

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE BRASILEIRA

Carolina Augusta Arantes Portugal

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS RECÉM-NASCIDOS QUE RECEBERAM
TRANSFUSÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS NAS UNIDADES DE
TERAPIA INTENSIVA NEONATAL NA CIDADE DE JUIZ DE FORA**

Juiz de Fora – 2013

Carolina Augusta Arantes Portugal

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS RECÉM-NASCIDOS QUE RECEBERAM
TRANSFUSÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS NAS UNIDADES DE
TERAPIA INTENSIVA NEONATAL NA CIDADE DE JUIZ DE FORA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde Brasileira com área de Concentração em Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora/MG, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Abrahão Elias Hallack Neto.

Co-orientadora: Prof.^a Dr.^a Marta Cristina Duarte.

Juiz de Fora – 2013

BRASIL

Carolina Augusta Arantes Portugal

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS RECÉM-NASCIDOS QUE RECEBERAM
TRANSFUSÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS NAS UNIDADES DE
TERAPIA INTENSIVA NEONATAL NA CIDADE DE JUIZ DE FORA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira com área de Concentração em Saúde Brasileira – Núcleo de Pesquisa em Hematologia, Hemoterapia e Transplante de Medula Óssea – da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora/MG, para a obtenção do título de Mestre em Saúde, aprovada pela seguinte Banca Examinadora:

Aprovada em: ____/_____/2013.

Orientador: Prof. Dr. Abrahão Elias Hallack Neto
Departamento de Hematologia – UFJF

Prof.^a Dra. Paula Ribeiro Villaça
Departamento de Hematologia – USP

Prof. Dr. Lúcio Henrique de Oliveira
Departamento de Morfologia – UFJF

Conceito:

Dedico a meu pai, que foi a primeira
pessoa a dizer: “*menina, fico bobo de ver
como você é raçuda*”.

“Do. Or do not. There’s no try”.

Mestre Yoda

AGRADECIMENTOS

Todos me disseram: “mestrado é assim mesmo, a gente passa um aperto danado”. Quem me conhece, mas quem me conhece de verdade, sabe de tudo que passei, seja no campo profissional, ou no pessoal. Sentia-me assim, afogando e tentando nadar contra a maré nesse último ano e meio. Faço dos agradecimentos um desabafo. Um breve relato do que tolerei, ou, quem sabe, do que “não fui tolerada”. Lá no início da caminhada, uma sábia pessoa de sotaque muito mineiro (com a sabedoria que só os mineiros e mestres *Jedi* têm) me disse que “mestrado e doutorado são uma caminhada solitária”. Embora acreditasse fielmente nessas palavras, há uma grande distância entre saber e sentir. Seja no mestrado, seja na vida, estamos aí, quase sós. Sim, digo “quase”, porque, afinal, seja o apoio de amigos, de colegas de trabalho, de familiares, ou sejam as críticas construtivas – ou até mesmo, destrutivas –, tudo isso e todas essas pessoas têm sua finalidade: jogando pra cima ou puxando pra baixo, não importa. Fazendo rir ou chorar. Ajudando ou desconstruindo. De qualquer forma, temos que agradecer, certo? Agradeço, então, a todas essas pessoas. Ou, como era de costume quando era pequena e rezava à noite, antes de dormir: “Papai do Céu, obrigada pelo dia de hoje. Protegei todas as pessoas do mundo todo”.

Deveria ser *The End*, porque quem sabe, sabe. Mas, eu não vou resistir e agradecer a algumas pessoas em especial:

Lá no início, ao orientador, Abrahão. Por azar dele e sorte minha, convidou-me para essa empreitada;

À minha chefinha e co-orientadora Marta, sábia e advinha Mestre *Jedi*;

À Erika, acadêmica quase bolsista (coitada) que coletou os dados e teve paciência para tolerar a minha indecisão e inexperiência;

À Professora Paula, por ter interrompido seu descanso, duas vezes, pra me ajudar e melhorar o nível deste trabalho;

Ao Professor Lúcio que, considerando as ótimas ponderações em nossas sessões clínicas todas as terças-feiras, vai contribuir ainda mais para meus conhecimentos;

Ao Professor Alfredo, por desmistificar a estatística de forma tão agradável;

Aos colegas do núcleo da hemato, por passarem por essa periculosidade juntos!

