



## 1. Introdução

Todos os recém-nascidos (RN), de termo ou pré-termo (PT), sofrem uma queda fisiológica da concentração da hemoglobina (Hb) à medida que transitam dum ambiente intrauterino relativamente hipóxico para um ambiente extrauterino rico em oxigénio. A anemia fisiológica da infância é um fenómeno benigno caracterizado pela mudança na produção de hemoglobina fetal (HbF), com alta afinidade para o oxigénio, para a Hb adulta (HbA) com menor afinidade para o oxigénio, combinada com a redução transitória da produção de eritropoetina (EPO) e consequente supressão da eritropoiese.<sup>2, 3</sup> Nos RN PT, pelas suas características particulares, que serão explanadas ao longo deste consenso, ocorre um maior declínio do valor de Hb nesta transição.<sup>2</sup>

### Definição

O termo anemia da prematuridade refere-se à queda fisiológica normal da Hb e Htc ao longo das primeiras 4 a 8 semanas de vida num RN PT.<sup>1</sup> Os valores de Hb destes, são mais baixos ao nascimento em comparação com os dos RN de termo e o declínio pós-natal é mais precoce e pronunciado, sendo proporcional ao grau de prematuridade. (Anexo I – Figura.1).<sup>3</sup>

A anemia da prematuridade é uma anemia normocítica, normocrómica e hiporregenerativa caracterizada por um baixo nível sérico de EPO.<sup>1</sup> Apesar de ser tradicionalmente descrita como nutricionalmente "insensível", o estado do ferro é crítico, na medida em que a depleção das reservas e a suplementação insuficiente podem comprometer a eficácia da EPO diminuindo a produção medular e exagerando o grau de anemia.<sup>2</sup>

## 2. Epidemiologia

A prevalência é variável em diferentes estudos, dependendo do grau de prematuridade e da idade pós-natal. Em RN pré-termo com idade gestacional (IG) < 32 semanas são descritas prevalências entre 53%<sup>13</sup> e 39 %.<sup>14</sup>

A anemia da prematuridade ocorre, geralmente, entre a 3<sup>a</sup> e a 12<sup>a</sup> semana pós-natal no RN com IG <32 semanas e costuma desaparecer entre os 3 e os 6 meses de vida.<sup>3</sup>

Num estudo com 40 RN Extremo Baixo Peso (EBP) as concentrações médias de Hb (g/dl) caíram de 18,2 ao nascer para um nadir médio de 9,5 às seis semanas.<sup>18</sup> Valores de 7 a 8 foram comuns mesmo na ausência de perdas significativas. Os valores de Htc (%) foram mais baixos nos RN com menor peso ao nascimento, com nadir médio 21 versus 24 nos RN de peso inferior a 1000 g e peso entre 1000 e 1500 g, respetivamente.<sup>3, 18, 20</sup>

## 3. Fisiopatologia

A causa primária da anemia da prematuridade é a incapacidade de aumentar apropriadamente a produção de EPO, em resposta à diminuição do valor de Hb e à diminuta disponibilidade tecidual de oxigénio.<sup>3-5</sup>

São fatores que contribuem para o agravamento da anemia da prematuridade: o crescimento rápido com hemodiluição durante o período neonatal, a redução da sobrevida dos eritrócitos, as perdas hemorrágicas (iatrogénicas ou não) e a presença concomitante de doença pulmonar, que associada a altos níveis de HbF se traduz por uma entrega deficitária de oxigénio aos tecidos.<sup>2, 4, 5</sup>

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano		Aprovado em ____ / ____ / ____ Validade até: ____ / ____ / ____
--	--	--

Em resumo, a anemia da prematuridade é uma condição multifatorial que resulta da combinação de uma produção inadequada de glóbulos rubros (GR), perda de sangue e deficiência de ferro, que é exacerbada pela imaturidade do sistema hematopoietico dos RN prematuros.

#### 4. Etiologia

A EPO não passa a barreira placentária e a produção fetal aumenta com a idade gestacional. No PT os níveis de EPO aumentam ligeiramente em resposta à anemia e à hipoxia tecidual, contudo a resposta é menor do que a observada na criança e adulto face ao mesmo grau de anemia.<sup>22</sup> Mesmo na presença de anemia, os níveis plasmáticos de EPO são baixos como resultado da insensibilidade relativa dos quimiorreceptores hepáticos imaturos do fígado em resposta à hipoxia.<sup>2, 21</sup>

##### 4 a) Compromisso da produção de eritropoetina (EPO)

A EPO é a principal hormona reguladora da eritropoiese sendo mensurável durante toda a gestação. O local de produção modifica-se ao longo da vida fetal, sendo inicialmente produzida pelo fígado fetal e a partir do 3º trimestre pelas células intersticiais corticais do rim. O estímulo para a sua produção é a hipoxia tecidual, sendo regulada pelo fator de transcrição - Fator Induzível por Hipoxia - 1 (HIF-1).<sup>3</sup>

A produção fetal aumenta com a IG, em particular no terceiro trimestre de gestação, como resposta às necessidades crescentes de oxigénio do feto num ambiente uterino hipóxico, propiciando aumento nos valores de Hb, Htc e reticulócitos.

