

LUMINÁRIA DE DIODOS EMISSORES DE LUZ PARA FOTOTRANSFORMAÇÃO DA BILIRRUBINA NEONATAL

MARCO ANTONIO FERREIRA FINOCCHIO¹, ANA LIVIA AMARAL FERREIRA FINOCCHIO²,
LUCAS DE OLIVEIRA ANTUNES³

¹ Me. LABSIEE, UTFPR-CP, Cornélio Procópio-PR, mafinocchio@utfpr.edu.br;

² Acadêmica de Odontologia, UEL, Londrina-PR, livifinocchio@gmail.com

³ Acadêmico de Engenharia Elétrica, UTFPR-CP, Cornélio Procópio-PR, lucasantunes@alunos.utfpr.edu.br

Apresentado no
Congresso Técnico Científico da Engenharia e da Agronomia – CONTECC
Palmas/TO – Brasil
17 a 19 de setembro de 2019

RESUMO: A icterícia é a coloração amarelada da pele, escleróticas e membranas mucosa consequente à deposição, nesses locais, de pigmento biliar, o qual se encontra em níveis elevados no plasma. Os locais em que a icterícia é mais frequente no corpo são conjuntiva ocular e pele. Dois terços dos recém-nascidos desenvolvem icterícia na primeira semana de vida extrauterina. A fototerapia constitui-se na modalidade terapêutica mais utilizada no tratamento da hiperbilirrubinemia neonatal. A eficácia da fototerapia depende da absorção de fótons de luz pelas moléculas de bilirrubina, onde o comprimento de onda predominante no espectro azul é de 425nm a 475nm e o valor limiar da dose clínica eficaz no tratamento da icterícia pela fototerapia é de $4\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$. Desenvolveu-se um sistema de iluminação de fototerapia com luz LED azul. Depois foram comparadas as irradiações do novo sistema com o sistema convencional de lâmpadas fluorescentes. Isto possibilitou verificar a eficácia do novo sistema em termos de intensidade emitida de luz.

PALAVRAS-CHAVE: Fototerapia neonatal, LED, Icterícia, Iluminação artificial.

LIGHTING EMITTING LIGHTS FOR PHOTOTRANSFORMATION OF NEONATAL BILIRUBIN

ABSTRACT: Jaundice is the yellowish coloration of the skin, sclerotic and mucous membranes consequent to the deposition, at these sites, of biliary pigment, which is at high plasma levels. The sites where jaundice is most common in the body are ocular conjunctiva and skin. Two-thirds of newborns develop jaundice in the first week of extrauterine life. Phototherapy is the most used therapeutic modality in the treatment of neonatal hyperbilirubinemia. The efficacy of phototherapy depends on the absorption of light photons by the bilirubin molecules, where the predominant wavelength in the blue spectrum is from 425nm to 475nm and the threshold value of the effective clinical dose in the treatment of jaundice by phototherapy is $4\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$. A phototherapy system was developed with blue LED light. Then the irradiations of the new system were compared with the conventional fluorescent lamp system. This made it possible to verify the effectiveness of the new system in terms of the emitted light intensity.

KEYWORDS: Neonatal phototherapy, LED, Jaundice, Artificial lighting.

INTRODUÇÃO

Os sistemas de fototerapia convencionais utilizam lâmpadas fluorescentes ou halogênas, que são limitados pela intensidade da luz emitida. Os diodos emissores de luz (LED's) operam em alta intensidade na região do espectro visível azul, apresentam uma eficácia global na fototerapia neonatal. Contribuindo com a expansão da fototerapia ambulatorial da icterícia.

A viabilidade do uso de LED's como fontes de luz para fototerapia é bem descrito na literatura. Por exemplo, em 1998, Vreman, et al, demonstrou o potencial dos LED's como fonte

de luz na fototerapia, através de um protótipo fototerápico a LED azul que produzindo maior irradiância, e mais rápida foto-transformação da bilirrubina em vitro do que na fototerapia convencional, ou seja o LED branco, ou dispositivos de LED verde (Vreman, 1998). Posteriormente foram avaliados dispositivos com LED's azuis de GaN de alta intensidade, demonstrando a sua maior irradiância que na fototerapia convencional, mas a taxa média apresenta diminuição em lactentes com icterícia similar (Seidman, 2000).

