

## Eficácia da Eritropoietina na Prevenção da Anemia da Prematuridade

C. MOREIRA \*, M. B. GUEDES \*\*, F. CLEMENTE \*\*, V. MACHADO \*, M. TAVARES \*\*\*, H. GUIMARÃES \*\*

\* Serviço de Pediatria / Departamento de Pediatria do Hospital de São João (HSJ)

\*\* Serviço de Neonatologia / Departamento de Pediatria do HSJ

\*\*\* Serviço de Doenças Infecciosas do HSJ

### Resumo

**Objectivo:** Avaliar o efeito nas necessidades transfusionais da administração de Eritropoietina Recombinante Humana (EPO-rH) ao recém-nascido (RN) de pré-termo de muito baixo peso.

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo que incluiu 40 RN com peso inferior a 1500 gramas. Foram excluídos os RN com anomalias major do sistema nervoso central, anomalias cromosómicas, malformações cardiovasculares, hemorragia intraventricular de grau III ou com extensão ao parênquima e doença hemolítica ou hemorrágica. Vinte RN efectuaram tratamento com EPO-rH (250 unidades/Kg/dose, subcutânea, 3 vezes por semana) durante 6 semanas ou até à alta clínica (grupo tratado); e 20 RN internados no período de tempo imediatamente anterior constituíram o grupo não tratado. Todos os RN receberam suplementos de ferro e vitamina E.

**Resultados:** Não se observaram diferenças significativas entre os dois grupos de RN relativamente à idade gestacional, sexo, peso ao nascimento, ganho de peso/dia, dias de ventilação mecânica, presença de sépsis e/ou displasia broncopulmonar e volume de sangue colhido. O declínio pós-natal da hemoglobina foi significativamente menor no grupo tratado. A necessidade de transfusões sanguíneas foi também significativamente inferior no grupo tratado: foram transfundidos 50% dos RN tratados vs 90% dos RN não tratados, e os RN tratados receberam um menor volume de sangue transfundido. Não se observaram efeitos secundários relacionados com a administração de EPO-rH.

**Conclusão:** A terapêutica com EPO-rH mostrou-se eficaz na redução das necessidades transfusionais do RN de pré-termo de muito baixo peso.

**Palavras-Chave:** Eritropoietina, Anemia da prematuridade.

### Summary

#### Erythropoietin Efficacy in the Preventive Treatment of the Anemia of Prematurity

**Objective:** To evaluate the effect of the Recombinant Human Erythropoietin (rH-EPO) on the transfusion's needs of the very low birth weight premature newborns.

**Material and Methods:** Retrospective study of 40 neonates with birth weight less than 1500 grams. Infants with central nervous system disease, chromosomal anomalies, congenital heart disease, grade III intraventricular hemorrhage or intraventricular hemorrhage with parenchymal involvement and hemolytic or hemorrhagic disease were excluded. Twenty neonates were treated with rH-EPO (250 units/kg/dose, subcutaneously, 3 times a week) for 6 weeks or until leaving the hospital (treated group); and 20 neonates admitted in the preceding period constitute the non treated group. All infants were given iron and vitamin E supplements.

**Results:** There were no significant differences between groups in gestational age, sex, birth weight, weight gain/day, days with ventilatory support, presence of sepsis and/or bronchopulmonary dysplasia and volume of blood loss. Postnatal decline of hemoglobin was significantly lessened in the treated group. The need for blood transfusion was also significantly reduced in the treated group: 50% of treated vs 90% of non-treated group received transfusions, and the treated infants received less blood. No side effects related to the rH-EPO therapy were observed.

**Conclusion:** rH-EPO therapy was efficient in reducing the need for transfusion in very low birth weight premature newborns.

**Key-Words:** Erythropoietin, Anemia of prematurity.

### Introdução

A anemia da prematuridade é um dos problemas mais frequentes das unidades de cuidados intensivos neonatais <sup>(1-3)</sup>.

A sua etiologia é multifactorial, no entanto, a espoliação iatrogénica de sangue e a diminuída eritropoiese com níveis inapropriadamente baixos de eritropoietina sérica constituem os seus principais determinantes <sup>(4-6)</sup>.

