as técnicas existentes no tratamento da hiperbilirrubinemia em recém-nascidos, temos um importante estudo que comparou a eficácia do uso da fototerapia com fibra óptica ao avaliar simultaneamente os métodos convencionais, de luz azul e luz branca. Através deste, tornou-se plausível afirmar que o tratamento com fibra óptica em neonatos a termo é de extrema segurança, dado que nenhum efeito colateral, como fezes moles e erupções cutâneas, foi observado nesta técnica, diferentemente do encontrado em neonatos nos quais a fototerapia realizada foi a convencional. Ademais, outras evidências que comprovam essa eficiência se dão ao analisar as taxas de redução de bilirrubina e de duração do tratamento nos diferentes métodos, nas quais a fototerapia com fibra óptica teve eficácia semelhante à convencional com luz azul nos dois quesitos abordados, e teve redução de bilirrubina significativamente maior e menor duração do tratamento quando comparada à convencional com luz branca. De tal forma, pôde-se então ordená-los de acordo com sua proficuidade, tendo maior eficácia a fototerapia com fibra óptica; seguida do método convencional com luz azul; e, por fim, a convencional com luz branca, que apresentou menor aproveitamento neste estudo<sup>16</sup>.

Outrossim, em complementação às estratégias previamente estabelecidas, foram testados dois tipos de dispositivos - o tubo fluorescente (TF) e o diodo emissor de luz (LED) - que possuem características espectrais divergentes. Com a pesquisa, chegou-se à conclusão de que ao serem realizados ajustes necessários nas distâncias entre o paciente e o aparelho em questão - de 50cm para FT e 60cm para LED -, foram fornecidas CFCs (capacidade de formação de ciclobilirrubina) semelhantes, logo, mesmo se tratando de dispositivos com diferentes padrões de irradiação, ambos reduziram consideravelmente as taxas de bilirrubina sérica totais nos recém-nascidos, comprovando, assim, tais eficácias<sup>17</sup>.



Por conseguinte, ao abordar o uso de técnicas extras, tanto a transfusão placentária quanto a reflexologia e massoterapia mostraram reduzir os níveis de bilirrubina no neonato<sup>18,19</sup>. Foi indicado que recém-nascidos que realizaram a transfusão placentária apresentaram menor incidência para a hiperbilirrubinemia e policitemia<sup>18</sup>. Além disso, o nível de bilirrubina entre os grupos que apenas receberam tratamento para controle em relação aos grupos que receberam intervenção (seja por reflexologia ou por massagem) apresenta um nível significativamente maior ( $11.92 \pm 0.953$ ), sendo levado em consideração que a massagem foi realizada uma vez ao dia por 10-15 minutos<sup>19</sup>.

## DISCUSSÃO

A fototerapia é o recurso mais utilizado atualmente para tratar a hiperbilirrubinemia neonatal, contudo, pode causar efeitos colaterais ao bebê. Por isso, estudos com substâncias, como: sais de zinco, ácido ursodesoxicólico e Bilineaster, foram feitos para potencializar tal tratamento e reduzir o período de internação dos bebês icterícos<sup>3, 4, 5, 6</sup>.

Os sais de zinco visam reduzir a circulação entero-hepática da bilirrubina, através do aumento de sua excreção pelas fezes, o que reduz sua circulação pelo corpo e, conseqüentemente, diminui a icterícia neonatal<sup>3,4</sup>. Sua eficiência também foi comprovada quando notado que bebês saudáveis possuíam maiores níveis séricos de zinco no corpo do que os hiperbilirrubinêmicos, mostrando que o sulfato de zinco age como um protetor contra a hiperbilirrubinemia<sup>4</sup>.

Já o UDCA é um tipo de ácido biliar produzido em pequena quantidade pelo corpo humano, cerca de 4%. Por ser hidrofílico, percebeu-se que, em maiores quantidades, ajuda no fluxo de bile da vesícula biliar e induz morte celular programada da bilirrubina indireta, o que diminui a hiperbilirrubinemia<sup>5</sup>.

Para além desses métodos, o Bilineaster, extrato de maná purgativo da erva cotoneaster isocolor, foi utilizado oralmente nos neonatos. Seu efeito ocorre após sua absorção pelo intestino, causando uma diarreia osmótica que irá excretar os isômeros da bilirrubina<sup>6</sup>. Em outro contexto, também foi relatado em pesquisa o uso do maná purgativo com neonatos icterícos<sup>20</sup>. A substância doce, branco-amarelada, usada com o objetivo de interromper a circulação entero-hepática da bilirrubina e reduzir a bilirrubina indireta, juntamente com a fototerapia, obteve o mesmo efeito positivo em outros estudos quando comparados<sup>6,20</sup>.