A fototerapia tem demonstrado ser um tratamento eficaz para hiperbilirrubinemia não conjugada (Gomella, 1994). O sucesso da fototerapia depende da irradiância entregue pelo sistema e a quantidade de pele exposta à luz.

Atualmente, existem dois grandes tipos de sistemas de distribuição de luz, que são comumente usados em ambiente hospitalar. Ambos os grupos de lâmpadas fluorescentes e halógenas proporcionam uma luz azul na região do espectro. A intensidade do alvo baseia-se em grande parte da máxima emissão de saída da luz azul das lâmpadas fluorescentes e halógenas. Tan relatou que a diminuição máxima da bilirrubina sérica foi alcançada com a luz de intensidades superiores a $40\text{uW/cm}^2/\text{nm}$ de largura de banda (Tan, 1982). Valor este que é quatro vezes maior do que os atuais sistemas podem fornecer.

As alterações nas cores dos LED's são possíveis a partir de combinações entre os materiais utilizados em sua fabricação. Essas combinações fazem com que os LED's exibam uma banda adequada para a emissão da cor de luz desejada (Sebbe, 2007). Na Tabela 1 é possível verificar algumas destas associações, a cor resultante e seu comprimento de onda (Finocchio, 2014). Os LED's operam com voltagens relativamente baixas, geralmente entre 1 e 4 volts, e possuem uma vida útil bem maior, de aproximadamente 50000 horas (Martins, 2006).

Tabela 1. Cores associadas a alguns semicondutores usados atualmente.

Semicondutor	Cor da luz	Comprimento de onda [nm]
Arsenieto de gálio e alumínio	Infravermelha	880
Arsenieto de gálio e alumínio	Vermelha	645
Fosfato de alumínio, índio e gálio	Amarela	595
Fosfato de gálio	Verde	565
Nitreto de gálio	Azul	430

A viabilidade do uso de LED's como fontes de luz para fototerapia foi descrito anteriormente por (ROSEN, 2000). Em 1998, Vreman, et al, demonstrou potencial de LED como fonte de luz para a fototerapia, mostrando que um azul protótipo dispositivo LED fototerapia gerado maior irradiância, e mais rápido da bilirrubina vitro foto-transformação de fototerapia ou convencional, LED branco, ou dispositivos de LED verde (Vreman, 1998). Seidman, et al, posteriormente avaliados um de alta intensidade GaN LED azul dispositivo, demonstrando sua maior irradiância de fototerapia convencional, mas a taxa média semelhante de diminuição em lactentes com icterícia (Seidman, 2000).

O fígado do recém-nascido tem uma capacidade limitada para processar bilirrubina não conjugada. Assim, os bebês são propensos a uma acumulação de bilirrubina não conjugada, e podem desenvolver icterícia (hiperbilirrubinemia). Como as concentrações de bilirrubina podem variar de um valor mínimo, para níveis potencialmente tóxicos (Woodall, 1992). O objetivo da intervenção da fototerapia é para reduzir o aumento dos níveis de bilirrubina e evitar uma acumulação tóxica. Aproximadamente 10% de todos os recém-nascidos incluindo os e prematuros precisam desta intervenção (Schumann, 1992). Após a exposição ao comprimento de onda da luz azul de 410nm a 460nm, uma reação fotoquímica produz configuração de isômeros bilirrubina estrutural que podem ser excretados diretamente para a bÍlis ou na urina. Atualmente, foram desenvolvidos LED's que funcionam na faixa de 410nm de comprimentos de onda a 490nm com um pico gama em 475nm. Estes LED's são de Nitreto de Gálio (GaN) e safira que geram alta irradiância com muito baixa potência. Estes LED's emitem luz no pico gama de absorção da bilirrubina, apresentando longa vida operacional. Está proposta utiliza um conjunto de diodos emissores luz, projetados para trabalhar na faixa de 410nm a 490nm, que

realizará a foto-transformação da bilirrubina mais rapidamente, in vitro, do que quer fototerapia convencional ou de fibra ótica.

