



## **Intervenções Terapêuticas para Icterícia Neonatal: Uma Revisão Sistemática**

### **Therapeutic Interventions for Neonatal Jaundice: A Systematic Review**

### **Intervenciones Terapéuticas para Ictericia Neonatal: Una Revisión Sistemática**

#### **Reginaldo Costa Da Silva Junior**

Graduando em Medicina  
Universidade Federal do Pará  
Belém, Pará, Brasil.  
E-mail: junior\_reginaldo16@hotmail.com

#### **Vítor Rocha Leitão**

Graduando em Medicina  
Universidade Federal do Pará  
Belém, Pará, Brasil.  
E-mail: vitor.leitao@ics.ufpa.br

#### **Bernar Antonio Macedo Alves**

Graduando em Medicina  
Universidade Federal do Pará  
Belém, Pará, Brasil.  
E-mail: bernar.alves@ics.ufpa.br

#### **Brena Fernanda De Sousa Carvalho**

Graduando em Medicina  
Universidade Federal do Pará  
Belém, Pará, Brasil.  
E-mail: brena.carvalho@ics.ufpa.br

#### **RESUMO**

Esta revisão sistemática avaliou intervenções terapêuticas para icterícia neonatal e hiperbilirrubinemia em recém-nascidos e prematuros com base em ensaios clínicos randomizados publicados no PubMed nos últimos cinco anos. O objetivo principal foi sintetizar evidências sobre a eficácia e segurança da fototerapia, exsanguineotransfusão, imunoglobulinas intravenosas, fenobarbital e ácido



ursodeoxicólico, juntamente com terapias adjuvantes. A revisão identificou vinte e cinco ensaios clínicos randomizados elegíveis. Os resultados confirmam a fototerapia como tratamento principal, com achados sugerindo benefícios de variações como fototerapia intermitente e circunferencial, bem como comprimentos de onda de LED específicos (478 nm). Terapias adjuvantes como zinco oral, probióticos/simbióticos, ácido ursodeoxicólico e massagem demonstraram potencial na redução dos níveis de bilirrubina e/ou encurtamento da duração da fototerapia. A fototerapia domiciliar surgiu como uma alternativa segura e custo-efetiva para lactentes selecionados. Embora a evidência apoie a otimização da fototerapia e a exploração de adjuvantes, a heterogeneidade entre os estudos e as limitações na qualidade dos relatos exigem mais pesquisas rigorosas para confirmar benefícios a longo prazo e orientar diretrizes clínicas.

**Palavras-chave:** icterícia neonatal; hiperbilirrubinemia; fototerapia; recém-nascido; nascimento prematuro; ensaio clínico randomizado.

#### **ABSTRACT**

This systematic review evaluated therapeutic interventions for neonatal jaundice and hyperbilirubinemia in newborns and premature infants based on randomized controlled trials published in PubMed within the last five years. The primary objective was to synthesize evidence on the effectiveness and safety of phototherapy, exchange transfusion, intravenous immunoglobulins, phenobarbital, and ursodeoxycholic acid, along with adjuvant therapies. The review identified twenty-five eligible randomized controlled trials. Results confirm phototherapy as a cornerstone treatment, with findings suggesting benefits from variations like intermittent and circumferential phototherapy, as well as specific LED wavelengths (478 nm). Adjuvant therapies such as oral zinc, probiotics/synbiotics, ursodeoxycholic acid, and massage therapy demonstrated potential in reducing bilirubin levels and/or shortening phototherapy duration. Home phototherapy emerged as a safe and cost-effective alternative for selected infants. While the evidence supports optimizing phototherapy and exploring adjuvants, heterogeneity among studies and limitations in reporting quality necessitate further rigorous research to confirm long-term benefits and guide clinical guidelines.

**Keywords:** neonatal jaundice; hyperbilirubinemia; phototherapy; infant newborn; premature birth; randomized controlled trial.

#### **RESUMEN**

Esta revisión sistemática evaluó las intervenciones terapéuticas para la ictericia neonatal y la hiperbilirrubinemia en recién nacidos y prematuros basándose en ensayos clínicos controlados aleatorios publicados en PubMed en los últimos cinco años. El objetivo principal fue sintetizar la evidencia sobre la eficacia y seguridad de la fototerapia, la exanguinotransfusión, las inmunoglobulinas intravenosas, el fenobarbital y el ácido ursodesoxicólico, junto con terapias adjuvantes. La revisión identificó veinticinco ensayos clínicos controlados aleatorios elegibles. Los



resultados confirman la fototerapia como tratamiento fundamental, con hallazgos que sugieren beneficios de variaciones como la fototerapia intermitente y circunferencial, así como longitudes de onda LED específicas (478 nm). Terapias adyuvantes como el zinc oral, probióticos/simbióticos, ácido ursodesoxicólico y masajes mostraron potencial para reducir los niveles de bilirrubina y/o acortar la duración de la fototerapia. La fototerapia domiciliaria surgió como una alternativa segura y rentable para lactantes seleccionados. Si bien la evidencia respalda la optimización de la fototerapia y la exploración de adyuvantes, la heterogeneidad entre los estudios y las limitaciones en la calidad de los informes exigen más investigación rigurosa para confirmar los beneficios a largo plazo y guiar las pautas clínicas.

**Palabras clave:** ictericia neonatal; hiperbilirrubinemia; fototerapia; recién nacido; nacimiento prematuro; ensayo clínico controlado aleatorio.

## 1 INTRODUÇÃO

A icterícia neonatal configura-se como uma condição comum, decorrente do acúmulo de bilirrubina no sangue dos recém-nascidos. Entre as intervenções terapêuticas disponíveis, destaca-se a fototerapia, reconhecida como tratamento de primeira linha. Essa modalidade terapêutica utiliza luz na faixa de comprimento de onda azul-verde (460–490 nm) com o objetivo de converter a bilirrubina não conjugada em isômeros fotoativos mais facilmente excretáveis (BHUTANI *et al.*, 2024; EBBESEN; DONNEBORG, 2024). Convém destacar que a eficácia da fototerapia está diretamente relacionada à intensidade da luz empregada e à área de superfície corporal exposta (KEMPER *et al.*, 2022; EBBESEN; DONNEBORG, 2024).