Nos PT, os níveis de EPO aumentam, modestamente, em resposta à anemia e à hipoxia, contudo ainda aquém do que se assiste em crianças mais velhas e adultos com o mesmo grau de anemia. Os mecanismos específicos que levam à discrepância entre a concentração sérica de EPO e a gravidade da anemia são incertos.<sup>3</sup>

As vias patogénicas propostas envolvem o local de produção da EPO (fígado versus rim) e a regulação dos fatores de transcrição como o HIF-1. Estes fatores ativam os genes-alvo que codificam a EPO em resposta à hipoxia. **Erro! A origem da referência não foi encontrada.** O aumento de feedback no mRNA EPO hepático parece ser menor do que no do rim, evitando, desta forma, a ocorrência de policitemia e hiperviscosidade secundários à hipoxia tecidual intrauterina.<sup>19, 20</sup>

Além da diminuição da síntese de EPO, mecanismos adicionais como depuração e catabolismo, parecem contribuir para os baixos níveis plasmáticos de EPO no RN PT.<sup>20</sup>

##### 4 b) Perda de sangue

A perda de sangue iatrogénica é o fator que mais contribui para a anemia da prematuridade e para a sua persistência.<sup>2, 3, 22</sup>

O volume de perda de sangue é diretamente proporcional à gravidade da doença e inversamente proporcional à IG. Os RN EBP perdem aproximadamente 11-22ml/kg de sangue por semana nas primeiras seis semanas de vida, valor significativo para um volume de sangue do RN de aproximadamente 80 ml/kg.<sup>21,22</sup>

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano		Aprovado em ____ / ____ / ____
		Validade até: ____ / ____ / ____



Existe uma forte correlação entre a quantidade de sangue perdida por flebotomia e o número de episódios transfusionais.<sup>3, 6-8, 23, 24</sup>

#### 4 c) Redução da sobrevida dos GR

A sobrevida do eritrócito no RN de termo é de aproximadamente 60 a 80 dias, reduzindo para 45 a 50 dias nos PT com extremo baixo peso, em comparação com o adulto (120 dias).<sup>21, 22</sup> O aumento da suscetibilidade à lesão oxidativa pode contribuir para a redução da sobrevida do eritrócito no recém-nascido, o que contribui para a gravidade da anemia.<sup>3, 20, 22</sup>

#### 4 d) Crescimento, Diluição

O aumento do peso corporal e do volume sanguíneo, durante o primeiro mês de vida, contribuem para a diminuição dos valores de Hb e Htc neste período.<sup>5</sup>

#### 4 e) Depleção de ferro

A depleção de ferro, embora não esteja diretamente envolvida na patogénese, pode limitar a recuperação da anemia da prematuridade.

O nascimento prematuro (em especial antes do 3º trimestre de gestação) priva o PT da maior parte da transferência transplacentária de ferro e de uma significativa eritropoiese fetal in útero. Associando isto a uma rápida taxa de crescimento, com maior utilização e depleção das reservas de ferro, faz com que ocorra um estado de défice de ferro que contribui para a perpetuação da anemia da prematuridade.<sup>20</sup>

#### 4 f) Baixos níveis de vitamina B12 ou folato

Os PT têm ainda deficiências relativas em micronutrientes necessários à eritropoiese (folato, proteínas, vitaminas E e B12). Às baixas reservas ao nascimento acresce o défice pós-natal devido à imaturidade gastrointestinal, alimentação entérica limitada e biodisponibilidade de micronutrientes.<sup>21</sup> A inflamação crónica das comorbilidades associadas à prematuridade também contribui para a anemia hiporregenerativa.<sup>21</sup>

Dados de ensaios clínicos sugerem que nos RN PT em tratamento com EPO, a suplementação de folato e B12 pode aumentar a eritropoiese.<sup>9</sup>

### 5. Manifestações clínicas

A principal consequência fisiológica da anemia é a diminuição da entrega de oxigénio, que corresponde à taxa à qual o oxigénio é transportado dos pulmões para os tecidos, o que depende do débito cardíaco, concentração de Hb, capacidade de transporte de oxigénio pela Hb (afinidade) e da saturação arterial de oxigénio. No PT com anemia, as alterações fisiológicas para tentar manter a entrega de oxigénio adequada, visam aumentar o débito cardíaco e incluem o aumento da frequência cardíaca e do volume de ejeção.<sup>22</sup>

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano		Aprovado em ____ / ____ / ____ Validade até: ____ / ____ / ____
--	--	--

Muitos PT são assintomáticos apesar de valores de hemoglobina < 7g/dl. Contudo outros são sintomáticos para valores semelhantes ou até mais elevados devido à reduzida capacidade de compensar o grau de anemia. As manifestações clínicas de anemia incluem taquicardia sem outra explicação, aumento ponderal insuficiente, aumento da necessidade de oxigénio ou de suporte respiratório, assim como o aumento dos episódios de apneia ou bradicardia <sup>22</sup>.

#### 6. Avaliação laboratorial

Os achados laboratoriais característicos da anemia da prematuridade são a **anemia normocrómica e normocítica**, a **baixa contagem reticulocitária**, o exame medular com precursores eritrocitários reduzidos (se realizado) e níveis séricos de EPO baixos (não realizado rotineiramente) <sup>22</sup>.

O **Htc ou a Hb** devem ser monitorizados semanalmente em PT com extremo baixo peso nas primeiras semanas de vida. Posteriormente, não é necessário monitorizar por rotina nos PT saudáveis em crescimento. Crianças com doença persistente (como displasia broncopulmonar) ou patologia cirúrgica podem necessitar de monitorização mais regular. <sup>22</sup>

A avaliação dos **reticulócitos (contagem absoluta de reticulócitos)** pode ser útil para descartar outra causa de anemia (como a hemólise por exemplo) e nos casos com valores de Hb ou Htc próximo do limiar para transfusão. Os **índices reticulocitários**, nomeadamente o conteúdo de hemoglobina do reticulócito (RET-He), é um indicador precoce de deficiência de ferro e pode ajudar a orientar a sua suplementação. <sup>22</sup>

A deficiência de ferro pode ser diagnosticada usando parâmetros bioquímicos como o ferro sérico, a ferritina sérica e a saturação de transferrina. No entanto, esses parâmetros são alterados por estados inflamatórios e exigem colheitas de grandes volumes de sangue. A análise dos índices reticulocitários ajudam a contornar esta dificuldade da avaliação dos parâmetros bioquímicos do ferro, usando a mesma amostra usada para exames de hemograma completo. <sup>25</sup>