Ainda, entende-se que os efeitos da fototerapia podem ser potencializados com a associação de alguns microrganismos, como o *Saccharomyces boulardii*, após conclusão de que essa cepa de levedura anaeróbia facultativa pode não só inibir a reabsorção de bilirrubina não conjugada da circulação entero-hepática e diminuir a de bilirrubina sérica, mas, similarmente, prevenir a recorrência de icterícia por meio da regulação da microbiota dos recém nascidos<sup>7,9</sup>. Nesse viés, estudos avaliaram a associação de alguns probióticos como *B. animalis* subsp. *lactis* CP-9 para diminuir o nível de bilirrubina através da inibição do crescimento de *E. coli*, sendo comprovada a bilirrubina sérica total média menor relacionada à agregação de simbióticos<sup>8,10,21</sup>. Dessa forma, percebe-se que com a associação de micro-organismos há uma maior eficácia no tratamento de icterícia, uma vez que não só a bilirrubina sérica total média foi menor, mas também a duração da exposição à fototerapia e à hospitalização, aspectos que implicam positivamente na saúde do recém-nascido.

Sobre o uso dos equipamentos, a partir dos resultados obtidos, entende-se que, apesar de ambos os equipamentos, tanto o cobertor quanto o saco de dormir serem semelhantes, é real a necessidade do desenvolvimento de novos equipamentos que permitam cada vez mais o contato pais-bebê e promovam maior qualidade de vida para ambos os núcleos durante o tratamento, especialmente para os recém-nascidos prematuros, uma vez que as abordagens para prevenir kernicterus são menos voltadas a estes<sup>11</sup>.

Além disso, o filme com filtro infravermelho foi consideravelmente mais eficaz na prevenção da hipertermia causada pela fototerapia nas primeiras 24 horas, sem causar nenhuma diferença relevante na redução do nível de bilirrubina sérica<sup>12</sup>. Ademais, com monitoramento adequado, a luz solar filtrada é um método novo, prático e barato de fototerapia que potencialmente oferece uma estratégia de tratamento segura e eficaz para o manejo da icterícia neonatal em países tropicais onde o tratamento convencional não está disponível, diminuindo a quantidade de raios solares, incidência de queimaduras e a desidratação, sendo muito utilizado em países em desenvolvimento e com recursos limitados<sup>22</sup>.

Por fim, os valores de bilirrubina transcutânea usando BiliCare TM encontrados em neonatos foram comparados de forma moderada com os valores de bilirrubina sérica total, e a bilirrubina transcutânea pode ser usada de forma rápida, segura e precisa como teste de triagem para detecção de hiperbilirrubinemia, podendo evitar uma proporção significativa de coleta de sangue, melhorando a segurança do paciente<sup>13</sup>.

Acerca dos estudos analisados pode-se, ainda, considerar que tanto a fototerapia ciclada quanto a intermitente são ótimas opções de tratamento para a hiperbilirrubinemia, porém, ao considerar o grupo de bebês de extremo baixo peso, a do tipo ciclada apresenta melhor eficácia visto que houve redução drástica no tempo de exposição à irradiação, diminuindo, de tal forma, os riscos de afetar seu neurodesenvolvimento<sup>14,15</sup>. Junto a isso, também reitera-se a promissora estratégia do uso de fibra óptica na terapêutica, já que mantém, de maneira geral, os níveis de redução de bilirrubina e não acarreta nenhum efeito colateral, contrapondo o encontrado na fototerapia convencional<sup>16</sup>. Do mesmo modo, foi aprovada a utilização de diferentes dispositivos para esse procedimento, como o de FT e de LED, necessitando apenas de alguns ajustes, como a distância entre o aparelho e o paciente, para que as características espectrais discrepantes não afetem o tratamento e a redução da taxa de

bilirrubina sérica, ainda que a fototerapia com LED promova tal declínio em menor tempo ao ser comparado à fototerapia convencional, apresentando efeitos colaterais mínimos e comparáveis nas duas terapêuticas<sup>17,23</sup>.

Ademais, chegou-se à conclusão de que tratamentos terapêuticos auxiliam, de maneira eficaz, na redução da icterícia neonatal e/ou de sintomas associados a ela. Um grande exemplo foi a estimativa significativa de redução de 47% no risco de anemia e de 33% no risco de deficiência férrica em bebês de 2 a 3 meses, caso seja realizado o clampeamento tardio do cordão umbilical<sup>18</sup>. Além disso, foi identificado que o tipo de massagem, sua duração e o estado evolutivo do recém-nascido podem ser possíveis causas que promovem uma melhoria nos índices de frequência cardíaca e temperatura nos grupos que recebem intervenção, como a massoterapia<sup>19</sup>. Entretanto, apesar de se mostrar eficaz, o clampeamento tardio do cordão umbilical não elimina a necessidade da fototerapia, visto que a deformação das hemácias não foi afetada pelo modo de pinçamento do cordão e não mudou com a idade<sup>24</sup>.