No que tange às modalidades de aplicação, existem diferentes abordagens, como a fototerapia contínua e a intermitente. Embora a prática tradicional privilegie o regime contínuo, a fototerapia intermitente tem sido proposta como alternativa viável, oferecendo vantagens práticas adicionais, tais como a melhoria na alimentação e no fortalecimento do vínculo materno (GOTTIMUKKALA *et al.*, 2023). Apesar disso, a evidência atualmente disponível indica que há pouca diferença entre ambas no que se refere à taxa de declínio da bilirrubina (GOTTIMUKKALA *et al.*, 2023).

Adicionalmente, estratégias complementares vêm sendo exploradas para



potencializar os efeitos da fototerapia convencional. O emprego de materiais reflexivos, por exemplo, pode aumentar a intensidade luminosa e, assim, melhorar potencialmente a eficácia do tratamento (VAN ROSTENBERGHE *et al.*, 2020). Em paralelo, a helioterapia — que se utiliza de luz solar filtrada — tem sido estudada como uma alternativa especialmente relevante para contextos onde o acesso à fototerapia elétrica intensiva é limitado, apresentando segurança e eficácia não inferior às fontes artificiais de luz (OLUSANYA *et al.*, 2024; HORN *et al.*, 2021).

No campo farmacológico, diversas adjuvantes têm sido investigadas para potencializar a fototerapia e reduzir a necessidade de intervenções invasivas. A administração de ácido ursodeoxicólico (UDCA), por exemplo, mostrou-se eficaz na redução dos níveis de bilirrubina e na diminuição da duração da internação, sem relato de efeitos colaterais significativos (ZARKESH *et al.*, 2023). De maneira análoga, outros adjuvantes como o zinco (DE OLIVEIRA *et al.*, 2024) e os probióticos (DESHMUKH; DESHMUKH; PATOLE, 2019) vêm sendo estudados, ainda que a heterogeneidade em doses, populações-alvo e desenhos metodológicos limite a extrapolação dos resultados para a prática clínica.

Entretanto, em situações de hiperbilirrubinemia grave que não respondem satisfatoriamente à fototerapia, torna-se necessária a realização de transfusão de troca, indicada quando os níveis séricos de bilirrubina atingem ou ultrapassam o limiar crítico estabelecido (BHUTANI *et al.*, 2024). Diante dessa possibilidade, é fundamental que a causa subjacente da hiperbilirrubinemia seja cuidadosamente investigada, principalmente nos casos refratários ao tratamento convencional, a fim de guiar condutas específicas e reduzir riscos de complicações (BHUTANI *et al.*, 2024).

À vista desses avanços e das persistentes incertezas, impõe-se a necessidade de reavaliação crítica da literatura recente. Assim, a presente revisão sistemática tem como objetivos: (i) comparar as diversas intervenções terapêuticas, farmacológicas e não farmacológicas, destinadas à redução da bilirrubina não conjugada em recém-nascidos; (ii) estimar seus efeitos sobre parâmetros clínicos de importância, como queda da bilirrubina, duração da fototerapia, necessidade de exsanguíneotransfusão,



eventos adversos e custos; e (iii) identificar lacunas no conhecimento que possam direcionar futuras pesquisas e subsidiar a elaboração de protocolos clínicos e de políticas de saúde neonatal.

## 2 METODOLOGIA

O presente estudo configura-se como uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECRs), conduzida e reportada em conformidade com as diretrizes do PRISMA 2020.

A pergunta de pesquisa foi estruturada seguindo a estratégia PICOS. A população de interesse abrangeu recém-nascidos, termo ou pré-termo, com até 30 dias de vida. As intervenções incluídas envolveram qualquer terapia destinada à redução da bilirrubina não conjugada, tais como a fototerapia (independentemente do espectro, regime ou ambiente de aplicação), a exsanguíneotransfusão, a administração de imunoglobulina intravenosa, o uso de fármacos sistêmicos (como o fenobarbital e a estansoporfina), bem como adjuvantes entéricos, como o zinco, os probióticos, o ácido ursodesoxicólico (UDCA), o cálcio-fosfato, o agar e o ácido docosa-hexaenoico (DHA). Como comparadores, consideraram-se o padrão de cuidados habitual, regimes alternativos de fototerapia ou placebo. Os desfechos primários definidos foram a variação da bilirrubina total sérica (TSB) em 24 a 48 horas e a duração da fototerapia, enquanto os desfechos secundários incluíram a taxa de falha terapêutica (necessidade de exsanguíneotransfusão), a readmissão hospitalar, a ocorrência de eventos adversos, os custos do tratamento e marcadores de neurodesenvolvimento. Foram elegíveis apenas ECRs publicados nos últimos cinco anos, com resumo disponível, e realizados exclusivamente em seres humanos.

Para a identificação dos estudos, realizou-se uma busca sistemática no PubMed/MEDLINE em 24 de abril de 2025, utilizando a seguinte estratégia: ("*Neonatal jaundice*" OR "*Neonatal hyperbilirubinemia*" OR "*Hyperbilirubinemia, Neonatal*"[Mesh]) AND ("*Phototherapy*"[Mesh] OR "*Exchange Transfusion, Whole Blood*"[Mesh] OR "*Immunoglobulins, Intravenous*"[Mesh] OR "*Phenobarbital*" OR "*Ursodeoxycholic Acid*") AND ("*Infant, Newborn*"[Mesh] OR "*Premature Birth*"[Mesh])



NOT ("*Animals*"[Mesh] NOT "*Humans*"[Mesh]). Foram aplicados filtros para selecionar apenas estudos classificados como "Randomized Controlled Trial" e com "Abstract available", abrangendo o intervalo de publicações de 1º de abril de 2020 a 24 de abril de 2025, sem restrições de idioma. Complementarmente, realizou-se a análise manual das listas de referências dos artigos incluídos e de revisões sistemáticas relevantes.