A contagem de reticulócitos e a avaliação das características dessas células (tamanho ou conteúdo de Hb) fornecem informações sobre a atividade eritropoética atual da medula óssea. Os reticulócitos são eritrócitos imaturos com vida útil de apenas 1 a 2 dias. Quando estes são libertados pela primeira vez da medula óssea, a medição do seu conteúdo ou volume de Hb pode refletir a quantidade de ferro imediatamente disponível para eritropoiese, não sendo afetados pelas transfusões de eritrócitos. <sup>25-27</sup> Existem dois índices de conteúdo de hemoglobina de reticulócitos: "CHr" e "RET-He", ambos correspondem ao conteúdo de hemoglobina do reticulócito (nomenclatura variável de acordo com analisador presente no laboratório). <sup>24, 25</sup> Valores inferiores a 29 pg refletem défice de ferro. <sup>24, 25, 61</sup>

#### 7. Medidas preventivas

Antecipar e prevenir a anemia da prematuridade é essencial nos cuidados dos RNPT. O reconhecimento dos mecanismos fisiopatológicos e morbimortalidade associada, permite atuar nas várias vertentes e reduzir possíveis

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano		Aprovado em ____ / ____ / ____ Validade até: ____ / ____ / ____
--	--	--

complicações que possam advir da anemia da prematuridade ou de riscos associados ao seu tratamento transfusional.

### 7 a) Laqueação tardia do cordão umbilical

A prevenção da anemia da prematuridade começa no período pré-natal, melhorando a transfusão placenta-feto através da laqueação tardia do cordão. A laqueação do cordão, 30 a 60 segundos após o nascimento em posição inferior à placenta pode trazer benefícios como: [28-32](#)

- Diminuição do risco de anemia tanto em recém-nascidos de termo como em prematuros;
- Melhoria do estado hemodinâmico e diminuição da necessidade de suporte inotrópico;
- Melhoria da perfusão cerebral e dos outros órgãos alvo;
- Aumento do aporte de células estaminais provenientes da placenta;
- Melhoria das reservas de ferro;
- Menor risco de hemorragia intraventricular;
- Menor risco de enterocolite necrosante.

Apesar dos benefícios apresentados, têm vindo a ser discutidas preocupações como o risco de policitemia e de hiperbilirrubinemia. Outra preocupação é a possibilidade de atrasar o apoio à reanimação. Porém, mais recentemente na última década, surgiu o conceito de levar a reanimação para junto da mãe e, se possível, com o cordão intacto.[1, 28-31](#)

### 7 b) Expressão do cordão umbilical (*cord milking*)

Consiste em “espremer” o cordão umbilical da extremidade placentar no sentido do RN, antes da saída da placenta. Os benefícios são semelhantes aos da clampagem tardia do cordão mas com um método mais rápido, teoricamente promovendo a transferência de sangue placentar sem atrasar a reanimação neonatal. As condições técnicas para esta prática são ainda alvo de investigação, nomeadamente o número de ciclos (2 a 4 vezes) e comprimento do cordão (cerca de 20 cm). Pelas últimas recomendações de reanimação neonatal, pode efetuar-se esta técnica acima das 28 semanas de gestação.[1, 28, 29, 31, 33, 34](#)

### 7 c) Reduzir as colheitas sanguíneas

Reducir as perdas por colheitas frequentes, através de planeamento adequado, uso de amostras pequenas (micrométodo) e análises iniciais através de sangue do cordão umbilical. Outras estratégias, não invasivas, têm sido alvo de investigação, como é exemplo a monitorização não invasiva do balanço entrega-demanda de oxigénio (NIRS).[28,31,36](#)

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano		Aprovado em ____ / ____ / ____
		Validade até: ____ / ____ / ____

#### 7 d) Nutrição

Para prevenção da anemia da prematuridade é necessária uma adequada nutrição, nomeadamente no aporte proteico, calórico, vitamina B12, ácido fólico e ferro. A suplementação por rotina com ferro é essencial para criar um substrato adequado para a eritropoiese.<sup>35</sup>

Os RNPT alimentados entericamente necessitam de suplementação com ferro de 2 a 3 mg/kg/dia. No entanto, se alimentados exclusivamente com leite materno, podem ser necessário doses mais elevadas de até 6 mg/kg/dia, considerando doses ainda mais elevadas em recém-nascidos com uma resposta reticulocitária mais robusta ou idade gestacional mais baixa. Quando alimentados com fórmulas infantis fortificadas, as necessidades de suplementação são mais baixas, normalmente entre 1 a 3 mg/kg/dia. <sup>28, 36-40</sup>

#### 8 Terapêutica

##### 8 a) Estimuladores da eritropoiese

A administração de estimulantes de eritropoiese, quer a eritropoetina recombinante humana (r-EPO), quer o seu análogo de ação longa, a darbopoietina, foi proposta como uma estratégia de tratamento da anemia da prematuridade.<sup>1, 29, 30, 41, 42</sup>

A EPO é o transportador primário na síntese da hemoglobina no prematuro. Dada a deficiência relativa da sua produção no prematuro, vários estudos procuram estudar a sua segurança e eficácia nestes doentes. Parece haver um aumento da contagem reticulócitos e da eritropoiese, porém os resultados não são consistentes quanto à redução no número de transfusões.<sup>44</sup>

Vários estudos de 2017 a 2019 mostraram a associação entre o uso precoce de EPO e a redução do volume total de transfusões, da hemorragia intraventricular, da leucomalácia periventricular, da enterocolite necrosante e da exposição a múltiplos dadores. Porém, dada a heterogeneidade dos resultados, são necessários mais estudos que validem estes achados.

