

**Revisão de literatura acerca dos tratamentos de hiperbilirrubinemia neonatal****Literature review about neonatal hyperbilirubinemia treatments**

DOI:10.34119/bjhrv3n5-182

Recebimento dos originais: 08/08/2020

Aceitação para publicação: 30/09/2020

**Suzana Alves Mundim Carneiro**

Ensino Superior Incompleto

Instituição: Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA

Endereço: Condomínio Jardins do Eden 1, n 225, rua 7, bairro Jardins das Américas 2ª etapa,  
Anápolis-GO

E-mail: suzanamundim1234@gmail.com

**Lilian Cassia Gomes Cintra**

Ensino Superior Incompleto

Instituição: Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA

Endereço: Av. Universitária, Bairro Cidade Universitária, CEP: 75083515, Anápolis-GO

E-mail: liliancassiamed2@gmail.com

**Millena Justino Santos**

Ensino Superior Incompleto

Instituição: Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA

Endereço: Av. Universitária, Bairro Cidade Universitária, CEP: 75083515, Anápolis-GO

E-mail: millenajustino@outlook.com

**Giovana Rosa Campos**

Ensino Superior Incompleto

Instituição: Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA

Endereço: Av. Universitária, Bairro Cidade Universitária, CEP: 75083515, Anápolis-GO

E-mail: giovanacampos3@hotmail.com

**Adryane Santos Araújo**

Ensino Superior Incompleto

Instituição: Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA

Endereço: Av. Universitária, Bairro Cidade Universitária, CEP: 75083515, Anápolis-GO

E-mail: adryane.santos@hotmail.com

**Erasmus Eustáquio Cozac**

Ensino Superior Incompleto

Instituição: Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA

Endereço: Av. Universitária, Bairro Cidade Universitária, CEP: 75083515, Anápolis-GO

E-mail: erasmocozac@gmail.com

**RESUMO**

A hiperbilirrubinemia é uma condição comum no período neonatal, esta pode refletir em icterícia que, quando classificada como fisiológica, desaparece geralmente sem comorbidades associadas, todavia, quando classificada como patológica, progride, em geral, para kernicterus que provoca

importantes agravos neurológicos. Diante desse pressuposto, o objetivo do presente trabalho foi investigar a eficácia dos métodos de tratamento para a hiperbilirrubinemia para evitar possíveis danos neurológicos. Trata-se de uma revisão integrativa com coleta de dados realizada a partir de fontes secundárias em idioma português, inglês e espanhol pesquisadas em bases de dados na íntegra, que retratassem a temática referente aos métodos de tratamento da icterícia neonatal nos últimos cinco anos. Os resultados obtidos apontam para uma superioridade técnica da fototerapia com luz de LED e da exsanguineotransfusão em casos complicados; complementação eficaz à fototerapia por parte dos probióticos, prebióticos, massagem, lavagem da medicina tradicional chinesa e método canguru; uma eficácia ainda a ser confirmada a respeito das drogas adjuvantes. Conclui-se, então, que há a disposição uma vasta gama de terapias para o tratamento de hiperbilirrubinemia com capacidade e eficácia para inviabilizar a progressão patológica da icterícia neonatal.

**Palavras-chave:** Hiperbilirrubinemia, Icterícia neonatal, Fototerapia, Exsanguineotransfusão.

### **ABSTRACT**

Hyperbilirubinemia is a common condition in the neonatal period, it can reflect in jaundice which, when classified as physiological, usually disappears without associated comorbidities, however, when classified as pathological, it generally progresses to kernicterus which causes important neurological diseases. Faced with this assumption, the objective of the present work was to investigate the efficacy of treatment methods for hyperbilirubinemia to avoid possible neurological damage. It is an integrative review with data collection from secondary sources in Portuguese, English and Spanish language researched in full databases, which portrayed the theme concerning the methods of treatment of neonatal jaundice in the last five years. The results obtained point to a technical superiority of phototherapy with LED light and exsanguineotransfusion in complicated cases; effective complement to phototherapy by probiotics, prebiotics, massage, washing of traditional Chinese medicine and kangaroo method; an effectiveness still to be confirmed regarding adjuvant drugs. It is concluded, then, that a wide range of therapies are available for the treatment of hyperbilirubinemia with capacity and efficacy to prevent the pathological progression of neonatal jaundice.

**Keywords:** Hyperbilirubinemia, Neonatal Jaundice, Phototherapy, Exsanguineotransfusion.

## **1 INTRODUÇÃO**

A icterícia é uma das patologias mais frequentes no recém-nascido (RN), se mostra prevalente em cerca de 60% dos RN termos e 80% dos RN pré-termos (PORTUGAL, 2013). Ocorre quando a bilirrubina total sérica do neonato fica entre 4 e 8 mg/dL, e se apresenta como uma coloração amarelada de pele e mucosas. Tal quadro, é uma manifestação da hiperbilirrubinemia que se estabelece quando os valores de bilirrubina indireta ou direta se encontram maiores que 1,5 mg/dl, desde que correspondam a mais de 10% da bilirrubina total (BT) (BRASIL, 2011).