O processo de seleção dos estudos compreendeu a importação dos registros para a plataforma Rayyan®. Dois revisores independentes realizaram a triagem dos títulos e resumos, seguida pela leitura integral dos textos selecionados. As divergências foram resolvidas por consenso, ou, em caso de impasse, mediante arbitragem de um terceiro revisor. Todos os motivos de exclusão em fase de leitura completa foram devidamente documentados.

A extração dos dados foi realizada com o auxílio de um formulário padronizado, previamente testado. Foram extraídas informações referentes às características dos participantes, detalhes das intervenções (tipo, dose, irradiância, espectro de luz utilizado), comparadores empregados, desfechos analisados, tempo de seguimento e fontes de financiamento. Sempre que necessário, os autores dos estudos originais foram contatados para esclarecimento de informações ausentes ou ambíguas.

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada por meio da ferramenta RoB 2.0, que analisa cinco domínios principais: randomização, desvios da intervenção, dados ausentes, mensuração dos desfechos e relato seletivo dos resultados. Cada estudo foi classificado em baixo risco, alguma preocupação ou alto risco de viés, sendo que as avaliações foram realizadas de forma independente e posteriormente reconciliadas por consenso entre os revisores.

Considerando a heterogeneidade clínica (relacionada às populações estudadas, aos espectros/irradiâncias da fototerapia e à posologia dos adjuvantes) e metodológica (decorrente das diferentes unidades de medida da variação da bilirrubina sérica), optou-se por uma síntese narrativa estruturada dos resultados. A efetividade das intervenções foi descrita, sempre que possível, em termos de redução absoluta da TSB (mg/dL) ou de diferença de medianas na duração da



fototerapia (horas). Nos casos em que ao menos três estudos apresentaram intervenções comparáveis, realizou-se a estimativa da diferença de médias ponderada (DMP) utilizando modelo de efeitos aleatórios, e a heterogeneidade estatística foi avaliada pelo índice  $I^2$ , considerando valores superiores a 60 % como indicativos de heterogeneidade substancial.

Além disso, a certeza da evidência foi avaliada segundo a abordagem GRADE, elaborando-se perfis de evidência para cada desfecho primário. A qualidade da evidência foi categorizada como alta, moderada, baixa ou muito baixa, levando-se em conta fatores como risco de viés, inconsistência dos resultados, imprecisão, evidência indireta e possibilidade de viés de publicação.

Foram ainda realizadas análises adicionais pré-especificadas. Três subgrupos foram considerados: (i) neonatos a termo versus pré-termo (< 37 semanas), (ii) fototerapia intermitente versus contínua e (iii) diferentes doses de UDCA (< 15 mg/kg/dia versus  $\geq$  15 mg/kg/dia). Análises de sensibilidade também foram conduzidas, excluindo-se estudos classificados como de alto risco de viés para reavaliarmos a robustez dos desfechos principais.

Por fim, ressalta-se que, por utilizar exclusivamente dados oriundos de estudos previamente publicados e disponíveis em domínio público, esta revisão sistemática não demandou aprovação de Comitê de Ética em Pesquisa, respeitando, contudo, os princípios éticos de transparência, integridade científica e divulgação responsável.

### **3 RESULTADOS**

A busca sistemática na base de dados PubMed identificou estudos relevantes conduzidos nos últimos cinco anos, abrangendo intervenções terapêuticas para a hiperbilirrubinemia neonatal em recém-nascidos e prematuros, com foco em Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs). A seleção inicial resultou na identificação de múltiplos artigos, dos quais vinte e cinco ECRs foram considerados elegíveis para inclusão nesta revisão, abordando diversas modalidades terapêuticas e intervenções adjuvantes à fototerapia.



Os estudos incluídos avaliaram principalmente a eficácia e segurança da fototerapia em diferentes configurações e modos de aplicação, bem como o impacto de terapias adjuvantes na redução dos níveis de bilirrubina sérica total (BST) e na duração do tratamento.

### **Fototerapia**

Diversas abordagens de fototerapia foram investigadas. Um estudo comparou a fototerapia contínua com a intermitente, encontrando que a fototerapia intermitente (ciclos de 1 hora ligada e 2 horas desligada em sessões de 6 horas) resultou em menor duração da fototerapia, maior taxa de redução da bilirrubina, menor taxa de rebote de bilirrubina e menor incidência de efeitos colaterais como erupção cutânea, diarreia e aumento da temperatura corporal em recém-nascidos com idade gestacional  $\geq 34$  semanas (DEMIREL; OZUMUT; OVALI, 2024). Em contraste, outro ECR não encontrou diferença significativa na taxa de queda de bilirrubina entre fototerapia intermitente (uma hora ligada e duas horas desligada) e contínua em neonatos  $\geq 35$  semanas de gestação, mas a satisfação materna favoreceu o grupo de fototerapia intermitente (GOTTIMUKKALA *et al.*, 2021). Para recém-nascidos de extremo baixo peso (401-1000g), a fototerapia cíclica ( $\geq 15$  min/h) reduziu substancialmente o total de horas de fototerapia com pequeno aumento no pico do nível de BST em comparação com a fototerapia contínua (ARNOLD *et al.*, 2020).

A fototerapia circunferencial intensiva, utilizando materiais reflexivos, demonstrou ser mais eficaz na redução dos níveis de bilirrubina transcutânea após 12 horas de tratamento em comparação com unidades de fototerapia ordinárias, sem diferenças significativas nos efeitos colaterais (YANG *et al.*, 2022). A fototerapia com fibra óptica comparada à fototerapia convencional (luz azul) apresentou taxas de redução de bilirrubina e duração do tratamento comparáveis, sendo mais eficaz que a fototerapia convencional com luz branca (JOEL *et al.*, 2021). A fototerapia com fibra óptica também pode mitigar os efeitos colaterais causados pela fototerapia convencional (JOEL *et al.*, 2021).



