



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ**  
**CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE ALTAMIRA**  
**CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA**

**JOSAFÁ GABRIEL DUARTE VASCONCELOS SANTOS**  
**WELLYSSON DOS SANTOS FERREIRA**

**ERITROPOIETINA NA PREVENÇÃO DE COMPLICAÇÕES  
NEUROLÓGICAS RELACIONADOS À PREMATURIDADE: UMA  
REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

**Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Faculdade de Medicina  
da UFPA, campus de Altamira, como  
requisito parcial para obtenção de grau  
de Bacharelado em Medicina.**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. MSc. Bruna Grazielle  
Carvalho Jacomel**

**ALTAMIRA – PA**

**2021**

**JOSAFÁ GABRIEL DUARTE VASCONCELOS SANTOS**

**WELLYSSON DOS SANTOS FERREIRA**

**ERITROPOIETINA NA PREVENÇÃO DE COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS  
RELACIONADOS À PREMATURIDADE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA  
LITERATURA**

**Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Faculdade de Medicina  
da UFPA, campus de Altamira, como  
requisito parcial para obtenção de grau  
de Bacharelado em Medicina.**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. MSc. Bruna Grazielle  
Carvalho Jacomel**

**ALTAMIRA – PA**

**2021**

JOSAFÁ GABRIEL DUARTE VASCONCELOS SANTOS

WELLYSSON DOS SANTOS FERREIRA

**ERITROPOIETINA NA PREVENÇÃO DE COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS  
RELACIONADOS À PREMATURIDADE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA  
LITERATURA**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Faculdade de Medicina da UFPA, campus de  
Altamira, como requisito parcial para obtenção de  
grau de Bacharelado em Medicina.**

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Conceito: \_\_\_\_\_

**Banca examinadora:**

---

**Orientadora: Profa. MSc. Bruna Grazielle Carvalho Jacomel – UFPA**

---

**Membro titular: Prof. Esp. Elizangela Rocha Gondim Araújo**

---

**Membro titular: Prof. MSc. Rodrigo Januário Jacomel**

## **AGRADECIMENTOS**

Aos nossos pais, que nos incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam a nossa ausência enquanto nos dedicávamos à realização deste trabalho.

Aos amigos, que sempre estiveram ao nosso lado, pela amizade incondicional e pelo apoio demonstrado ao longo de todo o período de tempo em que nos dedicamos a este trabalho.

À nossa orientadora pela sua dedicação e paciência durante o projeto. Seus conhecimentos fizeram grande diferença no resultado final deste trabalho.

A todos que participaram, direta ou indiretamente do desenvolvimento deste trabalho de pesquisa, enriquecendo o nosso processo de aprendizado.

Aos participantes da banca avaliadora, que disponibilizaram seu tempo e conhecimento para nos ajudar a concluir esta importante etapa de nossa formação.

## RESUMO

Durante o intervalo da 22<sup>a</sup> a 37<sup>a</sup> semana de gestação ocorrem diversos eventos importantes para a neurogênese, o nascimento nessa fase interrompe esse processo e proporciona uma imaturidade no sistema nervoso central no recém-nascido (RN), que acaba sendo exposto a uma variedade de insultos. Quando comparados com bebês a termo, podemos observar a curto prazo uma maior vulnerabilidade à paralisia cerebral, deficiência intelectual, surdez e cegueira; e a longo prazo ao maior risco de transtornos psiquiátricos. Em virtude disso, constata-se uma necessidade da implementação de estratégias e da busca da ampliação do arsenal de fármacos neuroprotetores, que visem evitar essas complicações. A eritropoietina surge como um candidato promissor, uma vez que sua expressão ocorre em diversos tecidos, inclusive no sistema nervoso central. Sua síntese no cérebro é dependente do fator induzível por hipóxia, sendo este liberado em condições de estresse oxidativo, hipóxia e hipoglicemia. Apesar de ter uso clínico como estimulador da eritropoiese, estudos recentes ampliaram seu espectro de ação vinculadas a diversas funções importantes, tais como: inibição da apoptose, ação neurotrófica, papel ampliador na angiogênese, eliminação de agentes antioxidantes e ação anti-inflamatória. O objetivo desse estudo foi investigar o possível efeito neuroprotetor da eritropoietina em recém-nascidos pré-termo, observando as especificidades e variações nos protocolos de aplicação, a eficácia e os possíveis efeitos adversos implicados no seu uso. O estudo é uma revisão integrativa descritiva de literatura de ensaios clínicos, no qual as bases de dados eletrônicas PUBMED, Scielo e LILACS foram consultadas retrospectivamente nos últimos 10 anos, utilizando os descritores em ciências de saúde: prematuridade, neuroproteção e eritropoietina. A busca se limitou a artigos escritos em português,

inglês e espanhol. Foram encontrados na busca 74 artigos, no entanto, após análise foram selecionados quatro artigos; um publicado em 2010, outro em 2016 e dois em 2020; no total, foram avaliados 1335 pacientes em diferentes faixas etárias, 693 destes foram submetidos ao tratamento com rhEPO. Não foi observado um padrão nos regimes de administração da rhEPO, com os ensaios clínicos variando a dose e posologia da mesma, porém foi visto que há uma tendência a utilização de altas doses terapêuticas iniciais e, alguns autores realizam esquemas de manutenção. Nenhum dos autores observou em seus estudos efeitos adversos a utilização da rhEPO, permitindo assim concluir que a administração da mesma é segura. Somente um dos ensaios clínicos observou eficácia no uso da rhEPO como um fármaco neuroprotetor, justamente este que apresentou avaliação dos pacientes em uma faixa etária mais tardia (10 e 13 anos), os outros três não encontraram efeitos neuroprotetores estatisticamente relevantes em seus estudos. Dessa forma, observa-se que ainda se busca o melhor momento para o início de tratamento e sua duração, a dose ideal, a população que mais se beneficiará e a duração de seguimento para que uma conclusão definitiva sobre o potencial terapêutico da eritropoietina em prematuros seja encontrada. É necessária a produção de mais estudos para que as questões levantadas sejam totalmente elucidadas e o efeito neuroprotetor da eritropoietina em prematuros seja comprovado ou descartado.

**Palavras-chaves:** Prematuridade. Neuroproteção. Eritropoietina.

## **ABSTRACT**

During the interval between the 22nd and 37th week of gestation, several important events for neurogenesis occur, birth at this stage interrupts this process and provides an immaturity in the central nervous system in the newborn (NB), who ends up being exposed to a variety of insults . When compared to full-term babies, we can observe in the short term a greater vulnerability to cerebral palsy, intellectual disability, deafness and blindness; and in the long term to increased risk of psychiatric disorders. As a result, there is a need to implement strategies and seek to expand the arsenal of neuroprotective drugs aimed at preventing these complications. Erythropoietin appears as a promising candidate, since its expression occurs in different tissues, including the central nervous system. Its synthesis in the brain is dependent on the hypoxia-inducible factor, which is released under conditions of oxidative stress, hypoxia and hypoglycemia. Despite having clinical use as a stimulator of erythropoiesis, recent studies have broadened its spectrum of action linked to several important functions, such as: inhibition of apoptosis, neurotrophic action, expanding role in angiogenesis, elimination of antioxidant agents and anti-inflammatory action. The aim of this study was to investigate the possible neuroprotective effect of erythropoietin in preterm newborns, observing the specificities and variations in application protocols, the efficacy and possible adverse effects involved in its use. The study is an integrative descriptive review of clinical trials literature, in which the electronic databases PUBMED, Scielo and LILACS were consulted retrospectively over the last 10 years, using the health sciences descriptors: prematurity, neuroprotection and erythropoietin. The search was limited to articles written in Portuguese, English and Spanish. 74 articles were found in the search, however, after

