

Anemia Neonatal - Política Transfusional

M. Beatriz Guedes, Gabriela Vasconcellos, Glória Fraga, Rui Pinto

Introdução

A definição dos valores hematológicos normais no período neonatal é particularmente difícil. A variação dos valores considerados normais no recém-nascido de termo, geralmente não se aplica ao recém-nascido de pré-termo e, neste, pode ser diferente no baixo peso e no extremo baixo peso.

Os valores dos eritrócitos, particularmente o hematócrito (Hct), a concentração de hemoglobina (CMH) e número de eritrócitos obtidos no recém-nascido variam com a natureza da fonte vascular, sendo 5 a 25 % mais elevados no sangue capilar.

Durante as primeiras horas após o parto verifica-se um aumento dos valores do hematócrito, hemoglobina e eritrócitos. No fim da 1ª semana de vida o valor do Hct aproxima-se do valor no cordão umbilical (Quadro I)

Teste	cordão	Dia 1	Dia 3	Dia 7	Dia 14
Hb (g/dl)	16,8	18,4	17,8	17,0	16,8
Hct (%)	53	58	55	54	52
GR(10 ⁶ /µl)	5,2	5,8	5,6	5,2	5,1
VCM (fl)	108	108	99	98	96
HCM (pg)	34	35	33	33	32
CHCM(g/dl)	31,7	32,5	33,0	33,0	33,0
Reticul.(/µl)	300000	300000	50000	0	0
GRnucl.(/µl)	500	200	0	0	0

Quadro I - Valores médios dos eritrócitos nas 1ªs 2 semanas de vida em recém-nascidos de termo, saudáveis - VCM- volume corpuscular médio; HCM-hemoglobina corpuscular média; CHCM-concentração hemoglobina corpuscular média; GR-glóbulos rubros

Adaptado de : Robert D. Christensen. *Expected Hematologic values for term and preterm neonates. Hematologic problems of the neonate 2000; 122*

O aumento da oxigenação sanguínea após o nascimento resulta nos recém-nascidos de termo na diminuição de produção de eritrócitos, reflectindo a adaptação natural ao meio extra-uterino.

A concentração de hemoglobina diminuiu nos 1ªs 2 a 3 meses de vida, sendo um fenómeno fisiológico, mais do que uma verdadeira anemia.

Nos recém-nascidos de pré-termo os mecanismos de

adaptação á vida extra-uterina podem estar incompletos. A diminuição da hemoglobina é mais acentuada e o limite inferior varia com o grau de prematuridade.

Valores de hemoglobina de 7 e 8g/dl ocorrem frequentemente em recém-nascidos de pré-termo não espoliados significativamente.

No Quadro II registam-se os valores de hemoglobina esperados nos recém-nascidos de baixo peso nas 1ªs 10 semanas de vida.

Peso (g)	Idade em semanas				
	2	4	6	8	10
800-1000	16,0 (14,8-17,2)	10,0 (6,8-13,2)	8,7 (7,0-10,2)	8,0 (7,1-9,8)	8,0 (6,9-10,2)
1001-1200	16,4 (14,1-18,7)	12,8 (7,8-15,3)	10,5 (7,2-12,3)	9,1 (7,8-10,4)	8,5 (6,9-10,2)
1201-1400	16,2 (13,6-18,8)	13,4 (8,8-16,2)	10,9 (8,5-13,3)	9,9 (8,0-11,8)	9,8 (8,4-11,3)
1401-1500	15,6 (13,4-17,8)	11,7 (9,7-13,7)	10,5 (9,1-11,9)	9,8 (8,4-12,0)	9,9 (8,4-11,4)
1501-2000	15,6 (13,5-17,7)	11,0 (9,6-14,0)	9,6 (8,8-11,5)	9,8 (8,8-11,5)	10,1 (8,6-11,8)

Quadro II - Valores de Hb(g/dl) esperados nos recém-nascidos de baixo peso - Adaptado de: Stockman JA, Oski FA: *Red blood cell values in low birth weight infants during the first seven weeks of life. Am j Dis Child 1980;134-945*

Etiopatogenia

No recém-nascido de pré-termo verifica-se uma anemia precoce e uma tardia, sendo esta a verdadeira anemia da prematuridade.

