

Eritropoietina na Profilaxia da Anemia da Prematuridade

MARGARIDA CARDOSO *, FERNANDO FONTES **, GILBERTA NEVES SANTOS ***

Maternidade Júlio Dinis
Serviço de Pediatria

Resumo

A anemia da prematuridade é a principal causa de transfusões de concentrado de glóbulos rubros administradas em Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais ⁽¹⁾. O principal objectivo deste estudo foi avaliar a eficácia do protocolo de profilaxia com eritropoietina na anemia da prematuridade. Para isso os autores procederam à revisão casuística dos processos clínicos de 60 recém-nascidos prematuros com peso entre 750 e 1500g e idade gestacional igual ou inferior a 34 semanas, abrangidos por este protocolo. Avaliaram ainda a eficácia destas medidas na prevenção da anemia da prematuridade ao compararem o número e o volume das transfusões efectuadas a estes recém-nascidos, com aqueles efectuados a 60 recém-nascidos dum grupo controle, com pesos e idades gestacionais semelhantes. Os resultados obtidos revelaram que o número total de transfusões efectuadas foi mais baixo no grupo de recém-nascidos que fizeram profilaxia com eritropoietina do que no grupo controle. A percentagem de doentes transfundidos e as médias do número e volume de transfusões foram também menores no primeiro grupo. A média do volume de colheitas sanguíneas efectuadas a estes recém-nascidos foi superior no grupo que recebeu profilaxia com eritropoietina. O valor do hematócrito manteve-se estável ao longo das 6 semanas de tratamento e a percentagem de reticulócitos subiu até à terceira semana de tratamento mantendo-se depois estável até ao final deste. Todas estas diferenças encontradas entre os dois grupos são estatisticamente significativas e estão de acordo com os dados citados na literatura, permitindo concluir que a administração de eritropoietina em doses profiláticas permite moderar o curso da anemia da prematuridade, reduzindo assim o número e volume de transfusões de concentrado de glóbulos rubros.

Palavras-Chave: Eritropoietina. Anemia da prematuridade.

Summary

Eritropoietina na Profilaxia da Anemia da Prematuridade

Anemia of prematurity is the main cause of red blood cell transfusions performed in Neonatal Intensive Care Units. The principal objective of this study was to evaluate the efficacy of erythropoietin protocol in the prophylaxis of prematurity anemia. Having this in mind, the authors made a casuistic revision of the clinical processes of 60 preterm infants weighting between 750 and 1500g and with gestational age equal or lower than 34 weeks, included in this protocol. They also evaluated the efficacy of these attitudes in the prevention of prematurity anemia comparing the number and volume of the transfusions performed to these preterm infants, with those performed to 60 preterm infants of a control group, with similar weights and gestational ages. The results showed that the number of transfusions was lower in the erythropoietin group. The rate of transfused patients and the averages of the number and volume of transfusions by preterm infant were lower in the first group too. The average of blood samples collected to these preterm infants was greater in the erythropoietin group. The hematocrit kept stable during the 6 weeks of therapy and the reticulocytes rate increased until the third week and posteriorly was maintained stable until the end of therapy. All these differences founded between these two groups are statistical significative and in agreement with literature. They conclude that the administration of erythropoietin in prophylactic doses permit to moderate the course of prematurity anemia, reducing the number and volume of blood cell transfusions.

Key-Words: Erythropoietin. Anemia of prematurity.

Introdução

A anemia da prematuridade (AP) é caracterizada por uma baixa contagem de reticulócitos, uma baixa percentagem de precursores eritrocitários na medula óssea e níveis baixos de eritropoietina. Tem uma etiologia multifactorial resultante da espoliação por flebotomia, falência temporária da libertação de eritropoietina como resposta à anemia, semi-vida curta dos eritrócitos e rápido crescimento da massa corporal do (RN) e portanto do volume de sangue após as primeiras semanas de vida ⁽¹⁾.

Correspondência: Gilberta Neves dos Santos
Maternidade Júlio Dinis
Largo da Maternidade
4050-371 Porto
Portugal
Telefone: 22 608 74 00
Fax: ADM 22 608 74 11

* Serviço de Pediatria – Hospital de Crianças Maria Pia.

** Professor Auxiliar – Departamento de Matemática da Universidade do Minho.

*** Serviço de Pediatria – Maternidade Júlio Dinis.

Aceite para publicação em 31/12/2001.

Entregue para publicação em 27/11/2001.