analysis four articles were selected; one published in 2010, another in 2016 and two in 2020; a total of 1335 patients in different age groups were evaluated, 693 of these underwent treatment with rhEPO. There was no pattern observed in rhEPO administration regimens, with clinical trials varying its dose and posology, but it was seen that there is a tendency to use high initial therapeutic doses and some authors perform maintenance regimens. None of the authors observed adverse effects of the use of rhEPO in their studies, thus allowing to conclude that its administration is safe. Only one of the clinical trials observed efficacy in the use of rhEPO as a neuroprotective drug, precisely this one that evaluated patients in a later age group (10 and 13 years), the other three did not find statistically relevant neuroprotective effects in their studies. Thus, it is observed that the best time to start treatment and its duration, the ideal dose, the population that will benefit most and the duration of follow-up is still being searched for, so that a definitive conclusion on the therapeutic potential of erythropoietin in preterm infants is still being sought. It is necessary to produce more studies so that the questions raised are fully elucidated and the neuroprotective effect of erythropoietin in premature infants is proven or discarded.

**Keywords:** Premature. Neuroprotection. Erythropoietin.

## SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO.....</b>                     | <b>9</b>  |
| <b>2 OBJETIVOS.....</b>                      | <b>15</b> |
| <b>2.1 Objetivo geral.....</b>               | <b>15</b> |
| <b>2.2 Objetivos específicos.....</b>        | <b>15</b> |
| <b>3 METODOLOGIA.....</b>                    | <b>16</b> |
| <b>3.1 Tipo de estudo.....</b>               | <b>16</b> |
| <b>3.2 Amostra .....</b>                     | <b>16</b> |
| 3.2.1 Fontes do estudo.....                  | 16        |
| 3.2.2 Critérios de inclusão.....             | 16        |
| 3.2.3 Critérios de exclusão.....             | 17        |
| 3.2.4 Amostragem.....                        | 17        |
| 3.2.4.1 Localização dos Estudos.....         | 17        |
| 3.2.5 Análise dos ensaios clínicos.....      | 17        |
| <b>3.3 Conselho de ética e pesquisa.....</b> | <b>21</b> |
| <b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>         | <b>23</b> |
| <b>4.1 Primeiro artigo.....</b>              | <b>23</b> |
| <b>4.2 Segundo artigo.....</b>               | <b>26</b> |
| <b>4.3 Terceiro e quarto artigo.....</b>     | <b>29</b> |
| <b>5 CONCLUSÃO.....</b>                      | <b>34</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>REFERÊNCIAS.....</b>  | <b>36</b> |
| <b>APÊNDICE A – FORMULÁRIO PARA AVALIAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....</b> | <b>42</b> |
| <b>APÊNDICE B – FORMULÁRIO PARA COLETA DOS DADOS DOS ESTUDOS TEXTO.....</b>  | <b>43</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define nascimento prematuro o parto que ocorre entre as 22<sup>a</sup> e 37<sup>a</sup> semanas de gestação (BECK et al., 2010). Isso ainda pode ser subdividido de acordo com a idade gestacional em: prematuro extremo (< 28 semanas), muito prematuro (entre 28 e 32 semanas) e prematuro tardio (entre 32 e 37 semanas) (BLENCOWE et al., 2012). A maior parte dos partos prematuros ocorrem de forma idiopática, seguido de perto por ruptura prematura de membranas ovulares e também por intercorrências obstétricas. (BECK et al., 2010)

Em 2010, houve mais de 15 milhões de partos prematuros no mundo, o Brasil encontrava-se entre os 10 países em que isso mais ocorreu (HOWSON, MV KINNEY, 2012). É incerto os custos da prematuridade em nosso país, mas nos Estados Unidos estima-se um gasto anual de U\$ 26,2 bilhões com a assistência médica, educacional e perda de produtividade desses indivíduos na vida adulta. (BECK et al., 2010)

Ao longo dos últimos 60 anos a neonatologia vem se destacando dentro das especialidades médicas. À medida que avança com novos conhecimentos, bebês – que outrora estavam condenados a apresentarem sequelas permanentes ou mesmo evoluir à óbito – vem apresentando melhores prognósticos. (JUUL; PET, 2015)

O período de maior vulnerabilidade as lesões cerebrais compreendem entre a 23<sup>a</sup> a 32<sup>a</sup> semana de gestação (MCQUILLEN; FERRIERO, 2004). Nesse intervalo ocorrem diversos eventos importantes como migração neuronal, formação de sinapses, mielinização dos neurônios, dobramento encefálico e proliferação e

maturação das células gliais (ORTINAU; NEIL, 2015). A imaturidade do sistema nervoso e outros sistemas torna o encéfalo mais sensível a hipoxemia e a isquemia que decorrem de insultos como asfixia perinatal, enterocolite necrosante, sepse, anemia e outras doenças relacionadas a prematuridade (LAPTOOK, 2016).

Os mecanismos patogênicos propostos para a lesão neurológica em bebês prematuros são hipóxia-isquemia e inflamação. Após um evento hipóxico-isquêmico o cérebro imaturo produz espécies reativas de oxigênio e nitrogênio por meio da ativação da micróglia, o que causa morte celular mediada por radicais livres (ORTINAU; NEIL, 2015a). Neste contexto, há elevação do glutamato extracelular que possui toxicidade direta e também precipita a lesão celular por oxidação (ORTINAU; NEIL, 2015; VOLPE, 2009). As consequências desses eventos são a morte neuronal e a lesão da substância branca com perda de oligodendrócitos pré-mielinizantes (GALINSKY et al., 2018a)

A perda inicial de oligodendroglia culmina com proliferação compensatória, entretanto as células são disfuncionais e não cumprem seu papel de mielinização adequadamente (VOLPE, 2009b). Propõem-se que as citocinas inflamatórias (IL-1 beta e TNF-alfa) sejam as responsáveis pela inibição maturacional nos oligodendrócitos (GALINSKY et al., 2018a).

O dano a substância branca pode ser difuso ou focal, isso caracteriza o quadro de leucomalácia periventricular (VOLPE, 2009b). Há também morte de neurônios da substância cinzenta e subplaca, que são responsáveis por auxiliar o desenvolvimento

de conexões corticotalâmicas e tálamocorticais (ORTINAU; NEIL, 2015b), astrocitose e microgliose reativas (VOLPE, 2009b).

As consequências são conectividade neuronal reduzida entre estruturas corticais e subcorticais (GALINSKY et al., 2018b); volume cerebral globalmente reduzido, quando comparados com equivalentes da mesma idade; déficits cognitivos, expressos por menor velocidade de processamento, QI e funcionamento executivo inferior (REAM; LEHWALD, 2017).

Dessa forma, fica evidente e claro a compreensão de que recém-nascidos pré-termo apresentam uma maior vulnerabilidade a apresentação de deficiências neurológicas como: paralisia cerebral, deficiência intelectual, surdez e cegueira (JARJOUR, 2015); e a longo prazo ao risco maior de transtornos psiquiátricos (por exemplo, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, autismo) do que os pacientes que nascem a termo (JUUL et al., 2020; ZHU et al., 2017). Em virtude disto, verifica-se então a necessidade da ampliação do arsenal farmacológico relacionado à neuroproteção (ZHU et al., 2017).