À Aydra, que esteve por perto quando as coisas pareciam impossíveis, lá no início de tudo, e pelo auxílio na cobertura no HU nos momentos mais urgentes;

À amiga e mentora neonatologista Flávia, que completa minha formação todos os dias;

Aos profissionais do SAME, das agências transfusionais e das UTIN que também tiveram boa vontade e paciência;

Aos chefes, diaristas e enfermeiros das UTIN que correram atrás conosco;

À minha família, afinal, mamãe passou por poucas e boas e continua aí, “cocota enxuta”;

A meu irmão Augusto e sua família linda, os primeiros a me entenderem e me abraçarem nos piores momentos;

Por fim, mas não menos importante, a minha *best* Amanda que me ouviu, chorou junto, montou tabelas, chorou mais um pouco e me apoiou como pôde de longe, o tempo inteiro!

Jamais terei como agradecer o suficiente! Está aí o agradecimento/desabafo.

RESUMO

O recém-nascido (RN) constitui uma faixa etária singular, inclusive do ponto de vista hematológico. A baixa eritropoiese e as perdas devido às constantes coletas de exames na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) fazem com que os RN, principalmente os de muito baixo peso, recebam mais transfusões do que qualquer outro grupo nas unidades de cuidados terciários. Durante os anos, várias diretrizes foram discutidas e desenvolvidas, na tentativa de se limitar as transfusões sanguíneas, principalmente em prematuros, devido aos riscos inerentes a este procedimento. Contudo, não se sabe ao certo qual o nível de hemoglobina e hematócrito mais adequados para se indicar uma transfusão. Estudos têm associado algumas variáveis em RN como fatores de risco, levando esses pacientes a receberem mais transfusões sanguíneas. Diante dessa realidade, este estudo teve, como objetivo principal, avaliar as características demográficas e clínicas da população de recém-nascidos transfundidos nas UTIN do município de Juiz de Fora, verificando as práticas transfusionais nessas UTIN e, como objetivos secundários, analisar fatores associados a transfusões na população neonatal, tentando demonstrar quais desses fatores tiveram impacto na morbimortalidade, além de correlacionar os dados encontrados com aqueles existentes na literatura. Foi realizado um estudo epidemiológico observacional retrospectivo, relativo a um período de um ano, através de revisão de prontuário médico nas UTIN da cidade de Juiz de Fora. Foram incluídos todos os RN internados nas cinco UTIN que receberam transfusão de concentrado de hemácias. A partir do protocolo de pesquisa, gerou-se um banco de dados, incluído no *software Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 15.0. Através de estatística descritiva, foram avaliadas características clínicas e demográficas dessa população, representada por médias e desvio-padrão e frequências relativas e absolutas. Uma variável para avaliar as transfusões que foram realizadas sob critérios liberais foi incluída. A análise univariada desses dados foi realizada em relação aos seguintes desfechos: ventilação mecânica, broncodisplasia pulmonar, enterocolite necrosante, retinopatia da prematuridade, hemorragia peri-intraventricular e óbito. As variáveis associadas a esses desfechos foram analisadas pelo método de *backward logistic regression*. Dos 949 RN internados, 133 preencheram os critérios de inclusão. A frequência de RN transfundidos foi de 21,07% e a média de transfusões por RN foi de $2,7 \pm 2,16$. A

maior parte das transfusões ocorreu nas primeiras duas semanas de vida do RN, seguidas pelas transfusões ocorridas após a quarta semana de vida. A regressão logística demonstrou que as condições clínicas associadas aos desfechos de morbimortalidade nos RN transfundidos foram: o peso de nascimento do RN, sua idade gestacional, a presença de ventilação mecânica, o tempo de oxigenioterapia, a sepsse neonatal tardia, as condições do RN na sala de parto, a hipertensão arterial materna, as condições do hospital de origem e a persistência do Canal Arterial. Concluiu-se, a partir desse estudo, que a população de RN transfundidos nas UTIN de nosso município não parecem divergir muito da literatura atual, assim como as práticas transfusionais vigentes. A variabilidade encontrada em tais práticas também reflete as dificuldades das decisões clínicas durante a prática médica, no dia-a-dia do neonatologista.