Correspondência: Carla Moreira

Departamento de Pediatria  
Hospital de São João  
Alameda Prof. Hernâni Monteiro  
4200 Porto

Centro de execução do trabalho: Serviço de Neonatologia  
Departamento de Pediatria  
Hospital de São João - Porto

Aceite para publicação em 20/09/2001.

Entregue para publicação em 20/08/2001.

Esta anemia não responde à terapêutica com ferro, ácido fólico ou vitamina E <sup>(7)</sup>, e as transfusões de concentrados de glóbulos rubros são utilizadas com frequência para a sua correcção, de modo que, actualmente, os recém-nascidos (RN) de pré-termo de muito baixo peso constituem um dos grupos de doentes mais frequentemente transfundidos <sup>(1,2)</sup>. Mas, as transfusões de glóbulos rubros apresentam riscos, nomeadamente de transmissão de doenças víricas e de sensibilização devendo ser evitadas sempre que possível <sup>(8)</sup>.

As células alvo da eritropoietina estão presentes em quantidade normal na medula dos RN de pré-termo <sup>(9)</sup> e são-lhe sensíveis *in vitro* <sup>(10)</sup>, pelo que a utilização de Eritropoietina Recombinante Humana (EPO-rH) tem sido apontada como uma terapêutica alternativa às transfusões de glóbulos rubros para a anemia da prematuridade.

Numerosos trabalhos publicados demonstraram que a administração de EPO-rH a RN de pré-termo de muito baixo peso estimula a eritropoiese, observando-se um aumento significativo no número de reticulócitos e uma diminuição concomitante nos valores de ferritina <sup>(11-14)</sup>.

O presente estudo foi elaborado com o objectivo de avaliar o efeito nas necessidades transfusionais da administração de EPO-rH a RN de pré-termo de muito baixo peso.

### Material e Métodos

De 1 de Julho de 1999 a 1 de Julho de 2000 administrou-se EPO-rH a 20 RN com idade gestacional inferior a 35 semanas e peso ao nascimento inferior a 1500 gramas (grupo tratado). A dose administrada foi de 750 UI/kg/semana por via subcutânea, 3 vezes por semana, com início aos 15 dias de vida, durante 6 semanas ou até à alta clínica. Em certas ocasiões atrasou-se o seu início até se conseguir a estabilidade clínica do RN (média de início da administração de EPO-rH de 18,3 dias).

Os processos clínicos de internamento no Serviço de Neonatologia, Cuidados Intensivos (SN/CI) do Departamento de Pediatria do Hospital de São João destes 20 RN tratados foram analisados retrospectivamente, assim como os de 20 RN não tratados (grupo não tratado) de peso e idade gestacional semelhantes que tinham sido admitidos neste mesmo serviço no período de tempo imediatamente anterior – 1 de Janeiro de 1998 a 30 de Junho de 1999 – ao do começo do estudo.

Excluíram-se os RN com anomalias major do sistema nervoso central, anomalias cromossómicas, malformações cardiovasculares, hemorragia intraventricular de grau III ou com extensão ao parênquima e doença hemolítica ou hemorrágica.

Todos os RN tratados tiveram o consentimento expresso dos pais e o trabalho foi previamente aprovado pela Comissão de Ética do nosso hospital.

Todos os RN receberam um suplemento de ferro na dose de 4-6 mg/kg/dia por via oral ou 1 mg/dia na nutrição parenteral e um suplemento de Vitamina E na dose de 25 U/dia.

Foram analisados dos processos clínicos os seguintes dados: hemoglobina, leucócitos, neutrófilos, plaquetas, volume de sangue colhido, número de transfusões e volume de sangue transfundido; registaram-se os dias de ventilação mecânica, a presença de sépsis e/ou displasia broncopulmonar, o ganho de peso e os efeitos secundários da administração da EPO-rH.

A necessidade de transfusão foi decidida de acordo com os critérios de transfusão de Shannon <sup>(15)</sup> seguidos no serviço.

Para análise estatística foi usado o programa SPSS. As proporções foram comparadas pela prova do Qui-quadrado ou pela prova Exacta de Fischer. As variáveis contínuas foram comparadas pela prova de Kruskal-Wallis, e por comodidade apresentadas como médias e respectivos desvios padrão.

Foi considerado um nível de significância de 5%.

