



Instituto de Pediatria | IPPMG

Universidade Federal do Rio de Janeiro



IPPMG/UFRJ

Eritropoietina no manejo da anemia da prematuridade: revisão da literatura

ALUNA: Bruna Pessanha Cerqueira Simões

RIO DE JANEIRO
2026

Bruna Pessanha Cerqueira Simões

**Residência médica em Hematologia e Hemoterapia pediátrica –
IPPMG/UFRJ**

Eritropoietina no manejo da anemia da prematuridade: revisão da literatura

Trabalho de Conclusão de Curso

Residência médica em hematologia

e hemoterapia pediátrica

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Orientadora: Dra. Cristiane de Sá Ferreira Facio

Bruna Pessanha Cerqueira Simões

Eritropoietina no manejo da anemia da prematuridade: revisão da literatura

Trabalho de Conclusão de Curso em residência médica em hematologia e hemoterapia pediátrica, IPPMG - Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos para obtenção do título de Hematologista pediátrico.

RESULTADO:

Dra Cristiane de Sá Ferreira Facio

Assinatura da banca

Assinatura da banca

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me conceder saúde e a oportunidade da trajetória acadêmica, possibilitando a conclusão deste trabalho.

Aos meus pais, meu marido e minha filha que ainda está no ventre, pelo apoio incondicional, incentivo e compreensão nos momentos de ausência, fundamentais para a realização desta etapa.

À minha orientadora, pela disponibilidade, ensinamentos e contribuições científicas que foram essenciais para o desenvolvimento deste trabalho.

À equipe de hematologia pediátrica do IPPMG / UFRJ, que contribuiu para minha formação científica, profissional e humana.

Aos colegas de trabalho do Hospital Sofia Feldman, que me encantaram com a neonatologia.

Aos colegas residentes que compartilharam comigo experiências e apoio nos últimos anos.

Por fim, a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a conclusão desta etapa e realização deste trabalho, minha sincera gratidão.

RESUMO

Introdução: A prematuridade, definida como nascimento antes de 37 semanas de idade gestacional, apresenta elevada prevalência no Brasil e no mundo. Neonatos pré-termo são particularmente vulneráveis a múltiplas complicações incluindo a anemia da prematuridade, condição multifatorial relacionada como imaturidade da eritropoietina (EPO), baixa reserva de ferro e perdas sanguíneas durante a internação, resultando em altas taxas de transfusão de concentrado de hemácias (CH). Embora a anemia esteja associada a instabilidade hemodinâmica, hipóxia e prejuízos no neurodesenvolvimento, a transfusão também envolve riscos relevantes, o que reforça a importância de estratégias alternativas e protocolos transfusionais mais restritivos.

Objetivo: avaliar a evidência relativa à eficácia e segurança do uso da eritropoietina em neonatos pré-termo.

Metodologia: Realizou-se busca bibliográfica na base PubMed, incluindo estudos publicados entre setembro de 2019 e setembro de 2025, utilizando os descritores “anemia neonatal”, “eritropoietina” e “transfusão de sangue”. Foram incluídos artigos disponíveis na íntegra, envolvendo neonatos prematuros e o uso da eritropoietina na prevenção ou tratamento da anemia da prematuridade. Estudos não relacionados ao tema, revisões descritivas e artigos indisponíveis foram excluídos. Ao final, 13 estudos foram incluídos na análise.

Resultados e discussão: Dos 13 estudos incluídos nessa revisão sistemática, a maioria demonstra de forma consistente a eficácia profilática e terapêutica no uso da EPO com aumento de parâmetros hematológicos como hemoglobina, hematócrito e reticulócitos e redução na transfusão de CH em prematuros. A administração profilática mostrou maior impacto na prevenção da anemia da prematuridade e na redução da exposição transfusional, enquanto o uso terapêutico foi eficaz na correção da anemia instalada, reduzindo transfusões subsequentes. Em prematuros extremos, o benefício foi menos consistente devido à elevada necessidade de transfusão precoce. Sua eficácia é demonstrada apenas com administração parenteral, tanto venosa quanto subcutânea. Os esquemas mais frequentemente relatados utilizaram EPO por via parenteral, em dose de 250 UI/kg por dose, três vezes por semana, geralmente iniciada após a primeira semana de vida e sempre associada à suplementação de ferro. Quanto aos efeitos colaterais, há evidência fraca sobre associação entre uso de EPO e retinopatia da prematuridade (ROP), sendo desconstruída em estudos mais recentes. Não há evidência de outros efeitos adversos.

Conclusão: O uso da EPO mostrou-se uma estratégia eficaz e segura na prevenção e no tratamento da anemia da prematuridade, com melhora dos parâmetros hematológicos e redução da necessidade transfusional, especialmente em prematuros moderados e tardios. A adoção racional da EPO pode contribuir para a redução da exposição transfusional e de seus potenciais riscos, sem evidência consistente de aumento de efeitos adversos graves.

ABSTRACT

Background: Prematurity, defined as birth before 37 weeks of gestational age, has a high prevalence worldwide. Preterm neonates are particularly vulnerable to multiple complications, including prematurity related anemia, a multifactorial condition related to erythropoietin (EPO) immaturity, low iron stores, and blood losses during hospitalization, resulting in high rates of red blood cell (RBC) transfusion. While anemia is associated with hemodynamic instability, hypoxia, and impaired neurodevelopment, transfusion also carries relevant risks, emphasizing the need for alternative strategies and restrictive transfusion protocols.

Objective: To review the evidence regarding the efficacy and safety of erythropoietin use in preterm neonates.

Methods: A narrative review was conducted through a bibliographic search in the PubMed database, including studies published between September 2019 and September 2025, using the keywords “neonatal anemia,” “erythropoietin,” and “blood transfusion.” Full-text articles addressing the use of erythropoietin for the prevention or treatment of anemia of prematurity in preterm neonates were considered. Studies not related to the topic, descriptive narrative reviews, and unavailable articles were excluded.

Results: The 13 studies included in this systematic review, most consistently demonstrate the prophylactic and therapeutic efficacy of EPO use, with improvements in hematological parameters (hemoglobin, hematocrit, and reticulocytes) and reductions in RBC transfusion requirements in preterm infants. Prophylactic use showed greater impact on preventing anemia of prematurity and reducing transfusional exposure, whereas therapeutic use was effective in correcting established anemia and reducing subsequent transfusions. Benefits were less consistent in extremely preterm infants due to the high need for early transfusion. Efficacy was observed only with parenteral administration, either intravenous or subcutaneous. The most frequently reported regimen was parenteral EPO at a dose of 250 IU/kg per dose, administered three times per week, usually initiated after the first week of life and always combined with iron supplementation. Evidence for an association between EPO use and retinopathy of prematurity was weak and not confirmed by more recent studies, and no other significant adverse effects were consistently reported.

Conclusion: Erythropoietin appears to be an effective and safe strategy for the prevention and treatment of prematurity related anemia, particularly in moderately and late preterm infants. Rational use of EPO, as part of standardized care strategies, may reduce transfusional exposure and its associated risks, without consistent evidence of increased serious adverse effects.

Palavras-chave: prematuridade, anemia, eritropoietina, revisão bibliográfica

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1. Figura adaptada da Organização Mundial da Saúde em 2023: Variação regional da proporção de partos prematuros resultando em morte neonatal em 2020

Figura 2. Figura adaptada da Organização Mundial da Saúde em 2023: Definição de prematuridade e desfechos associados

Figura 3. Fluxograma do estudo

Figura 4. Distribuição dos tipos de estudo incluídos na revisão.

Tabela 1. Características sobre os oito estudos que avaliam o impacto da eritropoietina sobre parâmetros hematológicos em prematuros.

Tabela 2. Características sobre os nove estudos que avaliam as dosagens e formas de administração da eritropoietina.

Tabela 3. Características sobre os quatro estudos que avaliam efeitos adversos da eritropoietina.

Fluxograma 1. Sugestão de uso de eritropoietina profilática e terapêutica em prematuros.

