

12. Bhutani VK, Rodriguez M; HCA Perinatal Safety Initiative Kernicterus Taskforce. Recent epidemiologic indices of severe hyperbilirubinemia and kernicterus for a diverse multi-state newborn population in USA [abstract]. Presented as an abstract at the Pediatric Academic Society Annual Meeting; 2005.
13. Eggert LD, Wiedmeier SE, Wilson J, Christensen RD. The effect of instituting a prehospital-discharge newborn bilirubin screening program in an 18-hospital health system. *Pediatrics*. 2006;117:e855-62.
14. Ebbesen F. Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr*. 2000;89:1213-7.
15. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*. 1999;103:6-14.
16. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, Young BW, Wong RJ, Vreman HJ, et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near term and term infants. *Pediatrics*. 2001;108:31-9.
17. Martinez JC, Garcia, HO, Otheguy LE, Drummond GS, Kappas A. Control of severe hyperbilirubinemia in full-term newborns with the inhibitor of bilirubin production Sn-mesoporphyrin. *Pediatrics*. 1999;103:1-5.
18. Ebbesen F, Andersson C, Verder H, Grytter C, Pedersen-Bjergaard L, Petersen JR, et al. Extreme hyperbilirubinaemia in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr*. 2005;94:59-64.

Turn off the lights and the oxygen, when not needed: phototherapy and oxidative stress in the neonate

*Apague as luzes e feche o oxigênio quando forem desnecessários:
fototerapia e estresse oxidativo no recém-nascido*

Augusto Sola *

Neste número do *Jornal de Pediatria*, Aycicek e Erel¹ publicam um artigo *que traz à luz* os efeitos nocivos potencialmente sérios da “terapia com luz” nas defesas do recém-nascido contra o estresse oxidativo. Este é o primeiro relato que mostra uma correlação entre os parâmetros oxidativos e antioxidativos séricos em recém-nascidos a termo tratados com fototerapia. É surpreendente quão pouco se sabe sobre os danos causados pela fototerapia e seus prováveis mecanismos e que tão pouca atenção tenha sido dada aos possíveis efeitos adversos de uma terapia aplicada com tanta frequência. Quem poderia imaginar que expor recém-nascidos a termo saudáveis a apenas 48 horas de fototerapia logo após o

nascimento pudesse causar distúrbio metabólico nas suas defesas pouco desenvolvidas e de funcionamento ainda precário contra o estresse oxidativo? O que os autores descrevem enfatiza meu lema com relação à oxigenoterapia e a riscos à saúde do recém-nascido: “Mais importante do que aquilo que vemos é aquilo que não vemos”. Depois da *luz* lançada por este artigo, nos resta perguntar: O que a luz faz que nos deixa no escuro? Com base nos achados desses autores, parece que a fototerapia causa oxidação nos bebês

***Veja artigo relacionado
na página 319***

nascidos a termo. Nesse caso, o que acontece com aqueles recém-nascidos prematuros que são colocados sob a luz “apenas por precaução” e também recebem muito mais oxigênio do que o necessário? Que combinação potencialmente ruim: uma terapia que reduz os antioxidantes e outra que os aumenta! Infelizmente, a maioria dos profissionais da saúde administra ambas as terapias aos recém-nascidos, juntas ou separadamente, sem qualquer necessidade comprovada e sem qualquer benefício conhecido. Provocar hiperóxia em um recém-nascido e ao mesmo tempo reduzir suas defesas con-

* Director of Neonatal Research and Academic Affairs, Atlantic Neonatal Research Institute, Goryeb Children's Center, Mid Atlantic Neonatology Associates, Morristown, New Jersey, USA.

Como citar este artigo: Sola A. Turn off the lights and the oxygen, when not needed: phototherapy and oxidative stress in the neonate. *J Pediatr* (Rio J). 2007;83(4):293-296.

doi:10.2223/JPED.1674

tra o estresse oxidativo (sem necessidade) não parece ser uma boa prática médica. Que potencial de dano por estresse oxidativo! As duas terapias juntas podem agravar o dano ao DNA, causar lesões no cérebro, olhos e pulmões e talvez até mesmo câncer infantil.