Palavras-chave: Transfusão de eritrócitos. Unidades de terapia neonatal. Anemia neonatal. Recém-nascido. Transfusão de sangue.

ABSTRACT

The newborn infant constitutes a unique age group, even on a hematologic point-of-view. The low erythropoiesis and the iatrogenic losses inside the Neonatal Intensive Care Units (NICUs) help explain why these newborns, especially the very-low-birth-weight ones are the most heavily transfused population inside the Intensive Care Units. Over the years, many guidelines tried to reduce the number of erythrocyte transfusions, especially among the premature infants, due to the inherent risks of the procedure. However, the adequate level of haemoglobin and haematocrit that indicates the need to transfuse is not well established. Recent studies have associated some variables as risk factors for submitting these newborn infants to more blood transfusions. The aim of this study is to evaluate the clinical and demographic profiles of this population of transfused newborns in the city of Juiz de Fora, as well as analysing the transfusional practices of these NICUs and trying to establish risk factors that lead to transfusion in this population. This is an epidemiologic observational study that took place within a 12 month-period, through the analysis of the newborn infants' health records. It included all neonates that received erythrocyte transfusions and that were admitted to all 5 NICUs of Juiz de Fora. A research protocol was designed and a database was created from it, which was included in the *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) software, version 15.0. Statistical analysis was performed through descriptive statistics that included the demographic and clinical variables from the study, represented as mean and standard deviation or numbers and percentages. In order to evaluate transfusions under liberal criteria, a special variable was created for that purpose. Univariate analysis identified neonatal clinical conditions associated with the following outcomes: mechanical ventilation, pulmonary bronchodysplasia, necrotizing enterocolitis, retinopathy of prematurity, intra-ventricular haemorrhage and death. Then, a logistic regression model was applied to the significant variables and non-significant ones were removed from the model in a backward stepwise way. From the 949 patients admitted to the NICUs, 133 met the inclusion criteria. The median of transfusions *per* infant was $2,7 \pm 2,16$ and 21,07% received at least one transfusion. Most transfusions occurred during the infants' first two weeks of life, followed by after its fourth week. The logistic regression model showed the following significant variables correlated to the main studied outcomes: birth weight, gestational age,

mechanical ventilation, days of oxygen therapy, late-onset sepsis, delivery room conditions, arterial hypertension on the mother, the differences between multiple birth centres and persistency of Ductus Arteriosus. This study shows that the demographics and clinical characteristics of the transfused newborns admitted in the NICUs of Juiz de Fora are similar to recent literature. The variability on erythrocytes transfusion practices also reflects the difficulty on the decision of when to transfuse, especially on a daily basis.

Keywords: Blood transfusion. Intensive care units neonatal. Infant newborn. Anemia neonatal. Erythrocyte transfusion.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BDP	Broncodisplasia
CEPE	Comissão de ética em pesquisa
CMV	Citomegalovírus
CPAP	Pressão Positiva Contínua em Vias Aéreas
DP	Desvio-Padrão
DVP	Derivação Ventriculo-Peritoneal
dL	decilitro
ECN	Enterocolite Necrosante
FHEMIG	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
FIO2	Fração inspirada de oxigênio
g	grama (s)
h	hora
ht	hematócrito
HPIV	Hemorragia Peri-intraventricular
IC	Intervalo de Confiança
kg	quilograma (s)
l	litro (s)
ml	mililitro (s)
PCA	Persistência do Canal Arterial
RN	Recém-nascido
ROP	Retinopatia da Prematuridade
RR	Risco Relativo
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TGI	Trato gastrointestinal
u/mm ³	Unidade por milímetro cúbico
US	Ultrassom
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
VMI	Ventilação Mecânica Invasiva
VPPI	Ventilação com Pressão Positiva na Inspiração