SUMÁRIO

1. Introdução	página 9
1.1. Prematuridade	página 10
1.2. Fisiopatologia da anemia da prematuridade	página 11
1.3. Estratégias terapêuticas no manejo da anemia da prematuridade	página 12
2. Justificativa	página 12
3. Objetivo Geral	página 13
4. Objetivos específicos	página 13
5. Materiais e métodos	página 13
5.1. Tipo de estudo	página 13
5.2. Estratégia de busca	página 13
5.3. Critérios de Inclusão	página 13
5.4. Critérios de exclusão	página 14
5.5. Seleção e organização dos estudos	página 14
5.6. Considerações éticas	página 16
6. Resultados	página 16
6.1. Avaliar o impacto da EPO na necessidade de transfusão sanguínea em prematuros e sobre parâmetros hematológicos	página 16
6.2. Descrever os diferentes esquemas de administração de EPO	página 19
6.3. Investigar potenciais efeitos adversos associados ao uso de EPO	página 22
6.4. Construir um fluxograma de utilização da eritropoietina em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal	página 24
7. Discussão	página 24
8. Conclusão	página 25
9. Referências Bibliográficas	página 26

1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que em 2020 ocorreram 13,4 milhões de partos prematuros em todo o mundo, equivalentes à 1 em cada 10 nascidos vivos, e representa 4-16% de todos os nascimentos a depender do país¹. No Brasil, o Ministério da Saúde aponta que entre 2012 e 2022, a prevalência de prematuridade entre os nascidos vivos esteve em torno de 11%, com alguma flutuação entre os anos e entre as regiões².

A prematuridade é definida pelo nascimento de um recém-nascido com menos de 37 semanas de idade gestacional. Suas causas incluem fatores espontâneos, como infecções maternas, ruptura prematura de membranas ovulares, trabalho de parto prematuro idiopático; assim como causas indicadas, relacionada a condições maternas – pré eclâmpsia e diabetes; fatores placentários – como descolamento prematuro de placenta e placenta prévia; e a situações fetais – como crescimento intrauterino restrito e sofrimento fetal agudo; entre outras causas.

Apesar das importantes reduções nas taxas de mortalidade de recém-nascidos prematuros ao longo das últimas três a quatro décadas, esses recém-nascidos continuam extremamente vulneráveis a diversas complicações, incluindo síndrome do desconforto respiratório, doença pulmonar crônica, lesões intestinais, disfunção imunológica, alterações cardiovasculares, anemia grave, distúrbios auditivos e visuais e insultos neurológicos.

Entre as diversas condições associadas à prematuridade, a anemia se destaca como um importante problema de saúde pública global, com cerca de 26,5% a 34,5% dos recém-nascidos prematuros sob risco de anemia³.

A anemia na prematuridade é muito frequente e resulta de diversos fatores como imaturidade da eritropoietina endógena, baixa reserva de ferro, perdas sanguíneas secundárias às flebotomias em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN), rápido crescimento, anemia fisiológica e clampeamento precoce de cordão umbilical. Até 90% dos neonatos de extremo baixo peso (menor de 1000 gramas ao nascimento) necessitam de transfusão de hemácias durante o período de internação em UTIN⁴ e aproximadamente 60% de neonatos menores de 32 semanas de idade gestacional ao nascimento recebem transfusão de hemácias durante a hospitalização⁵.

Os riscos da anemia incluem instabilidade hemodinâmica, hipóxia e prejuízos em longo prazo de neurodesenvolvimento. Atualmente, a anemia da prematuridade é tratada com o uso de transfusões, suplementação de ferro e administração de eritropoietina recombinante, seguindo protocolos muito variáveis a depender de cada instituição⁶.

O conhecimento da interação dos mecanismos fisiológicos e não fisiológicos associados à anemia da prematuridade permite uma melhor orientação profilática e

terapêutica. Portanto é fundamental compreender a anemia como uma condição multifatorial e conhecer os potenciais benefícios e riscos de cada estratégia disponível. Nesse contexto, o uso da eritropoietina, embora seja uma alternativa promissora, ainda possui divergências nas diretrizes terapêuticas disponíveis. Sendo assim, esse trabalho visa uma revisão da literatura nos últimos seis anos a respeito do uso da eritropoietina como ferramenta auxiliar no seu manejo profilático e terapêutico da anemia da prematuridade.

1.1.Prematuridade:

O Brasil está entre os dez países com maior número de partos prematuros (menos de 37 semanas). Só em 2024, foram quase 300 mil casos, segundo o Ministério da Saúde. O número representa 12% dos nascimentos, acima da média mundial de 10%. No mundo, estima-se que 13,4 milhões de bebês tenham nascido prematuros em 2020, com cerca de 1 parto prematuro a cada 2 segundos no mundo^{1,2}.

As complicações relacionadas ao nascimento prematuro constituem a principal causa de mortalidade em crianças menores de cinco anos, sendo responsáveis por aproximadamente 900 mil óbitos em 2019. Estima-se que três quartos dessas mortes poderiam ser prevenidos por meio de intervenções já disponíveis, efetivas e de baixo custo¹. As desigualdades nos desfechos são marcantes entre países. Em contextos de baixa renda, cerca de metade dos recém-nascidos com idade gestacional igual ou inferior a 32 semanas não sobrevive, sobretudo pela ausência de cuidados simples, factíveis e custo-efetivos, como manutenção da temperatura corporal, suporte ao aleitamento materno e cuidados básicos para infecções e síndromes respiratórias¹.

Variação regional da proporção de partos prematuros resultando em morte neonatal em 2020

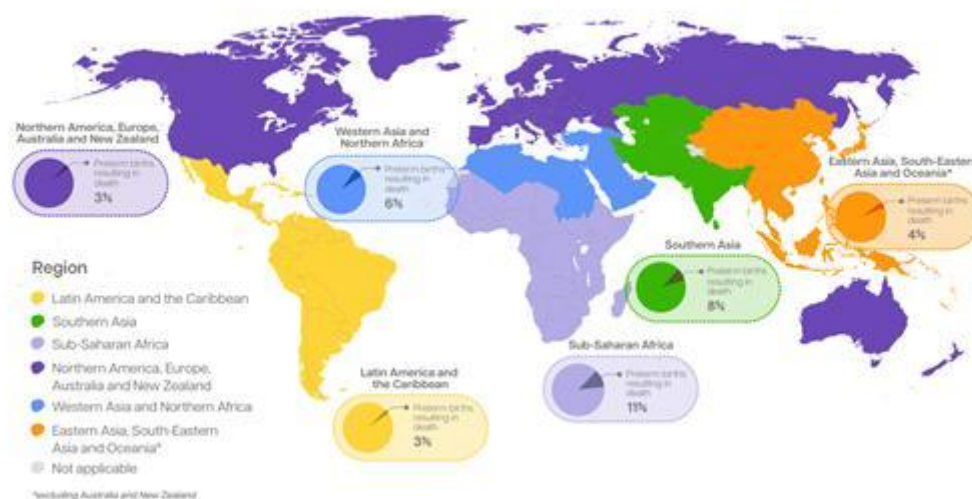


Figura 1 adaptada: World Health Organization, 2023.

A prematuridade é definida como o nascimento de um bebê vivo antes da 37ª semana completa de gestação¹. Classifica-se em três subcategorias, de acordo com a idade gestacional ao nascimento:

- Tardia: entre 34 e 36 semanas e 6 dias;
- Moderada: entre 32 e 33 semanas e 6 dias;

- Muito prematuro entre 28 e 31 semanas e 6 dias;
- Extrema: menores de 28 semanas.

A viabilidade fetal é considerada a partir de 23 a 24 semanas, embora haja uma zona de incerteza entre 20 e 25 semanas, denominada ‘periviabilidade’, cujo desfecho depende de outros fatores como peso ao nascimento, condições clínicas e disponibilidade de recursos de terapia intensiva neonatal. Mesmo quando há sobrevida, há alta morbidade⁷.

Historicamente, utilizou-se o critério de peso ao nascer inferior a 2.500 g para classificar recém-nascidos como prematuros. No entanto, embora neonatos pré-termo frequentemente apresentem baixo peso ao nascer, essa definição estritamente ponderal demonstra baixa precisão diagnóstica, uma vez que neonatos com peso < 2.500 g podem nascer a termo ou pós-termo com restrição de crescimento intrauterino, sendo, portanto, classificados como pequenos para a idade gestacional (PIG)^{8,9}.