A classificação de icterícia neonatal se dá em dois grupos clínicos: fisiológica e patológica. A fisiológica é caracterizada pelo seu aparecimento na primeira semana de vida apresentando

níveis séricos de bilirrubina indireta (BI) maiores que 2 mg/dL podendo se elevar até 12 mg/dL em RN termo e ultrapassar 15 mg/dL em RN pré-termo. Apresentam-se como principais causas desse grupo clínico o aumento da produção de bilirrubina, aumento da circulação entero-hepática, defeito na captação da bilirrubina plasmática, defeito na conjugação, redução da secreção hepática de bilirrubina, entre outras. Em contrapartida, a icterícia patológica, se distingue por iniciar antes das primeiras 24 horas de vida, com elevação dos níveis séricos de bilirrubina maiores que 0,2 mg/dL/h, persistindo após 8 dias em neonato a termo ou após 14 dias em neonato prematuro. Nesse quadro clínico, apresentam-se como principais causas a incompatibilidade feto-materna de grupos sanguíneos, anemias hemolíticas não esferocitárias, alfa talassemia, deficiência de G6PD, aumento da circulação entero-hepática, policitemia, sangue extravascular e distúrbios obstrutivos (CLOHERTY et al., 2015).

No presente estudo, foram abordados os seguintes métodos de tratamento da hiperbilirrubinemia neonatal: fototerapia, exsanguineotransfusão (ET), drogas adjuvantes, método canguru, suplementação de prebióticos e probióticos e massagem neonatal.

A fototerapia baseia-se na utilização de luz eletromagnética para converter a bilirrubina em fotoisômeros mais polares que podem ser excretados pelo organismo a partir do fígado e rins (FINOCCHIO; TEMPESTA; FERREIRA, 2017). Enquanto que, a exsanguineotransfusão é um procedimento no qual o sangue do bebê é removido e substituído por outro proveniente de um doador compatível, tratamento esse indicado principalmente em incompatibilidade ABO ou Rh (ALTUNHAN et al., 2016). Ademais, dentre as drogas adjuvantes, a imunoglobulina endovenosa é um dos tratamentos da icterícia neonatal quando utilizada em doses de 0,5 a 1 g/kg, e, atua através da isomerização do Rh para diminuir os níveis séricos de bilirrubina não conjugada. O fenobarbital é um medicamento utilizado para aumentar a atividade da glucuroniltransferase, convertendo a bilirrubina não conjugada em conjugada. As metalo-protoporfirinas são exemplos de drogas promissoras, apesar de ainda não serem aprovadas, pois atuam inibindo competitivamente a heme oxidase, logo reduz a conversão da radical heme em biliverdina (ROMANO, 2017). Enquanto que no método canguru, o bebê apenas com uma fralda é colocado entre os seios da mãe, mantendo-o perto de si de forma que eleve a frequência de amamentação e conseqüentemente dos movimentos peristálticos, eliminando mais bilirrubina (GOUDARZVAND et al., 2017). A suplementação de probióticos e prebióticos, quando em quantidades adequadas, podem ter benefícios no tratamento da icterícia, melhorando a alimentação enteral, aumentando motilidade gastrointestinal e conseqüente eliminação de bilirrubina pelas fezes (ARMANIAN et al., 2016). Alternativamente, a massagem neonatal é um tratamento que consiste em massagear o RN com o objetivo de

aumentar os movimentos peristálticos e a frequência de defecações, mecanismo pelo qual a bilirrubina é removida diminuindo a probabilidade de icterícia (EGHBALIAN; RAFIENEZHAD; FARMAL, 2017).

Conforme o exposto, este trabalho teve como objetivo analisar a eficácia de cada um dos métodos de tratamento da hiperbilirrubinemia neonatal tendo em vista sua prevalência neste período. Além disso, sabendo que uma possível complicação do quadro clínico seria o kernicterus, acúmulo de bilirrubina nos núcleos da base do cérebro que pode levar a lesões irreversíveis, os métodos de tratamento se tornam tão essenciais para evitar possíveis sequelas e complicações.

## **2 MÉTODO**

Com a finalidade de sanar dúvidas e esclarecer conceitos, o presente estudo foca em uma pergunta norteadora: *Quais são os principais métodos de tratamento para a hiperbilirrubinemia neonatal?*

Diante disso, realizou-se uma revisão integrativa com coleta de dados realizada a partir de fontes secundárias, por meio de levantamento bibliográfico e baseado na experiência vivenciada pelos autores por ocasião da realização de uma revisão integrativa de 25 artigos.

Para o levantamento dos artigos na literatura, realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: LILACS, Medline, PubMed, Scielo e Google acadêmico.