Em consonância a todo embasamento teórico abordado ao longo da presente discussão a despeito das mais variadas técnicas de fototerapia utilizadas no tratamento de hiperbilirrubinemia em recém-nascidos, é viável afirmar que este recurso terapêutico é o de maior emprego e aplicabilidade nos dias atuais, dado que não poderia ser diferente, tendo em vista a importância e os benefícios que a intervenção com fototerapia pode promover aos neonatos. Contudo, profissionais da saúde, principalmente médicos e enfermeiros, devem ampliar suas estratégias de tratamento contra a icterícia neonatal, dado às inúmeras possibilidades distintas para além da tradicional fototerapia discutidas neste estudo. Com base nisso, diversos métodos foram apresentados e esclarecidos através de estudos fundamentados e de extrema confiabilidade. No entanto, vale ressaltar que é imprescindível a individualização do plano terapêutico de cada paciente, levando sempre em consideração sua história clínica e a participação ativa dos familiares.

## CONCLUSÃO

A partir da análise e compreensão dos artigos, foram evidenciadas várias alternativas de tratamento para a icterícia neonatal, como a utilização de substâncias, microrganismos, objetos, equipamentos e técnicas distintas, as quais potencializam os efeitos da fototerapia e ainda diminuem a duração da exposição à irradiação e o tempo de hospitalização, afetando, de tal forma, positivamente a saúde dos RNs.

Contudo, nota-se a necessidade de que mais estudos relacionados a esses métodos alternativos sejam realizados, objetivando não só o tratamento da icterícia, mas também a maneira mais adequada e ideal para cada caso e cada paciente. Poderiam ser desenvolvidos, por exemplo, novos estudos controlados randomizados acerca do uso das distintas terapias anteriormente mencionadas. Assim sendo, novas análises sobre o tratamento da hiperbilirrubinemia em recém-nascidos estariam disponíveis, promovendo, então, maior segurança e credibilidade quanto à decisão terapêutica a ser tomada.

## AFILIAÇÃO

1. Discente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA Departamento de Medicina. Avenida Universitária, km 3,5, Cidade Universitária, Anápolis, GO, Brasil, CEP: 75083-515
2. Docente no curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA.

## ACESSO ABERTO



Este artigo está licenciado sob Creative Commons Attribution 4.0 International License, que permite o uso, compartilhamento, adaptação, distribuição e reprodução em qualquer meio ou formato, desde que você dê crédito apropriado ao(s) autor(es) original(is) e à fonte, forneça um [link](#) para o Creative Licença Commons e indique se foram feitas alterações. Para mais informações, visite o site [creativecommons.org/licenses/by/4.0/](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

## REFERÊNCIAS

1. Quintas C, Silva A. Icterícia neonatal. In: Sociedade Portuguesa de Pediatria. Consenso em Neonatologia. Coimbra: Sociedade Portuguesa de Neonatologia; 2004.153-162.
2. Ramos LHP, Dias LL, Neves RDF, Silva ALL. Icterícia neonatal: revisão bibliográfica das implicações clínicas e métodos de investigação laboratorial. RECIFAQUI. 2022;2(12):112-127.
3. Mandlecha TH, Mundada SM, Gire PK, Reddy N, Khaire P, Joshi T, et al. Effect of oral zinc supplementation on serum bilirubin levels in term neonates with hyperbilirubinemia undergoing phototherapy: a double-blind randomized controlled trial. Indian Pediatr. 2023;60(12):991-995.
4. Faal G, Masjedi HK, Sharifzadeh G, Kiani Z. Efficacy of zinc sulfate on indirect hyperbilirubinemia in premature infants admitted to neonatal intensive care unit: a double-blind, randomized clinical trial. BMC Pediatr. 2022;20(1):130.
5. Zarkesh M, Mahdipour S, Aghili S, Jafari A, Nouri SAH, Rad AH, et al. Evaluation of the therapeutic effect of oral Ursodeoxycholic Acid on indirect hyperbilirubinemia in term neonates undergoing phototherapy: a randomized controlled clinical trial. PLoS One. 2023;18(12):e0273516.
6. Monsef A, Eghbalian F, Rahimi N. Comparison of purgative manna drop and phototherapy with phototherapy treatment of neonatal jaundice: a randomized double-blind clinical trial. Osong Public Health Res Perspect. 2019;10(3):152-157.
7. Hu D, Wang Y, Yang S, Zhang H. Impact of *Saccharomyces boulardii* on jaundice in premature infants undergoing phototherapy. J Pediatr (Rio J). 2023;99(3):263-268.
8. Tsai ML, Lin WY, Chen YT, Lin HY, Ho HH, Kuo YW, et al. Adjuvant probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CP-9 improve phototherapeutic treatment outcomes in neonatal jaundice among full-term newborns: a randomized double-blind clinical study. Medicine (Baltimore). 2022;101(45):e31030.
9. Tang W, Lu HY, Sun Q, Xu WM. Effectiveness of *Saccharomyces boulardii* combined with phototherapy in the treatment of hyperbilirubinemia in neonates: a prospective randomized controlled trial. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2020;22(11):1149-1153.
10. Ahmadipour S, Baharvand P, Rahmani P, Hasanvand A, Mohsenzadeh A. Effect of synbiotic on the treatment of jaundice in full term neonates: a randomized clinical trial. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2019;22(5):453-459.