A 1ª ocorre nas 1ªs 2 semanas de vida e relaciona-se com perdas sanguíneas verificadas ao nascer ou perdas iatrogénicas que, particularmente em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso, doentes, podem atingir 5 a 10% da volemia.

A anemia tardia instala-se lenta e progressivamente após a 2ª semana de vida e resulta principalmente da falta de estimulação medular eritrocitária.

Outros factores como a semi-vida dos glóbulos rubros diminuída, o crescimento rápido do recém-nascido com aumento da volemia e a espoliação sanguínea iatrogénica, contribuem também para esta anemia.

Estes recém-nascidos têm menor capacidade de aumento da concentração sérica de eritropoietina face à anemia, que resulta provavelmente de um atraso

na mudança do local anatómico de produção de eritropoietina, do fígado para as células peri-tubulares do rim.

Este controlo renal da eritropoiese só se verifica semanas ou meses após o nascimento.

Prevenção da anemia / transfusões

São várias as estratégias propostas para reduzir o número das transfusões de GR em RN de pré-termo.

- Evitar a prematuridade
- Laqueação tardia do cordão umbilical (30 segundos com o RN em posição inferior à placenta com excepção das nas situações de isoimunização ou necessidade de iniciar reanimação)⁸
- Limitação das colheitas sanguíneas (evitar colheitas que não sirvam para tomada de decisões)
 - Reforço da monitorização não invasiva
 - Planificação das colheitas
 - Uso de micrométodos
- Uso de critérios transfusionais restritivos
- Estimulação da eritropoiese com Eritropoietina recombinante humana (r-EPO)

Eritropoietina

O uso de r-EPO visa estimular a eritropoiese ajudando a ultrapassar a fase refractária de insensibilidade da regulação hepática. O seu uso deve no entanto estar inserido numa estratégia global de redução das necessidades transfusionais onde a redução da espoliação sanguínea iatrogénica e o uso de critérios transfusionais são muitíssimo importantes.

Permanece a questão se esse estímulo é suficiente para compensar as perdas de sangue significativas que ocorrem em especial nas primeiras semanas de vida nos pré-termos criticamente doentes.

O uso de critérios transfusionais restritivos tem-se revelado, por si só, muito útil na prevenção, sem riscos, de muitas transfusões.¹⁰

Há numerosos trabalhos sobre o uso clínico de r-EPO em recém-nascidos pré-termo, com demonstração da estimulação da eritropoiese pelo aumento do valor de reticulócitos e do hematócrito.^{1,3,4,5,11,12,13,14} De uma maneira geral os resultados apontam no sentido de economia transfusional. No entanto há estudos onde essa vantagem não é tão clara.

Há dificuldades na comparação dos resultados dos estudos, tendo em conta a heterogeneidade metodológica:¹⁵ populações diferentes (tamanho, idade gestacional, peso e patologias dos RN), quantificação da espoliação sanguínea, doses de r-EPO, idade de início e duração da terapêutica, a ausência de critérios transfusionais uniformes entre outros.

Tem sido consensual a sua segurança e ausência de efeitos adversos nos estudos efectuados.

As doses e população alvo ainda não estão claramente estabelecidas. É consensual a importância da suplementação com ferro de forma a não constituir factor limitante da eritropoiese que se pretende estimular.

Apontam-se dois esquemas principais de tratamento

que diferem apenas na idade de início de tratamento: precoce (D2-D5) ou tardio (D14-D17).