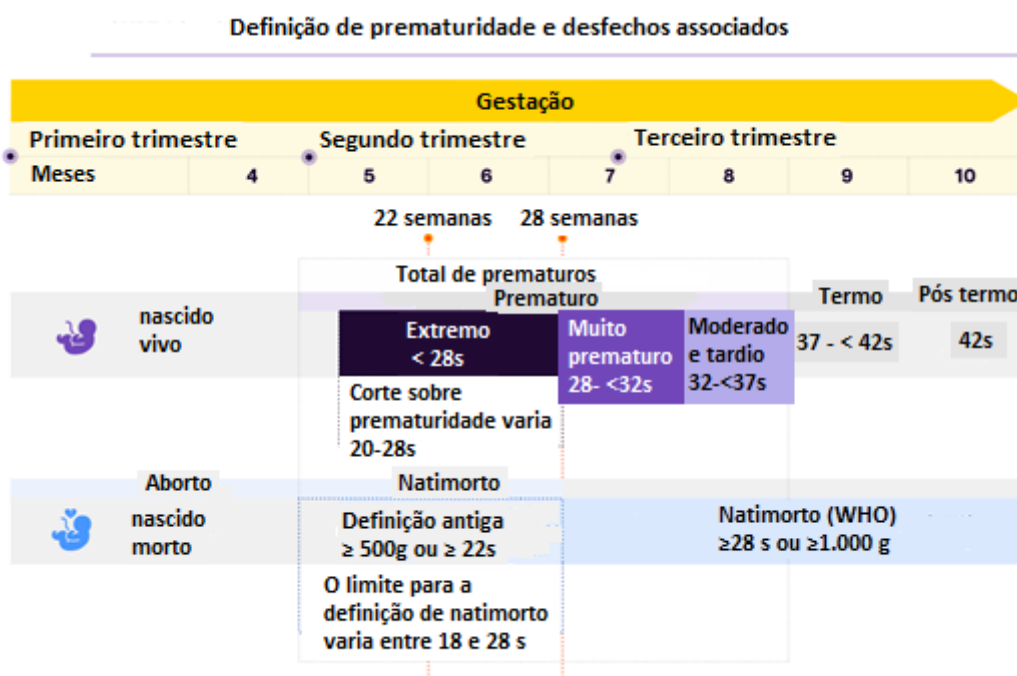


Figura 2 adaptada: World Health Organization, 2023.

1.2. Fisiopatologia da anemia da prematuridade

A hematopoiese fetal tem início aproximadamente na 3ª semana gestacional no saco vitelínico, com produção de eritrócitos nucleados até a 11ª semana, denominado período mesoblástico. A hematopoiese hepática inicia-se na 6ª semana de idade gestacional, tornando-se o principal sítio entre 10ª e 24ª semanas devido à mudança dos microambientes, há também produção em outros órgãos como timo e baço. A medula óssea inicia a hematopoiese na 12ª semana, mas torna-se o principal sítio apenas a partir da 24ª semana com celularidade medular máxima na 30ª semana, aumentando até o nascimento¹⁰.

A eritropoietina (EPO) é inicialmente produzida pelas células da crista neural, a partir da 10ª semana passa a ter produção predominantemente hepática com transição gradual para produção renal até o final da gestação. Os precursores eritroides presentes no fígado já respondem a esse hormônio, porém a melhor resposta é, principalmente, quando a hematopoiese passa a ser medular¹⁰.

A hemoglobina fetal é modificada ao longo da gestação, sendo produzidos cinco tipos de hemoglobina até o nascimento. Gower 1, Gower 2, Portland, fetal (HbF) e padrão do adulto (HbA). A HbF ($\alpha_2\gamma_2$) passa a ser produzida a partir da hematopoiese hepática, corresponde a mais de 90% da hemoglobina fetal na 34ª semana gestacional e possui alta afinidade pelo oxigênio¹⁰. A HbA ($\alpha_2\beta_2$) é produzida a partir da 9ª semana, mantém-se em torno de 10% e aumenta sua porcentagem a partir de 34-36ª semanas concomitante a redução de HbF. Após o nascimento, há redução gradual de HbF até menos de 3% aos 6 meses de vida¹⁰.

A eritropoiese depende da disponibilidade adequada de substratos essenciais, entre os quais o ferro desempenha papel central. O ferro materno é transferido ativamente ao feto pela placenta, há presença de mecanismos como aumento de receptores placentários que priorizam o suprimento fetal em detrimento à mãe. O ferro é fundamental para a hematopoiese, o neurodesenvolvimento e desenvolvimento músculo esquelético. O acúmulo de reserva de ferro hepática no feto acontece a partir do 2º trimestre, torna-se mais intenso no 3º trimestre, especialmente a partir de 32 semanas, quando a transferência placentária atinge seu pico¹⁰.

1.3.Estratégias terapêuticas no manejo da anemia da prematuridade

O manejo atual da anemia da prematuridade inclui estratégias que visam reduzir perdas sanguíneas por flebotomias, redução de frequência e volume de coletas laboratoriais, clampeamento tardio de cordão umbilical. Além de otimização de eritropoiese com suplementação de ferro, outros micronutrientes e administração eritropoietina. Há indicação de transfusões de hemácias restritivas, mas ainda sem diretrizes uniformes. A combinação dessas medidas contribui para reduzir riscos associados às transfusões e melhorar os desfechos neonatais⁶.

2. JUSTIFICATIVA:

A anemia da prematuridade constitui uma condição prevalente nos recém-nascidos pré-termo e está associada a aumento de morbimortalidade neonatal. Dessa forma, estratégias medicamentosas voltadas à prevenção e ao tratamento precoces, que reduzam a exposição à hemotransfusão, representam instrumentos relevantes no manejo clínico desses pacientes. Necessitam ser estudadas mais profundamente para aplicação clínica e incorporação às práticas assistenciais.

3.OBJETIVO GERAL:

Realizar uma revisão da literatura narrativa com o objetivo de avaliar a evidência relativa à eficácia e segurança do uso da eritropoietina em neonatos pré-termo.

4.OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 4.1.Avaliar o impacto da EPO na necessidade de transfusão sanguínea em prematuros e os efeitos sobre parâmetros hematológicos (hemoglobina, hematócrito, reticulócitos).
- 4.2.Descrever os diferentes esquemas de administração (dose, via, frequência e duração) utilizados em estudos com neonatos pré-termo.
- 4.3. Investigar potenciais efeitos adversos associados ao uso de EPO
- 4.4.Construir um fluxograma de utilização da eritropoietina em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal

5.MATERIAIS E MÉTODOS:

5.1. Tipo de estudo:

Revisão narrativa da literatura com o objetivo de sintetizar e discutir as evidências disponíveis sobre o uso da eritropoietina no manejo da anemia da prematuridade.

5.2.Estratégia de busca:

A busca bibliográfica foi realizada na base de dados eletrônicas PubMed.

Foram utilizados os seguintes descritores e combinações, com base nos termos DeCS/MeSH:

- Anemia Neonatal, "*anemia of prematurity*", "*neonatal anemia*", "*preterm infant*", "*premature infant*", "*low birth weight*", "*very low birth weight*", "*VLBW*"
- "*Erythropoietin*", "*epoetin*", "*darbepoetin*", "*recombinant human erythropoietin*", "*rhEPO*"
- "*Blood Transfusion*", "*red blood cell transfusion*", "*blood transfus*", "*RBC transfus*", "*transfusion requirement*", "*transfusion need*", "*transfusion volume*"
- Operadores booleanos: AND, OR

Exemplo de estratégia: **(neonatal anemia OR preterm infant) AND (erythropoietin OR darbepoetin) AND (blood transfusion OR red blood cell transfusion)**

5.3. Critérios de inclusão:

Foram incluídos os estudos que atendiam aos seguintes critérios:

1. Artigos publicados no período de **6 anos (setembro de 2019 a setembro de 2025)**
2. Textos disponíveis na íntegra.
3. Estudos envolvendo **recém-nascidos prematuros (< 37 semanas)**.