Estresse oxidativo no recém-nascido

O aumento do estresse oxidativo é perigoso. Este estudo deve deixar claro que, em recém-nascidos a termo, uma curta exposição à fototerapia na primeira semana de vida por cerca de 48 horas reduz as concentrações séricas de vitamina C e ácido úrico e aumenta o estado oxidante total (EOT), e os níveis de hidroperóxido lipídico e do índice de estresse oxidativo (IEO). Estes novos achados podem vir associados a possíveis conseqüências clínicas graves e de longo prazo, até mesmo para toda a vida, como demonstram outros estudos. Além disso, um recente estudo realizado com 90 recém-nascidos a termo, também na Turquia, mostra que a hiperbilirrubinemia neonatal está relacionada a níveis significativamente mais baixos de oxidantes e mais altos de atividade das enzimas antioxidantes (superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase), chegando à conclusão que a hiperbilirrubinemia neonatal está associada a um menor estresse oxidativo². Pergunto-me se a razão fundamental pela qual todos nós temos hiperbilirrubinemia *fisiológica* neonatal é a de desenvolvermos um mecanismo de defesa inata durante nossa transição para a vida extrauterina.

O estresse oxidativo pode afetar o organismo inteiro. Recentemente, revisamos algumas morbidades relacionadas à oxigenação neonatal inadequada³. Um monitoramento adequado da SpO₂ com tecnologia SET (Masimo®) evita a hiperoxia e reduz a morbidade^{4,5}. No entanto, não podemos medir a oxidação causada pela fototerapia na prática clínica. Ainda não sabemos com certeza se a fototerapia administrada durante as primeiras 2-3 semanas de vida é tóxica ou não para crianças recém-nascidas com mecanismos antioxidantes pouco desenvolvidos. No entanto, eu não me surpreenderia se no futuro ficar demonstrado que a oxidação induzida por fototerapia no recém-nascido pode causar danos ao DNA e alterar a expressão genética, do mesmo modo que o oxigênio em excesso. É certo que ainda não se conhecem inúmeras outras possíveis conseqüências da oxidação, como por exemplo, a programação de crescimento e desenvolvimento e dos processos mórbidos numa fase posterior da vida. Depois que a capacidade antioxidante total for diminuída e/ou o EOT e o IEO aumentados, o transtorno pode durar por um longo tempo antes de ser totalmente resolvido, a não ser que comamos chocolate preto e bebamos vinho tinto (de qualidade). Mas não podemos dar isso aos bebês, “pois é perigoso”. No entanto, quanto mais aprendemos sobre oxigênio, fototerapia e estresse oxidativo, pode ser que descubramos que o chocolate preto e o vinho tinto são menos tóxicos que a oxigenoterapia e a fototerapia, duas terapias às

quais infelizmente submetemos os bebês com demasiada freqüência e muitas vezes sem necessidade.

Fototerapia

Cerca de 80% dos recém-nascidos prematuros desenvolvem hiperbilirrubinemia, que é normalmente tratada com fototerapia, usada há décadas para a prevenção da encefalopatia bilirrubínica e do *kernicterus*. O principal efeito é a conversão do pigmento em isômeros hidrossolúveis mais polarizados, que podem ser facilmente eliminados sem conjugação no fígado. Isso, juntamente com a *foto-oxidação* da bilirrubina, diminui a concentração total de bilirrubina no organismo e reduz os níveis no plasma. Os efeitos colaterais de curto prazo em geral não são graves e incluem erupções cutâneas, distensão abdominal, hemólise leve, plaquetopenia leve e perda de fluidos devido à deficiência de absorção de água, cloreto de sódio e potássio. A radiação com comprimento de onda na faixa de 480 a 500 nm é muito eficaz; mas acima de aproximadamente 550 nm é inútil. A dose de fototerapia é determinada pelo comprimento de onda da luz, sua intensidade (irradiação; sugerida por alguns como > 15 µW/cm²/nm), a distância entre a luz e o recém-nascido, e a área corporal exposta. No estudo realizado por Aucicek & Erel¹, o recém-nascido foi colocado despido sob seis lâmpadas fluorescentes de luminosidade de 12 – 16 µW/cm²/nm a 40 cm de distância. A fototerapia foi contínua durante 48 horas. Pode-se inferir que quanto maior a irradiação e mais longa sua duração, pior seria o impacto sobre o IEO relatado pelos autores.