11. Montealegre A, Charpak N, Parra A, Devia C, Coca I, Bertollo AM. Effectiveness and safety of two phototherapy devices for the humanised management of neonatal jaundice. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2020;92(2):79-87.
12. Treerichod A, Eiamkulbutr S, Laohathai P, Vongbhavik K, Panburana J. The efficacy of infrared filter window film to prevent hyperthermia in neonatal hyperbilirubinemia with conventional phototherapy: a randomized control trial. *Pediatr Neonatol*. 2020;63(5):489-495.
13. Alfieri G, Villamayor RM, Lovera LEGD, Arévalos EMO, Moreno SGM, Dure JPGB. Aplicación del bilirrubinómetro no invasivo en recién nacidos. *Pediatr (Asunción)*. 2019;46(3):159-164.
14. Arnold C, Tyson JE, Pedroza C, Carlo WA, Stevenson Dk, Wong R, et al. Cycled phototherapy dose-finding study for extremely low-birth-weight infants: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2020;174(7):649-656.
15. Gottimukkala SB, Sethuraman G, Kitchanan S, Pathak S. Comparison of efficacy, safety & satisfaction of intermittent versus continuous phototherapy in hyperbilirubinaemic newborns  $\geq 35$  week gestation: a randomized controlled trial. *Indian J Med Res*. 2021;153(4):446-452.
16. Joel HN, Mchaile DN, Philemon RN, Mbwasí RM, Msuya L. Effectiveness of fiberoptic phototherapy compared to conventional phototherapy in treating hyperbilirubinemia amongst term neonates: a randomized controlled trial. *BMC Pediatrics*. 2021;21(1):32.
17. Kato S, Iwata O, Yamada Y, Kakita H, Yamada T, Nakashima H, et al. Standardization of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia using multiple-wavelength irradiance integration. *Pediatr Neonatol*. 2020;61(1):100-105.
18. Seliga-Siwecka JP, Puskarz-Gasowska J, Tolloczko J. The risk of hyperbilirubinemia in term neonates after placental transfusion - a randomized-blinded controlled trial. *Ginekol Pol*. 2020;91(10):613-619.
19. Jazayeri Z, Sajadi M, Dalvand H, Zolfaghari M. Comparison of the effect of foot reflexology and body massage on physiological indicators and bilirubin levels in neonates under phototherapy. *Complement Ther Med*. 2021;59:102684.
20. Sajedi F, Fatollahierad S. Effect of purgative manna on neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-análises. *Iran J Pharm Res*. 2019;18(2):1020-1031.
21. Eghbalian F, Sabzehei MK, Talesh ST, Raeisi R, Jenabi E. The effect of probiotics on phototherapy for bilirubin reduction in term neonates: a randomized controlled trial. *Curr Pediatr Rev*. 2024;21(1):85-90.
22. Slusher TM, Vreman HJ, Olusanya BO, Wong RJ, Brearley AM, Vaucher YE, et al. Safety and efficacy of filtered sunlight in treatment of jaundice in African neonates. *Pediatrics*. 2014;133(6):e1568-74.
23. Gutta S, Shenoy J, Kamath SP, Mithra P, Baliga BS, Sapangala M, et al. Light Emitting Diode (LED) phototherapy versus conventional phototherapy in neonatal hyperbilirubinemia: a single blinded randomized control trial from Coastal India. *Biomed Res Int*. 2019;2019:6274719.
24. Linderkamp O, Nelle M, Kraus M, Zilow EP. The effect of early and late cord-clamping on blood viscosity and other hemorheological parameters in full-term neonates. *Acta Paediatr*. 1992;81(10):745-50.