Neste contexto, a eritropoietina (EPO) surge como uma possível opção terapêutica para prevenção de complicações neurológicas relacionadas à prematuridade. A EPO é um peptídeo de 165 aminoácidos com peso molecular de 30,4 kDa. Durante a vida fetal, o fígado é o órgão primário de sua produção; já no período pós-natal, o rim se torna o principal sítio. A EPO regula o fornecimento de oxigênio aos tecidos, estimulando a diferenciação de células imaturas em eritrócitos, dessa forma, quando ocorre hipóxia tecidual, há transcrição e expressão aumentada

de mRNA de EPO, seguido por um aumento da eritropoiese. Quando a massa eritrocitária é adequada, a expressão de EPO diminui, e o processo é revertido (Juul, 2012).

Em 1989, o uso da eritropoietina recombinante humana (rEPO) em seres humanos foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), que é uma agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos. Esse fármaco era indicado exclusivamente para o tratamento da doença renal crônica, no entanto, foi verificado através de estudos *in vitro* e *in vivo* uma maior aplicabilidade em condições médicas, por exemplo, como um candidato a fármaco neuroprotetor. (MAXWELL; OHLS, 2019)

Em estudos mais recentes, foi verificada a presença da produção de EPO e expressão de receptores nas células do SNC. (MAXWELL; OHLS, 2019a; OTT et al., 2015) A importância da EPO neste contexto pôde ser ratificada recentemente com a atribuição do prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia a três cientistas, que descobriram importantes elementos moleculares da sinalização de hipóxia no Sistema Nervoso Central (SNC). (OORSCHOT; SIZEMORE; AMER, 2020a)

Sua expressão no cérebro é dependente do fator induzível por hipóxia (HIF), sendo este liberado em condições de estresse oxidativo, hipóxia e hipoglicemia. A EPO possui diversas funções importantes, tais como: inibição da apoptose, neurotrófica, papel ampliador na angiogênese, eliminação de agentes antioxidantes e ação anti-inflamatória. (JUUL; PET, 2015; MAXWELL; OHLS, 2019; OORSCHOT; SIZEMORE; AMER, 2020)

A EPO possui dois receptores de membrana no tecido cerebral ao qual ela se acopla formando um homodímero, este se envolve para dentro da célula e ativa diversas cascatas de sinalização, que apresenta como consequência final uma indução da maior produção de genes antiapoptóticos (JUUL; PET, 2015; MAXWELL; OHLS, 2019). A EPO também tem importante utilidade na promoção da neurogênese através da ligação em receptores presentes em oligodendrócitos e precursores neuronais imaturos; e no desenvolvimento de células-tronco neurais em astrócitos (MAXWELL; OHLS, 2019).

Ainda no SNC, a EPO exerce função antiapoptótica mediante sua capacidade de inibir a liberação excitotóxica do glutamato e também por ter um efeito antioxidante direto suprimindo espécies oxidativas e inibindo reações com radicais livres de ferro (MAXWELL; OHLS, 2019b; OORSCHOT; SIZEMORE; AMER, 2020b). Verifica-se conjuntamente uma menor concentração de citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa e IL-6) e uma menor translocação de leucócitos para a área com isquemia no tecido cerebral quando há administração desse fármaco (VILLA et al., 2003).

As células endoteliais vasculares cerebrais possuem receptores para EPO, onde esta atua estimulando a angiogênese em resposta a lesão isquêmica; isso ocorre possivelmente através da regulação positiva do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (WANG et al., 2004). Para além disso, há relatos de que a angiogênese e a neurogênese caminham de maneira íntima através de redes interativas, sendo que a migração de neuroblastos é estimulada por

metaloproteinases da matriz liberadas por células endoteliais em estímulo a EPO (WANG et al., 2006).

O presente trabalho se mostra importante pois a interrupção precoce do neurodesenvolvimento acarreta diversas sequelas para o RN e o indivíduo adulto, resultando em problemas como: os custos onerosos diretos ao sistema de saúde para o tratamento das complicações; os custos indiretos relacionados a perda de produtividade na vida adulta; a alteração da dinâmica familiar, devido a necessidade de cuidados e demandas específicas; e dificuldades de interação e socialização.

Neste contexto, por se tratar de um assunto novo, faz-se necessário explorar na literatura informações que auxiliem no entendimento do uso da eritropoietina para compreender os seus efeitos como neuroprotetor, seu perfil de segurança, o momento ideal para administração e os efeitos adversos que possam existir.

A literatura pré-clínica apresenta o impacto da EPO no cérebro de diferentes maneiras, aos quais podem promover a neuroproteção. Estudos clínicos iniciais que utilizam essa droga mostra resultados promissores, pois em vários destes houve melhora significativa no desenvolvimento neurológico e na recuperação da encefalopatia hipóxico-isquêmica. (Maxwell e Ohls, 2019). Desta forma, indaga-se: o uso de eritropoietina em recém-nascidos pré-termo é capaz de promover o neurodesenvolvimento cognitivo e motor adequados e impedir o surgimento de complicações e lesões neurológicas?

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Investigar o efeito neuroprotetor da EPO em recém nascidos pré-termo

### **2.1 Objetivos específicos**

1. Identificar as especificidades e variações do uso de eritropoietina em pacientes prematuros como neuroprotetor
2. Verificar qual é a eficácia da EPO quando utilizada como neuroprotetor em recém-nascidos pré-termo.
3. Averiguar a dose e a posologia em que a EPO tem eficácia como agente neuroprotetor.
4. Descrever os efeitos adversos potenciais e os registrados que podem surgir com a administração de EPO.

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 Tipo de estudo**

O estudo é uma revisão integrativa descritiva de literatura de ensaios clínicos.

#### **3.2 Amostra**

##### **3.2.1 Fontes de estudos**

As bases de dados eletrônicas PUBMED, Scielo e LILACS foram consultadas retrospectivamente nos últimos 10 anos (2010 – 2020), período escolhido arbitrariamente após análise prévia da quantidade de artigos verificados. Foi utilizado os seguintes descritores em ciências de saúde: prematuridade (“premature”/ “Recien Nacido Prematuro”) combinada com Neuroproteção (“Neuroprotection” / “Neuroprotección”) e eritropoietina (“Erythropoietin” / “Eritropoyetina”). A busca se limitou a artigos escritos em português, inglês e espanhol.

##### **3.2.2 Critérios de inclusão**

Os artigos identificados pela estratégia de busca inicial foram avaliados independentemente pelos dois autores, conforme os seguintes critérios de inclusão que devem estar presentes no título e resumo: (1) recém-nascidos prematuros, (2) uso profilático de eritropoietina como neuroprotetor, (3) eficácia no desfecho dos casos. Quando for a análise pelo título/resumo for insuficiente para a seleção, o artigo será lido em sua totalidade.

### 3.2.3 Critérios de exclusão

Foram considerados como critérios de exclusão: textos com dados insuficientes para o estudo, estudos não relacionados ao objetivo da pesquisa, textos encontrados em mais de uma base de dados e estudos publicados fora do período relacionado ao objetivo da pesquisa.

### 3.2.4 Amostragem

#### 3.2.4.1 Localização dos estudos

Os dois autores analisaram individualmente e de forma independente os títulos e os resumos dos artigos encontrados nos bancos de dados. Quando possível, salvaram os que se enquadram nos critérios de elegibilidade. A partir disso, foi criada uma coletânea de artigos para serem avaliados de forma mais extensiva.

### 3.2.5 Análise dos ensaios clínicos

Primeiramente, foi realizado uma busca nas plataformas previamente selecionadas, onde encontramos 74 artigos, todos presentes na plataforma PUBMED. Assim como proposto inicialmente, foi realizado a análise de cada artigo pelos dois autores, observando o título e o resumo, quando estes foram insuficientes, o artigo foi lido de maneira integral; dessa forma foi observado se os mesmos apresentavam os critérios para inclusão: adequa-se ao problema proposto, ano de publicação do estudo, tipos de participantes, tipos de intervenções (Apêndice A). Ainda para seleção, os artigos selecionados deveriam responder à questão norteadora “o uso de eritropoietina em recém-nascidos pré-termo é capaz de promover o neurodesenvolvimento cognitivo e motor adequados e impedir o surgimento de complicações e lesões neurológicas?”