Além dos achados elucidativos desse artigo, outras preocupações correlacionadas a ele foram relatadas nos últimos 2 anos. A fototerapia é associada a alterações precoces na estrutura da placa de crescimento e a dano à placa de crescimento induzido por estresse oxidativo em ratos recém-nascidos⁶, bem como a efeitos colaterais mutagênicos e gametocidas sobre os testículos de ratos, com diminuição da quantidade de espermatogônias por túbulo seminífero, índice de fertilização tubular e índice de células de Sertoli, que são os métodos mais confiáveis para avaliar o potencial futuro de fertilidade⁷. Em um estudo controlado bem delineado com 61 recém-nascidos, usando a reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa em tempo real, a fototerapia com luz azul teve um efeito sobre a expressão dos genes circadianos em células mononucleares do sangue periférico e sobre os níveis de melatonina no plasma⁸. Foi descrita uma síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético⁹ (SIHAD) mediada pela fototerapia, revelando um aumento agudo na transmissão serotoninérgica por iluminação intensa, sugerindo que a fototerapia poderia ser o principal fator ambiental predisponente da síndrome neonatal iatrogênica da SIHAD⁹. Por fim, a fototerapia neonatal intensiva é um forte fator de risco para o desenvolvimento de nevos na infância. A grande incidência de nevos é um risco reconhecido

de desenvolvimento de melanoma, levando os autores a sugerir que crianças expostas a fototerapia deveriam se submeter a medidas dermatológicas preventivas e de vigilância contra o desenvolvimento de melanoma¹⁰.

Outras possíveis alterações foram descritas anteriormente, mas não as vemos no dia-a-dia da prática clínica neonatal. Por exemplo, crianças tratadas com fototerapia apresentam maior risco de leucemia mieloide (RC = 7,5; IC95% 1,8-31,9)¹¹, aumento da produção de óxido nítrico, um vasodilatador envolvido em mecanismos de defesa imunológica, citotoxicidade e neurotransmissão¹², bem como apresentam alterações na produção de citocina, com um aumento de 70% na secreção de IL-2 e 56% na produção de IL-10, e concomitantemente, uma redução de 43% na secreção espontânea de IL-1beta¹³. Além disso, a fototerapia afeta a atividade cardiorrespiratória durante a fase ativa do sono¹⁴, o débito cardíaco, a velocidade média do fluxo de sangue cerebral e a resistência vascular renal¹⁵, bem como altera a excreção do cálcio urinário¹⁶. Em células em cultura, a fototerapia com luz azul produziu efeitos genotóxicos, induzindo quebras de cadeias de DNA simples, e as luzes azul e verde levaram à formação de fotoprodutos tóxicos de longa duração¹⁷. Resta verificar ainda se o efeito genotóxico observado neste estudo pode ocorrer *in vivo*.

Não há ensaios controlados, prospectivos, cegos, que indiquem que qualquer um dos efeitos acima mencionados ocorre com muito maior freqüência em recém-nascidos “iluminados” em comparação àqueles “deixados no escuro”. Por outro lado, os achados citados são evidentes e baseados em fatos e não podem ser ignorados por médicos conscienciosos que queiram evitar causar algum dano raro em um recém-nascido. Ausência de “evidência” (i.e.: nenhum estudo randomizado mostra que o problema existe) *não* é o mesmo que “evidência de ausência”.

Uso da fototerapia em recém-nascidos ictericos

A fototerapia na hiperbilirrubinemia é uma forma eficiente de terapia. Por outro lado, segundo um recente estudo, muitas práticas pediátricas são associadas a um tratamento inicial com fototerapia com parâmetros inferiores aos recomendados pela Academia Americana de Pediatria (AAP)¹⁸. Mesmo no estudo de Aycicek, é possível que alguns dos recém-nascidos a termo submetidos a fototerapia nem mesmo necessitassem dela (ou seja, bilirrubina > 13 mg/dL aos 7 dias de vida). Além disso, apesar da lista de efeitos nocivos do estresse oxidativo ser longa, ainda usamos oxigenoterapia sem necessidade. Infelizmente, a fototerapia, tal como a oxigenoterapia, é usada pelos neonatologistas “por via das dúvidas”. Há pouquíssimos estudos de acompanhamento de longo prazo com recém-nascidos tratados com fototerapia. Por isso, não se pode excluir completamente a possibilidade de se detectarem efeitos colaterais graves, embora raros, em estudos clínicos futuros relacionados aos