4. Pesquisas que abordassem o uso de eritropoietina para prevenção ou tratamento da anemia da prematuridade.
5. Estudos escritos em língua inglesa
6. Tipos de estudo aceitos:
 - ensaios clínicos
 - estudos observacionais
 - revisões narrativas e sistemáticas
 - diretrizes clínicas
 - consensos de sociedades pediátricas e neonatais

5.4. Critérios de Exclusão:

Foram excluídos:

- Estudos envolvendo abordagem de gestantes e não neonatos.
- Estudos cujo foco principal fosse o uso de eritropoietina para neuroproteção sem discussão de anemia.
- Artigos duplicados.
- Trabalhos com dados incompletos ou não disponíveis.
- Revisões narrativas descritivas ou conceituais sem foco direto em estratégias transfusionais ou no uso de eritropoietina/darbepoetina

5.5. Seleção e organização dos estudos:

A seleção ocorreu em duas etapas:

- leitura de títulos e resumos
- leitura integral dos artigos elegíveis

Os estudos incluídos foram classificados conforme os objetivos específicos da revisão:

- fisiopatologia da anemia da prematuridade
- mecanismos de ação da EPO
- eficácia na redução de transfusões
- segurança e eventos adversos
- regimes de dosagem e tempo de início

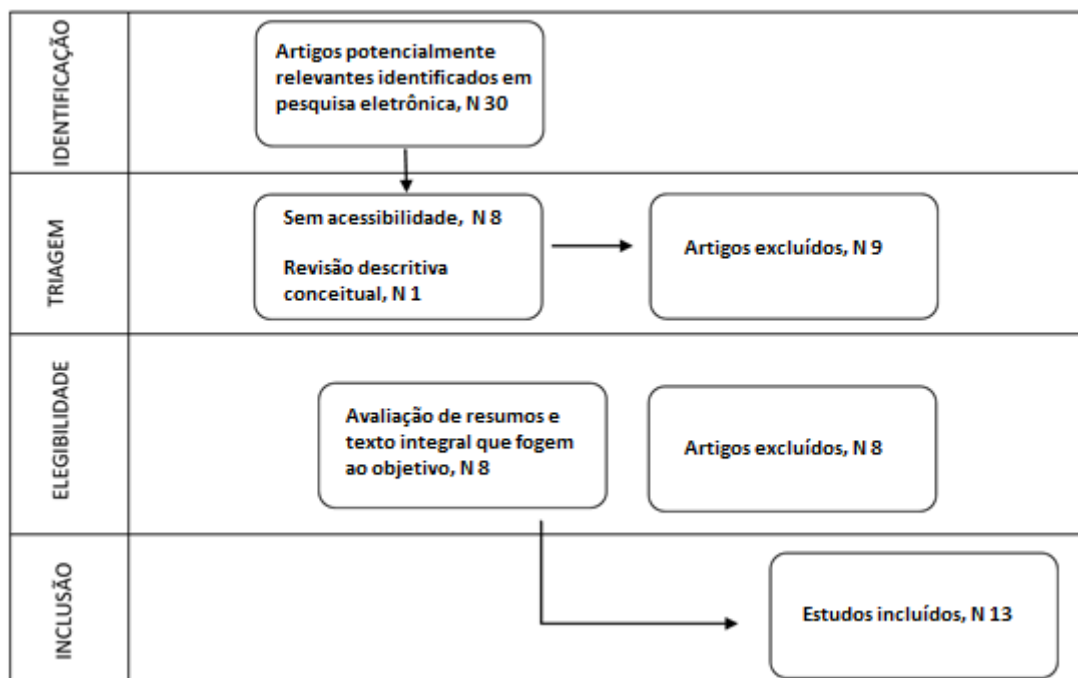


Figura 3. Fluxograma do estudo

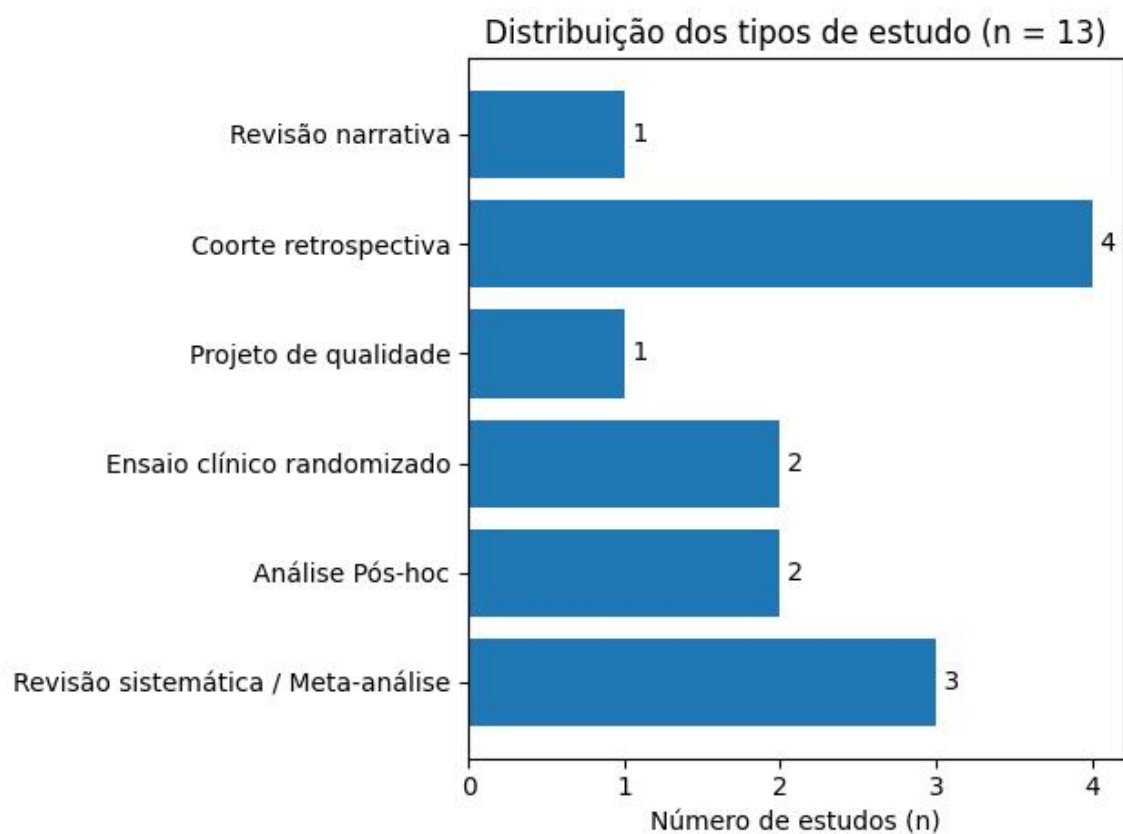


Figura 4. Distribuição dos tipos de estudo incluídos na revisão.

5.6. Considerações éticas:

Por se tratar de um estudo de revisão narrativa, sem coleta de dados primários e sem envolvimento de seres humanos, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme Resolução CNS nº 510/2016.

6. RESULTADOS:

6.1. Avaliar o impacto da EPO na necessidade de transfusão sanguínea em prematuros e sobre parâmetros hematológicos (hemoglobina, hematócrito, reticulócitos).

Foram incluídos nesta análise oito estudos que avaliaram o impacto do uso da eritropoietina (EPO) na necessidade de transfusão sanguínea em recém-nascidos prematuros, bem como seus efeitos sobre parâmetros hematológicos, como hemoglobina, hematócrito e reticulócitos. Os estudos apresentam diferentes desenhos metodológicos, incluindo ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, análises post hoc, projetos de melhoria de qualidade, revisões narrativas e metanálises, abrangendo populações de prematuros com distintas idades gestacionais e estratégias de uso da EPO (precoce, tardia, profilática ou terapêutica). A Tabela 1 resume as principais características desses estudos.