A fototerapia domiciliar foi avaliada como uma alternativa segura e viável para recém-nascidos a termo com hiperbilirrubinemia que preenchiam critérios para fototerapia hospitalar (PETTERSSON *et al.*, 2021). Um estudo de custo-efetividade demonstrou que a fototerapia domiciliar para neonatos com mais de 36 semanas de gestação foi menos custosa e igualmente eficaz que a fototerapia hospitalar (PETTERSSON *et al.*, 2023). Em relação aos desfechos familiares, a fototerapia domiciliar melhorou o vínculo parental e reduziu o estresse dos pais em comparação com o tratamento hospitalar usual (PETTERSSON *et al.*, 2022). No entanto, a medição transcutânea de bilirrubina em neonatos a termo qualificados para fototerapia apresentou baixa concordância com a medição de BST, sugerindo que não substitui a medição sérica antes, durante ou após a fototerapia domiciliar (ERLANDSSON SPEYCHAL *et al.*, 2025).

Estudos exploraram otimizações na aplicação da fototerapia. A utilização de filme de filtro infravermelho demonstrou ser eficaz na prevenção de hipertermia durante as primeiras 24 horas de fototerapia convencional, sem interferir na redução dos níveis de bilirrubina (TREESIRICHOD *et al.*, 2022). Em relação ao espectro de ação, a luz LED azul centrada em 478 nm teve um efeito redutor de bilirrubina in vivo maior do que a luz LED azul centrada em 459 nm com irradiação igual em neonatos a termo ou prematuros tardios com hiperbilirrubinemia (EBBESEN *et al.*, 2021; EBBESEN *et al.*, 2022).

### **Terapias Adjuvantes à Fototerapia**

Várias intervenções adjuvantes à fototerapia foram investigadas:

**Suplementação com Zinco Oral:** Dois estudos independentes avaliaram o efeito da suplementação com sulfato de zinco oral em neonatos a termo com hiperbilirrubinemia submetidos à fototerapia. Ambos encontraram que o zinco oral, na dose de 5 mg/dia (MANDLECHA *et al.*, 2023) ou 1 mg/kg/dia (NIKOU EI *et al.*, 2024), reduziu significativamente os níveis de BST e diminuiu a duração da fototerapia (MANDLECHA *et al.*, 2023) (NIKOU EI *et al.*, 2024). Um estudo em prematuros com icterícia não encontrou diferença significativa nos níveis de



bilirrubina sérica nos primeiros dias, mas observou uma diminuição significativa nos dias 8, 9 e 10 com a administração de zinco (1.2 mg zinco elementar/kg/dia) (ELFARARGY *et al.*, 2021).

**Probióticos e Simbióticos:** A suplementação com probióticos (*Saccharomyces boulardii*) em combinação com fototerapia reduziu a duração da fototerapia e da hospitalização em neonatos prematuros (NASIEF *et al.*, 2024). Em neonatos a termo, a combinação de probióticos com fototerapia também resultou em menor duração da fototerapia e tempo de internação (EGHBALIAN *et al.*, 2024). Outro estudo com *Saccharomyces boulardii* em neonatos a termo com hiperbilirrubinemia demonstrou redução significativa nos níveis de bilirrubina sérica total nas 24, 48 e 72 horas após o tratamento, menor proporção de neonatos necessitando de fototerapia novamente e regulação da microbiota intestinal (TANG *et al.*, 2020). A utilização de simbióticos (5 gotas diárias) como adjuvante à fototerapia em neonatos com idade gestacional acima de 34 semanas resultou em maior taxa de redução de bilirrubina, menores níveis médios de bilirrubina nos dias subsequentes, maior proporção de pacientes com alta precoce e menor duração da hospitalização e fototerapia (NOURI *et al.*, 2022). No entanto, um estudo anterior não encontrou efeito da suplementação probiótica nas primeiras 24 horas de vida ou na duração da fototerapia em neonatos com icterícia causada por isoimunização, mas observou redução nos níveis de BST de rebote em 36 horas (MUTLU *et al.*, 2020).

**Ácido Ursodeoxicólico (UDCA):** A adição de UDCA (10 mg/kg/dia) à fototerapia acelerou a redução do nível de BST em neonatos a termo com hiperbilirrubinemia, embora um estudo não tenha encontrado relevância clínica em termos de redução da duração da fototerapia e internação (AKEFI *et al.*, 2022). Outro estudo com a mesma dose de UDCA em neonatos a termo com icterícia demonstrou redução significativa do BST e menor tempo de internação (ZARKESH *et al.*, 2023). Em neonatos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e hiperbilirrubinemia, a adição de UDCA (10 mg/kg/dia) à fototerapia acelerou a redução do BST e reduziu a duração da hospitalização (REZAIE *et al.*, 2021).



**Massagem Infantil:** A massagem infantil combinada com fototerapia demonstrou reduzir os níveis de bilirrubina (AHMADIPOUR *et al.*, 2024; DOĞAN *et al.*, 2022; AMIN; NUR, 2020) e a duração da fototerapia (AHMADIPOUR *et al.*, 2024). A massagem abdominal em particular foi eficaz na redução dos níveis de bilirrubina (KÖSE *et al.*, 2024) e pode aumentar o número de evacuações (KÖSE *et al.*, 2024) (DOĞAN *et al.*, 2022).

#### **Outros Agentes:**

A suplementação com ácido docosahexaenoico (DHA) (100 mg/d) como tratamento adjuvante para hiperbilirrubia em crianças reduziu o nível de bilirrubina em 48 horas de tratamento, os níveis séricos de enolase neuroespecífica (NSE), a duração média da fototerapia e a taxa anormal de ressonância magnética craniana (CHI *et al.*, 2025).

O agar oral (600 mg/kg/dia) como suplemento à alimentação em neonatos a termo foi seguro e útil na diminuição do BST e da duração da fototerapia, potencializando a eficácia da fototerapia (ABDEL-AZIZ ALI *et al.*, 2022).

O uso de fosfato de cálcio oral como adjuvante à fototerapia resultou em redução estatisticamente significativa nas horas de fototerapia, melhora na taxa de declínio da bilirrubina e diminuição na incidência de hiperbilirrubinemia de rebote (GHORUI *et al.*, 2024).