A revisão mais recente da Cochrane, não demonstra benefício na diminuição do número de dadores expostos, sobretudo nos RNPT extremo baixo peso e nos doentes em estado crítico, uma vez que estes doentes foram transfundidos antes da administração da EPO.

Dado que a eritropoetina é um fator de crescimento vascular, surgiram preocupações de que a sua administração pudesse aumentar o risco e a gravidade da retinopatia da prematuridade (ROP). Este risco foi observado em estudos iniciais com uso de EPO precoce, mas não foi replicado em estudos subsequentes.<sup>1, 43-47</sup>

Relativamente à Darbopoietina, existem alguns centros com protocolos próprios para o seu uso, no entanto, na última revisão publicada da Cochrane os autores referem a necessidade de mais estudos para a sua recomendação.<sup>30, 41, 47-</sup>

<sup>50</sup>

O papel na neuroproteção nos prematuros que realizaram estimuladores da eritropoiese parece promissor, mas os resultados são díspares nos vários estudos publicados, e não demonstraram um benefício claro.<sup>48-50</sup>

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano		Aprovado em ____ / ____ / ____ Validade até: ____ / ____ / ____
--	--	--

Tendo em conta os benefícios limitados identificados até ao momento, a administração de estimuladores da eritropoiese não é recomendada por rotina.

Atualmente, a EPO é considerada em recém-nascidos com anemia em situações não emergentes, situações em que os pais não concordam com a transfusão de eritrócitos (por exemplo, testemunhas de Jeová) e para prevenção de anemia em recém-nascidos com doença hemolítica aloimune. A dose recomendada é de 300 µg/kg administração via subcutânea, 3 vezes por semana, iniciando na primeira semana de vida. Nos recém-nascidos em que se considera esta terapêutica, de forma a reduzir o risco de desenvolver anemia por deficiência de ferro, deve-se suplementar com ferro, dose de 3 até 9 mg/kg/dia.<sup>1, 30, 61</sup>

Portanto, para uma recomendação robusta quanto à segurança e eficácia do uso de estimuladores da eritropoiese são necessários mais estudos.<sup>28, 30, 47, 51, 52</sup>

#### 8 b) Transfusão de concentrado de eritrócitos (CE)

Constitui o tratamento principal da anemia da prematuridade, sendo o mais rápido a otimizar o aporte de oxigénio aos tecidos.<sup>1</sup>

A sua realização tem riscos associados e possíveis complicações. A transfusão, apesar de ser um tratamento rápido, é uma medida temporária, uma vez que o seu efeito na inibição medular da eritropoiese pode induzir o aumento de necessidade transfusional futura. Outros riscos associados podem ser: hipercaliémia, hipocalcémia, infecção, reações alérgicas, doença enxerto versus hospedeiro, lesão pulmonar aguda, sobrecarga hemodinâmica e efeitos tóxicos dos vários componentes (anticoagulantes e conservantes).<sup>53</sup>

Estudos controlados randomizados e meta-análises, que incluíram RNMBP, demonstraram que o uso de critérios mais restritivos versus critérios mais permissivos para transfundir, reduziram o número de transfusões sem aumentar a morbimortalidade dos RN. Ambos os grupos apresentaram resultados semelhantes quanto a comorbilidades e revelaram *outcomes* de neurodesenvolvimento semelhantes.<sup>28, 41, 51, 54-58</sup>

##### 8 b1) Seleção de concentrado de eritrócitos

Existem recomendações, na transfusão de concentrado eritrocitário, sobretudo nos RNPT, que incluem a desleucocitação e irradiação dos glóbulos rubros (GR).

A administração de GR desleucocitados é uma recomendação universal, encontrando-se regulamentada em norma pelo Instituto Português do Sangue. Simultaneamente, é recomendada a irradiação dos GR, se antecedentes de transfusão intrauterina, se necessidade de realizar uma enxanguíneo transfusão ou se RN com peso inferior a 1200g. Porém, em situações emergentes, aceita-se a não irradiação prévia.<sup>52, 57</sup>

Relativamente, a uso de GR Citomegalovirus negativos, não há consenso internacional quanto à sua realização.

Existem recomendações que salvaguardam a sua realização, nomeadamente as britânicas.<sup>51, 55, 56</sup>

Os hospitais devem estabelecer políticas que promovam a diminuição de exposição a múltiplos dadores. Assim, a criação de bolsas satélite realizadas a partir de um único dador permite reduzir essa exposição, não parecendo traduzir-se negativamente no prognóstico destes doentes.<sup>1, 52, 57</sup>

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano		Aprovado em ____ / ____ / ____
		Validade até: ____ / ____ / ____



### 8 b2) Administração de concentrado de eritrócitos

Quanto ao volume a administrar, não está definido um volume concreto. Habitualmente, considera-se 10 a 20 ml/kg, que podem ser perfundidos em 2 a 4 horas. Situações particulares, de instabilidade hemodinâmica ou hipovolémia por hemorragia pode-se considerar um volume menor, cerca de 10 ml/Kg, a perfundir mais rapidamente em 1 a 2 horas. [51, 57, 59](#)

### 9. Critérios transfusionais

Atualmente, não existem critérios universalmente aceites para a transfusão de GR. [1, 51, 62](#)

As recomendações para transfusão assentam numa combinação de critérios que incluem: o nível de Hb, o tipo de suporte respiratório e necessidade de oxigenoterapia, a estabilidade hemodinâmica e o número de dias de vida do prematuro. [28, 30, 42, 51, 52, 55-57](#)

As recomendações propostas encontram-se na seguinte tabela. [28, 51, 52, 55, 56, 58, 60](#)