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Número de pacientes distribuídos por hospitais.....	55
Gráfico 2 – Distribuição dos RN transfundidos de acordo com o sexo.....	56
Gráfico 3 – Número de transfusões estratificado por dias de vida dos RN.....	59
Gráfico 4 – Indicações transfusionais para concentrado de hemácias mais frequentemente encontradas nas solicitações de hemocomponentes.....	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Indicações de transfusão sanguínea conforme proposto por Shanning <i>et al</i> (1995).....	37
Tabela 2 – Trabalhos avaliados pela revisão da Cochrane com volumes transfundidos em cada trabalho, suas respectivas indicações transfusionais e valores de hemoglobina (g/L), divididos por idade do RN e presença ou ausência e tipo de suporte respiratório.....	41
Tabela 3 – Valores aproximados de hemoglobina (g/L) e hematócrito (%) avaliados na revisão.....	42
Tabela 4 – Trabalhos avaliados pela revisão de Venkatesh <i>et al</i> com suas respectivas indicações transfusionais e valores de hemoglobina (g/dL) e hematócrito (%), divididos por presença ou ausência e tipo de suporte respiratório.....	44
Tabela 5 – Valores aproximados de hemoglobina (g/L) e hematócrito (%) avaliados na revisão Cochrane, porém demonstrando apenas o ponto de corte utilizado, que é caracterizado pela ausência de suporte respiratório.....	51
Tabela 6 – Dados demográficos e clínicos dos RN estudados, representados por frequências.....	55
Tabela 7 – Dados demográficos e clínicos dos RN estudados, representados por médias e seus desvio-padrão, valores mínimos e máximos	56
Tabela 8 – Características clínicas e demográficas dos RN transfundidos com concentrado de hemácias dividido por categoria de atendimento.....	57
Tabela 9 – Média do número de transfusões de concentrados de hemácias por RN, considerando o hospital de origem.....	59

Tabela 10 – Média do número de transfusões por RN, hemoglobina e hematócrito, divididos por categoria de atendimento.....	60
Tabela 11 – Média do número de transfusões no grupo liberal, número de transfusões por RN, hemoglobina e hematócrito, divididos por período estudada.....	61
Tabela 12 – Análise univariada entre as variáveis clínicas e demográficas incluídas no estudo e o desfecho Ventilação Mecânica.....	63
Tabela 13 – Análise univariada entre as variáveis transfusionais incluídas no estudo e o desfecho Ventilação Mecânica.....	64
Tabela 14 – Análise univariada entre as variáveis incluídas no estudo e o desfecho Broncodisplasia Pulmonar.....	64
Tabela 15 – Análise univariada entre as variáveis transfusionais incluídas no estudo e o desfecho Broncodisplasia Pulmonar.....	66
Tabela 16 – Análise univariada entre as variáveis incluídas no estudo e o desfecho Enterocolite Necrosante.....	67
Tabela 17 – Análise univariada entre as variáveis transfusionais incluídas no estudo e o desfecho Enterocolite Necrosante.....	68
Tabela 18 – Análise univariada entre as variáveis incluídas no estudo e o desfecho Retinopatia da Prematuridade.....	69
Tabela 19 – Análise univariada entre as variáveis transfusionais incluídas no estudo e o desfecho Retinopatia da Prematuridade.....	70
Tabela 20 – Análise univariada entre as variáveis incluídas no estudo e o desfecho Hemorragia Peri-intraventricular.....	71