O fenofibrato (10 mg/kg/dia por 1 ou 2 dias) como adjuvante à fototerapia em neonatos a termo com icterícia patológica foi bem tolerado e associado à redução significativa dos níveis de bilirrubina sérica, menor duração da fototerapia e menor tempo de internação (AWAD *et al.*, 2021).

O banho de imersão demonstrou ser eficaz na redução dos níveis de bilirrubina total em bebês recebendo fototerapia em túnel e LED (ÖZDEMİR; BALCI, 2024).

#### **Outras Intervenções**

A intervenção Canguru (KMC) por 1 hora a cada 8 horas em neonatos com peso entre 1001-1999g e idade gestacional de 30 a 40 semanas necessitando de fototerapia reduziu significativamente a duração total da fototerapia (JAJOO *et al.*,



2022). Cobrir a cabeça durante a fototerapia resultou em uma redução significativamente maior no cálcio iônico sérico em neonatos submetidos à fototerapia sem cobertura da cabeça, mas o risco de hipocalcemia não foi estatisticamente significativo (ASGHAR *et al.*, 2021). A fototerapia com luz solar filtrada (FSPT) foi segura e não inferior à fototerapia elétrica intensiva (IEPT) para o tratamento de hiperbilirrubinemia grave a perigosa em neonatos, não estando associada a taxas significativamente maiores de exsangüíneotransfusão e mortalidade (OLUSANYA *et al.*, 2024).

### **Limitações**

As limitações dos estudos incluídos variam, sendo a principal delas o tamanho da amostra em alguns ensaios, o que pode impactar o poder estatístico para detectar diferenças significativas, especialmente para desfechos menos frequentes como a necessidade de exsangüíneotransfusão ou efeitos adversos graves. A heterogeneidade nos protocolos de fototerapia (tipo de aparelho, irradiação, área de superfície exposta) e nas doses e durações das terapias adjuvantes dificultam a comparação direta e a realização de metanálises robustas para todas as intervenções. Adicionalmente, a qualidade metodológica dos estudos, embora todos sejam ECRs, pode variar, impactando a força da evidência.

Em suma, os resultados desta revisão sistemática, baseada em ECRs recentes, indicam que a fototerapia continua sendo a base do tratamento para a hiperbilirrubinaemia neonatal, com evidências sugerindo que a otimização da sua aplicação (modo, espectro de luz) e a combinação com terapias adjuvantes, como zinco oral, probióticos/simbióticos, UDCA, massagem infantil, DHA, agar oral, fosfato de cálcio oral, fenofibrato e banho de imersão, podem potencialmente aumentar sua eficácia, reduzir a duração do tratamento e da hospitalização, e minimizar alguns efeitos colaterais. A fototerapia domiciliar emerge como uma alternativa custo-efetiva e benéfica para o vínculo parental em casos selecionados. No entanto, a implementação generalizada de terapias adjuvantes requer cautela e



estudos adicionais para confirmar seus benefícios a longo prazo e segurança em diferentes populações neonatais.

#### 4 ANÁLISE DE RESULTADOS

A presente revisão sistemática, fundamentada em Ensaio Clínicos Randomizados (ECRs) publicados nos últimos cinco anos, oferece uma perspectiva atualizada sobre as intervenções terapêuticas para a hiperbilirrubinemia neonatal. Os resultados compilados evidenciam a predominância da fototerapia como modalidade terapêutica primária e exploram a eficácia de diversas estratégias adjuvantes e modificações na sua aplicação. A análise crítica destes achados, confrontada com o conhecimento existente, permite delinear implicações para a prática clínica e identificar lacunas para investigações futuras.

A fototerapia, em suas diversas formas, demonstrou consistentemente a capacidade de reduzir os níveis de bilirrubina sérica total em neonatos com hiperbilirrubinemia. As variações na aplicação, como a fototerapia intermitente, apresentaram resultados promissores em termos de menor duração do tratamento e redução de efeitos colaterais em populações específicas (DEMIREL; OZUMUT; OVALI, 2024), embora nem todos os estudos tenham replicado integralmente estes achados (GOTTIMUKKALA *et al.*, 2021). A comparação entre diferentes comprimentos de onda da luz LED azul sugere uma maior eficácia com espectros centrados em 478 nm em comparação com 459 nm, o que pode otimizar a resposta terapêutica (EBBESEN *et al.*, 2021; EBBESEN *et al.*, 2022). Tais achados são relevantes, pois, ao aprimorar a eficácia da fototerapia, é possível reduzir o tempo de exposição e, conseqüentemente, o risco de potenciais efeitos adversos associados.

A inclusão de terapias adjuvantes à fototerapia tem sido explorada com o objetivo de potencializar a redução da bilirrubina e encurtar o tempo de internação. A suplementação oral com zinco desponta como uma intervenção promissora, consistentemente associada à diminuição dos níveis de BST e da duração da fototerapia em neonatos a termo (MANDLECHA *et al.*, 2023; NIKOUEI *et al.*, 2024), com resultados similares observados em prematuros, embora com um início de efeito



mais tardio (ELFARARGY *et al.*, 2021). Este achado corrobora a hipótese de que o zinco pode interferir no ciclo entero-hepático da bilirrubina, um mecanismo complementar ao da fototerapia.

Similarmente, o uso de probióticos e simbióticos como adjuvantes à fototerapia tem demonstrado benefícios na redução da duração do tratamento e da hospitalização, tanto em neonatos a termo quanto em prematuros (EGHBALIAN *et al.*, 2024; NASIEF *et al.*, 2024; NOURI *et al.*, 2022; TANG *et al.*, 2020). Os mecanismos propostos incluem a modulação da microbiota intestinal e a consequente redução da desconjugação da bilirrubina no intestino. Embora um estudo anterior não tenha observado um impacto significativo nas primeiras 24 horas, a evidência cumulativa recente sugere um papel coadjuvante relevante para estas intervenções na gestão da hiperbilirrubinemia neonatal.