Durante as primeiras semanas de vida todos os lactentes sofrem um declínio nos valores do hematócrito devido a factores fisiológicos. Nos RN pré-termo, a baixa de hematócrito ocorre mais cedo e a queda é mais pronunciada com uma média de hematócrito inferior a 24% em RN com peso entre 1000 e 1500g ao nascimento e de 21% naqueles com peso inferior a 1000g. Em RN com extremo baixo peso, este marcado declínio no hematócrito não poderá ser chamado de fisiológico porque está geralmente associado a uma gravidade clínica que impõe transfusão de CGR⁽²⁾. Nestes RN de extremo baixo peso, as perdas por flebotomia durante as primeiras semanas de vida podem igualar ou exceder 10% do total de volume de sangue por dia, requerendo a administração de transfusões repetidas⁽³⁾.

Actualmente, sem o uso de eritropoietina mais de 90% dos RN com peso inferior a 1000g recebem transfusões. Pelo contrário, menos de 40% dos que apresentam peso entre 1000 e 1500g necessitam de receber transfusões e os RN com peso superior a 1500g raramente precisam de ser transfundidos quando estão clinicamente estáveis⁽²⁾. A maioria das transfusões é administrada entre a terceira e a quarta semana de vida, expondo assim um RN naturalmente imunocomprometido, a uma variedade de riscos associados à transfusão entre os quais se inclui a infecção^(4, 5).

Os baixos níveis plasmáticos de eritropoietina são a chave para que os valores de hematócrito sejam ainda mais baixos nos RN pré-termo⁽²⁾. A produção de eritropoietina está diminuída em resultado do seu deficiente metabolismo no fígado que é o local primário de produção de eritropoietina durante as primeiras semanas de vida⁽²⁾.

Os RN têm habitualmente um largo clã de progenitores eritroides no seu sangue e medula óssea, os quais respondem normalmente à eritropoietina *in vitro*. Isto sugere que o uso de eritropoietina recombinada possa reduzir o número de transfusões associadas à anemia da prematuridade⁽²⁾. Na maioria dos estudos, a eritropoietina é iniciada a seguir ao nascimento e administrada durante 4 a 6 semanas resultando numa redução do número de transfusões durante o período em que é administrada^(4, 6).

Num estudo controlado em que foi feita a administração de eritropoietina a 157 RN pré-termo de muito baixo peso e em que foram adoptadas normas conservadoras para administração de transfusões, concluiu-se que o tratamento com eritropoietina induz a eritropoiese, modera o curso da anemia e reduz o número e volume de transfusões de CGR^(4, 7). Um estudo multicêntrico, randomizado, duplamente cego, com controlo placebo foi recentemente efectuado pelo National Institute of Child Health and Human Development neonatal network. Um total de 172 RN com peso igual ou inferior a 1000g e 118 RN com peso entre 1001 e 1250g foram randomizados para trata-

mento com eritropoietina ou controlo placebo. Este estudo veio demonstrar que o tratamento com eritropoietina permitiu reduzir para metade as necessidades transfusionais dos RN de ambos os grupos comparativamente ao grupo controlo placebo^(4, 8). Vários outros estudos têm sido publicados recentemente, os quais demonstram a eficácia da eritropoietina na profilaxia da anemia da prematuridade^(4, 9, 10, 11, 12).

Material e Métodos

Procedeu-se à revisão de 60 processos clínicos de RN prematuros com peso inferior a 1500g, internados na UCIN e/ou Unidade de Cuidados Intermédios Neonatais da Maternidade Júlio Dinis e que efectuaram profilaxia com eritropoietina, durante o período que decorreu entre Dezembro de 1996 e Maio de 1998. O grupo controlo (60 RN) foi escolhido aleatoriamente de entre o total de RN prematuros com peso inferior a 1500g e com idades gestacionais semelhantes (Grupo eritropoietina: peso médio – 1153.8g e idade gestacional média – 29 semanas; Grupo controlo: peso médio – 1175g e idade gestacional média – 30 semanas), internados nessas mesmas Unidades de Neonatologia durante o ano de 1996, no período anterior à introdução do protocolo de profilaxia da anemia da prematuridade com eritropoietina.

Desse protocolo consta a administração de eritropoietina profiláctica a todos os RN prematuros com peso entre 750 e 1500g e com idade gestacional igual ou inferior a 34 semanas. Essa administração é iniciada a partir do terceiro dia de vida na dose de 250U/Kg, três vezes por semana, por via subcutânea e durante seis semanas. A partir do décimo quarto dia de vida, é feita a associação de suplemento de ferro oral na dose de 2 mg/kg/dia. O seguimento consiste na contagem de reticulócitos e volume globular médio (VGM) semanalmente e hemograma com plaquetas de 3 em 3 semanas, durante o período de administração de eritropoietina.

Dos dados colhidos dos processos clínicos constaram: idade gestacional; peso ao nascimento; datas de início e termo da profilaxia com eritropoietina; número e volume de transfusões e volume de colheitas sanguíneas efectuadas antes e durante a administração de eritropoietina; sinais e/ou sintomas de anemia; hematócrito e taxa de reticulócitos encontrados ao longo das 6 semanas de administração de eritropoietina e efeitos laterais dessa administração.