Tabela 21 – Análise univariada entre as variáveis transfusionais incluídas no estudo e o desfecho Hemorragia Peri-intraventricular.....	72
Tabela 22 – Análise univariada entre as variáveis incluídas no estudo e o desfecho óbito.....	73
Tabela 23 – Análise univariada entre as variáveis transfusionais incluídas no estudo e o desfecho óbito.....	74
Tabela 24. Análise de regressão logística: fatores associados clínicos, demográficos e transfusionais associados com cada desfecho Ventilação Mecânica.....	75
Tabela 25 – Análise de regressão logística: fatores associados clínicos, demográficos e transfusionais associados com Broncodisplasia Pulmonar	75
Tabela 26 – Análise de regressão logística: fatores associados clínicos, demográficos e transfusionais associados com Enterocolite Nerosante	76
Tabela 27 – Análise de regressão logística: fatores associados clínicos, demográficos e transfusionais associados com Retinopatia da Prematuridade..	76
Tabela 28 – Análise de regressão logística: fatores associados clínicos, demográficos e transfusionais associados com Hemorragia Peri-intraventricular.....	77
Tabela 29 – Análise de regressão logística: fatores associados clínicos, demográficos e transfusionais associados com o desfecho óbito	78
Tabela 30 – Classificação de gravidade da enterocolite necrosante.....	98
Tabela 31 – Classificação da Retinopatia da prematuridade.....	99
Tabela 32 – Classificação da hemorragia peri-intraventricular.....	100

Tabela 33 – Boletim de Apgar.....	107
-----------------------------------	-----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	20
2 REVISÃO DE LITERATURA	24
2.1 A anemia no período neonatal	24
2.2 O RN prematuro e suas complicações	25
2.2.1 <i>Complicações gerais da prematuridade</i>	25
2.2.1.1 Doença pulmonar crônica.....	26
2.2.1.2 Apneia.....	27
2.2.1.3 Sistema gastro-intestinal.....	28
2.2.1.4 Infecções e sistema imune.....	29
2.2.1.5 O sistema cardiovascular e a persistência do canal arterial (PCA).....	30
2.2.1.6 Sistema oftalmológico e visão.....	31
2.2.1.7 Sistema nervoso central (SNC).....	32
2.2.2 <i>O prematuro e as complicações da anemia</i>	34
2.3 A transfusão de concentrado de hemácias no período neonatal	36
2.4 Transfusões de concentrados de hemácias: riscos e complicações	45
3 OBJETIVOS	49
3.1 Objetivo principal	49
3.2 Objetivos secundários	49
4 METODOLOGIAS E ESTRATÉGIAS DE AÇÃO	50
4.1 Aspectos éticos	50
4.2 Desenho do estudo	50
4.3 População do estudo	52
4.4 Tamanho amostral e análise estatística	52
5 RESULTADOS	54
5.1 Características clínicas e demográficas	54
5.2 Características transfusionais	58
5.3 Análise univariada das variáveis clínicas, demográficas e transfusionais com cada desfecho	62
5.3.1 Ventilação mecânica.....	62
5.3.2 Broncodisplasia pulmonar.....	64
5.3.3 Enterocolite Necrosante.....	66
5.3.4 Retinopatia da Prematuridade.....	68
5.3.5 Hemorragia Peri-intraventricular.....	70
5.3.6 Óbito.....	72
5.4 Análise multivariada e regressão logística	74
5.4.1 Ventilação Mecânica.....	74
5.4.2 Broncodisplasia pulmonar.....	75
5.4.3 Enterocolite Necrosante.....	75
5.4.4 Retinopatia da Prematuridade.....	76

5.4.5 Hemorragia peri-intraventricular.....	76
5.4.6 Óbito.....	77

6 DISCUSSÃO.....	79
-------------------------	-----------

7 CONCLUSÃO.....	90
-------------------------	-----------

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	91
--	-----------

ANEXOS

ANEXO A – Classificação de gravidade da enterocolite necrosante.....	98
ANEXO B – Classificação da retinopatia da prematuridade.....	99
ANEXO C – Classificação da hemorragia peri-intraventricular.....	100
ANEXO D – Parecer do CEPE HU-UFJF.....	101
ANEXO E – PROTOCOLO DE PESQUISA.....	103
ANEXO F – Boletim de Apgar.....	107

1 INTRODUÇÃO

O período neonatal é o momento em que tanto o feto quanto a mãe experienciam um rápido crescimento e desenvolvimento. Ao nascimento, o feto faz uma transição abrupta do ambiente protegido do útero para o mundo externo. O recém-nascido (RN) sofre alterações súbitas fisiológicas para sobreviver a essa transição, sendo o momento de maior risco à vida do bebê as primeiras 24 horas de vida. As taxas de morbidade e mortalidade se mantêm altas durante todo o período neonatal, do nascimento ao 28º dia de vida, devido a inúmeros fatores inerentes a esses pacientes, pois, neste período, estão vulneráveis a um vasto número de alterações metabólicas, genéticas, fisiológicas, sociais, econômicas e ambientais. Tais fatores influenciam a gestação, o parto e o período neonatal e têm um grande impacto na saúde do feto e do lactente (FANAROFF e WALSH, 2012).