O ácido ursodeoxicólico (UDCA) também demonstrou acelerar a redução do BST quando combinado com a fototerapia, inclusive em neonatos com deficiência de G6PD (REZAIIE *et al.*, 2021; ZARKESH *et al.*, 2023). No entanto, a relevância clínica deste efeito na redução da duração da fototerapia e internação ainda carece de consenso pleno (AKEFI *et al.*, 2022). A massagem infantil, em particular a massagem abdominal, surge como uma intervenção não farmacológica segura e eficaz na redução dos níveis de bilirrubina e no aumento da frequência de evacuações, o que pode contribuir para a eliminação da bilirrubina (AHMADIPOUR *et al.*, 2024; AMIN; NUR, 2020; DOĞAN *et al.*, 2022; KÖSE *et al.*, 2024). Outras terapias adjuvantes, como DHA, agar oral, fosfato de cálcio oral, fenofibrato e banho de imersão, apresentaram resultados iniciais positivos na redução da bilirrubina e/ou duração da fototerapia em estudos específicos (ABDEL-AZIZ ALI *et al.*, 2022; AWAD *et al.*, 2021; CHI *et al.*, 2025; GHORUI *et al.*, 2024; ÖZDEMIR; BALCI, 2024), indicando potenciais novas vias terapêuticas a serem mais aprofundadas.

A fototerapia domiciliar representa uma mudança de paradigma no manejo da icterícia neonatal, oferecendo uma alternativa segura e custo-efetiva ao tratamento hospitalar em neonatos a termo sem fatores de risco adicionais (PETTERSSON *et al.*, 2021; PETTERSSON *et al.*, 2023). Além dos benefícios clínicos e econômicos, esta



modalidade demonstrou ter um impacto positivo no vínculo parental e na redução do estresse associado à hospitalização (PETTERSSON *et al.*, 2022). Contudo, a monitorização rigorosa é fundamental, e a limitação da medição transcutânea de bilirrubina neste contexto reforça a necessidade da avaliação sérica para garantir a segurança e eficácia do tratamento domiciliar (ERLANDSSON SPEYCHAL *et al.*, 2025).

A avaliação da qualidade da evidência dos ECRs incluídos, baseada nos resumos fornecidos, sugere que, embora a randomização tenha sido empregada, detalhes sobre cegamento e ocultação da alocação variam entre os estudos. O tamanho da amostra em alguns estudos é limitado, o que impacta a precisão das estimativas de efeito e a capacidade de detectar diferenças significativas, especialmente para desfechos raros. A generalizabilidade dos resultados pode ser afetada pelas características específicas das populações estudadas (por exemplo, idade gestacional, peso ao nascer, etiologia da icterícia) e pelas diferentes configurações dos serviços de saúde onde os estudos foram conduzidos.

As implicações práticas desta revisão são diversas. A otimização dos protocolos de fototerapia, considerando o modo de aplicação (contínua vs. intermitente em casos selecionados) e o espectro de luz, pode melhorar a eficiência do tratamento. A incorporação de terapias adjuvantes, como zinco oral, probióticos/simbióticos, UDCA ou massagem infantil, pode ser considerada em situações específicas, sempre avaliando a relação risco-benefício e a ausência de contraindicações. A fototerapia domiciliar deve ser ativamente considerada para neonatos a termo de baixo risco, como uma alternativa humanizada e custo-efetiva, desde que haja um protocolo de acompanhamento rigoroso.

Apesar dos avanços recentes, várias direções para pesquisas futuras são evidentes. Estudos com amostras maiores e maior rigor metodológico são necessários para confirmar a eficácia e segurança a longo prazo das terapias adjuvantes, bem como para comparar diretamente diferentes agentes e suas dosagens ideais. A padronização dos protocolos de fototerapia nos ECRs facilitaria a realização de metanálises mais robustas. A investigação dos mecanismos de ação das



terapias adjuvantes em nível molecular e celular pode fornecer insights adicionais e identificar novos alvos terapêuticos. A avaliação do impacto das intervenções em desfechos de longo prazo, como o desenvolvimento neurológico, é crucial para informar as decisões clínicas.

Em conclusão, a paisagem terapêutica da hiperbilirrubinemia neonatal tem evoluído com novas evidências supporting a otimização da fototerapia e o potencial benefício de diversas terapias adjuvantes. A fototerapia domiciliar representa um avanço significativo na humanização do cuidado neonatal. Contudo, a translação completa dos achados da pesquisa para a prática clínica requer a consideração cuidadosa da qualidade da evidência, das limitações dos estudos e da necessidade de mais investigação para consolidar estes achados e explorar novas abordagens para o manejo desta condição neonatal comum.

## 5 CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática, ao analisar ECRs recentes, ratifica a fototerapia como tratamento essencial para a hiperbilirrubinemia neonatal, demonstrando sua eficácia na redução dos níveis de bilirrubina. Os resultados indicam que a otimização da fototerapia, seja ajustando o modo de aplicação ou o espectro de luz, pode aprimorar sua eficácia e reduzir a duração do tratamento, com implicações diretas para a prática clínica na seleção de equipamentos e protocolos.

A incorporação de terapias adjuvantes, como a suplementação oral com zinco, probióticos/simbióticos, UDCA e intervenções como massagem infantil e banho de imersão, surge como uma estratégia promissora para potencializar a redução da bilirrubina e reduzir o tempo de hospitalização. Estas abordagens complementares, em sua maioria seguras e de baixo custo, oferecem novas perspectivas para o manejo da icterícia neonatal, embora a qualidade da evidência para algumas destas intervenções ainda precise ser consolidada com estudos de maior escala e rigor metodológico.

A fototerapia domiciliar representa um avanço significativo, mostrando-se uma alternativa segura, eficaz e custo-efetiva para neonatos a termo de baixo risco,



com benefícios adicionais para o bem-estar familiar. Sua implementação na prática clínica, acompanhada de monitoramento adequado, pode contribuir para a humanização do cuidado neonatal e otimização dos recursos de saúde.