Foram selecionados dezesseis artigos para avaliação de forma minuciosa, sendo que ao final foram elegíveis quatro artigos, que avaliaram um total de 1335 pacientes em diferentes faixas etárias (2, 3, 5, 10 e 13 anos). A tabela 1 reúne as

informações colhidas no primeiro questionário presente no apêndice A. Todos os artigos encontrados foram escritos na língua inglesa e, para facilitar a leitura, colocamos o título em tradução livre.

O primeiro artigo selecionado apresenta como título “a eritropoietina melhora o resultado do neurodesenvolvimento de bebês prematuros extremos”. O mesmo foi publicado no ano de 2010 e relata achados de um ensaio clínico realizado em bebês prematuros utilizando a EPO. Neste estudo foram selecionados inicialmente 200 pacientes, mas ao final da avaliação aos 13 anos o estudo continha 146 bebês, destes 89 pertenciam ao grupo EPO e 57 ao grupo placebo. As intervenções utilizadas neste ensaio não foram padronizadas, pois apresentaram regimes diferentes de aplicação, com dose, posologia e tempo de administração diferentes em alguns grupos de pacientes, mas cumpriram os critérios de elegibilidade para avaliação em nossa revisão.

O segundo artigo intitulado “um ensaio randomizado de eritropoietina para neuroproteção em bebês prematuros” foi publicado no ano de 2020, se adequa ao problema proposto em nossa revisão, visto que se trata da análise de um ensaio clínico onde foi realizado a administração de EPO em recém nascidos prematuros observando possíveis efeitos neuroprotetores. O mesmo apresenta critérios de elegibilidade dos pacientes que se adequam ao nosso estudo e, além disso, possui uma proposta de intervenção bem definida. Foi avaliada durante o estudo 741 pacientes, destes 376 pertenciam ao grupo EPO e 365 ao grupo placebo.

O terceiro estudo, “Efeito da eritropoietina humana recombinante profilática em alta dose em bebês muito prematuros no resultado do neurodesenvolvimento em 2 anos: um ensaio clínico randomizado” publicado no ano de 2016, é fruto de um ensaio clínico randomizado controlado e apresenta os resultados da avaliação do uso de EPO em pacientes prematuros aos 2 anos de idade. No ensaio clínico, foram selecionados bebês muito prematuros; esse artigo é extremamente relevante à nossa discussão pois apresenta uma seleção dos pacientes e regime de aplicação da EPO e placebo bem definidos. Foram avaliados, ao final dos dois anos, 448 pacientes, destes 228 receberam EPO e 220 placebo.

O quarto artigo, intitulado “resultados do neurodesenvolvimento na idade de 5 anos após administração de eritropoietina recombinante humana em alta dose para neuroproteção em bebês muito prematuros”, foi publicado no ano de 2020 e é derivado do mesmo ensaio clínico que originou o terceiro artigo. Houve perda do segmento no acompanhamento de aproximadamente 23%; restando na análise aos 5 anos de idade 177 pacientes do grupo rhEPO e 168 do grupo placebo. Apesar disso, o estudo também contempla todos os critérios de inclusão previamente definidos em nossa metodologia.

Tabela 1 – Relação de pacientes que receberam rhEPO e placebo

| Procedência | Artigo   | Autores                | GRUPO rhEPO | Grupo placebo |
|-------------|----------|------------------------|-------------|---------------|
| PUBMED      | Artigo 1 | NEUBAUER et al., 2010  | 89          | 57            |
| PUBMED      | Artigo 2 | JUUL et al., 2020b     | 376         | 375           |
| PUBMED      | Artigo 3 | NATALUCCI et al., 2016 | 228         | 220           |

(continuação)

Tabela 1 – Relação de pacientes que receberam rhEPO e placebo

| Procedência | Artigo   | Autores                | GRUPO rhEPO | Grupo placebo |
|-------------|----------|------------------------|-------------|---------------|
| PUBMED      | Artigo 4 | NATALUCCI et al., 2020 | 177         | 168           |
| PUBMED      | Artigo 5 | LEUCHTER et al., 2014  | 256         | 239           |

Fonte: elaborada pelos próprios autores do trabalho

Depois com a análise preliminar dos estudos que se adequam, obteve-se os dados relevantes para a revisão como: a avaliação do método do estudo (a duração do período de seguimento pós-intervenção; avaliação cega dos desfechos primários; medida dos desfechos clínicos primários; local de estudo), os participantes (critérios de inclusão e exclusão; número de participantes aleatórios; sexo), as intervenções aplicadas (dose, posologia e via de administração da EPO e placebo), os desfechos (quais foram, lista de desfechos estudados, efeitos adversos) e as notas (fontes de investimento, aprovação ética e conflito de interesse dos autores) (apêndice B). Fizemos as análises dos protocolos (dose, posologia, via de administração, efeitos adversos) e a eficácia de cada grupo, verificando se há divergências entre eles. A análise final foi realizada por meio da leitura de reconhecimento, ponderação quanto ao objetivo, comparação de dados entre os estudos, interpretação e composição a partir das informações obtidas.

### 3.3 Conselho de ética e pesquisa

Segundo a resolução N° 510, de 7 de abril de 2016, artigo primeiro, parágrafo único, não há necessidade de submissão desse projeto no Conselho de Ética e Pesquisa (CEP).

## **4 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Para maior facilidade de compreensão da discussão, optamos por discutir separadamente cada artigo, a tabela 2 resume os achados encontrados. O primeiro artigo tem como título, em tradução literal, “a eritropoietina melhora o resultado do neurodesenvolvimento de bebês prematuros extremos”; o segundo “Um ensaio randomizado de eritropoietina para neuroproteção em bebês prematuros”; o terceiro “Efeito da eritropoietina humana recombinante profilática em alta dose em bebês muito prematuros no resultado do neurodesenvolvimento em 2 anos: um ensaio clínico randomizado”; e o quarto “resultados do neurodesenvolvimento na idade de 5 anos após administração de eritropoietina recombinante humana em alta dose para neuroproteção em bebês muito prematuros”.

### **4.1 Primeiro artigo**

O primeiro artigo lido e analisado pelos autores foi publicado no ano de 2010, trata-se de uma análise observacional de um ensaio clínico que avaliou o resultado em longo prazo do uso de EPO em bebês que nasceram com extremo baixo peso ao nascer (menos de 1000g). Inicialmente participaram 200 bebês nascidos vivos, no entanto, somente 171 crianças sobreviveram, desse total 23 ainda foram perdidas

durante o acompanhamento, dessa forma, ao final do estudo foram avaliados 146 pacientes na idade de até 13 anos de vida (NEUBAUER et al., 2010).

Os pacientes desse ensaio clínico participaram em momentos distintos e, dessa forma, foram alocados em diferentes grupos; dentre eles, 89 receberam terapia com rhEPO em infusão subcutânea (SC) ou intravenosa (IV), destes 77 iniciaram o tratamento nos primeiros 14 dias de vida e 12 após esse período. O regime de administração de rhEPO variou dentro desse grupo sendo aplicados 750 ou 1500U em períodos de tempo que variaram entre 15 e 121 dias (média de 68 dias). O grupo controle foi composto por 57 crianças, que parte foram alocados de forma duplo-cega e outra parte de bebês que nasceram antes ou depois da aplicação da rhEPO (NEUBAUER et al., 2010).