Tabela 1 - Orientações para transfusão de CE em RNPT

Idade pós-natal	Hb (g/dL)		
Semanas de vida	Ventilação moderada / significativa*	Ventilação mecânica mínima <sup>+</sup> / sob oxigenoterapia	Sem oxigenoterapia
1 <sup>a</sup> semana	< 12	<10	<10
2 <sup>a</sup> semana	<10	<9	<7 <sup>#</sup>
≥ 3 semanas	<10	<8	<7 <sup>#</sup>

#### Legenda:

# Hb < 8,5g/dL se clinicamente justificável:

- Taquicardia (>180/min) ou taquipneia (>60/min) ≥ 24h
- Duplicação das necessidades de oxigénio em relação às 48h anteriores
- Acidose metabólica com pH < 7,20 ou com lactato sérico ≥ 2,5 mEq/L
- Aumento ponderal <10g/d nos 4 dias anteriores, a receber ≥ 120kcal/Kg/d
- Submetida a cirurgia dentro de 72 horas

Em recém-nascidos prematuros pelas 4-6 semanas de vida, clinicamente bem, assintomáticos com Hb < 7 g/dL e reticulócitos ≥ 2%, considerar não transfundir.

\* Ventilação mecânica moderada/ significativa: Convencional (MAP >8 cm H2O e FiO2 > 0,4) ou Alta frequência (MAP >14 cm H2O e FiO2 > 0,4)

+Ventilação mínima: Convencional (MAP ≤8 cm H2O e FiO2 ≤ 0,4) ou Alta frequência (MAP <14 cm H2O e FiO2 < 0,4)

Estes limites não são indicados para recém- nascidos com cardiopatia, doença hemolítica aloimune, hemorragia grave, hipertensão pulmonar persistente grave ou em ECMO.

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Aprovado em ____ / ____ / ____
	Validade até: ____ / ____ / ____

**Palavras-chave:** Anemia, Prematuridade, Prevenção, Transfusão

### Intervenientes:

Ana Cristina Barros<sup>1</sup>, Ana Lopes Dias<sup>2</sup>, Cláudia Ferraz<sup>3</sup>, Emília Costa<sup>4</sup>, Gabriela Vasconcellos<sup>5</sup>, Henrique Soares<sup>6</sup>, Joana Azevedo<sup>7</sup>, Joana Gil<sup>8</sup>, Joana Neves<sup>9</sup>, Maria João Palaré<sup>8</sup>, Maria João Sampaio<sup>5</sup>, Rita Magalhães Moita<sup>6</sup>, Teresa Seivas<sup>10</sup>

1. Serviço de Neonatologia, Centro Materno Infantil do Norte; 2. Neonatologia Maternidade Bissaya Barreto, Unidade Local de Saúde de Coimbra; 3. Serviço de Neonatologia da Unidade Local de Saúde de Matosinhos; 4. Unidade de Hematologia Pediátrica do Centro Materno Infantil do Norte; 5. Neonatologia, Centro da Criança e do Adolescente, Hospital CUF Porto; 6. Serviço de Neonatologia, Unidade Local de Saúde de São João; 7. Serviço de Hematologia Clínica, Hospital Pediátrico de Coimbra, ULS Coimbra e FMUC; 8. Serviço de Neonatologia Unidade Local de Saúde Santa Maria; 9. Neonatologia do Hospital de Santa Luzia, Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Viana do Castelo; 10. Serviço de Sangue e Medicina Transfusional Unidade Local de Saúde de Coimbra.

Coordenadora: Joana Neves. Email: [joanavilacova@gmail.com](mailto:joanavilacova@gmail.com); [5353@ulsam.min-saude.pt](mailto:5353@ulsam.min-saude.pt)

### Organização:

Grupo de Recomendações/Consensos em Neonatologia – Sociedade Portuguesa de Neonatologia da SPP

### Classificação de níveis de evidência:

<https://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-3/normas-clinicas-graus-de-recomendacao-e-niveis-de-evidencia-pdf.aspx>

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano		Aprovado em ____ / ____ / ____
		Validade até: ____ / ____ / ____



**Abreviaturas:**

CHr – conteúdo de hemoglobina do reticulócito

CE – concentrado eritrocitário

EBP – extremo baixo peso

EPO – eritropoetina

GR - glóbulo rubro = glóbulo vermelho = eritrócito = hemácia

HCM - hemoglobina corpuscular média

Hb – hemoglobina

Hb A – hemoglobina forma adulta

Hb F – hemoglobina Fetal

HIF-1 - fator Induzível por hipoxia-1

Htc – hematócrito

IG – idade gestacional

MBP – muito baixo peso

r-EPO – eritropoetina recombinante humana

RET-HE – hemoglobina reticulocitária

RN - recém-nascido

RNEBP – recém-nascido extremo baixo peso

RNMBP – recém-nascido muito baixo peso

PT – pré-termo

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Aprovado em ____ / ____ / ____
	Validade até: ____ / ____ / ____