MÉTODOS

Os LED's azuis de GaN e safira foram montados, em uma matriz 4x5, ligados eletricamente em série e paralelo. A matriz foi alimentada por uma fonte de alimentação DC operando a 15,5volts e 430mA.

Uma solução de bilirrubina de 9,03mg/dl (Sistemas calibrador Synchron Bilirrubina, Beckman Coulter), foi utilizada uma quantidade de solução para estes experimentos in vitro de 1ml. Esta quantidade de solução foi colocada potes de plástico de 1ml. Contendo 16 amostras que foram testadas simultaneamente, durante um período experimental de 4 horas. O conjunto de amostras foi mantido coberto com uma placa de vidro 1mm. Isto tem a função de proteger as amostras da contaminação e atenuar as perdas por evaporação. A tampa dos recipientes são de vidro transparente, para possibilitar a medida da luz com o fotômetro em 450nm.

Havia dois grupos de controles; o primeiro foi exposto para nenhuma luz (n=16), e a segunda a luz ambiente da sala (n=16). Os controles escuros estavam embrulhados em papel alumínio e mantidos em uma sala escura durante o período de estudo.

A luz ambiente foi fornecida por iluminação fluorescente padrão a aproximadamente 5m bem acima da matriz. A fototerapia padrão (n=32) foi fornecida por um sistema de lâmpadas de fototerapia com duas lâmpadas Geral Electric "*Full Spectrum Daylight*" e um Bulbo *Interlectric "BiliBlue"*. A fonte de luz ficou a 47cm acima da superfície dos potes de amostra.

A fototerapia de fibra óptica (n=30) foi fornecida com um Fiberoptics Medical Corporation, Wallaby II, MD-2000 Sistema de Fototerapia. A manta de fibra óptica foi posicionada diretamente no topo do vidro que cobre as cavidades de ensaio. Para LED fototerapia, a matriz de LED's foi posicionada a aproximadamente 1 cm acima do poço de matriz. Para avaliar os efeitos da intensidade da luz sobre foto-transformação bilirrubina, um total de seis. As amostras foram iluminadas com LED's de baixa irradiância, seis por seis LED's irradiância média, e doze LED's de alta irradiância. A intensidade da luz ao nível da amostra poços foi medida utilizando um fotômetro médico (Olympic Bili-Meter 450). A concentração total de bilirrubina mediu-se a 0, 30, 60, 90,120, 180, e 240 minutos, usando um Espectrofotômetro (Beckman). A análise de variância com repetidas medidas foi utilizada para comparar os valores de bilirrubina sobre o período de estudo de quatro horas, bem como a porcentagem de diminuição da concentração de bilirrubina. A análise de regressão linear foi utilizada para comparar as taxas de foto-transformação da bilirrubina.

RESULTADOS

A intensidade da luz emitida pelos sistemas estudados é apresentada na Tabela 2.

Tabela 2. Os diversos sistemas para intensidades de luz emitida por fototerapia.

Controle escuro	0,0+0,0 μ W/cm ²
Controle de luz ambiente	32,0+0,0 μ W/cm ²
Luz fluorescente	420,5+1,5 μ W/cm ²
Wallaby II	259,0+19,3 μ W/cm ²
Matriz de LED	810,8+293,4 μ W/cm ²

Nem os controles escuros e os controles de luz ambiente exibiram um decréscimo na concentração da bilirrubina não conjugada, e foram combinados para análise. A Tabela 3 compara os aparelhos de fototerapia com a evolução da bilirrubina no período de 4 horas.

Tabela 3. Concentração de Bilirrubina (mg/dl) em função de tempo sob fototerapia.