Foram utilizados, para busca dos artigos, os seguintes descritores e suas combinações nas línguas portuguesa e inglesa: **“Hiperbilirrubinemia”, “Icterícia neonatal”,**

**“Fototerapia”, “Exsanguineotransfusão” e “Kernicterus”.**

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em português, inglês e espanhol; na íntegra, que retratassem a temática referente aos métodos de tratamento da icterícia neonatal e artigos publicados e indexados nos referidos bancos de dados nos últimos cinco anos.

Tanto a análise quanto a síntese dos dados extraídos dos artigos foram realizadas de forma descritiva, possibilitando observar, descrever e classificar os dados, com o intuito de reunir o conhecimento produzido sobre o tema explorado na revisão.

## **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Após análise dos artigos colhidos nos bancos de dados acima descritos, dividiu-se os métodos de tratamento da hiperbilirrubinemia em quatro grupos, sendo esses: fototerapia, exsanguineotransfusão, medicamentosos e tratamentos alternativos.

Sabe-se que a fototerapia age sob a bilirrubina não conjugada por meio de uma reação fotoquímica que converte o isômero natural 4Z, 15Z, em um isômero polar menos tóxico (4Z, 15E), esse, se difunde para o sangue e é excretado na bile sem conjugação. Porém, a excreção é lenta, e o fotoisômero é facilmente reconvertido em bilirrubina não conjugada, que é absorvida no intestino se o RN não defecar. (CLOHERTY, J. P., et al., 2015)

A fototerapia é hoje, o principal método de tratamento da hiperbilirrubinemia neonatal, isso porque é um método não invasivo, possui critérios pré-estabelecidos para a abordagem clínica do RN facilitando assim, o manuseio da técnica pelos profissionais de saúde. Além disso, possui núcleos especializados de educação permanente que priorizam a formação técnica da equipe de saúde (PAIVA; LIEBERENZ, 2017).

Essa técnica pode ser utilizada a partir de diversos métodos, como exemplificado abaixo:

Quadro 1: Aparelhos de fototerapia aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária Fonte de luz localizada acima do paciente

	Características
Convencional superior com 6-8 tubos fluorescentes paralelos horizontais e distantes de 20 a 35 cm acima do RN, com proteção de acrílico	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Usada sobre berço e incubadoras</li> <li>▪ Adequada para RNs de qualquer peso ao nascer</li> <li>▪ Não permite escolher a radiação desejada no equipamento</li> <li>▪ Permite chegar-se a 20 cm do Rn para irradiância de 8-10<math>\mu</math>W/cm<sup>2</sup>nm com lâmpadas brancas/luz do dia</li> <li>▪ Fornece irradiância maior 30<math>\mu</math>W/cm<sup>2</sup>nm homogênea nos 5 pontos com lâmpadas azuis especiais</li> <li>▪ Possui cobertura branca ao redor do aparelho que aumenta a irradiância</li> <li>▪ Emite calor com possibilidade de hipertermia</li> </ul>
Fototerapia LED superior (15 LED espectro azul)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Usada sobre incubadoras</li> <li>▪ Adequada para RNs com peso ao nascer &lt;2.000g</li> <li>▪ Permite escolher a irradiância desejada no aparelho</li> <li>▪ Fornece irradiância maior ou igual a 30<math>\mu</math>W/cm<sup>2</sup>nm de modo heterogêneo, maior no foco luminoso central e inferior nos quatro pontos laterais</li> <li>▪ Não emite calor</li> </ul>

Berço com sete tubos fluorescentes paralelos dispostos 7 cm abaixo do RN com cobertura de acrílico branco	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Usada em RNs com IG maior ou igual a 35 semanas e peso maior ou igual a 2.000g</li> <li>▪ Fornece irradiância até <math>15\mu\text{W}/\text{cm}^2\text{nm}</math> homogênea com lâmpadas branca/luz do dia</li> <li>▪ Fornece irradiância maior ou igual a <math>30\mu\text{W}/\text{cm}^2\text{nm}</math> homogênea nos cinco pontos com lâmpadas azuis especiais</li> <li>▪ Possibilita fototerapia de alta irradiância em associação com o aparelho convencional superior - O colchão deve ser transparente para manter a irradiância</li> <li>▪ Possibilidade de hipertermia ou hipotermia na dependência da temperatura ambiente</li> </ul>
Berço com 17 conjuntos de lampadas azul LED dispostas 7 cm abaixo do RN com cobertura de acrílico	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Usada em RNs com IG maior ou igual a 35 semanas e peso maior ou igual a 2.000g</li> <li>▪ Permite escolher a irradiância desejada no aparelho</li> <li>▪ Fornece irradiância maior ou igual a <math>30\mu\text{W}/\text{cm}^2\text{nm}</math> de modo heterogêneo, maior ao centro e inferior nos quatro pontos</li> <li>▪ Possibilita fototerapia de alta irradiância em associação com o aparelho convencional superior</li> <li>▪ O colchão deve ser transparente para manter a irradiância</li> <li>▪ Possibilidade de hipertermia ou hipotermia na dependência da temperatura ambiente</li> </ul>
Caixa de luz LED com cabo e colchão de fibra óptica (importado)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Usado com colchão emissor de luz sob o dorso do RN em berço ou incubadora</li> <li>▪ Aplicação em conjunto com fototerapia superior para aumentar a superfície corpórea exposta à luz</li> <li>▪ O colchão de 25cm x 30cm fornece <math>49\mu\text{W}/\text{cm}^2\text{nm}</math> mais ou menos 25%, e o colchão de 15cm x 30cm fornece <math>70\mu\text{W}/\text{cm}^2\text{nm}</math> mais ou menos 25%</li> </ul>