**Referências bibliográficas:**

1. Roberts I, Bain B. Anaemia of prematurity. *Neonatal Haematology: A Practical Guide*; 81-83
2. Kling P J. Anemia of prematurity and erythropoietin therapy. *Neonatal Hematology, Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Hematologic Problems*, 2nd edn.; 37-42
3. <https://www.uptodate.com/contents/anemia-of-prematurity-aop> Garcia-Prats JA, Abrams SA, O'Brien S, Armsby C
4. Gisslen T, Rao R, Georgieff MK. Anemia, Iron Supplementation, and the Brain. *Clin Perinatol*. 2023 Dec;50(4):853-868.
5. Christensen R, Bahr T, Tweddell S, Ohls R, Henr E, Diagnosing Anemia in Neonates: An Evidence-Based Approach. *Neoreviews*. Vol. 24 No. 6 JUNE 2023 e343
6. Hellström W, Forssell L, Morsing E, et al. Neonatal clinical blood sampling led to major blood loss and was associated with bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* 2020; 109:679.
7. Puia-Dumitrescu M, Tanaka DT, Spears TG, et al. Patterns of phlebotomy blood loss and transfusions in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2019; 39:1670.
8. Lin JC, Strauss RG, Kulhavy JC, et al. Phlebotomy overdraw in the neonatal intensive care nursery. *Pediatrics* 2000; 106: E19
9. Madsen LP, Rasmussen MK, Bjerregaard LL, et al. Impact of blood sampling in very preterm infants. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60:125.
10. Haiden N, Klebermass K, Cardona F, et al. A randomized, controlled trial of the effects of adding vitamin B12 and folate to erythropoietin for the treatment of anemia of prematurity. *Pediatrics* 2006; 118:180.
11. Bard H, Fouron JC, Chesseix P, Widness JA. Myocardial, erythropoietic, and metabolic adaptations to anemia of prematurity in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1998; 132:630.
12. Zagol K, Lake DE, Vergales B, et al. Anemia, apnea of prematurity, and blood transfusions. *J Pediatr* 2012; 161:417.
13. Wardrop CAJ, Holland BM, Veale KEA, Jones JG, Gray OP. Nonphysiological anaemia of prematurity. *Arch Dis Child*. 1978;53(11):855–60.
14. Kalezi ZE, Kisenge R, Naburi H, Simbila AN, Mkony M, Leyna G. Prevalence of anaemia and associated factors among preterm infants at six weeks chronological age at Muhimbili National Hospital, Dar es Salaam, Tanzania: a cross-sectional study. *Pan Afr Med J*. 2023 Apr 20;44:193.
15. Ferri C, Procianoy RS, Silveira RC. Prevalence and risk factors for iron-deficiency anemia in very-low-birth-weight preterm infants at 1 year of corrected age. *J Trop Pediatr*. 2014;60(1):53–60.
16. Henry E, Christensen RD. Reference intervals in neonatal hematology. *Clin Perinatol*. 2015;42(3):483–497

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano		Aprovado em ____ / ____ / ____ Validade até: ____ / ____ / ____
--	--	--

17. Jopling J, Henry E, Wiedmeier SE, Christensen RD. Reference ranges for hematocrit and blood hemoglobin concentration during the neonatal period: data from a multihospital health care system. *Pediatrics*. 2009;123(2):e333–e337
18. Stockman JA 3rd, Oski FA. RBC values in low-birth-weight infants during the first seven weeks of life. *Am J Dis Child* 1980;134:945
19. Gallagher PG, Ehrenkranz RA. Erythropoietin therapy for anemia of prematurity. *Clin Perinatol*. 1993 Mar;20(1):169-91. PMID: 8458164.
20. Strauss RG. Anaemia of prematurity: pathophysiology and treatment. *Blood Rev*. 2010 Nov;24(6):221-5.
21. Management of anaemia in pre-term infants, Saito-Benz M, Flanagan P, Berry MJ, British Journal of Haematology, 2020, 188, 354–366
22. Uptodate Anemia of prematurity, UpToDate, April 2024 – acedido a 26/4/2024
23. Neonatal clinical blood sampling led to major blood loss and was associated with bronchopulmonary dysplasia. Hellström W, Forssell L, Morsing E, Sävman K, Ley D, *Acta Paediatr*. 2020;109(4):679
24. Patterns of phlebotomy blood loss and transfusions in extremely low birth weight infants. Puia-Dumitrescu M, Tanaka DT, Spears TG, Daniel CJ, Kumar KR, Athavale K, Juul SE, Smith PB. *J Perinatol*. 2019;39(12):1670
25. Reticulocyte hemoglobin content changes after treatment of anemia of prematurity, Nii M, Okamoto T, Sugiyama T, Aoyama A, Nagaya K, *Pediatrics International* (2022) 64, e15330
26. Biomarkers of Hypochromia: The Contemporary Assessment of Iron Status and Erythropoiesis, Urrechaga E, Borque L, Escanero JF, Hindawi Publishing Corporation, BioMed Research International, Volume 2013, Article ID 603786, 8 pages
27. Reticulocyte Hemoglobin Content During the First Month of Life in Critically Ill Very Low Birth Weight Neonates Differs From Term Infants, Children, and Adults, Raeda T. Al-Ghananim, Nalbant D, Schmidt RL, Cress GA, Zimmerman MB, Widness JA, *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2016, 30: 326–334
28. Chaudhary N, Jassar R, Singh R. Neonatal Anemia. *Newborn* 2022;1(3):263–270.
29. Alan, Serdara\*; Arsan, Saadeth. Prevention of the anaemia of prematurity. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2(3-4):p 99-106, Jul–Dec 2015. | DOI: 10.1016/j.ijpam.2015.10.001
30. Alarcón PA, Werner EJ, Christensen RD, Sola-Visner MC, eds. *Neonatal Hematology: Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Hematologic Problems*. 2nd ed. Cambridge University Press; 2013.
31. Christensen RD, Carroll PD, Josephson CD. Evidence-based advances in transfusion practice in neonatal intensive care units. *Neonatology*. 2014;106(3):245---53.)
32. Mercer JS, Erickson-Owens DA. Is it time to rethink cord management when resuscitation is needed? *J Midwifery Womens Health* 2014;59(6):635e44.)
33. Delayed Umbilical Cord Clamping After Birth: ACOG Committee Opinion Summary, Number 814. *Obstetrics & Gynecology* 136(6):p 1238-1239, December 2020. | DOI: 10.1097/AOG.0000000000004168
34. Madar J, Roehr CC, Ainsworth S, Ersdal H, Morley C, Rüdiger M, Skåre C, Szczapa T, Te Pas A, Trevisanuto D, Urlesberger B, Wilkinson D, Wyllie JP. European Resuscitation Council Guidelines