Os parâmetros avaliados nesses estudos basicamente eram divididos em duas análises. O primeiro avaliava o resultado neurológico, onde resultado anormal era atribuído a bebês que possuíam paralisia cerebral, anormalidades significativas na coordenação motora, cegueira bilateral ou deficiência auditiva. O segundo avaliava o resultado cognitivo de diferentes maneiras, através do quociente de inteligência (QI) por testes de inteligência Hamburg-Wechsler para crianças (NEUBAUER et al., 2010).

O estudo em questão observou resultados promissores em relação ao uso da EPO em crianças com extremo baixo peso ao nascer. Foi visto que os pacientes que receberam EPO, independente do momento da aplicação, apresentou melhores pontuações de QI, uma maior taxa de desenvolvimento normal e uma maior medida do perímetro cefálico (NEUBAUER et al., 2010).

Quando avaliado os grupos que apresentavam hemorragia interventricular (HI), o efeito da EPO foi ainda mais significativo, tendo esse grupo pontuado mais do que os pacientes que não receberam EPO e, além disso, esse mesmo grupo pontuou de maneira semelhante ao grupo que recebeu EPO e não apresentava HI. Esses resultados foram tão mais significativos quanto mais tardiamente os pacientes eram avaliados, sendo assim na idade de 3 e 4 anos não haviam diferenças importantes, ao passo que aos 10 e 13 anos a diferença da pontuação eram extremamente relevantes (NEUBAUER et al., 2010).

Esses achados são corroborados pelo ensaio clínico realizado por Wu et al. (2016), onde os autores avaliam o uso concomitante da rhEPO juntamente com a hipotermia terapêutica no tratamento de pacientes com encefalopatia hipóxico-isquêmica grave. Diferentemente de outros ensaios clínicos, ambos possuem em comum o fato de não excluíram das análises bebês que teoricamente apresentam uma expectativa de vida mais baixa ou comorbidades relevantes. Assim, os autores observam menos lesões cerebrais na RNM e melhores respostas motoras no primeiro ano de vida (WU et al., 2016).

Os autores destacaram diversas vantagens nesse estudo, o mesmo apresenta uma quantidade relevante de pacientes, um acompanhamento a longo prazo, avaliação padronizada. Porém, ele não definiu alocação dos pacientes de forma aleatória, tendo os pacientes do grupo EPO e placebo sido selecionado em momentos distintos; esse fato apresenta viés de seleção, no entanto, os autores defendem através de controle estatístico a exclusão desse viés (NEUBAUER et al., 2010).

Outro ponto desfavorável ao estudo se refere ao fato de o mesmo não ter apresentado um regime fixo de aplicação do rhEPO, a variação da dose e da quantidade de aplicação. Isso se deve ao fato de que os autores, no momento do ensaio clínico, não possuem dados importantes acerca da concentração ideal da EPO no tecido cerebral para que a mesma apresente efeito benéfico, além de não terem estudos que demonstrasse a segurança do uso da rhEPO em altas doses (NEUBAUER et al., 2010).

No entanto, Fauchère et al. (2015), realizou um ensaio clínico randomizado e duplo-cego, que evidenciou a segurança na administração de altas doses de rhEPO precocemente, pois esta não apresentou efeitos adversos ao seu uso, nem tão pouco serviu como fator de risco para doenças relacionadas a prematuridade; além disso, pode-se observar que a manutenção do uso da rhEPO em altas doses também está relacionado a neovascularização da retina. Concluiu-se então que há segurança no uso da rhEPO em altas doses assim como também na manutenção de seu uso nos primeiros dias de vida, fato esse que corrobora para que mais ensaios clínicos futuros estabeleçam regimes definidos (FAUCHÈRE et al., 2015).

#### **4.1 Segundo artigo**

Foi um artigo publicado em 2020, na revista New England, que corresponde a um Ensaio multicêntrico, randomizado e duplo-cego. Este estudo incluiu bebês que

nasceram com 24 semanas 0 dias a 27 semanas 6 dias de gestação para receber eritropoietina ou placebo 24 horas após o nascimento; a dose de ataque intravenosa (IV) da EPO foi de 1000 U/kg a cada 48 horas por um total de seis doses, depois tendo como dose de manutenção 400 U/kg, três vezes por semana por injeção subcutânea (SC) até 32 semanas e 6 dias de idade pós-menstrual. O placebo foi administrado como solução salina intravenosa, seguido por injeções simuladas (JUUL et al., 2020a).

Para selecionar pacientes que fossem mais adequados aos objetivos de estudo e que tornassem possível a obtenção de resultados mais confiáveis, os critérios de exclusão adotados foram: anomalias com risco de vida conhecidas, anomalias cromossômicas, coagulopatia intravascular disseminada, transfusão de gêmeos a gêmeos, nível de hematócrito acima de 65%, hidropisia fetal ou infecção congênita conhecida (JUUL et al., 2020a).

Este ensaio contou inicialmente com 941 bebês para realizar o tratamento, no entanto, ao final do seguimento, aos dois anos de idade, foi avaliado a eficácia do estudo em 741 participantes, sendo 376 crianças no grupo da EPO e 365 no grupo do placebo. Houve uma perda de segmento de 200 participantes por motivos diversos – tais como óbitos antes da aplicação de todas as doses (três crianças no grupo do placebo e uma criança no grupo da eritropoietina) e perda do seguimento (JUUL et al., 2020a).

O ensaio clínico pré-estabeleceu possíveis efeitos adversos relacionados ao uso da EPO e as complicações da prematuridade; os relacionados a EPO deveriam ser relatados em até 72 horas após a identificação, sendo eles a policitemia, qualquer

trombose sintomática de vaso importante; hipertensão; ou outro evento com risco de vida esperado ou inesperado. Os autores concluíram que durante a realização do estudo, não foram encontrados efeitos adversos nos pacientes que receberam EPO (JUUL et al., 2020a).

Além disso, não foi encontrado diferença significativa entre os grupos no desfecho primário de morte ou comprometimento do neurodesenvolvimento grave aos 2 anos de idade. Dessa forma, os dados coletados pelos autores no estudo não demonstram superioridade nos resultados em prematuros extremos do grupo que recebeu EPO, com fins neuroprotetores na avaliação de desenvolvimento neurológico aos 2 anos de idade (JUUL et al., 2020a).

Os autores atribuem a possibilidade desse resultado ter sido diferente dos que foram relatados em estudos anteriores devido ao fato de terem utilizado EPO em doses e tempo de aplicação diferentes, como também terem incluído bebês com idade gestacional menor; além da avaliação ter sido realizada aos dois anos de idade, apresentado uma diminuição da sensibilidade devido a uma menor demanda cognitiva que poderia influenciar nas análises do neurodesenvolvimento. Dessa forma, concluem que é necessário a realização de testes idades superiores, onde a sensibilidade das escalas é maior (JUUL et al., 2020a).

Outros estudos que também tem como finalidade investigar os efeitos neuroprotetores da eritropoietina, como as meta-análises de Zhang et al. (2014) e de Razak e Hussain (2019) tiveram resultados discordantes de Juul et al. (2020). O artigo publicado por Razak e Hussain (2019) tinha como finalidade definir se há

benefício da eritropoietina na encefalopatia hipóxico-isquêmica perinatal moderada a grave. Foi evidenciado que houve uma redução no risco de comprometimento cognitivo de graus moderado grave e em paralisia cerebral nos grupos que receberam eritropoietina. Foi também relatado um menor risco de lesão cerebral identificada em imagens de ressonância magnética (RAZAK; HUSSAIN, 2019).