achados publicados neste número do Jornal de Pediatria e em outros estudos acima citados. Com base nesses achados, recomendamos que seja evitada a “fototerapia profilática”, para evitar que haja muitos recém-nascidos irradiados na unidade de tratamento intensivo neonatal e para que se continue tratando somente os recém-nascidos de risco, com base em curvas e valores séricos bem definidos. A partir dos achados desse estudo fica claro que se nos abstermos de usar a fototerapia quando não for absolutamente necessária, poderemos evitar efeitos prejudiciais em recém-nascidos. Isso não é o mesmo que dizer que iremos abandonar o uso da fototerapia naqueles casos em que ela for claramente indicada para prevenir problemas graves, evitando repetir os erros freqüentes que afligiram o tratamento neonatal no passado e na atualidade. Isso significa que não devemos agora criar uma idéia de “tolerância à hiperbilirrubinemia”. De modo algum estou sugerindo deixar sem tratamento um recém-nascido com hiperbilirrubinemia por causa de preocupações com o estresse oxidativo. A ênfase aqui é não aplicar fototerapia *desnecessariamente* “por via das dúvidas”, e não prolongar o uso da luz por mais um dia “por via das dúvidas”. Sabe-se que muitos profissionais da saúde buscam “soluções rápidas”. Isso, juntamente com atitudes “extremistas” dos neonatologistas, oscilando de um extremo ao outro sem um equilíbrio resultante do conhecimento científico e clínico, leva a graves problemas. Tendo lançado esses alertas, devemos mudar nosso paradigma no que se refere à fototerapia, e encará-la como mais uma droga neonatal, e bem potente por sinal, segundo os achados relatados nesse artigo. Devemos também lembrar que nenhum remédio produz somente o efeito para o qual foi receitado, mas que ele sempre afeta outros órgãos e funções. Quem prescrever essa droga não deve fazê-lo “apenas por precaução” ou buscar uma resolução rápida dos níveis *normalmente elevados* de bilirrubina, mas levar em conta os achados desse estudo e analisar cuidadosamente cada caso individual, cada recém-nascido por sua vez, para determinar qual é efetivamente a probabilidade ou o risco de encefalopatia bilirrubínica ou de *kernicterus*, doenças essas que podem ser prevenidas e que devem sempre ser evitadas prescrevendo-se essa droga, e os possíveis riscos duradouros de uma aplicação desnecessária de luz.

Resumo

Como clínicos conscienciosos que somos, sabemos que, com uma freqüência maior do que a desejada, as generalizações e a ampla implementação das soluções propostas são parte do problema. Os artigos publicados em periódicos na última década relatam com mais freqüência efeitos adversos do que reais avanços. Pascal escreveu que “o conhecimento é como uma esfera: quanto maior ela fica, maior seu contato com o desconhecido”. De forma cartesiana, o estudo de Aycicek e Erel¹ nos lembra que quanto mais estudamos, mais

conscientes ficamos de nossa própria ignorância. O estudo também me ajuda a compreender que aquilo que sei pode ter uma importância muito menor do que aquilo que não sei. Outros autores³⁻¹⁷ relatam mudanças cardiorrespiratórias e de fluxo sanguíneo, efeitos sobre os sistemas endócrino e imunológico, danos às placas de crescimento ósseo, desenvolvimento de nevos, efeitos colaterais mutagênicos e gametocidas, possíveis efeitos genotóxicos com alterações no DNA e nos genes, envelhecimento, e leucemia mielóide e câncer infantis. Com base nisso e no possível grave dano por oxigênio em demasia³, deveríamos todos apagar as luzes e respirar bem fundo no escuro. Devemos levar seriamente em consideração a possibilidade de abandonar a prática clínica de submeter os recém-nascidos a fototerapia e oxigenoterapia *sem necessidade* enquanto não conhecermos todas as graves e possíveis conseqüências que isso acarreta no curto e longo prazo. Vamos trabalhar juntos na neonatologia para que a obscura visão acerca de nossas habilidades terapêuticas descrita por François-Marie Arouet (Voltaire) em meados do século XVIII, de que os “médicos são homens que prescrevem medicamentos que pouco conhecem, para curar doenças que conhecem menos ainda, para seres humanos sobre os quais nada sabem”, não mais seja verdadeira no futuro.

