

Anemia da Prematuridade

M. BEATRIZ GUEDES, VÍTOR COSTA, HERCÍLIA GUIMARÃES

Serviço de Neonatologia – Departamento de Pediatria do Hospital de S. João

Resumo

A anemia da prematuridade é um problema comum nas Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais. A sua origem é multifactorial e no seu tratamento tem tido papel relevante a transfusão de concentrados de glóbulos rubros.

Os autores tecem algumas considerações fisiopatológicas e clínicas e apontam algumas medidas para reduzir as transfusões de sangue nestes recém-nascidos, como a adopção de critérios transfusionais mais restritivos, a redução da exposição a dadores, a diminuição da espoliação de sangue iatrogénica e o uso de eritropoietina recombinante no tratamento deste tipo de anemia.

Palavras-Chave: Anemia da prematuridade; Recém-nascido pré-termo; Eritropoietina; Critérios transfusionais.

Summary

Anemia of prematurity is a frequent entity in the neonatal intensive care unit.

The pathogenesis of neonatal anemia is multifactorial and the transfusion of red blood cells has frequently been used for its treatment.

The authors make some considerations about the pathophysiology and clinical aspects of anemia of prematurity and suggest some strategies to minimize transfusions in neonates.

Such strategies include more rigorous transfusion guidelines, efforts to limit donor exposure, decreasing of iatrogenic phlebotomy losses and the use of recombinant erythropoietin in the treatment of this anemia.

Key-Words: Anemia of prematurity; Premature; Erythropoietin; Transfusion criteria.

Todos os recém-nascidos pré-termo têm um declínio pós-natal na concentração de hemoglobina (Hb) designado por anemia da prematuridade ⁽¹⁾.

É uma anemia normocítica e normocrómica e aparece habitualmente entre a 2.^a e a 6.^a semanas de vida, em recém-nascidos com idade gestacional inferior a 35 semanas ⁽²⁾.

Caracteriza-se por valores do hematócrito entre 20% a 30%, reticulocitopenia, hipoplasia da medula óssea e diminuição dos níveis séricos de eritropoietina (EPO) ^(3, 4, 5).

A concentração média de Hb pode descer aproximadamente até 8 g/dl nas primeiras semanas de vida nos recém-nascidos com peso entre 1000 e 1500 gramas (g) e até 7 g/dl nos recém-nascidos com peso inferior a 1000 g ⁽⁶⁾.

A sua origem é multifactorial e resulta de mecanismos fisiológicos como uma menor sobrevida dos glóbulos rubros (GR) no recém-nascido (60-80 dias no pré-termo) e uma maior afinidade da HbF para o oxigénio.

A produção de novos G.R. que acompanha o crescimento do recém-nascido pré-termo e que pode conduzir a deficiências hematínicas (ferro, ácido fólico e possivelmente cobre e vitamina E) e uma deficiência relativa de eritropoietina são factores a considerar ^(6, 7).

A espoliação de sangue iatrogénica é um adjuvante importante, particularmente nas primeiras semanas de vida nos pequenos pré-termos doentes.

Contudo, o principal factor parece ser a deficiência de EPO que resulta mais de uma produção inadequada do que da resposta anormal das células progenitoras eritroides a este factor de crescimento ⁽⁶⁾.

Os mecanismos responsáveis por esta produção diminuída estão ainda por definir ⁽⁶⁾.

Um dos factores implicados parece ser o local de produção da EPO, que nas primeiras semanas de vida é mais o fígado do que o rim, como tem sido demonstrado em animais ^(2, 6, 7). O fígado é menos sensível à anemia e hipoplasia medular, o que explica a má resposta da EPO no feto e recém-nascido à diminuição dos G.R..

Outro mecanismo que possivelmente contribui para a diminuição dos níveis plasmáticos da EPO no recém-nascido é um aumento da depuração desta hormona ⁽⁶⁾. Os recém-nascidos pré-termo recebem também múltiplas transfusões de G.R. durante as primeiras semanas de vida, que substituem a HbF pela HbA. Esta ao libertar mais facilmente o oxigénio para os tecidos, diminui a hipóxia e o estímulo à produção de EPO ⁽⁸⁾.

Stockman e colaboradores demonstraram que os recém-nascidos com níveis elevados de HbA têm valores sanguíneos mais baixos de EPO do que os recém-nascidos com igual hematócrito mas com nível mais elevados de HbF ⁽³⁾.

A anemia da prematuridade pode manifestar-se por variados sinais e sintomas como hiporreactividade, letargia, atraso ponderal, taquicardia, taquipneia, apneia e recusa alimentar ^(2, 6, 9).

Não há critérios precisos para orientar as transfusões de sangue nestes recém-nascidos, mas há consenso entre os diversos autores em adoptar parâmetros clínicos e laboratoriais mais restritivos como indicadores de anemia grave com necessidade de correcção ^(6, 9, 10, 11).

Alguns autores correlacionam o nível de lactato sanguíneo com a anemia fisiologicamente significativa e necessidade de transfusão. Um nível de lactato elevado será compatível com uma Hb baixa e oxigenação inadequada dos tecidos ^(12, 13, 14).