### Resultados

Não se observaram diferenças significativas entre os 2 grupos relativamente à idade gestacional, sexo, peso ao nascimento, ganho de peso, tempo de ventilação mecânica, presença de sépsis ou displasia broncopulmonar. O volume de sangue colhido durante o estudo foi também semelhante (Quadro I).

QUADRO I  
Características da população estudada

|                                    | Grupo tratado<br>(n=20) | Grupo não tratado<br>(n=20) | p     |
|------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------|
| Idade gestacional (semanas)        | 28,6 ± 2,0*             | 28,3 ± 2,3*                 | 0,584 |
| Sexo (F/M)                         | 13/7                    | 8/12                        | 0,205 |
| Peso ao nascimento (g)             | 981,4 ± 233,4*          | 1061,2 ± 217,5*             | 0,213 |
| Ganho de peso/dia (g/dia)          | 13,2 ± 4,9*             | 14,2 ± 3,8*                 | 0,621 |
| Ventilação Mecânica (dias)         | 20,1 ± 20,1*            | 25,9 ± 20,9*                | 0,448 |
| Sépsis [n (%)]                     | 17 (85)                 | 18 (90)                     | 0,500 |
| Displasia Broncopulmonar [n (%)]   | 10 (50)                 | 14 (70)                     | 0,333 |
| Volume sangue colhido (ml)         | 52,6 ± 21,7*            | 54,5 ± 21,5*                | 0,675 |
| Volume sangue colhido/dia (ml/dia) | 0,89 ± 0,31*            | 0,96 ± 0,38*                | 0,735 |

\* Os valores representam a média ± desvio padrão

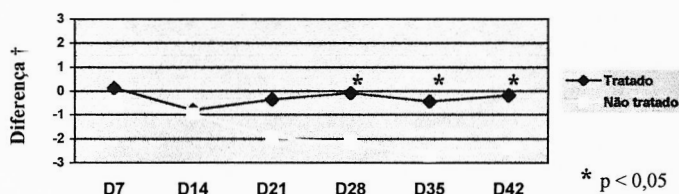
No início do tratamento, o valor da hemoglobina era significativamente superior no grupo não tratado, mas à data da alta era idêntico nos 2 grupos (Quadro II).

**QUADRO II**  
Valor da hemoglobina

|                            | Grupo tratado<br>(n=20) | Grupo não tratado<br>(n=20) | p       |
|----------------------------|-------------------------|-----------------------------|---------|
| Hemoglobina em D1 (g/dl)   | 10,53 ± 1,60            | 12,55 ± 1,52                | < 0,001 |
| Hemoglobina na alta (g/dl) | 10,02 ± 1,48            | 9,69 ± 1,60                 | 0,603   |

\* Os valores representam a média ± desvio padrão

Observou-se um declínio no valor da hemoglobina em todos os RN, mas a redução foi maior nos do grupo não tratado, sendo a diferença entre os 2 grupos estatisticamente significativa nos dias 28, 35 e 42 de tratamento (Figura 1).



**FIG. 1** – Variação dos valores da hemoglobina (Hb).  
Diferença entre o valor da Hb em D1 e Dx (x = 7, 14, 21, 28, 35 e 42).

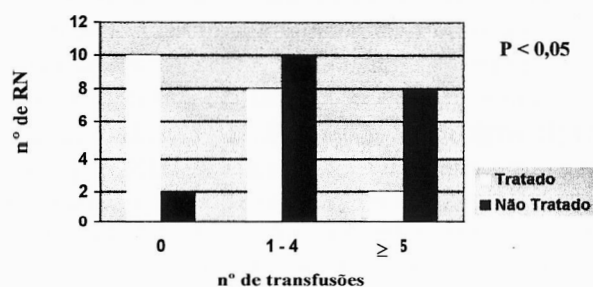
Os RN tratados receberam um menor volume de sangue durante o período de tempo correspondente ao tratamento com EPO-rH (Quadro III).