TABELA 1

Primeiro autor	Revista/ano	Desenho do estudo	Objetivo
Chan Poon K. T. C.	Pediatrics, 2024	Projeto de Qualidade	Redução de taxa de transfusão de hemácias
Bailly N.	Journal of Pediatrics, 2024	Coorte Retrospectiva	Prevenção de transfusão de hemácias
Costescu O. C.	Children, 2023	Coorte Retrospectiva	Prevenção da Anemia da prematuridade
Gisslen T.	Clinical Perinatology, 2023	Revisão narrativa	Anemia afetando o desenvolvimento cerebral
Juul S. E.	JAMA Pediatrics, 2020	Análise post-hoc	Redução de transfusão de hemácias com altas doses de EPO precoce
Aher S. M.	Cochrane Review, 2020	Meta-análise	Comparação do uso da EPO precoce ou tardia na redução de transfusão de hemácias em prematuros ou muito baixo peso
Aher S. M.	Cochrane Review,	Meta-análise	Avaliação do uso

	2020		tardio da EPO na redução de transfusão de hemácias em prematuros ou muito baixo peso
El-Lahony D. M.	Hematology Oncology Stem Cell Therapy, 2020	Ensaio Clínico Randomizado	Redução de transfusão de hemácias

Estudos de intervenção institucional demonstram que o uso da eritropoietina está associada à redução sustentada da necessidade transfusional em prematuros. No estudo americano, Chan Poon et al, observou redução de aproximadamente 40% de transfusão de hemácias em prematuros entre 26 e 34 semanas, sendo mais significativa entre 26 e 30 semanas. Medidas como redução de coletas de amostras de sangue, diretrizes bem estabelecidas para hemotransfusão na instituição e otimização da eritropoiese com uso de eritropoietina e suplementação com ferro tiveram grande impacto. Foram observados resultados sustentados por até 24 meses. Não foi encontrada diferença em mortalidade e incidência de Enterocolite Necrosante (NEC).

Na Romênia um estudo caso-controle comparou 108 prematuros, em que 49 fizeram uso de EPO precoce profilática e 59 foram o grupo controle. Foi observada uma correlação entre o uso da EPO e aumento da hemoglobina, hematócrito e EPO sérica no dia 21 de vida, consequentemente, redução no número de hemotransfusão. Ambos os grupos tinham hemoglobina no primeiro dia de vida de $15 \pm 2,5$ a 3. Do grupo que fez uso da EPO, 63% evoluíram com anemia da prematuridade e 24% receberam hemotransfusão; no grupo controle, 79% e 61%, respectivamente. Os critérios transfusionais foram seguidos conforme protocolo institucional. Foi percebida a redução de anemia da prematuridade moderada, porém sem significância na leve e falta de dados na grave. Contraditoriamente, foi visto que o uso de ferro entre 7 e 21 dias de vida, esteve associado ao aumento de incidência da anemia da prematuridade. Assim como Gisslen et al descrevem em revisão narrativa americana, o uso da eritropoietina é efetiva na anemia da prematuridade com aumento de hematócrito e redução inflamatória cerebral; porém os efeitos neuroprotetores são controversos. Corroborado por estudo egípcio feito por El-Lahony et al, em que foram comparados 2 grupos de pretermos entre 30 e 34 semanas de idade gestacional e menos de 1500g ao nascimento, em que o primeiro recebeu EPO terapêutica por 4 semanas assim que foi evidenciada anemia e o grupo controle apenas transfusão de hemácias. Durante o acompanhamento semanal, foi observado aumento importante de Hb, hematócrito, reticulócitos e nível sérico de EPO no grupo que recebeu a intervenção, consequentemente, menor número de hemotransfusão, com significância estatística. É importante salientar que além da EPO, foi administrada reposição de ferro.

Em estudo post hoc realizado por Juul et al com os dados do ensaio clínico randomizado PENUT, 936 prematuros entre 24 a 27 semanas e 6 dias de idade

gestacional, em que foi administrada EPO precoce profilática em altas doses, foi notada redução significativa no número de transfusões de hemácias, volume cumulativo e exposição a doadores com aumento do hematócrito. Nesse estudo, 160 prematuros não receberam transfusão até 12 semanas de idade pós-natal, sendo aproximadamente 70% do grupo que recebeu EPO, com resultado com significância estatística. A idade gestacional tem relação inversa com a quantidade de transfusão, quanto mais extrema a prematuridade (24-26 semanas de idade gestacional) menor o efeito do uso de EPO para redução de exposição à transfusão. A partir de 26 semanas houve diferenças mais relevantes. O grupo intervenção recebeu maior quantidade de ferro, ajustado com base nos níveis de ferritina, que se manteve mais alta nesse grupo.

Na meta-análise da Cochrane de 2020 que avaliou 262 prematuros de muito ou extremo baixo peso ao nascimento em dois estudos (2000 e 2002), descrita por Aher, sobre a comparação entre uso precoce (menos de 8 dias de vida) e tardio (maior ou igual a 8 dias de vida), em que todos receberam EPO 750 a 1250 UI/kg/semana além de receberem ferro 6-9 mg/kg/dia também em doses altas. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à quantidade de transfusão de hemácias, exposição a doadores e mortalidade.

Outra revisão de meta-análise da Cochrane, realizada por Aher em 2020, que avaliou 31 estudos (de 1991 a 2015) com um total de 1651 prematuros ou neonatos de baixo peso sobre o uso tardio da EPO (início maior ou igual a 8 dias de vida) tanto em doses altas (> 500 UI/Kg/semana) quanto baixas (< 500 UI/Kg/semana) associado a doses variadas de ferro. Foi evidenciada redução significativa no número de transfusão de hemácias nos grupos que receberam EPO tanto nos estudos de maior qualidade, quanto nos incertos e de baixa qualidade; incluindo aqueles com critérios mais ou menos rígidos de transfusão. Houve benefício independente da dose e o número necessário para tratar para um benefício adicional foi baixo, porém muitos deles foram arrolados ao estudo já tendo transfundido nos primeiros dias de vida, então não houve redução da exposição a doadores. Houve heterogeneidade nos desfechos, provavelmente pelas diferenças nas combinações de doses de EPO e ferro, além de estudos conduzidos em 22 países, com práticas de atendimento e protocolos diferentes. Não foi associada a reduções na mortalidade ou outras morbidades neonatais.

Em contraste ao que foi observado nos estudos anteriores, Bailly et al, na França em estudo de 2024, não observou diferença significativa entre os recém-nascidos prematuros que usaram ou não EPO como fator independente na redução do número de transfusões de hemácias, em dois hospitais diferentes. Os grupos < 28 semanas necessitaram de transfusão de hemácias tanto em uso de EPO quanto sem o uso; entre 28 e 30 semanas a quantidade de transfusão foi levemente menor no grupo que usou EPO, sem significância estatística; e em maiores de 30 semanas, poucos necessitaram de hemotransfusão em ambos os grupos. Foi percebido que a suplementação precoce com ferro trouxe mais benefícios a essa coorte.

Quando analisados em conjunto, observamos uma maior utilidade da eritropoietina, em especial em prematuros com maior idade gestacional como descrito por Chan Poon et al e Juul et al. Esses efeitos foram observados no uso de EPO tanto precoce como tardia, em diferentes doses, sempre associada à suplementação de ferro. Resultados divergentes também foram observados entre os estudos, incluindo trabalhos que não demonstraram redução significativa das transfusões com o uso isolado da EPO, como demonstrado por Bailly et al.

6.2.Descrever os diferentes esquemas de administração de EPO.