População	Idade gestacional < 32 semanas e Peso < 1500g	
Eritropoietina (r-EPO)	250 UI/Kg SC ou EV - 3x/semana (diluir em albumina 5% ou solução proteica de APT e perfundir em 4 horas)	
Início	D2 a D5	D14-D17
Duração	6 semanas	
Ferro	EV: 1 mg/Kg ou Oral: 4mg/Kg – quando suprimento oral > 60 ml/Kg/d 6 mg/Kg – quando suprimento oral na totalidade	
Vit. E	25 UI oral /dia	
Controles do tratamento		
Hemograma com Reticulócitos	2/2 semanas	
Ferritina	3/3 semanas	

Transfusões de concentrado de GR

Apesar dos riscos transfusionais terem decrescido, continuam a existir, pelo que todos os esforços devem ser tomados no sentido da prevenção.¹⁶

As orientações para transfusão de GR em RN são empíricas e não baseadas na evidência,^{10,14} e por isso, controversas, o que se reflecte nas diferentes práticas transfusionais verificadas nas Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais. Há, no entanto, consenso na necessidade de adoptar parâmetros clínicos e laboratoriais mais restritivos como indicadores de anemia grave com necessidade de correcção^{1,17,18,19,20} - Quadro III.

São particularmente os RN pré-termo com peso <1000g, com doença respiratória grave nas primeiras semanas de vida e grandes perdas de sangue iatrogénicas, que têm anemia com gravidade para necessitarem de transfusões de GR.^{1,5,15} Estão em grande risco, tendo em conta a sua imaturidade imunitária^{1,6,21} e as múltiplas transfusões a que são submetidos, especialmente se de vários dadores.

Nesse sentido deve-se ter em conta nas transfusões de concentrado de GR:

- **Redução da exposição a dadores** (uso de unidades de sangue com bolsas satélites – permitindo várias transfusões da mesma unidade de sangue)
- **Desleucocitação** (<1 ×10⁶/ Unidade) – Constitui normal legal.
- **Irradiação Gama** - Indicada nos RN prematuros, nos com risco de doença imunodeficiente e na exsanguíno – transfusão.²² A dificuldade de reconhecer todos os recém-nascidos em risco leva muitos hospitais a optar sempre pelo uso de sangue irradiado no período neonatal.

Anemia neonatal - política transfusional

Hb (g/dl) / Ht (%)	Ventilação Mecânica / Sintomatologia	Concentrado de GR
Hb ≤ 13 / VG ≤ 40	Nas primeiras 24 horas de vida (anemia por perda aguda / subaguda)	15 ml/kg (2-4 horas)
Hb ≤ 11 / VG ≤ 35	VM moderada ou significativa (MAP > 8cm H ₂ O e FiO ₂ > 0.4)	15 ml/kg (2-4 horas)
Hb ≤ 10 / VG ≤ 30	VM mínima (qualquer VM ou CPAP > 6cm H ₂ O e FiO ₂ ≤ 0.4)	15 ml/kg (2-4 horas)
Hb ≤ 8 / VG ≤ 25	Ausência de VM mas um ou mais dos critérios seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • Taquicardia (>180/min) ou taquipneia (>80/min) ≥ 24h • FiO₂ ≥ 4x ao FiO₂ das 48h anteriores por cânula nasal ou nCPAP ≥ 20% ao das 48h anteriores (cm H₂O) • Aumento ponderal < 10g/Kg/d nos 4 dias anteriores, a receber ≥ 100Kcal/Kg/d • Aumento de episódios de apneia e bradicardia, apesar de doses terapêuticas de metilxantinas (≥ 10/24h ou ≥ 2 episódios/24h necessitando de ambu) • Submetido a Cirurgia 	20 ml/kg (2-4 horas) Dividir em 2 de 10ml/Kg
Hb ≤ 7 / VG ≤ 20	Assintomático e contagem absoluta de reticulócitos < 100.000 cel/μl (GR × % reticulócitos)	20 ml/kg (2-4 horas) Dividir em 2 de 10ml/Kg

Quadro III - Orientações para administrar transfusões de GR a RN

Adaptado de: Robin K Ohls. The use of erythropoietin in neonates. *Clin Perinatol* 2000;27(3):681-96