Os resultados obtidos foram submetidos a análise estatística e são apresentados na forma média +/- desvio padrão. Foi realizada a análise estatística à tabela de contingência de 2x2 do número de RN com e sem transfusões, em cada grupo, tendo-se obtido um nível de significância no teste de χ^2 de 0.04. Para os restantes dados foi realizado o teste U Mann-Whitney.

Resultados

Os resultados obtidos (Tabela 1) revelam que o número total de transfusões efectuadas foi mais baixo no grupo de RN que fizeram profilaxia com eritropoietina do que no grupo controle (15 e 37, respectivamente). A percentagem de RN transfundidos foi também menor no primeiro grupo (21.6%) comparativamente ao grupo controle (36.6%), assim como a média do número de transfusões por RN (0.25 +/- 0.51 e 0.62 +/- 0.88, respectivamente) e a média do volume de transfusões por RN (12.5 ml +/- 7.3 e 19.5 ml +/- 8.4, respectivamente) (Figura 1). No grupo da eritropoietina a maioria dos RN precisou apenas de uma transfusão e de um pequeno volume de transfusão, enquanto que no grupo controle houve um maior número de RN a necessitar de pelo menos duas transfusões e também de maiores volumes de transfusão (Figura 2).

TABELA 1
Resultados

Tabela 1	G. eritropoietina (n = 60)	G. controle (n = 60)
N.º total transf.	15	37
N.º RN com transf. (P: 0.04)	13 (21.6%)	22 (36.6%)
Média n.º transf./RN (P: 0.04)	0.25 (+/- 0.51)	0.62 (+/- 0.88)
Média vol. transf./RN (P: 0.002)	12.5 (+/- 7.3)	19.5 (+/- 8.4)
Média vol. Colheit./RN (P: 0.0002)	20.76 (+/- 12.81)	14.62 (+/- 12.55)

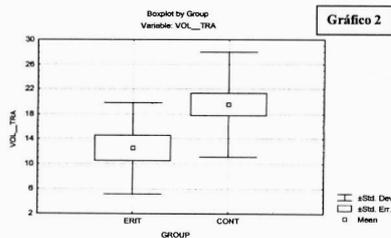
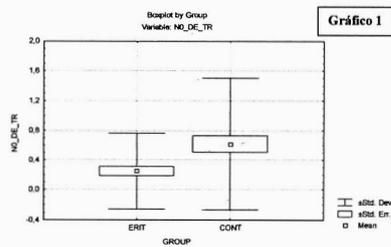


FIG. 1 – Gráfico 1: Média do número de transfusões / RN.
Gráfico 2: Média do volume de transfusões / RN.

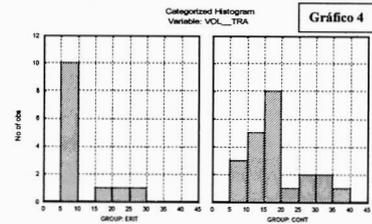
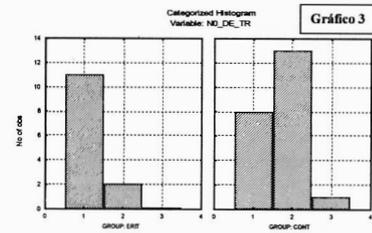


FIG. 2 – Gráfico 3: Número de RN que efectuaram 1, 2 ou 3 transfusões.
Gráfico 4: Número de RN por volume de transfusão.

A média do volume de colheitas sanguíneas por RN, foi superior no grupo que recebeu profilaxia com eritropoietina comparativamente ao grupo controle (20.76 ml +/- 12.81 e 14.62 ml +/- 12.55, respectivamente), o que está de acordo com o referido na literatura e parece estar relacionado com a necessidade de um maior número de colheitas para controle analítico durante o seguimento dos RN tratados com eritropoietina.

O valor de hematócrito manteve-se estável ao longo das seis semanas de tratamento e a percentagem de reticulócitos subiu até à terceira semana de tratamento, mantendo-se depois estável até ao final deste (Figura 3).

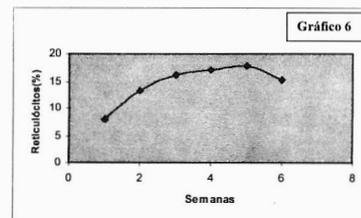
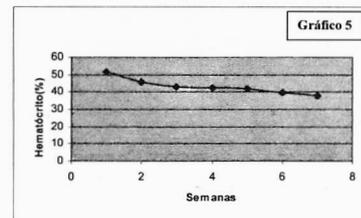


FIG. 3 – Gráfico 5: Evolução do hematócrito ao longo das 6 semanas de tratamento com eritropoietina.
Gráfico 6: Evolução da percentagem de reticulócitos ao longo das 6 semanas de tratamento com eritropoietina.