Tempo[<i>min</i>]	Controle	Fluorescente	Wallaby II	LED
0	8,7+0,1	8,8+0,1	8,8+0,1	8,7+0,1
30	8,8+0,2	8,8+0,1	8,7+0,2	8,7+0,2

60	8,8+0,2	8,6+0,2	8,5+0,1	8,5+0,2
90	8,8+0,2	8,4+0,2	8,4+0,1	8,3+0,2
120	8,9+0,1	8,3+0,1	8,2+0,1	8,0+0,4
180	9,0+0,1	8,0+0,1	7,8+0,2	7,6+0,4
240	9,0+0,1	7,7+0,2	7,5+0,2	6,9+0,6

A bilirrubina por 60 minutos, para os grupos de fibra ótica e LED, e por 90 minutos para a fluorescente. As concentrações foram muito menores do que os da controles ($p < 0,0001$). Sendo todos os grupos diferentes um do outro em 240 minutos ($p < 0,0001$). A LED fototerapia demonstrou a maior queda na concentração de bilirrubina, diminuindo-a em 20,5 +6,5%. A fototerapia fluorescente produziu uma queda de 12,4 +2,2%, e o de fototerapia fibra ótica diminuiu a concentração de bilirrubina 14,8 +2,8% ($p < 0,0001$). As concentrações de controle aumentaram 3,0 +0,2%. As taxas de bilirrubina foto-transformação (microgramas/dl/minuto) foram 1,1 +0,9 para os controles, -4.5 +0,8 para fluorescente, -5,4 +1,0 para a fibra ótica, e -7,4 +2,2 para o LED. Da análise de regressão linear, as taxas de foto-transformação foram todas muito diferentes de controles e diferentes um do outro ($p < 0,0005$).

As intensidades de luz geradas por baixo, médio e alto dos LED's de energia Tabela 4.

Tabela 4. Intensidades de luz emitidas por alta, média e LED's de baixa potência.

LED's de baixa potência	411 +43,5 μ W/cm ²
LED's de média potência	667 +18,9 μ W/cm ²
LED's de alta potência	1082 +17,2 μ W/cm ²

Os efeitos da intensidade do LED sobre a concentração de bilirrubina, ao longo do período de estudo de quatro horas, são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Bilirrubina (mg/dl) com o tempo, em função da Intensidade da luz.

Tempo[μ min]	Controle	LED baixa potência	LED média potência	LED alta potência
0	8,7+0,1	8,7+0,1	8,7+0,1	8,7+0,2
30	8,8+0,2	8,6+0,3	8,6+0,2	8,6+0,2
60	8,8+0,2	8,6+0,2	8,5+0,1	8,5+0,1
90	8,8+0,2	8,5+0,2	8,3+0,1	8,1+0,2
120	8,9+0,1	8,3+0,2	8,1+0,2	7,7+0,3
180	9,0+0,1	8,0+0,2	7,7+0,3	7,2+0,3
240	9,0+0,1	7,6+0,3	6,9+0,3	6,5+0,5

Para 60 minutos, as concentrações de bilirrubina foram expressivamente menores para todas as faixas de LED que os dos controles ($p < 0,0001$). Todos os grupos foram muito diferentes um do outro em 240 minutos ($p < 0,0001$), com maior queda na concentração de bilirrubina como a intensidade de luz foi aumentada.

As taxas de bilirrubina foto-transformação obtido sobre o período de 240 minutos foram: para controles 1,1 +0,9mcg/dl/min, para LED's de baixa potência -4,4 +1,0mcg/dl/min, para potência LED's de média -7,3 1,1mcg/dl/min, e para LED's de alta energia -9,0 1,5mcg/dl/min. Por regressão linear análise, as taxas de foto-transformação foram significativamente diferentes dos controles, e a partir de cada um dos outros ($p < 0,0005$).

As taxas de foto-transformação também foram diretamente proporcionais à intensidade da luz ($r = -0,83$, $p < 0,05$).

CONCLUSÃO

A fototerapia é eficaz para hiperbilirrubinemia não conjugada, seu sucesso depende da irradiância fornecida pelo sistema e o tamanho da área da pele exposta à luz.