Bibliografia

1. **Strauss RG.** Blood banking and transfusion issues in perinatal medicine. In: *Christensens RD. Hematologic problems of the neonate.* Philadelphia, WB Saunders Company, 2000; 405-25
2. **Strauss RG.** Neonatal anemia: pathophysiology and treatment. *Immunol Invest* 1995; 24(1-2):341-51
3. **Strauss RG.** Red blood cell transfusion practices in the neonate. In: *Bifano EM, Ekrenkranz RA, eds. Clin. Perinatol, Philadelphia, WB Saunders Company, 1995; 22(3):641-55*
4. **Ohls RK.** The use of erythropoietin in neonates. In: *Christensens RD. Neonatal haematology. Clin Perinatol, Philadelphia, WB Saunders Company, 2000; 27(3):681-96*
5. **Ramasethu J, Lubau NLC.** Red blood cell transfusions in the newborn. *Semin Neonatal* 1999; 4:5-16
6. **Maier RF, Sonntag J, Walka MM, Liu G, Metz BC, Obladen M.** Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000g. *J Pediatr* 2000; 136(2):220-4
7. **Garcia MG, Hutson AD, Christensen RD.** Effect of recombinant erythropoietin on "late" transfusions in the neonatal intensive care unit: a meta-analysis. *J Perinatol* 2002; 22:108-111
8. **Carbonell EX, Figueras AJ, Perez FJM, Fernandez LA, Gonzalez LG et al.** Usefulness of erythropoietin in the treatment of anemia of prematurity. Influence of birth weight. *AN Esp Pediatr* 1999; 51(3):281-6
9. **Okls RK, Harcum J, Schibler KR, Christenson RD.** The effect of erythropoietin on the transfusion requirements of preterm infants weighting 750g or less: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* 1997; 131(5):661-5
10. **Franz AR, Pohlandt F.** Red blood cell transfusion in very and extremely low birth weight infants under restrictive transfusion guidelines: is exogenous erythropoietin necessary? *Arch Dis Fetal Neonatal Ed* 2001; 84:F96-F100
11. **Ohls RK.** Human recombinant erythropoietin in the prevention and treatment of anemia of prematurity. *Paediatr Drugs* 2002;4(2):111-21
12. **De La Torre Aguilar M, Gascon Jimenez FJ, Zapatero**

MM, Guzman CJ, Huertas MD et al. Prophylaxis of anemia of prematurity with erythropoietin. Case control study. *An Esp Pediatr* 2000;53(3):243-8

13. **Kumar P, Shankaran S, Krishnan RG.** Recombinant human erythropoietin therapy for treatment of anemia of prematurity in very low birth weight infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Perinatol* 1998; 18(3):173-7

14. **Maier RF, Obladen M, Muller Hansen IM, Merz U and al.** Early treatment with erythropoietin beta ameliorates anemia and reduces transfusion requirements in infants with birth weights below 1000g. *J Pediatr* 2002;141:8-15

15. **Cohen A, Mano C.** Transfusion practices in infants receiving assisted ventilation. *Clin Perinatol* 1998; 25(1):97-111

16. **Brown MS, Keith JF 3rd.** Comparison between two and five doses a week of recombinant human erythropoietin for anemia of prematurity: a randomized trial. *Pediatr* 1999; 104(2 Pt 1):210-5

17. **Ringer SA, Richardson DK, Sacher RA, Keszler M, Hallowell W.** Variations in transfusion practice in neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 1998;101:194-200.14-

18. **Bednarek FJ, Weisberger S, Richardson DK, Frantz ID3rd, Shah B, Rubin LP.** Variations in blood transfusions among newborn intensive care units. SNAP II Study Group. *J Pediatr* 1998;133(5):601-7

19. **Wardle SP, Garr R, Voxall CM, Weindling AM.** A pilot randomised controlled trial of peripheral fractional oxygen extraction to guide blood transfusions in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:F78

20. **Kabra NS.** Blood transfusion in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:F78

20. **Strauss RG.** Risks of blood transfusions. In: *Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson- Textbook of pediatrics, 16th ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 2000:1503*

22. **Strauss RG, Burmeister LF, Johnson K, Cress G, Cordle DG.** Randomized trial assessing the feasibility and safety of biologic parents as RBC donors for their preterm infants. *Transfusion* 2000; 40(4):450-6