**QUADRO III**  
Volume de sangue transfundido (V) durante o período de tratamento

|                | Grupo tratado<br>(n=20) | Grupo não tratado<br>(n=20) | p     |
|----------------|-------------------------|-----------------------------|-------|
| V (ml)         | 23,25 ± 37,53           | 66,00 ± 59,88               | 0,003 |
| V/dia (ml/dia) | 0,66 ± 1,15             | 1,56 ± 1,40                 | 0,004 |

\* Os valores representam a média ± desvio padrão

Os RN tratados também receberam um menor número de transfusões: 10 RN (50%) tratados versus 2 RN (10%) não tratados não foram transfundidos; e, apenas 2 dos RN tratados (10%) necessitaram de 5 ou mais transfusões, enquanto que no grupo não tratado 8 dos RN (40%) efectuaram 5 ou mais transfusões (Figura 2).



**FIG. 2** – Número de transfusões efectuadas durante o período de tratamento.

Não se registou a ocorrência de qualquer efeito secundário relacionado com a administração da EPO-rH. Nomeadamente, não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos relativamente à presença de neutropenia (< 1 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup>) e trombocitopenia (< 150 000 plaquetas/mm<sup>3</sup>) (Quadro IV).

**QUADRO IV**  
Efeitos secundários

|                         | Grupo tratado<br>(n=20) | Grupo não tratado<br>(n=20) | p     |
|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------|
| Neutropenia [n (%)]     | 6 (30)                  | 5 (25)                      | 0,500 |
| Trombocitopenia [n (%)] | 6 (30)                  | 10 (50)                     | 0,333 |

\* Os valores representam a média ± desvio padrão

## Discussão

Existem numerosos estudos sobre o papel da EPO-rH no tratamento da anemia da prematuridade, com resultados geralmente satisfatórios<sup>(11, 15-17)</sup>. Estas publicações são dificilmente comparáveis entre si devido à diversidade das populações estudadas e às diferenças metodológicas utilizadas, não existindo consenso sobre o melhor protocolo de administração da EPO-rH (início, dose e duração).

Nos primeiros trabalhos foram utilizadas doses de «adulto» que não se mostrarem eficazes<sup>(7)</sup>. Entretanto, a



investigação farmacocinética em macacos e carneiros recém-nascidos revelou que este grupo etário tem um maior volume de distribuição da eritropoietina necessitando de maiores doses por quilograma de peso relativamente aos adultos <sup>(18, 19)</sup>.

Todos os RN de pré-termo apresentam um declínio pós-natal na concentração de hemoglobina designado por anemia da prematuridade <sup>(20)</sup>. No nosso estudo, o declínio pós-natal da hemoglobina foi significativamente inferior no grupo tratado, de modo que o valor da hemoglobina que no início do tratamento era significativamente superior no grupo não tratado, era à data da alta semelhante nos 2 grupos. Esta redução lenta demonstra a eficácia da EPO-rH tendo em consideração a velocidade de crescimento extraordinariamente elevada dos RN de pré-termo – se um RN pesa ao nascimento 1000g e 6 semanas mais tarde pesa 2000g e tem um valor estável da hemoglobina é porque teve um aumento de 100% no volume de sangue e na massa de glóbulos rubros.

Na medida em que a indicação de transfundir está dependente do nível de hemoglobina, era de esperar uma diminuição no número de transfusões e no volume de sangue transfundido no grupo tratado como se verificou.

Não foi efectuada oclusão em relação à exposição, facto que poderia ter influenciado a decisão de transfundir, não fosse o uso rigoroso dos critérios de transfusão de Shannon <sup>(15)</sup>.

Os efeitos secundários da administração da EPO-rH nos adultos incluem a hipertensão, a dor óssea, o rash e raramente convulsões. Nenhum destes efeitos secundários foi observado neste estudo nem em qualquer um dos estudos realizados em RN de pré-termo <sup>(7)</sup>.

Alguns autores observaram uma neutropenia transitória após a administração da EPO-rH a RN prematuros <sup>(21, 22)</sup>. No nosso estudo, à semelhança do verificado noutras investigações <sup>(23, 24)</sup>, não observamos uma diferença significativa entre os 2 grupos relativamente ao número de crianças com neutropenia.

Em conclusão, a administração de EPO-rH a RN de pré-termo de muito baixo peso revelou-se segura e eficaz na redução das necessidades transfusionais pelo que é uma terapêutica preventiva muito promissora da anemia da prematuridade.