Foram analisados nove artigos que descrevem diferentes doses de administração e encontram-se na Tabela 2:

TABELA 2

Primeiro autor	Revista/ano	Desenho do estudo	Objetivo
Balasubramanian H.	The Journal of Pediatrics, 2024	Ensaio Clínico Randomizado	Avaliação da redução volume de coleta em relação à necessidade de transfusão de hemácias, todos da amostra em uso de EPO
Bailly N.	Journal of Pediatrics, 2024	Coorte Retrospectiva	Prevenção de transfusão de hemácias
Costescu O. C.	Children, 2023	Coorte Retrospectiva	Prevenção da Anemia da prematuridade
Kitaoka H.	Fukushima Journal of Medical Science, 2023	Coorte Retrospectiva	Avaliação dos fatores de risco para anemia da prematuridade
Vu P. T.	Pediatric research, 2021	Análise post-hoc	Desfechos no neurodesenvolvimento associados à transfusão
Juul S. E.	JAMA Pediatrics, 2020	Análise post-hoc	Redução de transfusão de hemácias com altas doses de EPO precoce
Aher S. M.	Cochrane Review, 2020	Meta-análise	Comparação do uso da EPO precoce ou tardia na redução de transfusão de hemácias em prematuros ou muito baixo peso
Aher S. M.	Cochrane Review, 2020	Meta-análise	Avaliação do uso tardio da EPO na redução de transfusão

			de hemácias em prematuros ou muito baixo peso
El-Lahony D. M.	Hematology Oncology Stem Cell Therapy, 2020	Ensaio Clínico Randomizado	Redução de transfusão de hemácias

Em estudo indiano sobre redução de volume de flebotomia e uso de estratégias preventivas para anemia prematuridade, o uso da EPO precoce profilática foi realizado na dose de 400 UI/Kg três vezes na semana, com administração subcutânea, do 3o dia de vida até 36 semanas de idade gestacional; além de suplementação de ferro 4 mg/Kg/dia iniciada com 2 semanas de vida até 1 ano de idade corrigida. Ambos os grupos (total 102 prematuros) receberam EPO e ferro, sendo a intervenção a redução de flebotomia. 41% do grupo de flebotomia restritiva recebeu hemotransfusão comparado a 73% do grupo convencional (p 0,001).

A Agência Europeia de Medicamentos aprova o uso de betaepoietina em menores de 34 semanas de idade gestacional e peso entre 750g e 1500g para prevenção da anemia da prematuridade. Em um hospital francês, descrito por Bailly et al, não foi observada relevância significativa na redução do número de transfusões. Os grupos < 28 semanas necessitaram de transfusão de hemácias tanto em uso de EPO quanto sem o uso; entre 28 e 30 semanas a quantidade de transfusão foi levemente menor no grupo que usou EPO, sem significância estatística; e em maiores de 30 semanas, poucos necessitaram de hemotransfusão em ambos os grupos. A dose usada foi de 250 UI/Kg três vezes na semana, endovenosa ou subcutânea, início a partir de uma semana de vida, com duração de 6 semanas ou até completar 36 semanas de idade gestacional. Associado a suplementação de ferro enteral iniciada a partir de 7 dias de vida, assim que possível devido a viabilidade do trato gastrointestinal, dose 6-8 mg/Kg/dia com início menor e aumento progressivo.

Em estudo romeno, de Costescu et al, a administração profilática de betapoietina foi de 500 UI/Kg nos dias 2, 4, 7, 14, 21 e 28 de vida, via subcutânea; associada à reposição de ferro 5mg/kg/dia. Nessa dose foi observado aumento da hemoglobina, hematócrito e EPO sérica no dia 21 de vida, consequentemente, redução no número de hemotransfusão

No Japão, em artigo de Kitaoka et al sobre fatores de risco associado à anemia da prematuridade como menor idade gestacional, pequeno para idade gestacional, baixa hemoglobina materna durante a gestação, hemoglobina ao nascimento e excesso de flebotomia. A dose de EPO terapêutica utilizada foi 200 UI/Kg duas vezes na semana, subcutânea, além de ferro 6 mg/Kg/dia, a serem iniciados se Hb menor ou igual a 12 g/dL.

Já no Egito, El-Lahony et al publicou um estudo caso controle prospectivo com 60 pacientes, metade no grupo intervenção e a outra metade no grupo controle. Para avaliar resposta de produção medular, foi utilizada EPO terapêutica na dose de 250 UI/Kg três

vezes na semana, subcutânea, por 4 semanas, associada a reposição enteral de ferro 6 mg/Kg/dia. Nesse estudo foi observado aumento importante de Hb, hematócrito, reticulócitos e nível sérico de EPO no grupo que recebeu a intervenção, consequentemente, com menor número de hemotransfusão, com significância estatística.

O ensaio clínico randomizado PENUT, que avaliou o impacto da EPO no desfecho neurológico dos prematuros, seguido por alguns estudos post hoc, fez uso de EPO profilática precoce e em altas doses em prematuros entre 24 e 28 semanas de idade gestacional. EPO 1000 UI/Kg iniciada no primeiro dia de vida, 6 doses com intervalo entre elas de 48 horas endovenosa, seguidas por 400 UI/Kg três vezes na semana, subcutânea, até 32 semanas de idade corrigida. A suplementação de ferro 3-6mg/Kg enteral com aumento progressivo, iniciada após uma semana de vida e com dieta enteral mínima de 60 ml/Kg. Se via enteral indisponível, reposição endovenosa de 3mg/Kg. Nesse ensaio clínico com 936 pacientes foi observado redução significativa no número de transfusões de hemácias, volume cumulativo e exposição a doadores com aumento do hematócrito

Em revisão de meta-análise da Cochrane de 2020 que avaliou 262 prematuros de muito ou extremo baixo peso ao nascimento em dois estudos (2000 e 2002), descrita por Aher, sobre a comparação entre uso precoce (menos de 8 dias de vida) e tardio (maior ou igual a 8 dias de vida), foi considerada dose baixa de EPO quando menor que 500 UI/Kg/semana e doses altas acima desse valor. Além de considerar dose baixa de ferro suplementar menor que 5 mg/Kg/dia e doses altas acima desse valor. Dentre todos os prematuros avaliados, as doses de EPO foram 750 a 1250 UI/kg/semana (dose alta) além de receberem ferro 6-9 mg/kg/dia, também em doses altas. Não houve diferença significativa em relação à quantidade de transfusão de hemácias e exposição a doadores entre os grupos.

Outra revisão de meta-análise da Cochrane, realizada por Aher em 2020, que avaliou 31 estudos (de 1991 a 2015) com um total de 1651 prematuros ou neonatos de baixo peso sobre o uso tardio da EPO (início maior ou igual a 8 dias de vida) tanto em doses altas (>500 UI/Kg/semana) quanto baixas (< 500 UI/Kg/semana) associado a doses variadas de ferro. Independente das doses de EPO combinadas com ferro, foi observada redução de transfusão de hemácias. A EPO de administração enteral não tem o efeito desejado, mantendo a indicação de administração parenteral. Em 2015, a Sociedade Francesa de Neonatologia recomendou 250 UI/kg/dose três vezes na semana por 6 semanas, via subcutânea¹¹.

Nos estudos analisados a dose de eritropoietina recomendada variou de 200- 1000 UI/Kg com preferência para início com maior ou igual a 8 dias de vida (tardia) e intervalo três vezes na semana, sempre associados ao uso de ferro suplementar e com resultados no aumento do valor de hemoglobina, hematócrito, consequentemente redução da necessidade transfusional.

6.3. Investigar potenciais efeitos adversos associados ao uso de EPO.

Foram analisados quatro artigos que descrevem potenciais efeitos adversos e encontram-se na Tabela 3 abaixo:

TABELA 3

Primeiro autor	Revista/ano	Desenho do estudo	Objetivo
Fischer, H. S.	Neonatology, 2023	Meta-análise	Avaliação do Efeito da EPO na retinopatia da prematuridade
Bui, K. C. T.	Early Human Development, 2021	Coorte Retrospectiva	Avaliação do Efeito da EPO na retinopatia da prematuridade grave
Aher S. M.	Cochrane Review, 2020	Meta-análise	Comparação do uso da EPO precoce ou tardia na redução de transfusão de hemácias em prematuros ou muito baixo peso
Aher S. M.	Cochrane Review, 2020	Meta-análise	Avaliação do uso tardio da EPO na redução de transfusão de hemácias em prematuros ou muito baixo peso

A principal preocupação em relação aos efeitos adversos da eritropoietina em prematuros refere-se à retinopatia da prematuridade (ROP), em função do papel da EPO na angiogênese retiniana. Estudos iniciais sugeriram possível associação entre o uso da EPO, especialmente quando administrada precocemente, e aumento da incidência de ROP, o que levou à redução do uso da medicação.