Fonte de luz localizada abaixo do paciente

Sendo a fototerapia considerada um tratamento de escolha primária para RN com hiperbilirrubinemia, se faz necessária a análise de suas variadas formas quanto ao uso: luz azul ou luz turquesa, luz de LED azul ou luz fluorescente simples ou dupla e realizada de maneira intermitente ou contínua (FINOCCHIO; TEMPESTA; FERREIRA, 2017)

Os resultados apontam que as concentrações de Z,E-bilirrubina, estão aumentados em RN's que receberam luz centrada em 459 nm (luz azul), enquanto, a concentração de E,Zbilirrubina foi maior para aqueles que receberam luz centrada em 497 nm (luz turquesa) (EBBESEN et al., 2016). Pelo fato da eliminação do isômero Z,E-bilirrubina ser mais lenta do que a do isômero E,Z-

bilirrubina, conclui-se que a luz turquesa se mostra mais eficiente nessa degradação (ROMANO, 2017). Na comparação entre a luz de LED azul e a fluorescente convencional, segundo SHERBINY et al. (2016), a primeira obteve uma maior taxa de sucesso, se provando importante para resgatar um neonato com hiperbilirrubinemia severa, além disso, apresentou menos efeitos colaterais quando comparada a fluorescente. O trabalho de Finocchio; Tempesta; Ferreira, (2017) está de acordo com tais informações e acrescenta ainda que a luz de LED se mostra mais eficiente pois pode ser disposta a uma menor distância do RN, uma vez que não apresenta riscos de superaquecimento, não emitindo radiações infravermelha e ultravioleta. Além disso, tem um maior tempo de vida útil, funciona com baixa voltagem, tem alta eficiência energética e baixo consumo. Em contrapartida, Mreihil et al. (2015) afirmam que não houve diferenças estatisticamente significativas na formação dos fotoisômeros Z,E-bilirrubina entre luz de LED azul, luz fluorescente simples e luz fluorescente dupla. Em análise às aplicações contínuas e intermitentes desse tratamento, Khaliq (2016) observou em seu estudo que não houve diferenças significativas quanto a eficácia de cada tipo de aplicação. Apesar de que, quando em ciclo intermitente possui algumas vantagens pelo fato de ser mais aceitável, fácil e agradável para os pais e para a equipe do hospital que acabam ficando menos sobrecarregados. Além disso, esse meio de aplicação ajuda a reduzir tempo dos RN's nos hospitais e assim, acaba auxiliando na manutenção do vínculo mãe-bebê e amamentação, e, por meio disso, ajuda a manter bebês bem nutridos e saudáveis. Dessa forma pôde ser concluído que, em teoria, a fototerapia intermitente tem benefícios adicionais comparada à contínua, no entanto, em procedimentos de rotina, a forma contínua é mais aceita, visto que, maximiza a eficácia do tratamento (KHALIQ, 2016).

Apesar de a fototerapia ser considerada um tratamento de escolha primária, ela apresenta algumas dificuldades, tais como: a não adesão aos núcleos de formação por parte de muitos profissionais, o que leva, muitas vezes, a equipes despreparadas tecnicamente; dependência do espectro da luz emitida, da irradiância da fonte de luz, da distância do neonato ao foco luminoso, do tempo de uso, da área de superfície corporal exposta à luz e da concentração inicial de bilirrubina no sangue; por fim, falta de padronização em muitos hospitais que prestam esses serviços (PAIVA; LIEBERENZ, 2017). Além dos efeitos adversos aumentados, a exemplo: eritema, letargia, desidratação, queimaduras e lesões de retina. Componentes tais, que associados resultam em uso de fototerapia a níveis subterapêuticos de irradiância, quando esses parâmetros não são atingidos (BORDEN et al., 2018).

Quanto a comparação entre a fototerapia e outros métodos de tratamento, observou-se: fototerapia ou luz solar filtrada (PAIVA; LIEBERENZ, 2017) .

De acordo com os resultados apresentados por Mathew (2015), o tratamento da hiperbilirrubinemia neonatal com luz solar não se mostrou inferior a fototerapia convencional, ainda que deve-se verificar as possíveis complicações deste método, como episódios de hipertermia, hipotermia e os efeitos nocivos dos raios ultravioleta e infravermelho no RN. Contudo, tal opção se mostra viável quando analisado o nível social do RN, já que a fototerapia convencional exige disponibilidade de unidades apropriadas, eletricidade ininterrupta, medição da irradiância constante e capacitação da equipe médica, tornando-se assim, um método mais oneroso. Esse fato faz da fototerapia com luz solar filtrada, uma boa opção de tratamento, em países em desenvolvimento, mesmo que no Brasil, não se use com frequência.