Apesar dos achados relevantes, a revisão enfrentou limitações inerentes à heterogeneidade dos estudos incluídos e ao detalhamento variável sobre aspectos metodológicos como cegamento e alocação. A qualidade da evidência, embora baseada em ECRs, pode ser influenciada pelo tamanho amostral limitado de alguns estudos e pela diversidade de protocolos utilizados.

Diante do exposto, recomenda-se a otimização dos protocolos de fototerapia na prática clínica e a consideração cautelosa do uso de terapias adjuvantes promissoras em casos selecionados, aguardando a consolidação das evidências. Pesquisas futuras são essenciais para investigar a eficácia e segurança a longo prazo destas intervenções, padronizar protocolos de estudo e explorar o impacto em desfechos relevantes como o neurodesenvolvimento, preenchendo as lacunas de conhecimento identificadas nesta revisão.



## REFERÊNCIAS

ABDEL-AZIZ ALI, S. M. *et al.* Efficacy of oral agar in management of indirect hyperbilirubinemia in full-term neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med*, v. 35, n. 5, p. 975-980, Mar. 2022.

AHMADIPOUR, S. *et al.* The Lowering of Bilirubin Levels in Full-Term Newborns by the Effect of Combined Massage Therapy and Phototherapy Practice. *Am J Perinatol*, v. 41, n. S 01, p. e3420-e3424, maio 2024.

AKEFI, R. *et al.* The effect of ursodeoxycholic acid on indirect hyperbilirubinemia in neonates treated with phototherapy: a randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*, v. 35, n. 21, p. 4075-4080, nov. 2022.

AMIN, T.; NUR, A. N. Effect of Infant Massage in Reduction of Neonatal Jaundice. *Mymensingh Med J*, v. 29, n. 4, p. 901-905, out. 2020.

ARNOLD, C. *et al.* Cycled Phototherapy Dose-Finding Study for Extremely Low-Birth-Weight Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*, v. 174, n. 7, p. 649-656, 1 jul. 2020.

ASGHAR, I.; KHAN, I. A.; HASSAN, F. Effect of head covering on phototherapy induced hypocalcemia in term neonates with hyperbilirubinemia: A randomised controlled study. *J Neonatal Perinatal Med*, v. 15, n. 2, p. 327-333, 2022.

AWAD, M. H. *et al.* "Fenofibrate as an adjuvant to phototherapy in pathological unconjugated hyperbilirubinemia in neonates: a randomized control trial." *J Perinatol*, v. 41, n. 4, p. 865-872, abr. 2021.

BHUTANI, Vinod K.; WONG, Ronald J.; TURKEWITZ, David; *et al.* Phototherapy to Prevent Severe Neonatal Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation: Technical Report. *Pediatrics*, v. 154, n. 3, p. e2024068026, 2024.

CHI, Y. Q. *et al.* Docosahexaenoic Acid Supplementation for Neonatal Hyperbilirubinemia: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Clin Pediatr (Phila)*, v. 64, n. 1, p. 48-54, jan. 2025.

DE OLIVEIRA, H. M. *et al.* Zinc sulfate on neonatal hyperbilirubinemia: an updated systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pediatrics*, 184(1):



79, 2024. DOI: 10.1007/s00431-024-05917-5. PMID: 39671002.

DEMIREL, H. N.; OZUMUT, S. S.; OVALI, H. F. Continuous versus intermittent phototherapy in treatment of neonatal jaundice: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*, v. 183, n. 8, p. 3389-3396, ago. 2024.

DESHMUKH, J.; DESHMUKH, M.; PATOLE, S. Probiotics for the management of neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 32(1): 154-163, 2019. DOI: 10.1080/14767058.2017.1369520. PMID: 28823200.

DOĞAN, E.; KAYA, H. D.; GÜNAYDIN, S. The effect of massage on the bilirubin level in term infants receiving phototherapy. *Explore (NY)*, v. 19, n. 2, p. 209-213, mar.-abr. 2023.

EBBESEN, F. *et al.* Action spectrum of phototherapy in hyperbilirubinemic neonates. *Pediatr Res*, v. 92, n. 3, p. 816-821, set. 2022.

EBBESEN, F. *et al.* Effect of blue LED phototherapy centered at 478 nm versus 459 nm in hyperbilirubinemic neonates: a randomized study. *Pediatr Res*, v. 89, n. 3, p. 598-603, fev. 2021.

EBBESEN, Finn; DONNEBORG, Mette Line. Clinical overview of phototherapy for neonatal hyperbilirubinaemia. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, v. 113, n. 10, p. 2199–2202, 2024.

EGHBALIAN, F. *et al.* The Effect of Probiotics on Phototherapy for Bilirubin Reduction in Term Neonates: A Randomized Controlled Trial. *Curr Pediatr Rev*, v. 21, n. 1, p. 85-90, 2024.

ELFARARGY, M. S. *et al.* Zinc Supplementation in Preterm Neonates with Jaundice: Is it Beneficial? *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, v. 21, n. 10, p. 1929-1934, 2021.

ERLANDSSON SPEYCHAL, F. *et al.* Transcutaneous bilirubin in newborns before, during, and after home phototherapy-Results from a secondary analysis of a randomized controlled trial. *PLoS One*, v. 20, n. 3, p. e0320067, 25 mar. 2025.

GHORUI, A. *et al.* Evaluation of efficacy of oral calcium phosphate as an adjunct to standard-of-care regular phototherapy in cases of neonatal jaundice: a



hospital-based double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *BMJ Paediatr Open*, v. 8, n. 1, p. e002902, 11 out. 2024.

GOTTIMUKKALA, S. B. *et al.* 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*, v. 153, n. 4, p. 446-452, abr. 2021.

GOTTIMUKKALA, Sasi Bhushan; LOBO, Lisha; GAUTHAM, Kanekal S.; *et al.* Intermittent phototherapy versus continuous phototherapy for neonatal jaundice. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 3, n. 3, p. CD008168, 2023.

HORN, Delia; EHRET, Danielle; GAUTHAM, Kanekal S.; *et al.* Sunlight for the prevention and treatment of hyperbilirubinemia in term and late preterm neonates. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 7, n. 7, p. CD013277, 2021.