A revisão de meta-análise da Cochrane de 2020 avaliou 262 prematuros de muito ou extremo baixo peso ao nascimento em dois estudos (em 2000 e 2002) sobre a comparação entre uso precoce (menos de 8 dias de vida) e tardio (maior ou igual a 8 dias de vida), onde todos receberam EPO 750 a 1250 UI/kg/semana além de receberem ferro 6-9 mg/kg/dia também em doses altas. Entre 191 neonatos avaliados quanto à incidência de ROP de qualquer grau, um dos estudos demonstrou aumento da incidência com o uso precoce da EPO, enquanto o outro não confirmou esse achado, havendo alta heterogeneidade quanto a esse desfecho. A meta-análise atribui essa heterogeneidade

aos diferentes momentos da vida do prematuro em que foram avaliados e ao contexto assistencial, uma vez que os estudos foram conduzidos na Argentina — onde se observou maior incidência de ROP — e em países europeus (Bélgica, França, Alemanha e Suíça), nos quais não houve diferença significativa, apesar de esquemas semelhantes de EPO e critérios transfusionais. Dessa forma, o risco de aumento da incidência de ROP com EPO precoce não pôde ser completamente excluído. Não foi observada diferença em ROP estágio maior que III, incidência de enterocolite necrosante, hemorragia intraventricular grau III e IV, tempo de internação, displasia broncopulmonar, neutropenia, trombocitose e morte súbita após alta até 24 meses. Em um dos estudos houve redução na incidência de risco de leucomalácia periventricular com o uso da EPO precoce.

Em outra revisão de meta-análise da Cochrane, realizada por Aher em 2020, que avaliou 31 estudos (de 1991 a 2015) com um total de 1651 prematuros ou neonatos de baixo peso sobre o uso tardio da EPO (início maior ou igual a 8 dias de vida) tanto em doses altas (>500 UI/Kg/semana) quanto baixas (< 500 UI/Kg/semana) associado a doses variadas de ferro, apenas um estudo realizado no ano 2000 mostrou efeito adverso estatisticamente significativo com ROP em qualquer estágio e maior ou igual a 3. Em outros estudos, esse resultado não foi significativo e houve alta heterogeneidade para o desfecho. O uso tardio de EPO não foi associado a outros efeitos colaterais graves de curto prazo como enterocolite necrosante, infecções, hemorragia intraventricular, leucomalácia periventricular, displasia broncopulmonar, neutropenia e hipertensão, apesar desta última ser descrita em adultos. Há uma possível associação com ROP estágio 3 ou superior, de desfecho heterogêneo. Uma discussão oportuna é sobre a necessidade de administração parenteral, com estímulos dolorosos e repetidos, podendo a dor causar efeitos adversos a longo prazo.

No entanto, estudos mais recentes não corroboraram esses resultados. Uma meta-análise alemã de 2023, que englobou 2040 prematuros, avaliou o uso de EPO precoce, com diferentes doses e formas de administração, em pretermos menores de 29 semanas e/ou menos de 1000g ao nascimento e não evidenciou nenhuma relação com ROP grave (estágio III ou mais), apesar do risco aumentado de ROP pela própria condição de base.

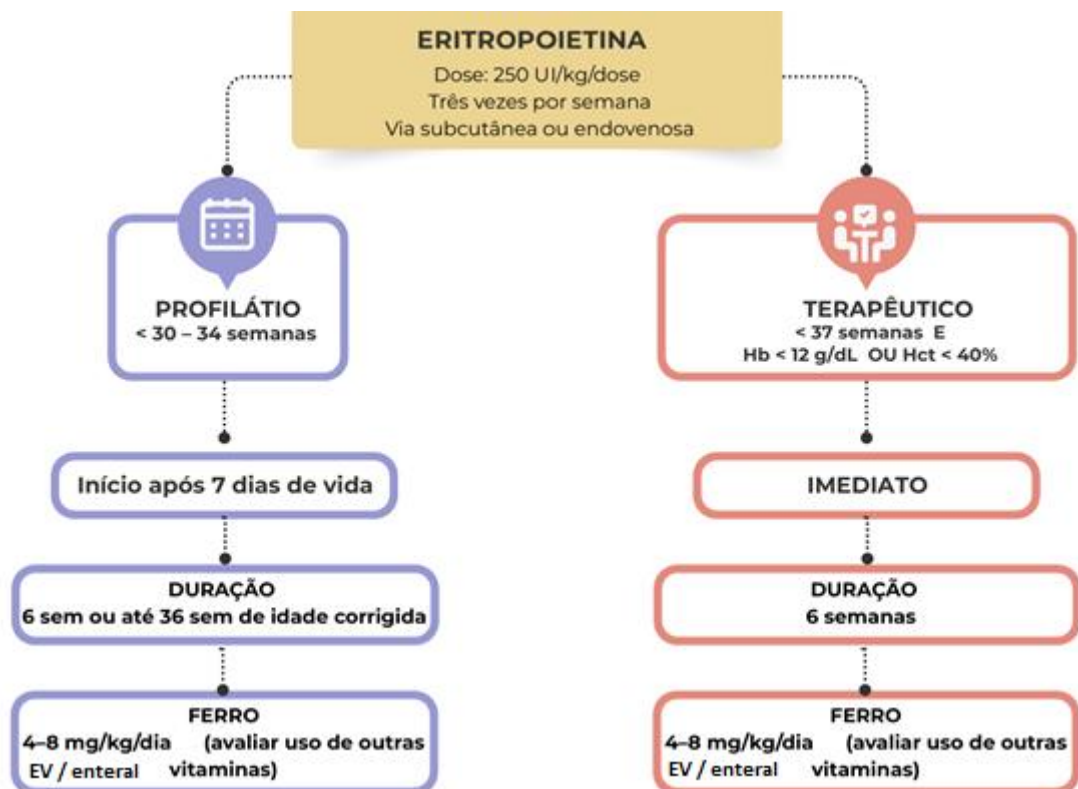
Bui et al avaliaram uma coorte retrospectiva de 1762 prematuros entre 23 e 32 semanas gestacionais peso menor que 1500g ao nascimento, em que aproximadamente metade recebeu EPO para anemia da prematuridade. 21% de toda a amostra evoluiu com ROP moderado (estágio II) ou mais, porém sem diferença entre os grupos; 20,9% dos que não receberam EPO e 22,4% dos que receberam tiveram o mesmo desfecho, sem diferença estatística após análise multivariável.

Sendo a ROP o efeito adverso mais descrito do uso de EPO, principalmente em estudos mais antigos, isso é contrariado pelas publicações mais recentes com maior quantidade de pacientes nas coortes. Portanto, a EPO torna-se uma medicação segura para uso nos prematuros.

6.4. Construir um fluxograma de utilização da eritropoietina em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal

Com base na revisão das evidências disponíveis e considerando a heterogeneidade dos protocolos descritos na literatura, foi elaborado um fluxograma de utilização da eritropoietina em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal. O objetivo é sistematizar e tornar visual e clinicamente útil para indicação profilática e terapêutica da EPO, definir esquemas de administração e orientar a suplementação associada, de forma prática e padronizada, visando à redução da necessidade de transfusões e à minimização de potenciais riscos em recém-nascidos prematuros.

Fluxograma 1: Sugestão de uso da eritropoietina profilática e terapêutica.



7. DISCUSSÃO:

O uso da EPO tanto profilática quanto terapêutica mostra aumento de parâmetros hematológicos como hemoglobina, hematócrito e reticulócitos, consequentemente reduz a quantidade de transfusão de hemácias em prematuros. Tem maior efeito nos muito prematuros, moderados e tardios; os extremos muitas vezes precisam de transfusão nos primeiros dias de vida, antes que a EPO tenha efeito^{13,15,23}.

A dosagem ideal não está clara, havendo uma ampla possibilidade de doses, tanto na primeira semana de vida, quanto nas seguintes; podendo ser profilática ou terapêutica, iniciada após instalação da anemia. Sua eficácia é demonstrada apenas com administração parenteral, tanto venosa quanto subcutânea²³. O consenso é sempre ser

acompanhada por reposição de ferro, com possibilidade de outros micronutrientes como vitaminas e ácido fólico.

Há pouca evidência, não robusta, sobre associação entre uso de EPO na prematuridade com ROP, principalmente em estudos mais recentes^{17,19}. Não há evidência de outros efeitos adversos. O estímulo doloroso repetido e por tempo prolongado pode causar efeitos adversos a longo prazo²³, porém muitos prematuros internados já têm acesso venoso devido ao suporte nutricional e outras medicações administradas na Unidade de Terapia Intensiva. Atualmente, também há a Darbepoietina, que é uma formulação modificada da EPO recombinante com ação prolongada, que necessita de menos quantidade de aplicações.