Na nossa Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, em 1994 e 1995, 84% dos recém-nascidos com menos de 1500g e mais de 24 horas foram transfundidos pelo menos uma vez e 22% receberam mais de 5 transfusões de G.R. (dados não publicados). Resultados não muito diferentes de outros centros, já que nos E.U.A. há estimativas que indicam que 80% dos recém-nascidos com menos de 1500g recebem pelo menos uma transfusão de G.R. ^(7, 15).

Os vários riscos das transfusões de sangue levaram muitos autores a utilizar critérios transfusionais mais selectivos ^(16, 17, 18).

No nosso Serviço de Neonatologia seguimos, actualmente, os critérios de transfusão de Shanon (quadro) ⁽¹⁶⁾.

São particularmente os recém-nascidos pré-termo com menos de 1000g, nas primeiras semanas de vida, com doença respiratória grave e espoliação de sangue iatrogénica que têm anemia com gravidade para necessitarem de transfusões de G.R..

Várias estratégias têm sido apontadas para diminuir o número de transfusões nestes recém-nascidos, como a

prevenção e o tratamento mais adequados da doença respiratória, o uso de microcolheitas para os exames laboratoriais, a administração de EPO recombinante e até a preservação de sangue autólogo placentário ⁽¹⁹⁾. A placenta com o seu grande reservatório de sangue representa a fonte ideal de sangue autólogo. O sangue é anticoagulado com heparina e armazenado para posterior administração. Todavia, esta técnica não está ainda estandardizada e merece mais estudo ⁽¹⁹⁾.

QUADRO

CRITÉRIOS DE TRANSFUÇÃO ADOPTADOS POR SHANON

1 — Transfundir RN com hematócrito < 20%

— Se reticulócitos < 100 000/microlitro

2 — Transfundir RN com hematócrito < 30%

— Se recebem < 35% de oxigénio suplementar

— Se se encontram em CPAP ou ventilação mecânica com pressão média de 6-8 cm H₂O

— Se apresentam apneia e bradicardia (> 9 episódios em 12 horas ou 2 episódios em 24 horas que requer máscara ventilatória) enquanto recebem doses terapêuticas de metilxantinas.

— Se frequência cardíaca > 180 bat/min ou frequência respiratória > 80 cicl/min em 24 horas

— Se aumento de peso < 10g/dia observado em 4 dias, enquanto recebem > 100 Kcal/Kg/dia

— Se forem submetidos a cirurgia

3 — Transfundir RN com hematócrito < 35%

— Se recebem > 35% oxigénio suplementar

— Se se encontram em CPAP ou ventilação mecânica com uma pressão média das vias aéreas > 6-8 cm de H₂O

4 — Não transfundir

— Para substituir perdas de volume sanguíneo para testes de laboratório

— Apenas abaixo hematócrito

Shanon KM, Keith JF, Mentzer WC, e colaboradores. *Pediatrics*, 1995; 95: 1.

A laqueação mais tardia do cordão umbilical vai fornecer ao recém-nascido um volume maior de G.R..

Assim, Kinmond e colaboradores sugeriram um atraso de 30 segundos na laqueação do cordão umbilical com o recém-nascido 20 cm abaixo do canal do parto, com o objectivo de diminuir o número de transfusões sanguíneas nestes recém-nascidos ⁽²⁰⁾.

Quando as transfusões de G.R. são inevitáveis deve reduzir-se a exposição a vários dadores com o uso de unidades fraccionados de sangue ^(21, 22). O recém-nascido deverá receber os G.R. de uma única unidade de sangue, independentemente do tempo de armazenamento.

Contudo, como foi referido anteriormente, a anemia da prematuridade resulta, em parte, da deficiência de EPO (6, 7, 8). Assim, a administração de EPO recombinante constitui actualmente um tratamento promissor deste tipo de anemia (16, 17, 19, 23, 24, 25, 26).

O primeiro estudo para avaliar a eficácia da EPO nos recém-nascidos pré-termo foi efectuado por Shannon e colaboradores em 1991 (27). A partir de então diversos autores realizaram estudos randomizados em recém-nascidos pré-termo doentes, nos primeiros dias de vida, e em recém-nascidos estáveis, em crescimento, obtendo resultados diferentes no número de reticulócitos e no valor de hematócrito.

São necessários ainda estudos adicionais tendo em conta vários parâmetros como a dose de EPO, o esquema terapêutico e a via de administração, as interações com o ferro e outras drogas, entre outros, para ser administrada a todos os recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso.