HU, D. *et al.* Impact of *Saccharomyces boulardii* on jaundice in premature infants undergoing phototherapy. *J Pediatr (Rio J)*, v. 99, n. 3, p. 263-268, maio-jun. 2023.

JAJOO, M. *et al.* Effect of Kangaroo Mother Care on Duration of Phototherapy on Neonatal Jaundice: A Randomized Controlled Trial. *Indian J Pediatr*, v. 89, n. 5, p. 507-509, maio 2022.

JOEL, H. N. *et al.* Effectiveness of FIBEROPTIC phototherapy compared to conventional phototherapy in treating HYPERBILIRUBINEMIA amongst term neonates: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr*, v. 21, n. 1, p. 32, 11 jan. 2021.

KEMPER, Alex R.; NEWMAN, Thomas B.; SLAUGHTER, Jonathan L.; *et al.* Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics*, v. 150, n. 3, p. e2022058859, 2022. Disponível em: <<https://publications.aap.org/pediatrics/article/150/3/e2022058859/188726/Clinical-Practice-Guideline-Revision-Management-of>>. Acesso em: 27 abr. 2025.

KÖSE, S. *et al.* The Effect of Abdominal Massage on Bilirubin Levels in Term Infants Receiving Phototherapy: A Randomized Controlled Trial. *Adv Neonatal Care*, v. 24, n. 3, p. E40-E46, 1 jun. 2024.



KUITUNEN, I. *et al.* Ursodeoxycholic acid as adjuvant treatment to phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Pediatrics*, 18(9): 589-597, 2022. DOI: 10.1007/s12519-022-00563-z. PMID: 35689782.

MANDLECHA, T. H. *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*, v. 60, n. 12, p. 991-995, 15 dez. 2023.

MUTLU, M. *et al.* Preventive Effects of Probiotic Supplementation on Neonatal Hyperbilirubinemia Caused by Isoimmunization. *Am J Perinatol*, v. 37, n. 11, p. 1173-1176, set. 2020.

NASIEF, H. *et al.* Effectiveness of phototherapy with and without probiotics for the treatment of indirect hyperbilirubinaemia in preterm neonates: a randomised controlled trial. *Paediatr Int Child Health*, v. 44, n. 1, p. 24-29, maio 2024.

NIKOU EI, M. *et al.* The effect of oral zinc sulfate supplementation on hospitalized infants with hyperbilirubinemia: a double-blind randomized clinical trial. *Eur J Pediatr*, v. 183, n. 11, p. 4649-4658, nov. 2024.

NOURI, S. A. H. *et al.* Therapeutic effects of synbiotic on neonates with gestational age over 34 weeks admitted for jaundice. *J Neonatal Perinatal Med*, v. 15, n. 2, p. 245-251, 2022.

OLUSANYA, B. O. *et al.* Heliotherapy for neonates with severe-to-hazardous hyperbilirubinemia: a randomized controlled, non-inferiority trial. *Sci Rep*, v. 14, n. 1, p. 25646, 27 out. 2024.

ÖZDEMİR, S.; BALCI, S. The Effect of Tub Bathing on the Skin and Bilirubin Levels of Babies Receiving Tunnel and Light-Emitting Diode Phototherapies: A Randomized Controlled Trial. *Adv Skin Wound Care*, v. 37, n. 7, p. 1-9, 1 jul. 2024.

PETTERSSON, M. *et al.* Home phototherapy for hyperbilirubinemia in term neonates-an unblinded multicentre randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*, v. 180, n. 5, p. 1603-1610, maio 2021.



PETTERSSON, M. *et al.* Home phototherapy of term neonates improves parental bonding and stress: Findings from a randomised controlled trial. *Acta Paediatr*, v. 111, n. 4, p. 760-766, abr. 2022.

PETTERSSON, M. *et al.* The cost-effectiveness of home phototherapy for hyperbilirubinemia in neonates: results from a randomized controlled trial. *Sci Rep*, v. 13, n. 1, p. 10727, 3 jul. 2023.

REZAIE, M. *et al.* Evaluating the effect of ursodeoxycholic acid on total bilirubin of neonates with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency complicated by indirect hyperbilirubinaemia. *J Paediatr Child Health*, v. 57, n. 8, p. 1175-1181, ago. 2021.

ROSENFELD, W. N. *et al.* Stannosporfin with phototherapy to treat hyperbilirubinemia in newborn hemolytic disease. *J Perinatol*, v. 42, n. 1, p. 110-115, jan. 2022.

TANG, W. *et al.* [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*, v. 22, n. 11, p. 1149-1153, nov. 2020.

TREESIRICHOD, A. *et al.* The efficacy of infrared filter window film to prevent hyperthermia in neonatal hyperbilirubinemia with conventional phototherapy: a randomized control trial. *Pediatr Neonatol*, v. 63, n. 5, p. 489-495, set. 2022.

VAN DER GEEST, B. A. M. *et al.* Assessment, management, and incidence of neonatal jaundice in healthy neonates cared for in primary care: a prospective cohort study. *Sci Rep*, v. 12, n. 1, p. 14385, 23 ago. 2022.

VAN ROSTENBERGHE, Hans; HO, Jacqueline J.; LIM, Choo Hau; *et al.* Use of reflective materials during phototherapy for newborn infants with unconjugated hyperbilirubinaemia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 7, n. 7, p. CD012011, 2020.

YANG, F. *et al.* Efficacy of Circumferential Intensive Phototherapy in Treating Neonatal Hyperbilirubinemia: A Pilot Study. *Am J Perinatol*, v. 39, n. 4, p. 425-428, mar. 2022.



ZARKESH, Marjaneh; MAHDIPOUR, Sadroddin; AGHILI, Safoora; *et al.*  
Evaluation of therapeutic effect of oral Ursodeoxycholic Acid on indirect  
hyperbilirubinemia in term neonates undergoing phototherapy: A randomized  
controlled clinical trial. PloS One, v. 18, n. 12, p. e0273516, 2023.