A publicação de Zhang et al. (2014) afirma que a eritropoietina agiria não somente no momento da lesão com seu efeito neuroprotetor direto, como também posteriormente no estímulo a neurogênese. A meta-análise conclui que a EPO está relacionada a redução da deficiência em neurodesenvolvimento em recém-nascidos prematuros, entretanto ressalta a necessidade de acompanhamento a longo prazo para que esses efeitos sejam melhores avaliados (ZHANG et al., 2014).

Com base nessas informações, talvez as meta-análises sejam discordantes do artigo de Juul et al. (2020) pois a avaliação foi realizada muito precocemente e também em virtude do grupo estudado no quais foram excluídos prematuros com maiores graus de lesões cerebrais.

#### **4.2 Terceiro e quarto artigo**

Ambos os estudos foram avaliados de forma conjunta, em virtude de apresentarem resultados seriados aos 2 e 5 anos do mesmo ensaio clínico inicial. Este foi um estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo

realizado na Suíça, com período de inscrição entre 2005 e 2012. A avaliação aos dois anos de idade foi concluída em 2014 e a avaliação aos cinco anos em 2018 (NATALUCCI et al., 2016).

O ensaio clínico que deu origem a esse estudo avaliou uso da EPO como neuroprotetor em bebês nascido que nasceram entre 26 semanas 0 dias e 31 semanas 6 dias de gestação, em um regime com 3000U/kg dose de rhEPO em três aplicações espaçadas, a primeira antes das 3 horas de vida, a segunda 12 a 18 horas após o nascimento e a terceira 36 a 42h após o nascimento. O estudo respeitou a dose máxima de 4500U, mesmo para os pacientes que nasciam com mais de 1500 gramas. O grupo placebo recebeu solução salina isotônica na dose de 1mL/kg no mesmo regime de aplicação do grupo EPO (NATALUCCI et al., 2016).

Com o intuito de aumentar a sensibilidade e confiabilidade para que não haja viés nos resultados, os critérios de exclusão foram definidos como: uma síndrome geneticamente definida, uma malformação congênita grave que afete adversamente a expectativa de vida ou o neurodesenvolvimento, hemorragia intraventricular grave antes da randomização e cuidados paliativos a priori (NATALUCCI et al., 2016).

Foram inscritos inicialmente 448 bebês, entre eles 228 pertenciam ao grupo EPO e 220 ao grupo placebo. Na avaliação que ocorreu no segundo ano de vida, foram realizadas avaliações em 191 crianças pertencentes ao grupo rhEPO e 174 no grupo placebo. A avaliação dos participantes no segundo ano de vida em relação ao desfecho primário foi através do componente cognitivo e motor da escala de Bayley de desenvolvimento infantil, segunda edição; e o desfechos secundários foram

através do desenvolvimento motor avaliado pelo PDI; paralisia cerebral, deficiência auditiva severa e deficiência visual severa; e a avaliações do exame físico (NATALUCCI et al., 2016).

Após a análise aos dois anos de idade, os autores não observaram efeito significativamente superior da EPO como neuroprotetor, os mesmos concluíram que o tratamento com a EPO em altas doses e curto período não apresenta nenhum efeito neuroprotetor (NATALUCCI et al., 2016).

Os achados desse artigo se contrapõem aos resultados apresentados em outro estudo derivado do mesmo ensaio clínico de Natalucci et al. (2016). Leuchter et al. (2014a), realizou uma abordagem imagiológica fazendo uso da ressonância magnética com o intuito de averiguar as diferenças morfológicas e a presença de biomarcadores da prematuridade entre grupos placebo e EPO. O autor chegou à conclusão que a eritropoietina está relacionada a menores anormalidades cerebrais relacionadas a encefalopatia da prematuridade, seja na substância branca ou na cinzenta. Este achado demonstra que as diferenças estruturais notadas não se correlacionaram a melhores resultados cognitivos e motores em idades mais precoces como 2 e 5 anos de idade, havendo a necessidade avaliações em idades posteriores (LEUCHTER et al., 2014a).

Ainda em relação aos achados de Natalucci, há discordância com os achados da meta-análise de Fischer et al. (2017), que incluía 4 ensaios clínicos randomizados, no qual foram demonstrados melhores resultados neurocognitivos e uma diminuição do risco absoluto com a administração de eritropoietina (FISCHER et al., 2017).

As limitações pontuadas pelos mesmos foram o regime utilizado da administração de EPO, o tamanho da amostra e o momento ao qual foram avaliados os pacientes; reforçando o que outros estudos sugerem, que a avaliação aos dois anos de vida pode não apresentar desfechos primários favoráveis ao uso da EPO, mas sim sugerirem a segurança de altas doses nessa faixa etária (NATALUCCI et al., 2016).

A partir das limitações já observadas em estudos anteriores, os autores fizeram uma avaliação continuada aos 5 anos de idade. Neste estágio foi avaliado a cognição e o desenvolvimento motor através de escalas específicas (Bateria de Avaliação Kaufman para Crianças e Gross Motor Function Classification System), assim como também avaliações do sistema auditivo e visual e exame físico geral (NATALUCCI et al., 2020).

Dos 365 pacientes inicialmente avaliados aos 2 anos de vida, 345 mantiveram acompanhamento aos 5 anos. Sendo destes, 177 crianças no grupo rhEpo e 168 no grupo placebo. Após a aplicação dos testes para medidas de desfechos primários e secundários, foi observado a ausência de benefícios na administração de EPO em altas doses e curto período em RN muito prematuros como neuroprotetor; essa conclusão reforça os achados já observados durante a avaliação aos dois anos de vida. Novamente os autores reforçam a ideia da ausência de benefícios da EPO como neuroprotetor atrelado a duração curta do tratamento; a exclusão de pacientes que previamente apresentavam lesões cerebrais graves; além da perda de seguimento de uma parcela considerável dos pacientes tratados (NATALUCCI et al., 2020).

Tabela 2 – análise dos artigos incluídos na revisão

| Artigo   | Dose e posologia da EPO  | Efeitos adversos               | Eficácia  |
|----------|--|--------------------------------|---|
| Artigo 1 | Grupos com 750UI/kg e 1.500UI/kg em regimes de administração seriado         | Nenhum efeito adverso relatado | Maior taxa de desenvolvimento normal, maior pontuação no QI e maior perímetro cefálico    |
| Artigo 2 | DA: 1000U/kg IV a cada 48h por 6 doses<br>M: 400U/kg 3x sem SC até 32s6d     | Nenhum efeito adverso relatado | Não foi encontrado benefícios significativos ao uso da rhEPO                              |
| Artigo 3 | 3.000U/kg em 3 aplicações (1° 3 horas de vida, 2° 12 a 18 horas 3° 36 a 42h) | Nenhum efeito adverso relatado | Sem efeito significativo da rhEPO como neuroprotetor                                      |
| Artigo 4 | 3.000U/kg em 3 aplicações (1° 3 horas de vida, 2° 12 a 18 horas 3° 36 a 42h) | Nenhum efeito adverso relatado | Ausência de benefícios na administração de rhEPO sobre a cognição e desenvolvimento motor |

Fonte: elaborada pelos próprios autores do trabalho

DA: dose de ataque; M: manutenção; QI: quociente de inteligência

## 5 CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa de literatura avaliou o uso da EPO como neuroprotetor em 1335 pacientes, número consideravelmente alto; e com artigos extremamente recentes na literatura. Observamos discordâncias nos achados dos autores acerca da eficácia da mesma como um fármaco neuroprotetor. Neubauer et al. (2010), observou que houve benefícios no uso da rhEPO, principalmente quando observados pacientes que apresentavam HI e/ou condições que notoriamente afetaria no desenvolvimento neurocognitivo normal. No entanto, os autores Juul et al. (2020) e Natalucci et al. (2016, 2020) não encontraram benefícios estatisticamente relevantes em seus estudos sobre a eficácia do uso da EPO como droga neuroprotetora, porém com ambos relatando a ausência provável dos benefícios atrelada ao fato de que realizaram avaliações cognitivas em idade pré-escolar, onde não há uma sensibilidade tão evidente nos testes.