A alta incidência de complicações levando à mortalidade e morbidade no período perinatal – que se estende da 28ª semana de gestação ao 7º dia de vida – torna importante a identificação das gestantes e dos fetos que estão sob maior risco. As evidências demonstram que a detecção precoce das gestações e dos recém-nascidos de alto risco, seguidos de um pré-natal, assistência peri-parto e pós-parto adequados são capazes de reduzir significativamente a incidência dessas condições incapacitantes (prematuridade, sepse, anóxia perinatal, hemorragia perintraventricular) e da mortalidade infantil. Tais fatores de risco podem ser tanto econômicos, quanto comportamentais (estresse, baixa escolaridade), biogenéticos (baixa estatura, desnutrição), relacionados à própria gestação ou a gestações anteriores (cesárea anterior, trabalho de parto prolongado) ou a comorbidades da mãe (FANAROFF e WALSH, 2012; BRASIL, 2011).

De forma semelhante, deve-se estar sempre à procura da redução de sequelas, especialmente as incapacitantes, como as neurológicas. Tanto a morte quanto a constatação de um recém-nascido com sequelas neurológicas são uma fonte de angústia e sofrimento constantes para os pais, como também para a sociedade. Além disso, o custo com tais crianças é estimado em bilhões de dólares para a sociedade a cada ano (FANAROFF e WALSH, 2012).

No Brasil, as ações de promoção, prevenção e assistência à saúde dirigidas à gestante e ao RN têm sido alvo de atenção especial nos últimos anos, já que a

mortalidade na primeira semana de vida e, em especial, no primeiro dia de vida representa 25% da mortalidade infantil no país (BRASIL, 2011).

Dentre os fatores de risco para a mortalidade infantil, destacam-se o baixo peso ao nascer e a prematuridade.

O baixo peso ao nascer (peso de nascimento abaixo de 2500g) é o fator de risco isolado mais importante para a taxa de mortalidade infantil no país. Sua prevalência é de 8,3%, sendo maior no Sudeste (9,09%) e no Sul (8,6%), o que parece estar relacionado às altas taxas de cesariana nessas regiões. Já os RN de muito baixo peso (abaixo de 1500g) – alvo da maior parte dos trabalhos citados a seguir –, embora não apresentem uma alta prevalência no total dos nascimentos (1,3% dos nascidos vivos na região Sudeste), representam 36,5% dos óbitos infantis no primeiro ano de vida nesta mesma região (BRASIL, 2013).

Crianças nascidas com baixo peso têm uma chance 40 vezes maior de morrer do que aquelas com um peso adequado e os RN de muito baixo peso, 200 vezes mais. Estes últimos possuem um risco muito maior de desenvolverem paralisia cerebral, retardo mental, alterações cognitivas e sensoriais, além de doenças respiratórias e sequelas decorrentes do período de internações em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN). Estes bebês apresentam uma capacidade reduzida de se adaptarem socialmente, psicologicamente e fisicamente ao ambiente (FANAROFF e WALSH, 2012).

Igualmente, a prematuridade (nascidos vivos com idade gestacional inferior a 37 semanas), embora não seja um fator de risco isolado como os RN baixo peso, também é um dos fatores de risco mais importantes, além de representarem a esmagadora maioria das internações numa unidade de terapia intensiva neonatal (BRASIL, 2011).

Segundo o Data SUS (BRASIL, 2013), em 2011, no Brasil houve 2.913.160 nascidos vivos, constituindo, os prematuros, 9,8% desses. No município de Juiz de Fora, em 2010, houve 6.533 nascimentos e os prematuros representaram 11,9% desse total.