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Aprovado em ____ / ____ / ____ Validade até: ____ / ____ / ____
--	--

35. Domellöf M, Szitanyi P, Simchowitz V, Franz A, Mimouni F; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Iron and trace minerals. *Clin Nutr.* 2018 Dec;37(6 Pt B):2354-2359. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.949. Epub 2018 Jun 18. PMID: 30078716.
36. Embleton ND, Jennifer Moltu S, Lapillonne A, van den Akker CHP, Carnielli V, Fusch C, Gerasimidis K, van Goudoever JB, Haiden N, Iacobelli S, Johnson MJ, Meyer S, Mihatsch W, de Pipaon MS, Rigo J, Zachariassen G, Bronsky J, Indrio F, Köglmeier J, de Koning B, Norsa L, Verduci E, Domellöf M. Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper From the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023 Feb 1;76(2):248-268. doi: 10.1097/MPG.0000000000003642. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36705703.
37. Pereira-da-Silva L, Pissarra S, Gomes A, Barroso R, Fernandes C, Virella D, et al. Guidelines for enteral nutrition in infants born preterm: 2023 update by the Portuguese Neonatal Society. Part II. Enteral feeding in specific clinical conditions and feeding after discharge. *Port J Pediatr.* 2023;54(4):264-270. Available from: <http://dx.doi.org/10.24875/PJP.23000005>
38. World Health Organization. Guideline: daily iron supplementation in infants and children. Geneva, 2016.
39. Manapurath RM, Gadapani Pathak B, Sinha B, Upadhyay RP, Choudhary TS, Chandola TR, Mazumdar S, Taneja S, Bhandari N, Chowdhury R. Enteral Iron Supplementation in Preterm or Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics.* 2022 Aug 1;150(Suppl 1):e2022057092I. doi: 10.1542/peds.2022-057092I. PMID: 35921671.
40. Radbone L, et all. Clinical Guideline: Enteral Feeding - Iron supplementation. East of England Neonatal Network, 2022
41. DiBartolomeo M. Darbepoetin Use in Management of Anemia of Prematurity Clinical Pathway. Johns Hopkins All Children's Hospital. St. Petersburg, Estados Unidos, 2023.
42. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 16;11(11):CD004863. doi: 10.1002/14651858.CD004863.pub5. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Feb 11;2:CD004863. PMID: 29145693; PMCID: PMC6486170.
43. Cibulskis CC, Maheshwari A, Rao R, Mathur AM. Anemia of prematurity: how low is too low? *J Perinatol.* 2021 Jun;41(6) 1244-1257. doi:10.1038/s41372-021-00992-0. PMID: 33664467.
44. Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 2. Art. No.: CD004865. DOI: 10.1002/14651858.CD004865.pub4.
45. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 16;11(11):CD004863. doi: 10.1002/14651858.CD004863.pub5. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Feb 11;2:CD004863. PMID: 29145693; PMCID: PMC6486170.

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano		Aprovado em ____ / ____ / ____ Validade até: ____ / ____ / ____
--	--	--