BIBLIOGRAFIA

- Gallagher PG, Ehrenkranz RA. Erythropoietin therapy for anemia of prematurity. In: Bifano EM, Ehrenkranz RA eds. *Clin in Perinatology*, Philadelphia: WB Saunders Company, 1993; UM20: 169-91.
- Cohen A., Manno C. S., Anemia. Hematologic problems in the neonate. In: Spitzer AR. *Intensive Care of the Fetus and Neonate*: St. Louis, Mosby, 1996; 90: 1084: 97.
- Stockman JA, Graeber J, Clark DA. Anemia of prematurity: Determinates of the erythropoietin response. *J Pediatr*, 1984; 105: 786-92.
- Wardrop C, Holland B, Veale K, Jones J, Gray O. Nonphysiologic anemia of prematurity. *Arch Dis Child*, 1978; 53: 855-60.
- Glader BE, Naiman JL. Erythrocyte disorders in infancy. In: Taesch HW, Ballard RA, Avery ME. *Diseases of the newborn*, 6th ed, Philadelphia, WB Saunders Company, 1995; 798: 827.
- Strauss RG. Red blood cell transfusion practices in the neonate. In: Bifano EM, Ehrenkranz RA, eds. *Clin Perinatology*, Philadelphia, WB Saunders Company, 1995; 22(3): 641-55.
- Shanon K. Recombinant human erythropoietin in neonatal anemia. In: Bifano EM, Ehrenkranz RA, eds. *Clin Perinatology*, Philadelphia, Wb Saunders Company, 1995; 22(3): 627-40.
- Brown MS, Philips RH, Dallman PR. Postnatal changes in fetal hemoglobin, oxygen affinity and 2, 3 - diphosphoglycerate in previously transfused preterm infants. *Biol Neonate*, 1985; 48: 70-3.
- Blanc JP, Sheargren TG, Vajaria J, Mangurten HH, Benawra RS, Puppala BL. The role of RBC transfusion in the premature infant. *Am J Dis Child*, 1984; 128: 831-3.
- Levy G. J., Strauss R. G., Hume H, Albanese MA, Blazina J, Werner A et al. National Survey of Neonatal Transfusion Practices: I. Red Blood Cell Therapy. *Pediatrics*, 1993; 91: 523-9.
- Strauss R. G., Levy G. J., Sotelo-Avila C, Albanese MA, Hume H, Scholz L et al. National. Survey of Neonatal Transfusion Practices: II Blood Component Therapy. *Pediatrics*, 1993; 91: 530-6.
- Izraeli S, Ben-Sira L, Harell D, Naor N, Ballin A, Davidson S, et al: Lactic acid as a predictor for erythrocyte transfusion in healthy preterm infants with anemia of prematurity. *J Pediatr*, 1993; 122: 629-31.
- Kruse JA, Haupt MT, Puri VK: Lactate levels as predictors of relationship between oxygen delivery and consumption in ARDS. *Chest*, 1990; 98: 959-62.
- Ross Mp, Christensen RD, Rothstein G: A randomized trial to develop criteria for administering erythrocyte transfusions to anemic preterm infants 1 to 3 months of age. *J Perinatol*, 1989; 9: 246-53.
- Strauss RG, Blanchette VS, Hume H, Levy GJ. National Acceptability of American Association of Blood Banks Pediatric Hemotherapy. Committee guidelines for auditing pediatric transfusion practices. *Transfusions*, 1993; 33: 168-71.
- Shanon KM, Keith JF, Mentzer WC, Ehrenkranz RA, Brwon MS, Widness JA. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics*, 1995; 95: 1-8.
- Roberton NRC. Top up transfusions in neonates. *Arch Dis Child*, 1987; 62: 984-6.
- Blanchette V. S., Hume H. A., Levy G. Y., Lubon N. L. C., Strauss R. G., Guidelines for Auditing Pediatric Blood Transfusion Practices. *AJDC*, 1991; 145: 787-96.
- Bifano EM, Currah TR. Minimizing donor Blood exposure in the neonatal intensive care unit. In: Bifano EM, Ehrenkranz RA, eds. *Clin Perinatology*, Philadelphia, WB Saunders Company, 1995; 22(3): 657-69.
- Kinmond S., Aitchison TC, Holland BM, Jones JG, Turner TL, Wardrop CAJ. Umbilical cord clamping and preterm infants: A randomized trial. *Br Med J*, 1993; 306: 172-5.
- Manno CS. What's new in transfusion medicine? In: Buchanan GR, eds. *Pediatr Clin North Am*, Philadelphia, WB Saunders Company, 1996; 43(3): 793-808.
- Voak D, Cann R, Finney RD, Fraser ID, Mitchell R, Murphy MF, et al. Guidelines for administration of blood products: transfusion of infants and neonates. *Transfus Med*, 1994; 4(1): 63-9.
- Ohls R, Christensen RD. Recombinant erythropoietin compared with erythrocyte transfusion in the treatment of anemia of prematurity. *J Pediatr*, 1991; 119: 781-8.
- Meyer MP, Meyer JH, Commeford A, Hann FM, Sive AA, Maller G, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of the anemia of prematurity: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics*, 1994; 93: 918-23.
- Soubasi V, Kremenopoulos G, Diamanti E, Tsantali C, Saratidis 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.
- Ohls RK, Osborne KA, Christensen RD. Efficacy and cost analysis of treating very low birth weight infants with erythropoietin during their first two weeks of life: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr*, 1995; 126: 421-6.
- Shanon 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.

Correspondência: M. Beatriz Guedes
Departamento de Pediatria
Serviço de Neonatologia – Hospital de S. João
Alameda Prof. Hernani Monteiro
4200 Porto