#### Bibliografia

1. Ringer SA, Richardson DK, Sacher RA, Keszler M, Hallowell W. Variations in transfusion practice in neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 1998; 101: 194-200.
2. Rodríguez A, Solís G, Ballesteros S, Llaneza R, Lagunilla L, Pérez C. Extracciones y transfusiones en el recién nacido pretérmino. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 55-9.
3. Figueras J, Carbonell X. Extracciones sanguíneas, política transfusional y eritropoietina en el prematuro. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 46-8.
4. Obladen M, Sachsenweger M, Stahnke M. Blood sampling in very low birth weight infants on different intensive care levels. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 399-404.
5. Stockman JA III, Graeber JE, Clark DA, McClellan K, Garcia JF, Kavey REW. Anemia of prematurity: determinants of the erythropoietin response. *J Pediatr* 1984; 105: 786-92.
6. Shannon KM. Anemia of prematurity: progress and prospects. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12: 14-20.
7. Ohls RK. Evaluation and treatment of anemia in the neonate. In: Christensen RD, eds. Hematologic problems of the neonate. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 137-69.
8. Strauss RG. Risks of blood transfusions. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson – Textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 1503.
9. Shannon KM, Neylor GS, Torkildson JC, et al. Circulating erythroid progenitors in the anemia of prematurity. *N Engl J Med* 1987; 317: 728-33.
10. Rhondeau SM, Christensen RD, Ross MP, et al. Responsiveness to recombinant erythropoietin of marrow erythroid progenitors in infants with anemia of prematurity. *J Pediatr* 1988; 112: 935-40.
11. Shannon KM, Mentzer WC, Abels RI, Freeman P, Newton N, Thompson D et al. Recombinant human erythropoietin in the anemia of prematurity: results of a placebo-controlled pilot study. *J Pediatr* 1991; 118: 949-55.
12. Bechesteen AG, Keith JF, Mentzer WC, Ehren Kranz RA, Brown MS, Widness JA. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995; 95: 1-8.
13. Emmerson AJB, Coles HJ, Stern CMM, Pearson TC. Double blind trial of recombinant human Erythropoietin in preterm infants. *Arch Dis Child* 1993; 68: 291-6.
14. Soubasi V, Kremenopoulos G, Diamanti E, Tsantali C, Sarafidis K, Tsakiris D. Follow-up of very low birth weight infants after erythropoietin treatment to prevent anemia of prematurity. *J Pediatr* 1995; 127: 291-7.
15. Shannon KM, Keith JF, Mentzer WC, Ehren Kranz RA, Brown MS, Widness JA. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995; 95: 1-8.
16. Strauss RG. Erythropoietin and neonatal anemia. *N Engl J Med* 1994; 330: 1227-8.
17. Testa M, Reali A, Copula M, Pinna B, Birocchi F, Pisu C et al. Role of rHuEPO on blood transfusions in preterm infants after the fifteenth day of life. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 15: 415-20.
18. George JW, Bracco CA, Shannon KM, Davis GJ, Smith IL, Phibbs RH et al. Age-related differences in erythropoietic response to recombinant human erythropoietin: comparison in adult e infant Rhesus monkeys. *Pediatr Res* 1990; 28 (6): 567-71.
19. Widness JA, Pedersen PV, Modi NB, Schmidt RL et al. Developmental changes in erythropoietin (Epo) pharmacokinetics in fetal and neonatal sheep. *Pediatr Res* 1990; 28: 284-8.
20. Gallagher PG, Ehren Kranz RA. Erythropoietin therapy for anemia of prematurity. In: Bifano EM, Ehren Kranz RA, eds. Clin in Perinatol, Philadelphia: WB Saunders Company, 1993; UM20: 169-91.
21. Ohls RK, Christensen RD. Recombinant erythropoietin compared with erythrocyte transfusion in the treatment of anemia of prematurity. *J Pediatr* 1991; 119: 781-8.
22. Beck D, Masserey E, Meyer M, Calame A. Weekly intravenous administration of recombinant human erythropoietin in infants with anemia of prematurity. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 767-72.
23. Torre Aguilar MJ, Jimenez FJ, Martínez MZ, Cabañas JG, Muñoz DH, González DT, et al. Profilaxis de la anemia de la prematuridad com eritropoietina – estudio caso-control. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 243-8.
24. Messer J, Haddad J, Donato L, Astruc D, Mattis J. Early treatment of premature infants with recombinant human erythropoietin. *Pediatrics* 1993; 92: 519-23.