A exsanguineotransfusão substitui cerca de 85% das hemácias circulantes ao remover o excesso de bilirrubina, prevenindo seus efeitos tóxicos. O sangue utilizado para substituição é desprovido de antígenos sensibilizadores, ou seja, sem anti-Rh e sem antígeno A e B (CARVALHO, 2001). É considerada padrão ouro para o tratamento de hiperbilirrubinemia neonatal, entretanto tem-se apresentado declínio do uso dessa técnica, desde o surgimento da fototerapia e da prevenção com imunoglobulinas, sendo atualmente encaminhados apenas 7% dos casos, aproximadamente, para ET (HAKAN, 2015). Apresenta ainda como pontos positivos o fato de ser utilizada em casos refratários a fototerapia, como nos casos de hemólise por isoimunização (ROMANO, 2017). E, como negativos, o fato de ser um processo dispendioso que requer qualificação da equipe de saúde, além de apresentar eventos adversos que vão de hiperglicemia até eventos mais graves como sepse, enterocolite necrosante e insuficiência renal aguda, o que caracteriza como um procedimento de alto risco (HAKAN, 2015).

O uso da técnica clássica de exsanguineotransfusão, que utiliza a troca a partir da veia umbilical apenas, foi questionada por Altunhan et al. (2016) ao utilizarem uma nova técnica, na qual é feita uma troca simultânea de artéria e veia umbilical. Esse estudo mostrou a nova técnica como sendo mais eficiente que a clássica por apresentar uma possibilidade de repetições menor, não apresentar espaço morto, sendo uma troca completa e por apresentar uma queda nos níveis de bilirrubina significativamente maiores. Todavia, a nova técnica se mostra inferior de acordo com outros trabalhos pela falta de experiência da equipe de saúde com a técnica, por ser um procedimento mais demorado que o clássico, pelo maior risco de infecção e pela queda baixa nos níveis de bilirrubina, entretanto, no estudo realizado por Altunhan et al. (2016), não apresenta tais dificuldades, além de se mostrar um método menos trabalhoso para os profissionais por ser um processo automatizado. Pôde se observar também, um possível viés neste trabalho, visto que, em

diversos momentos, ele se mostra contraditório em relação aos outros trabalhos dessa mesma vertente.

Quanto ao tratamento medicamentoso para hiperbilirrubinemia há destaque para as seguintes drogas adjuvantes: imunoglobulina endovenosa, fenobarbital e metaloprotoporfirinas (ROMANO, 2017).

A imunoglobulina endovenosa é utilizada em RN com doença hemolítica cuja concentração sérica de bilirrubina continua subindo mesmo após o uso de fototerapia intensiva. Tal abordagem é justificada pelo fato da doença hemolítica isoimune ser decorrente da fagocitose de eritrócitos pelo sistema reticuloendotelial e a administração de gamaglobulina endovenosa bloquear os receptores Fc do sistema reticuloendotelial, contribuindo para a diminuição da velocidade da hemólise (CARVALHO, 2001).

Quanto a eficácia da imunoglobulina endovenosa, verifica-se a necessidade de administração apenas de uma dose baixa única, além de precisar de um menor tempo de hospitalização para os pacientes que utilizam a terapêutica de imunoglobulina endovenosa. No entanto, a mesma apresenta alguns pontos negativos, como a necessidade de associação à fototerapia para ser considerada uma terapêutica eficaz, pois sozinha não remove a bilirrubina sérica; por não apresentar resposta positiva em todos os RN - os que são isoimunizados, com níveis séricos elevados de bilirrubina nas primeiras 24 horas de vida, e os que apresentam hemoglobina no sangue do cordão inferior a 13mg pouco se beneficiam dessa terapêutica - pois nesses casos específicos a velocidade de hemólise é muito grande, logo a gamaglobulina minimiza a necessidade de exsanguineotransfusão ou o tempo de exposição a fototerapia, mesmo que a exsanguineotransfusão ainda seja um procedimento padrão. Há a existência de poucos estudos sobre essa terapêutica, o que a impede de se tornar rotineira, mesmo sendo utilizada muito frequentemente (ROMANO, 2017).