Atualmente, dois tipos de sistemas de distribuição de luz são utilizados no ambiente hospitalar. Grupos de tanto lâmpadas fluorescentes ou de halogéneo proporcionar uma luz na região azul do espectro. Sua intensidade alvo baseia-se em grande parte a máxima saída de luz azul de todos os fluorescentes e halógenas. A diminuição máxima da bilirrubina sérica é alcançada com luz de intensidades superiores a $40\text{uW/cm}^2/\text{nm}$ de largura de banda, que é mais de quatro vezes maior que os atuais sistemas.

A utilização de LED's como fontes de luz para fototerapia é bem firme na literatura. A fototerapia LED's utilizada apresenta um projeto estrutural diferente do proposto por outros autores. Podendo gerar maior intensidade de luz que os sistemas anteriores. Comparado com os sistemas convencionais disponíveis, o sistema de fototerapia LED gera 71% mais intensidade que a obtida com o sistema de fluorescência, e 177% maior do que a do wallaby II.

Durante o período de 4 horas, os valores de controle do aumento da bilirrubina ligeiramente, possivelmente representando a evaporação da água a partir de poços, e, assim, a concentração da solução de bilirrubina através o período de quatro horas. Sob fototerapia, todos os grupos apresentaram quedas significativas na concentração de bilirrubina, provavelmente refletindo a foto-transformação de bilirrubina. LED fototerapia produziu a maior queda global da bilirrubina concentração, mais rápida e o correspondente taxa foto-transformação.

Três intensidades de luz LED fototerapia, baixo, médio, e de altura, foram produzidos pela matriz. De acordo com a fototerapia, todos os três grupos de fototerapia LED exibiram significativa queda da bilirrubina, e houve uma forte correlação direta entre a intensidade da luz de LED, e a bilirrubina taxa foto-transformação in vitro.

Futuramente deve-se explorar a intensidade do limiar da luz LED para fototransformar à bilirrubina, que será aplicado este sistema a pessoas. O baixo custo dos LED's, juntamente com a sua longevidade e baixo consumo de energia são requisitos que tornam a fototerapia LED uma ferramenta importante, no tratamento da icterícia neonatal.

REFERÊNCIAS

- Cremer, R. J; Perryman, P. W; Richards D. H.. Influence of light on the hyperbilirubinemia of infants. *Lancet* 1958; 1:1094.
- 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 - ISSN 2358-5420 - 6ª edição – Abril de 2017.*
- Gomella; T. L; Cunningham, M. D; Eyal, F. G.. *Neonatology: 3rd Edition.* New York: Appleton and Lange; 1994. p. 316.
- Martins, B. M. R.. Avaliação da eficácia terapêutica de uma nova modalidade de fototerapia utilizando diodo emissor de luz. 2006. 84 f. Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, RJ, 2006.
- Rosen, D; Rosen, A.. Inventors; Therapeutic Method and Internally Illuminated Garment for the Management Disorders Treatable by Phototherapy. US Patent Number 6,045,575. 2000.
- Sebbe, P. F.. Estudo da eficácia do led-terapia vs fototerapia convencional fluorescentes no tratamento de hiperbilirrubilinemia em ratos wistar. 2007. 61 f. Dissertação (Mestrado) – Instituto de pesquisa e desenvolvimento da Universidade do Vale do Paraíba, São José dos Campos, SP, 2007.
- Seidman, D. S; Moise, J; Ergaz, Z; Laor, A; Vreman, H. J; Stevenson, D. K, et al. A new blue light-emitting phototherapy device: a prospective randomized controlled study. *J Pediatr* 2000; June: 136 (6): 771-774.
- Schumann, A. J; Karush, G.. Fiberoptic vs. conventional home phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *Clinical Pediatrics* 1992; June: 345-352.
- Tan, K. L.. The nature of the dose-response of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1982; 16:670-674.
- Vreman, H. J; Wong, R. J; Stevenson, D. K; Route, R. K; Reader, S. D; Fejer, M. M, et al. Light-emitting diodes: a novel light source for phototherapy. *Pediatr Res* 1998; Nov:44 (5):804-809.
- Woodall, D. W; Karas J. G.. A new light on jaundice: a pilot study. *Clinical Pediatrics* 1992; June:353-356.