Todas estas diferenças entre os dois grupos são estatisticamente significativas e estão de acordo com os dados citados na literatura.

Discussão e Conclusões

O número total de transfusões efectuadas e a percentagem de doentes transfundidos foram consideravelmente mais baixos no grupo de RN que fizeram profilaxia com eritropoietina do que no grupo controle, o que está de acordo com outros estudos referidos na literatura, corroborando a hipótese da eritropoietina ter um papel importante na indução da eritropoiese nestes RN.

A média do volume de colheitas sanguíneas efectuadas a estes RN durante o internamento foi superior no grupo que recebeu profilaxia com eritropoietina, tendo apesar disso este grupo necessitado de um menor número e volume de transfusões. Este volume de colheitas pode levar-nos a reflectir sobre o seguimento destes RN e sobre a necessidade cada vez mais generalizada da utilização de micrométodos.

O valor do hematócrito manteve-se estável ao longo das seis semanas de tratamento o que reflecte a importância da utilização da eritropoietina ao permitir inflectir a descida do hematócrito, característica da anemia da prematuridade.

A percentagem de reticulócitos subiu à terceira semana de tratamento mantendo-se depois estável até ao final do mesmo, o que está de acordo com os efeitos da Eritropoietina a nível da indução da eritropoiese.

Não foram encontrados efeitos laterais indesejáveis com a utilização da eritropoietina nomeadamente hipertensão, convulsões ou neutropenia.

O custo da eritropoietina comparado com o de outras drogas utilizadas na Neonatologia, por exemplo o surfactante, não é excessivo ⁽⁴⁾. É mesmo provável que o custo das transfusões que assim se evitaram, supere o custo desta droga. Se a utilização de eritropoietina permitir evitar mais do que duas transfusões por RN, então poder-se-á dizer que o custo é semelhante ao da terapêutica com eritropoietina ⁽⁴⁾.

A administração de eritropoietina em doses profiláticas permite moderar o curso da anemia da prematuridade, reduzindo o número e volume de transfusões de concentrado de glóbulos rubros, minimizando o risco de exposição a dadores de sangue e portanto eventuais riscos de infecção. Contudo, o grau de eficácia da eritropoietina parece variar com o volume das perdas por flebotomia e com os critérios de transfusão utilizados.

Bibliografia

1. Phibbs RH. Potential for treatment of anemia of prematurity with recombinant human erythropoietin. *Curr Opin Pediatr* 1995; 7: 140-5.
2. Strauss RG. Recombinant erythropoietin for the anemia of prematurity: Still a promise, not a panacea. *J Pediatr* 1997; 131 (5): 653-5.
3. Ohls RK, Harcum J, Schibler KR, et al. The effect of erythropoietin on the transfusion requirements of preterm infants weighing 750 grams or less: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* 1997; 131 (5): 661-5.
4. Ohls RK. The use of erythropoietin in neonates. *Clinics Perinatology* 2000; 27 (3): 681-96.
5. Fain J, Hilsenrath P, Widness RG, et al. A cost analysis comparing erythropoietin and red cell transfusions in the treatment of anemia of prematurity. *Transfusion* 1995; 35: 936-43.
6. Soubasi V, Kremenopoulos G, Diamanti E, et al. Follow-up of very low birth weight infants after erythropoietin treatment to prevent anemia of prematurity. *J Pediatr* 1995; 127: 291-7.
7. Shannon KM, Keith JF, Mentzer WC et al. Recombinant Human Erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995; 95 (1): 1-8.
8. Ohls RK, Ehrenkranz RD, Lemons JA, et al. A multi-centered, randomised, double blind, placebo-controlled trial of erythropoietin administration to premature infants <1250 grams birth weight. *Pediatr Res* 1999; 45: 216.
9. Ohls RK. Erythropoietin to prevent and treat the anemia of prematurity. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11 (2): 108-14.
10. Kumar P, Shankara S, Krishnan RG. Recombinant human erythropoietin therapy for treatment of anemia of prematurity in very low birth weight infants: a randomised, double-blind-placebo-controlled trial. *J Perinatol* 1998; 18 (3): 173-7.
11. Carbonell Estrany X, Figueras Aloy J, Perez Fernandez JM, et al. Usefulness of erythropoietin in the treatment of anemia of prematurity. Influence of birth weight. *An Esp Pediatr* 1999; 51 (3): 281-6.
12. La Torre Aguilar MD, Ascon Jimenez FG, Zapater Martinez M, et al. Prophylaxis of anemia of prematurity with erythropoietin: a case control study. *An Esp Pediatr* 2000; 53 (3): 243-8.