O fenobarbital atua na diminuição da icterícia através do estímulo de aumentar a atividade da glucuronil transferase, e conseqüentemente, aumento da conjugação da bilirrubina (CARVALHO, 2001). Seu uso apresenta pontos benéficos e maléficis conforme afirma Romano (2017). Os efeitos positivos, consistem na conversão da bilirrubina não conjugada em conjugada e o fato de sua administração em gestantes reduzir consideravelmente os níveis de bilirrubina nos recém nascidos (ROMANO, 2017). Já os maléficis consistem no fato de que: seus efeitos colaterais excedem os benefícios de seu uso; é necessário muito rigor na dosagem e no tempo de duração do tratamento durante a gravidez (doses menores não são eficazes para reduzir o grau de icterícia); a droga pode gerar dependência na mãe e sedação excessiva do RN; não possui eficácia

quando administrado diretamente em RN logo após o parto ou quando a icterícia é clinicamente visível; a combinação de fenobarbital com fototerapia não reduzem mais rapidamente os níveis séricos de bilirrubina quando comparados com o uso de fototerapia isolada. É válido ressaltar que este medicamento é utilizado especialmente na Síndrome de Crigler Najjar tipo II, que corresponde a uma doença autossômica recessiva que resulta de uma atividade reduzida da enzima hepática glicuroniltransferase (RODRIGUES, F. et al., 2000).

Há também as metalo-protoporfirinas, que de acordo com Carvalho (2001) são drogas adjuvantes potentes na inibição competitiva da heme-oxigenase, o que impede a conversão do radical heme em biliverdina, auxiliando, assim, na redução de formação de bilirrubina o que previne a evolução da icterícia em RN's. Ao analisar seu mecanismo de ação, identificam-se pontos positivos e negativos. Quanto aos benefícios, listam-se a necessidade de apenas uma única dose intramuscular ao nascimento, o fato de reduzir significativamente o nível sérico de bilirrubina e a necessidade de fototerapia subsequente e de apresentar elevada eficácia na prevenção ou redução da icterícia neonatal decorrente da deficiência de G6PD e nos casos de incompatibilidade sanguínea ABO com Coombs positivo. Já os pontos negativos, centram-se na escassez de estudos que controlam sua eficácia e seus efeitos colaterais, o que inviabiliza os estudos atualmente. (ROMANO, 2017).

Quanto aos métodos de tratamento complementares à fototerapia, o método canguru é apontado por Goudarzvand et al. (2017) como um tratamento que prevê um maior contato mãe-filho e maior frequência de amamentação, que resulta em movimentos intestinais aumentados, e conseqüentemente mais defecações que eliminam a bilirrubina, contudo seu uso não se relacionou diretamente com uma maior diminuição nos níveis totais de bilirrubina, mas sim com um tempo de hospitalização menor. Sendo isso interessante para redução de gastos com a internação do RN e melhor estabelecimento do vínculo mãe-filho. Sendo importante argumentar que essa técnica já é incentivada em hospitais brasileiros na ausência de icterícia, pelo fato de promover e atender o aspecto humanitário da díade.

Chen (2017) retrata a suplementação de probióticos, estes, são microorganismos vivos que podem ter benefícios para a saúde do hospedeiro se consumidos em quantidades adequadas. Esses probióticos têm sido utilizados no tratamento de icterícia, podendo ser protetores contra a hiperbilirrubinemia, afetando a motilidade e flora microbiana intestinal. A eficácia da suplementação de tais organismos depende exclusivamente de sua capacidade de passar pelo estômago, duodeno e colonizar o lúmen intestinal, para reduzir o supercrescimento de bactérias no intestino delgado, restaurar a função gastrointestinal e modular o sistema imunológico. Tal autor

indicou que a terapia de suplementação com probióticos é um tratamento eficaz e seguro. No entanto, como a qualidade dos estudos incluídos não são tão acuradas e as limitações das amostras, a eficácia e segurança a longo prazo ainda precisam de comprovação mediante pesquisas de alta qualidade. Além disso, não há estudos suficientes que comprovem a eficácia desse método, sendo que este ainda se encontra em fase experimental na maioria dos países.

Já segundo Armanian et al. (2016) os prebióticos são oligossacarídeos que propiciam o crescimento de bactérias benéficas no trato gastrointestinal, melhoram a alimentação enteral e reduzem a circulação entero-hepática de bilirrubina. Seu uso em associação com a fototerapia no manejo da hiperbilirrubinemia neonatal em pré-termos, que têm sua alimentação com leite materno atrasada, resulta numa associação ínfima da redução dos níveis de BT, nenhuma associação com a média dela, mas significativa com seu pico. Adicionalmente se associa com o aumento na média da frequência de defecações do RN, mas não com a mudança na frequência absoluta e finalmente está relacionada com atingir a alimentação enteral completa o quanto antes, fator especialmente importante para os prematuros que tem o início da alimentação atrasado. Dessa forma os prebióticos fariam o papel dos oligossacarídeos presentes no leite materno costuma ser a indicação mais realizada pelos médicos. Contudo os artigos ressaltam a necessidade de estudos mais amplos e com maior duração para elucidar melhor esses benefícios (ARMANIAN, 2016).