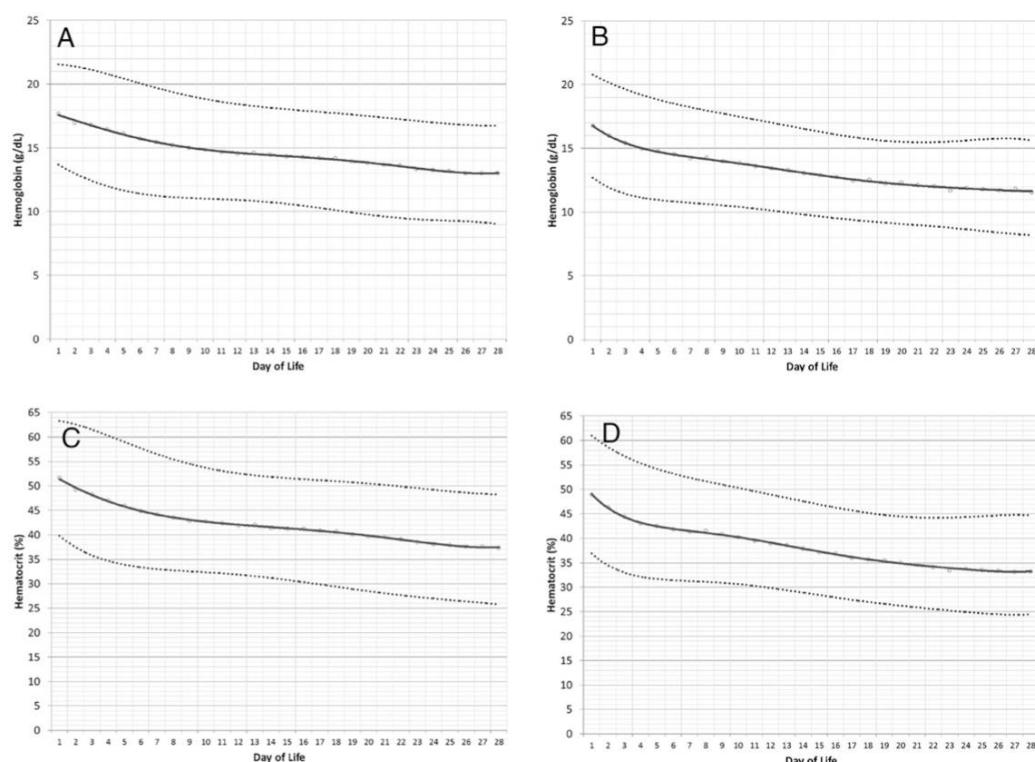


46. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 4. Art. No.: CD004863. DOI: 10.1002/14651858.CD004863.pub4
47. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Feb 11;2(2):CD004863. doi: 10.1002/14651858.CD004863.pub6. PMID: 32048730; PMCID: PMC7014351.
48. Juul SE, Comstock BA, Wadhawan R, et al. A Randomized Trial of Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants. N Engl J Med 2020; 382:233.
49. Natalucci G, Latal B, Koller B, et al. Effect of Early Prophylactic High-Dose Recombinant Human Erythropoietin in Very Preterm Infants on Neurodevelopmental Outcome at 2 Years: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016; 315:2079.
50. Natalucci G, Latal B, Koller B, Ruegger C, Sick B, Held L, Fauchere JC; Swiss EPO Neuroprotection Trial Group. Neurodevelopmental Outcomes at Age 5 Years After Prophylactic Early High-Dose Recombinant Human Erythropoietin for Neuroprotection in Very Preterm Infants. JAMA. 2020 Dec 8;324(22):2324-2327. doi: 10.1001/jama.2020.19395. PMID: 33289818; PMCID: PMC7724553.
51. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PH, Cantwell C, Chalmers EA, Davies T, Gottstein R, Kelleher A, Kumar S, Morley SL, Stanworth SJ; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. Br J Haematol. 2016 Dec;175(5):784-828. doi: 10.1111/bjh.14233. Epub 2016 Nov 11. PMID: 27861734.
52. Boix H, Sánchez-Redondo MD, Cernada M, Espinosa Fernández MG, González-Pacheco N, Martín A, et al. Recomendaciones para la transfusión de hemoderivados en neonatología. An Pediatr (Barc). 2022;97:60.
53. Meyer MP. Anaemia of prematurity. Epidemiology, management and costs. Pharmacoeconomics. 1997 Oct;12(4):438-45. doi: 10.2165/00019053-199712040-00002. PMID: 10174310.
54. Madsen, L P; Rasmussen, M K; Bjerregaard, L L et al. Impact of blood sampling in very preterm infants. In: Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation. 2000; Vol. 60, No. 2. pp. 125-132.
55. Soares H, Marinho CP, Flor-de-Lima F, Guimarães H (2018) Red blood cells transfusions in very low birth weight neonates. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine.
- <https://doi.org/10.7363/070207>
56. Wendy Lau D (2017) Guide De La Pratique Transfusionnelle Chapitre 13 Pratiques Transfusionnelles Chez le Nouveau-Né Et L'enfant Âge Taux d'hémoglobine (g/l) (moyenne [-2 ET]) Enfant prématuré\* Enfant né à terme.
57. Saito-Benz M, Flanagan P, Berry MJ. Management of anaemia in pre-term infants. Br J Haematol. 2020 Feb;188(3):354-366. doi: 10.1111/bjh.16233. Epub 2019 Oct 6. PMID: 31588563.
58. Deschmann E, Dame C, Sola-Visner MC, et al. Clinical Practice Guideline for Red Blood Cell Transfusion Thresholds in Very Preterm Neonates. JAMA Netw Open. 2024;7(6):e2417431. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.17431

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano	Aprovado em ____ / ____ / ____
	Validade até: ____ / ____ / ____

59. Venkatesh V, Khan R, Curley A, Hopewell S, Doree C, Stanworth S. The safety and efficacy of red cell transfusions in neonates: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol.* 2012 Aug;158(3):370-85. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09180.x. Epub 2012 May 29. PMID: 22639894.
60. Lau W. Chapter 13: neonatal and pediatrics transfusion. In: In: Canadian Blood services, clinical guide to transfusion; 2017 (visitado maio 2024). Disponível em:  
<https://professionaleducation.blood.ca/en/transfusion/clinical-guide/neonatal-and-pediatric-transfusion>
61. Bahr TM, Tan S, Smith E, Beauman SS, Schibler KR, Grisby CA, Lowe JR, Bell EF, Laptook AR, Shankaran S, Carlton DP, Rau C, Baserga MC, Flibotte J, Zaterka-Baxter K, Walsh MC, Das A, Christensen RD, Ohls RK; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Serum ferritin values in neonates <29 weeks' gestation are highly variable and do not correlate with reticulocyte hemoglobin content. *J Perinatol.* 2023 Nov;43(11):1368-1373. doi: 10.1038/s41372-023-01751-z. Epub 2023 Aug 18. PMID: 37596391; PMCID: PMC10825191.
62. Christensen RD, Bahr TM, Ward DM. Iron deficiency in newborn infants: global rewards for recognizing and treating this silent malady. *Newborn (Clarksville).* 2022 Jan-Mar;1(1):97-103. doi: 10.5005/jp-journals-11002-0021. Epub 2022 Mar 31. PMID: 35949271; PMCID: PMC9361392.
63. Ohls RK, Bahr TM, Peterson TG, Christensen RD. A practical guide to reducing/eliminating red blood cell transfusions in the neonatal intensive care unit. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2025 Mar;30(1):101545. doi: 10.1016/j.siny.2024.101545. Epub 2024 Oct 22. PMID: 39477716.

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano		Aprovado em ____ / ____ / ____ Validade até: ____ / ____ / ____
--	--	--

**Anexos:****ANEXO I**

**Figura.1** Intervalos de referência para hemoglobina nos primeiros 28 dias após o nascimento em RN com mais de 35 semanas de gestação (A) e RN com menos de 35 semanas de gestação (B). Intervalos de referência para hematócrito nos primeiros 28 dias após o nascimento de RN com mais de 35 semanas de gestação (C) e RN com menos de 35 semanas de gestação (D).

A linha sólida representa a média, e as linhas pontilhadas representam os percentis 5 e 95. (Baseado em dados publicados anteriormente por Henry e Christensen [16] e Jopling et al. [17])

Edição n.º 1 / ano ou Revisão n.º n /ano		Aprovado em ____ / ____ / ____ Validade até: ____ / ____ / ____
--	--	--