Referências

1. Aycicek A, Erel O. Total oxidant/antioxidant status in jaundiced newborns before and after phototherapy. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:319-22.
2. Kumar A, Pant P, Basu S, Rao GR, Khanna HD. Oxidative stress in neonatal hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr*. 2007;53:69-71.
3. Sola A, Rogido MR, Deulofeut R. Oxygen as a neonatal health hazard: call for détente in clinical practice. *Acta Paediatr*. 2007;96:801-12.
4. Sola A, Chow L, Rogido M. [Pulse oximetry in neonatal care in 2005. A comprehensive state of the art review]. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62:266-81.
5. Deulofeut R, Critz A, Adam-Chapman I, Sola A. Avoiding hyperoxia in infants < or = 1250 g is associated with improved short- and long-term outcomes. *J Perinatol*. 2006;26:700-5.
6. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S, Tavli L, Esen HH, Koylu O, et al. Effects of phototherapy on the growth plate in newborn rats. *J Pediatr Orthop*. 2006;26:144-7.
7. Cetinkursun S, Demirbag S, Cincik M, Baykal B, Gunal A. Effects of phototherapy on newborn rat testicles. *Arch Androl*. 2006;52:61-70.
8. Chen A, Du L, Xu Y, Chen L, Wu Y. The effect of blue light exposure on the expression of circadian genes: *bmal1* and *cryptochrome 1* in peripheral blood mononuclear cells of jaundiced neonates. *Pediatr Res*. 2005;58:1180-4.
9. Vanhaesebrouck P, De Bock F, Zecic A, De Praeter C, Smets K, De Coen K, et al. Phototherapy-mediated syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in an in utero selective serotonin reuptake inhibitor-exposed newborn infant. *Pediatrics*. 2005;115:e508-11.
10. Matichard E, Le Henanff A, Sanders A, Leguyadec J, Crickx B, Descamps V. Effect of neonatal phototherapy on melanocytic nevus count in children. *Arch Dermatol*. 2006;142:1599-604.
11. Cnattingius S, Zack M, Ekblom A, Gunnarskog J, Linet M, Adami HO. Prenatal and neonatal risk factors for childhood myeloid leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1995;4:441-5.
12. Ergenekon E, Gucuyener K, Dursun H, Erbas D, Ozturk G, Koc E, et al. Nitric oxide production in newborns under phototherapy. *Nitric Oxide*. 2002;6:69-72.
13. Sirota L, Straussberg R, Gurary N, Aloni D, Bessler H. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia affects cytokine production by peripheral blood mononuclear cells. *Eur J Pediatr*. 1999;158:910-3.
14. Bader D, Kugelman A, Blum DE, Riskin A, Tirosh E. Effect of phototherapy on cardiorespiratory activity during sleep in neonates with physiologic jaundice. *Isr Med Assoc J*. 2006;8:12-6.
15. Benders MJ, van Bel F, van de Bor M. Haemodynamic consequences of phototherapy in term infants. *Eur J Pediatr*. 1999;158:323-8.
16. Hooman N, Honarpisheh A. The effect of phototherapy on urinary calcium excretion in newborns. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:1363-4.
17. Christensen T, Reitan JB, Kinn G. Single-strand breaks in the DNA of human cells exposed to visible light from phototherapy lamps in the presence and absence of bilirubin. *J Photochem Photobiol B*. 1990;7:337-46.
18. Petrova A, Mehta R, Birchwood G, Ostfeld B, Hegyi T. Management of neonatal hyperbilirubinemia: pediatricians' practices and educational needs. *BMC Pediatr*. 2006;6:6.