Foi retratado no estudo de Wang et al. (2017) que a massagem do bebê diminui o nível de bilirrubina sérica de RN's e melhora a icterícia, pois ela atua diretamente nos exteroceptores e nos impulsos. Assim, o fluxo de sangue e linfa são induzidos, o que contribui para a excreção de resíduos bilirrubínicos. Além disso, a massagem pode aumentar reflexivamente a excitação do nervo vago e promover a secreção de GH, bem como hormônios gastrointestinais. Fatores esses que resultam na excreção fecal acelerada, mecanismo pelo qual a bilirrubina é eliminada, reafirmando a íntima relação entre a massagem e a redução dos níveis de BT, de modo a auxiliar no manejo da icterícia neonatal. (EGHBALIAN; RAFIENEZHAD; FARMAL, 2017; WANG et al., 2017).

Ainda, dentre os métodos complementares, Wang et al (2017), cita a lavagem da medicina tradicional chinesa que consiste basicamente na imersão de crianças em uma decocção quente feita a partir de uma fórmula chinesa, sendo que o efeito térmico e absorvivo dos ingredientes ativos chineses são os fatores importantes para a eficácia da cura interna de doenças externas, como a hiperbilirrubinemia neonatal. A lavagem (feita com combinações de diversas ervas) exerce efeito sobre o calor de compensação, eliminação de umidade e remoção de icterícia. Por causa de pele fina e maior área de superfície do recém-nascido, os ingredientes ativos da erva chinesa podem ser

mais facilmente absorvidos no corpo quando eles nadam ou tomam banho em decocção dessas ervas. Além disso, essa prática pode aumentar a secreção de gastrina e insulina, aumentar a ingestão de leite e promover a defecação, bem como alívio do desconforto e dor da medicação oral e parenteral (WANG et al., 2017).

A lavagem combinada com massagem evita os efeitos colaterais de outros tratamentos, principalmente os da fototerapia. Este efeito clínico foi avaliado por muitos ensaios. Contudo, o tamanho da amostra de alguns desses é pequena e a qualidade é desigual, assim, o efeito benéfico da lavagem combinado com a massagem ainda é inconclusivo. No entanto, tanto essa prática quanto a massagem são alternativas utilizadas por alguns países, sendo que, na realidade brasileira elas não se incluem (WANG et al., 2017).

#### **4 CONCLUSÃO**

O desenvolvimento do presente estudo possibilitou uma análise dos variados métodos terapêuticos utilizados no tratamento de hiperbilirrubinemia neonatal. É possível inferir deste, que a fototerapia com luz de LED é a opção mais indicada devido sua elevada eficácia e efeitos colaterais associados reduzidos, quanto a radiância concluiu-se que a luz turquesa é mais eficiente, porém por apresentar mais efeitos colaterais na equipe de saúde a luz azul é a mais benéfica e mais utilizada, já a respeito da forma de aplicação a FT contínua se mostrou mais eficaz que a intermitente, apesar desta última ser preferida no aspecto biopsicossocial e quando a estrutura hospitalar é insuficiente. Depreende-se também, que a exsanguineotransfusão é a opção de escolha em casos mais graves ou quando a fototerapia necessita de auxílio para otimizar o tempo de resolução. Ademais, entendeu-se, que dentre os métodos de tratamento medicamentoso, a imunoglobulina, utilizada no tratamento de incompatibilidades, se mostra a mais eficiente, enquanto o fenobarbital e as metaloprotoporfirinas necessitam de estudos adicionais, apesar de terem bons resultados. Ambos os medicamentos contam com indicações e contra-indicações que devem ser levadas em consideração no momento da escolha terapêutica com uso de drogas. Por fim infere-se, que as terapêuticas complementares, que são utilizadas facultativamente, compõem um grupo em que se destacam o uso de probióticos, prebióticos, lavagem da medicina tradicional chinesa e método canguru agindo basicamente na maximização da eliminação de bilirrubina pelo trato gastrointestinal, além da massagem que age na eliminação de bilirrubina pelos fluídos corporais (sangue e linfa) e fezes.

Posto isso, reforça-se a importância de um tratamento eficaz e adequado a hiperbilirrubinemia neonatal, visto que a mesma pode causar kernicterus. Doença essa, vinculada

a ultrapassagem da barreira hematoencefálica pela bilirrubina não conjugada devido sua solubilização em meios apolares, essa, então, se acumula no globo pálido, núcleos subtalâmicos, hipocampo e núcleo oculomotor, entre outros, onde gera um quadro clínico tipificado por sequelas irreparáveis no sistema nervoso de um RN em virtude de sua toxicidade.