As hemotransfusões estão associadas a risco de infecção, reações transfusionais e aloimunização. Além disso, os prematuros extremos que recebem hemácias têm piores desfechos neurológicos nos componentes de linguagem, cognição e motricidade, com efeito cumulativo sobre a quantidade de transfusão, em comparação com os não transfundidos¹².

Com o objetivo de reduzir a quantidade de transfusão de hemácias e exposição a doadores, devem ser realizadas múltiplas estratégias: tratamento de anemia por deficiência de ferro materna durante a gestação, clampeamento oportuno do cordão umbilical, redução de flebotomia, estímulo à eritropoiese e uso de mesmo doador quando for necessária a transfusão, bem como, a adoção prática e uniforme de protocolos restritivos de transfusão, que ainda são muito variáveis a cada serviço apesar de já ter sido demonstrado seu benefício.

8. CONCLUSÃO:

A prematuridade apresenta elevada prevalência e é frequentemente acompanhada de anemia, com risco significativamente maior entre recém-nascidos de menor idade gestacional e baixo peso ao nascer. Em uma proporção expressiva dos casos, há necessidade de transfusão de concentrado de hemácias, procedimento associado a potenciais riscos, como infecções, reações transfusionais, aloimunização e piores desfechos no neurodesenvolvimento de prematuros extremos. Nesse contexto, a adoção de estratégias múltiplas destinadas à redução da necessidade transfusional mostra-se eficaz, incluindo o estímulo à eritropoiese por meio do uso profilático e terapêutico da eritropoietina que mostra bons resultados e segurança na literatura, associado à reposição adequada de ferro, à minimização de flebotomias e à implementação de protocolos transfusionais restritivos. Além de intervenções no período gestacional e periparto, como o tratamento da anemia materna e o clampeamento oportuno do cordão umbilical, contribuem de forma significativa para a redução da necessidade de transfusões em recém-nascidos pré-termo.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Preterm birth. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>. Acesso em: novembro de 2025.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Perfil epidemiológico dos nascimentos prematuros no Brasil, 2012 a 2022. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 55, n. 13, 2024.
3. LEMOS, R. A.; FRÔNIO, J. S.; NEVES, L. A. T.; RIBEIRO, L. C. Estudo da prevalência de morbidades e complicações neonatais segundo o peso ao nascimento e a idade gestacional em lactentes de um serviço de follow-up. *Revista de Atenção Primária à Saúde*, v. 13, n. 3, p. 277–290, 2010.
4. BALASUBRAMANIAN, H. et al. Effect of Minimization of Early Blood Sampling Losses Among Extremely Premature Neonates: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Pediatrics*, v. 269, p. 114002, 2024.
5. CHOI, E. K. et al. Hemodynamics of different volumes of red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics International*, v. 63, n. 4, p. 410-414, 2021.
6. BALASUBRAMANIAN, H. et al. Umbilical Cord Blood Sampling. *Journal of Pediatrics*, 2019.
7. QATTEA, I.; FARGHALY, M. A.; KATTEA, M. O.; ABDULA, N.; MOHAMED, M. A.; ALY, H. Survival of infants born at periviable gestation: the US national database. *The Lancet Regional Health – Americas*, v. 14, 2022.
8. WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. *Low birth weight*. Disponível em: [https://www.who.int/data/nutrition/nlis/info/low-birth-weight#:~:text=The%20World%20Health%20Organization%20\(WHO\)%20defines%20low,cognitive%20development%20*%20NCDs%20later%20in%20life](https://www.who.int/data/nutrition/nlis/info/low-birth-weight#:~:text=The%20World%20Health%20Organization%20(WHO)%20defines%20low,cognitive%20development%20*%20NCDs%20later%20in%20life). Acesso em novembro de 2025.
9. GUEDES, R. R. L.; SOARES, J. M. A.; PINHEIRO, M. B.; FONTES, J. S. Perfil de prematuridade e adequação neonatal de peso em maternidade de Minas Gerais e comparação com literatura médica. *Revista Residência Pediátrica*, v. 12, n. 1, 2022.

10. CARNEIRO, Jorge David Aivazoglou. *Hematologia pediátrica*. 2. ed. Barueri, SP: Manole, 2013.
11. LOPEZ, E.; BEUCHÉE, A.; TRUFFERT, P.; POUVREAU, N.; PATKAI, J.; BAUD, O.; JARREAU, P. H. L'érythropoïétine humaine recombinante chez le nouveau-né: recommandations pour la pratique clinique de la Société française de néonatalogie. *Archives de Pédiatrie*, v. 22, n. 10, p. 1092–1097, 2015.
12. VU, P. T.; OHLS, R. K.; MAYOCK, D. E.; GERMAN, K. R.; COMSTOCK, B. A.; HEAGERTY, P. J.; WIDNESS, J. A.; PENUT MEDICAL MONITOR. Transfusions and neurodevelopmental outcomes in extremely low gestation neonates enrolled in the PENUT Trial: a randomized clinical trial. *Pediatric Research*, v. 90, n. 1, p. 109–116, 2021.
13. CHAN POON, K. T. C.; LI, L.; PITTMAN, R.; HORNIK, C. D.; TANAKA, D. T.; KATAKAM, L. et al. Decreasing blood transfusions in premature infants through quality improvement. *Pediatrics*, v. 154, n. 2, e2023063728, 2024.
14. BAILLY, N.; BRAT, R.; FAVRAIS, G. The role of erythropoietin to prevent red blood cell transfusion in a 2018–2020 two-center cohort of preterm infants. *Blood Transfusion*, v. 22, n. 4, p. 303, 2024.
15. COSTESCU, O. C.; BOIA, E. R.; BOIA, M.; CIOBOATA, D. M.; DOANDES, F. M.; LUNGU, N. et al. The role of erythropoietin in preventing anemia in the premature neonate. *Children*, v. 10, n. 12, p. 1843, 2023.
16. GISSLEN, T.; RAO, R.; GEORGIEFF, M. K. Anemia, iron supplementation, and the brain. *Clinics in Perinatology*, v. 50, n. 4, p. 853–868, 2023.
17. FISCHER, H. S.; REIBEL, N. J.; BÜHRER, C.; DAME, C. Effect of early erythropoietin on retinopathy of prematurity: a stratified meta-analysis. *Neonatology*, v. 120, n. 5, p. 566–576, 2023.
18. KITAOKA, H.; SHITARA, Y.; KASHIMA, K.; OCHIAI, S.; CHIKAI, H.; WATANABE, K. et al. Risk factors for anemia of prematurity among 30–35-week preterm infants. *Fukushima Journal of Medical Science*, v. 69, n. 2, p. 115–123, 2023.
19. BUI, K. C. T.; ELLENHORN, N.; ABBASI, A.; VILLOSIS, M. F. B.; NGUYEN, M.; TRUONG, H. et al. Erythropoietin is not a risk factor for severe retinopathy of prematurity among high-risk preterm infants. *Early Human Development*, v. 161, p. 105440, 2021.

20. VU, P. T.; OHLS, R. K.; MAYOCK, D. E.; GERMAN, K. R.; COMSTOCK, B. A.; HEAGERTY, P. J. et al. Transfusions and neurodevelopmental outcomes in extremely low gestation neonates enrolled in the PENUT trial: a randomized clinical trial. *Pediatric Research*, v. 90, n. 1, p. 109–116, 2021.
21. JUUL, S. E.; VU, P. T.; COMSTOCK, B. A.; WADHAWAN, R.; MAYOCK, D. E.; COURTNEY, S. 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*, v. 174, n. 10, p. 933–943, 2020.
22. AHER, S. M. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 2, 2020.
23. AHER, S. M.; OHLSSON, A. Late erythropoiesis-stimulating agents to prevent red blood cell transfusion in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 2, 2020.
24. EL-LAHONY, D. M.; SALEH, N. Y.; HABIB, M. S.; SHEHATA, M. A.; EL-HAWY, M. A. The role of recombinant human erythropoietin in neonatal anemia. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, v. 13, n. 3, p. 147–151, 2020.