Outro ponto observado é que não houve consenso dos autores quanto a dose, posologia e o momento ideal da aplicação da rhEPO; o que foi observado é uma tendência a utilização de altas doses da droga em dose de ataque, sem necessariamente apresentarem valores de aplicações iguais; além disso, os autores também divergem quanto a necessidade do esquema de manutenção da administração nos primeiros dias de vida. Pudemos observar que, independentemente do esquema utilizado, nenhum autor relatou efeitos adversos implicados ao uso da rhEPO.

Com base nas informações mencionadas acima, bem como nas comparações com outras publicações acerca do tema feitas na discussão, os estudos realizados até a presente data não elucidaram totalmente quais são as condições ideais para o uso da eritropoietina como neuroprotetor. As conclusões até então estabelecidas ainda não são unânimes e mesmo os autores dos ensaios clínicos estabelecem críticas quanto as limitações de seus estudos, os esquemas utilizados e a faixa etária que foi estudada.

Com base nesses aspectos ainda se busca o melhor momento para o início de tratamento, a dose ideal, a duração do regime de tratamento, a população que mais se beneficiará e a duração de seguimento para que sejam identificados os benefícios ou que uma conclusão definitiva sobre o potencial terapêutico da eritropoietina em prematuros seja encontrada. Em última instância, concluímos que mais estudos são necessários para que as questões levantadas sejam totalmente elucidadas e o efeito neuroprotetor da eritropoietina em prematuros seja comprovado ou descartado.

## REFERÊNCIAS

BECK, Stacy; WOJDYLA, Daniel; SAY, Lale; BETRAN, Ana Pilar; MERIALDI, Mario; REQUEJO, Jennifer Harris; RUBENS, Craig; MENON, Ramkumar; VAN LOOK, Paul F. A. The worldwide incidence of preterm birth: A systematic review of maternal mortality and morbidity. **Bulletin of the World Health Organization**, [S. l.], v. 88, n. 1, p. 31–38, 2010. DOI: 10.2471/BLT.08.062554.

BLENCOWE, Hannah et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications. **The Lancet**, [S. l.], v. 379, n. 9832, p. 2162–2172, 2012. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4.

FAUCHÈRE, Jean Claude; KOLLER, Brigitte M.; TSCHOPP, Alois; DAME, Christof; RUEGGER, Christoph; BUCHER, Hans Ulrich; ZEILINGER, Georg; PASQUIER, Sylviane; BÜHRER, Christoph. Safety of early high-dose recombinant erythropoietin for neuroprotection in very preterm infants. *In: JOURNAL OF PEDIATRICS 2015, Anais [...].* : Mosby Inc., 2015. p. 52-57.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.02.052.

FISCHER, Hendrik S.; REIBEL, Nora J.; BUHRER, Christoph; DAME, Christof. **Prophylactic early erythropoietin for neuroprotection in preterm infants: A meta-analysis** *Pediatrics* American Academy of Pediatrics, , 2017. DOI: 10.1542/peds.2016-4317.

GALINSKY, Robert; LEAR, Christopher A.; DEAN, Justin M.; WASSINK, Guido; DHILLON, Simerdeep K.; FRASER, Mhoyra; DAVIDSON, Joanne O.; BENNET, Laura; GUNN, Alistair J. Complex interactions between hypoxia-ischemia and inflammation in preterm brain injury. **Developmental Medicine and Child Neurology**, [S. l.], v. 60, n. 2, p. 126–133, 2018. a. DOI: 10.1111/dmcn.13629.

GALINSKY, Robert; LEAR, Christopher A.; DEAN, Justin M.; WASSINK, Guido; DHILLON, Simerdeep K.; FRASER, Mhoyra; DAVIDSON, Joanne O.; BENNET, Laura; GUNN, Alistair J. Complex interactions

between hypoxia-ischemia and inflammation in preterm brain injury. **Developmental Medicine and Child Neurology**, [S. l.], v. 60, n. 2, p. 126–133, 2018. b. DOI: 10.1111/dmcn.13629.

HOWSON, MV KINNEY, JE Lawn. **Born too soon**. [s.l.: s.n.]. v. 25 DOI: 10.2307/3965140.

JARJOUR, Imad T. Neurodevelopmental outcome after extreme prematurity: A review of the literature. **Pediatric Neurology**, [S. l.], v. 52, n. 2, p. 143–152, 2015. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.027.

JUUL, Sandra E. et al. Effect of High-Dose Erythropoietin on Blood Transfusions in Extremely Low Gestational Age Neonates: Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. **JAMA Pediatrics**, [S. l.], v. 174, n. 10, p. 933–943, 2020. a. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.2271.

JUUL, Sandra E. et al. A Randomized Trial of Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 382, n. 3, p. 233–243, 2020. b. DOI: 10.1056/nejmoa1907423.

JUUL, Sandra E.; PET, Gillian C. Erythropoietin and Neonatal Neuroprotection. **Clinics in Perinatology**, [S. l.], v. 42, n. 3, p. 469–481, 2015. DOI: 10.1016/j.clp.2015.04.004.

LEUCHTER, Russia Ha Vinh et al. Association between early administration of high-dose erythropoietin in preterm infants and brain MRI abnormality at term-equivalent age. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [S. l.], v. 312, n. 8, p. 817–824, 2014. a. DOI: 10.1001/jama.2014.9645.

LEUCHTER, Russia Ha Vinh et al. Association between early administration of high-dose erythropoietin in preterm infants and brain MRI abnormality at term-equivalent age. **JAMA - Journal**

of the American Medical Association, [S. l.], v. 312, n. 8, p. 817–824, 2014. b. DOI:

10.1001/jama.2014.9645.

MAXWELL, Jessie R.; OHLS, Robin K. Update on Erythropoiesis-Stimulating Agents Administered to Neonates for Neuroprotection. **NeoReviews**, United States, v. 20, n. 11, p. e622–e635, 2019. a. DOI:

10.1542/neo.20-11-e622.

MAXWELL, Jessie R.; OHLS, Robin K. Update on Erythropoiesis-Stimulating Agents Administered to Neonates for Neuroprotection. **NeoReviews**, United States, v. 20, n. 11, p. e622–e635, 2019. b. DOI:

10.1542/neo.20-11-e622.

MCQUILLEN, Patrick S.; FERRIERO, Donna M. Selective vulnerability in the developing central nervous system. **Pediatric Neurology**, [S. l.], v. 30, n. 4, p. 227–235, 2004. DOI:

10.1016/j.pediatrneurol.2003.10.001.

NATALUCCI, Giancarlo; LATAL, Bea; KOLLER, Brigitte; RÜEGGER, Christoph; SICK, Beate; HELD, Leonhard; FAUCHÈRE, Jean Claude. Neurodevelopmental Outcomes at Age 5 Years after Prophylactic Early High-Dose Recombinant Human Erythropoietin for Neuroprotection in Very Preterm Infants.

**JAMA - Journal of the American Medical Association**, [S. l.], v. 324, n. 22, p. 2324–2327, 2020. .

Acesso em: 20 set. 2021.