## REFERÊNCIAS

- ALTUNHAN H., et al. Fully automated simultaneous umbilical arteriovenous exchange transfusion in term and late preterm infants with neonatal hyperbilirubinemia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, v.29, n.8, p. 1274-1278, 2016.
- ARMANIAN, A.M. et al. Prebiotics for the Management of Hyperbilirubinemia in Preterm Neonates. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, v. 29, p. 3009-3013, 2016.
- BORDEN, A. R. et al. Variation in the Phototherapy Practices and Irradiance of Devices in a Major Metropolitan Area. *Neonatology*, v. 113, p. 269-274, 2018.
- BRANDÃO D., et al. Led Versus Daylight Phototherapy At Low Irradiance In Newborns  $\geq 35$  Weeks Of Gestation: Randomized Controlled Trial. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, v. 28, n.14, p. 1725-1730, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Atenção à Saúde do Recém-Nascido. volume 2. Brasília, Centro de Documentação. 2011.
- CARVALHO, M. Tratamento da icterícia neonatal. *Jornal de Pediatria*, v.77 , p.1 , 2001.
- CHEN, Z., et al. Probiotics Supplementation Therapy for Pathological Neonatal Jaundice: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, v. 8, 2017.
- CLOHERTY, J. P., et al. Manual de Neonatologia. 7. ed. Brasília. Editora Guanabara, 2015.
- DURÁN, M.; GARCÍA, J. A.; SÁNCHEZ, A. Efectividad de la fototerapia en la hiperbilirrubinemia neonatal. *Enfermería universitaria*, v. 12, n. 1, 2015.
- EBBESEN, F., et al. Bilirubin isomer distribution in jaundiced neonates during phototherapy with LED light centered at 497 nm (turquoise) vs. 459 nm (blue). *Pediatric research*, v. 80, n. 4, 2016.
- EGHBALIAN, F.; RAFIENEZHAD, H.; FARMAL, J. The lowering of bilirubin levels in patients with neonatal jaundice using massage therapy: A randomized, double-blind clinical trial. *Infant Behavior and Development*, v. 49, p. 31-36, 2017.
- FILGUEIRAS, S., et al. Atenção à evolução da icterícia fisiológica para prevenção de kernicterus. *Revista Interdisciplinar Ciências Médicas*, v. 1, n. 2, p. 36-45, 2017.
- FINOCCHIO, M. A. F.; TEMPESTA, J. S.; FERREIRA, J. G. Proposta de um protótipo de iluminação fototerápica para o tratamento de icterícia. *Revista Técnico-Científica do CREA-PR*, v. 6, p. 1-19, 2017.

GOUDARZVAND, L. et al. Comparison of conventional phototherapy and phototherapy along with Kangaroo mother care on cutaneous bilirubin of neonates with physiological jaundice. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2017.

HAKAN N., et al. Exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinemia: an 8-year single center experience at a tertiary neonatal intensive care unit in Turkey. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, v.28, n.13, p. 1537-1541, 2015.

KHALIQ, A. Comparison of continuous with intermittent phototherapy in the treatment of neonatal jaundice. *J Postgrad Med*, v. 30, n. 2, p. 173-176, 2016.

LAMOLA, A. A.; RUSSO, M. Fluorescence Excitation Spectrum of Bilirubin in Blood: A Model for the Action Spectrum for Phototherapy of Neonatal Jaundice. *Photochemistry and photobiology*, v. 90, n. 2, p. 294-296, 2014.

MATHEW, J.; Kumar, A.; Khan A. Filtered sunlight for treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Indian Pediatrics*, v.52, n.12, p.1075-1079, 2015.

MREIHIL, K., et al. Early formation of bilirubin isomers during phototherapy for neonatal jaundice: effects of single vs. double fluorescent lamps vs. photodiodes. *Pediatric research*, v. 78, n. 1, 2015.

PAIVA, E. I., LIEBERENZ, L. V. A. O cuidado ao recém-nascido em uso de fototerapia e o conhecimento da equipe de enfermagem para manuseio do equipamento. *Revista Brasileira de Ciências da Vida*, v.5 , n.2 , 2017.

RAPOSO, F., et al. Síndrome de Crigler-Najjar tipo 2 - um caso atípico, v. 24, n. 2, p. 168172, 2014.

RODRIGUES, F. et al. Síndrome de Crigler Najjar tipo I. Cálcio como adjuvante terapêutico. *Ata pediátrica*, v. 31, n. 5, p. 385-587, 2000.

ROMANO, D. R. Icterícia neonatal no recém-nascido de termo. 2017, 23 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Integrada), Instituto de ciências biomédica de Abel Salazar Centro Hospitalar do Porto Universidade do Porto, Porto, 2017.

SACRAMENTO, L. C. A. et al. Icterícia neonatal: o enfrentamento frente ao diagnóstico e à fototerapia como tratamento. In: *International nursing congress, Theme: Good practices of nursing representations in the construction of society*, 2017, Sergipe, Anais, Sergipe, 2017, p. 1-4.

SOUZA, V. S. S., ALEXANDRE, P. CB. perfil da fototerapia farmacológica em crianças que fazem parte do programa Municipal de atenção integral às pessoas com doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias do município de Campos dos Goytacazes - RJ. *Revista científica da da FMC*, v. 10, n. 1, 2015.

SHERBINY, H. S. et al. High-intensity light-emitting diode vs fluorescent tubes for intensive phototherapy in neonates. *Paediatrics and International Child Health*, v. 36, p. 127-133, 2016.

WANG, L., et al. The effect of traditional Chinese medicine washing combined with massage for neonatal jaundice: a meta-analysis. *TMR Integr Nurs*, v. 1, n. 2, p.36-44, 2017.