NATALUCCI, Giancarlo; LATAL, Beatrice; KOLLER, Brigitte; RÜEGGER, Christoph; SICK, Beate; HELD, Leonhard; BUCHER, Hans Ulrich; FAUCHÈRE, Jean Claude. Effect of early prophylactic high-dose

recombinant human erythropoietin in very preterm infants on neurodevelopmental outcome at 2

years a randomized clinical trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [S. l.], v. 315,

n. 19, p. 2079–2085, 2016. DOI: 10.1001/jama.2016.5504.

NEUBAUER, Achim Peter; VOSS, Wolfgang; WACHTENDORF, Michael; JUNGSMANN, Tanja.

Erythropoietin improves neurodevelopmental outcome of extremely preterm infants. **Annals of Neurology**, [S. l.], v. 67, n. 5, p. 657–666, 2010. DOI: 10.1002/ana.21977.

OORSCHOT, Dorothy E.; SIZEMORE, Rachel J.; AMER, Ashraf R. Treatment of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy with Erythropoietin Alone, and Erythropoietin Combined with Hypothermia: History, Current Status, and Future Research. **International journal of molecular sciences**, [S. l.], v. 21, n. 4, 2020. a. DOI: 10.3390/ijms21041487.

OORSCHOT, Dorothy E.; SIZEMORE, Rachel J.; AMER, Ashraf R. Treatment of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy with Erythropoietin Alone, and Erythropoietin Combined with Hypothermia: History, Current Status, and Future Research. **International journal of molecular sciences**, [S. l.], v. 21, n. 4, 2020. b. DOI: 10.3390/ijms21041487.

ORTINAU, Cynthia; NEIL, Jeffrey. The neuroanatomy of prematurity: Normal brain development and the impact of preterm birth. **Clinical Anatomy**, [S. l.], v. 28, n. 2, p. 168–183, 2015. a. DOI: 10.1002/ca.22430.

ORTINAU, Cynthia; NEIL, Jeffrey. The neuroanatomy of prematurity: Normal brain development and the impact of preterm birth. **Clinical Anatomy**, [S. l.], v. 28, n. 2, p. 168–183, 2015. b. DOI: 10.1002/ca.22430.

OTT, Christoph et al. Widespread expression of erythropoietin receptor in brain and its induction by injury. **Molecular Medicine**, [S. l.], v. 21, p. 803–815, 2015. DOI: 10.2119/molmed.2015.00192.

RAZAK, Abdul; HUSSAIN, Asif. Erythropoietin in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Perinatal Medicine**, [S. l.], v. 47, n. 4, p. 478–489, 2019. DOI: 10.1515/jpm-2018-0360.

REAM, Margie A.; LEHWALD, Lenora. Neurologic Consequences of Preterm Birth. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, [S. l.], v. 18, n. 8, 2017. DOI: 10.1007/s11910-018-0862-2.

VILLA, Pia et al. Erythropoietin selectively attenuates cytokine production and inflammation in cerebral ischemia by targeting neuronal apoptosis. **Journal of Experimental Medicine**, [S. l.], v. 198, n. 6, p. 971–975, 2003. DOI: 10.1084/jem.20021067.

VOLPE, Joseph J. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. **The Lancet Neurology**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 110–124, 2009. a. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70294-1.

VOLPE, Joseph J. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. **The Lancet Neurology**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 110–124, 2009. b. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70294-1.

WANG, Lei; ZHANG, Zhenggang; WANG, Ying; ZHANG, Ruilan; CHOPP, Michael. Treatment of stroke with erythropoietin enhances neurogenesis and angiogenesis and improves neurological function in rats. **Stroke**, [S. l.], v. 35, n. 7, p. 1732–1737, 2004. DOI: 10.1161/01.STR.0000132196.49028.a4.

WANG, Lei; ZHENG, Gang Zhang; RUI, Lan Zhang; GREGG, Sara R.; HOZESKA-SOLGOT, Ann; LETOURNEAU, Yvonne; WANG, Ying; CHOPP, Michael. Matrix metalloproteinase 2 (MMP2) and MMP9 secreted by erythropoietin- activated endothelial cells promote neural progenitor cell migration. **Journal of Neuroscience**, [S. l.], v. 26, n. 22, p. 5996–6003, 2006. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5380-05.2006.

WU, Yvonne W. et al. High-dose erythropoietin and hypothermia for hypoxic-Ischemic encephalopathy: A phase II trial. **Pediatrics**, [S. l.], v. 137, n. 6, 2016. DOI: 10.1542/peds.2016-0191.

ZHANG, Jie; WANG, Qiuxia; XIANG, Hong; XIN, Yue; CHANG, Ming; LU, Hongyan. **Neuroprotection with erythropoietin in preterm and/or low birth weight infants** *Journal of Clinical Neuroscience* Churchill Livingstone, , 2014. DOI: 10.1016/j.jocn.2013.10.040.

ZHU, Lihua; HUANG, Li; WEN, Quan; WANG, Ting; QIAO, Lixing; JIANG, Li. Recombinant human erythropoietin offers neuroprotection through inducing endogenous erythropoietin receptor and neuroglobin in a neonatal rat model of periventricular white matter damage. **Neuroscience letters**, Ireland, v. 650, p. 12–17, 2017. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.03.024.

**APÊNDICE A – FORMULÁRIO PARA AVALIAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE  
INCLUSÃO  
AVALIAÇÃO INICIAL DOS ESTUDOS**

Data da publicação \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Título: \_\_\_\_\_

Referências: \_\_\_\_\_

1. O estudo se adequa ao problema proposto?
  - ( ) Sim
  - ( ) Não
2. Ano de publicação do estudo
  - ( ) 2010 – 2015
  - ( ) 2016 – 2020
3. Tipos de participantes:
  - Os participantes eram adequados para a resposta da pergunta da pesquisa?
    - ( ) Sim
    - ( ) Não
4. Tipos de intervenções
  - A intervenção é claramente definida?
    - ( ) Sim
    - ( ) Não
  - Qual a quantidade dos grupos de comparação?

Quadro 1 – relação de grupos

| Grupo controle | Grupo experimental |
|----------------|--------------------|
|                |                    |

Fonte: elaborado pelo próprio autor

## APÊNDICE B – FORMULÁRIO PARA COLETA DOS DADOS DOS ESTUDOS

### INFORMAÇÕES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Data da publicação \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Título: \_\_\_\_\_

Referências: \_\_\_\_\_

Quadro 2 – informações a serem coletadas

| Informações dos estudos incluídos |   |
|-----------------------------------|---|
| Método                            | Pergunta da pesquisa:                             |
|                                   | Duração do período de seguimento pós-intervenção: |
|                                   | Avaliação cega dos desfechos clínicos primários:  |
|                                   | Medida dos desfechos clínicos primários:          |
|                                   | Local do estudo:                                  |
| Participantes                     | Critérios de inclusão:                            |
|                                   | Critérios de exclusão                             |
|                                   | Número de participantes aleatórios:               |
|                                   | Sexo:   |
| Intervenção                       | Dose da EPO:                                      |
|                                   | Posologia da EPO:                                 |
|                                   | Via de administração da EPO:                      |

|           |  |
|-----------|--|
|           | Alvo farmacológico:                    |
|           | Mecanismo de ação:                     |
|           | Dose do Placebo:                       |
|           | Posologia do Placebo                   |
|           | Via de administração do placebo:       |
| Desfechos | Quais são:                             |
|           | Lista de todos os desfechos estudados: |
|           | Efeitos adversos:                      |
| Notas     | Fontes de investimentos                |
|           | Aprovação ética:                       |
|           | Conflito de interesse dos autores      |

Fonte: elaborada pelo próprio autor