Diante de tais números e da importância destes para as políticas de saúde, justifica-se a importância dos estudos nesta população tão peculiar.

Estudos de prevalência demonstram que os RN de muito baixo peso são a população mais transfundida dentro de um hospital. Anualmente, nos EUA, aproximadamente 300.000 RN pré-termo são transfundidos (STRAUSS, 1991). Isso

significa que, durante sua internação, variando um pouco sua incidência dentre as diversas fontes bibliográficas, 45-75% dos RN prematuros recebem ao menos uma transfusão sanguínea (MYIASHIRO *et al*, 2005), sendo, portanto, esse grupo de prematuros o mais suscetível aos efeitos adversos e riscos transfusionais entre os recém-nascidos de uma UTI (SANTOS, 2010).

Dentre as indicações transfusionais num ambiente de terapia intensiva neonatal, a anemia e, em especial, a anemia da prematuridade, constitui a principal delas (SANTOS, 2010).

Muitos fatores contribuem para a necessidade transfusional, apesar dos riscos do procedimento: um rápido crescimento do RN concomitante a uma deficiência de ferro e eritropoietina (anemia da prematuridade), a hemólise oxidativa secundária a sepse e a anemia iatrogênica, secundária a espoliação sanguínea, já que tais RN são submetidos a múltiplas coletas de exames laboratoriais para monitorização de suas condições respiratórias, hemodinâmicas, infecciosas, etc. durante sua internação (LUBAN, 2008; SANTOS, 2012).

O quadro clínico da anemia no recém-nascido pode ser tanto sutil quanto exuberante, evoluindo com episódios de apneia, desconforto respiratório, taquicardia, sopro cardíaco, palidez, hipotensão, disfunção ventricular esquerda, que constituem graus variados de insuficiência cardíaca e choque cardiogênico. O recém-nascido com anemia é capaz de utilizar mecanismos compensatórios para manter a oxigenação tecidual, porém, inevitavelmente evolui com sintomas e sinais clínicos típicos de descompensação cardiorrespiratória (HUDSON *et al*, 1990).

A transfusão de concentrado de hemácias como tratamento para a anemia no prematuro constitui – embora como descrito acima, uma prática tão comum dentro da terapia intensiva –, um dos grandes focos de discussão quanto aos benefícios e malefícios da mesma. Classicamente, a decisão entre transfundir ou não transfundir baseia-se em valores pré-determinados de hemoglobina e hematócrito, na ausência de indicações melhor definidas (KASAT *et al*, 2011; BRASIL, 2008).

Idealmente, revisões sistemáticas a partir de ensaios clínicos randomizados, juntamente com ponderações sobre riscos e benefícios do procedimento deveriam guiar a decisão do neonatologista. Contudo, tal rigor científico não condiz com a prática clínica das UTIs neonatais e tais estudos ainda são em pequeno número, seja em qualidade destes, quanto em quantidade de pacientes envolvidos nessas pesquisas. Além disso, há uma escassez de métodos que sejam capazes de medir o

grau de hipóxia tecidual e, assim, avaliar o impacto clínico de um determinado valor de hemoglobina encontrado (LUBAN, 2008).

Semelhante à tendência dos últimos anos, tanto para pacientes críticos em UTI adulto, quanto em UTI pediátrica, um número limitado de trabalhos de melhor grau de evidência científica discute e compara terapias liberais, utilizando níveis mais elevados de hemoglobina para se indicar uma transfusão, e terapias restritivas, utilizando níveis mais baixos, no intuito de demonstrar uma redução no número de transfusões durante a internação do recém-nascido, de forma a reduzir as complicações e os efeitos colaterais desta terapêutica. Critérios mais liberais para transfusão consideram que pode haver um prejuízo, principalmente a longo prazo, de se manterem baixos níveis de hemoglobina, principalmente do ponto de vista do crescimento e desenvolvimento dessas crianças. Já os critérios mais restritivos querem, ao contrário de preocupações antigas em relação à transmissão de agentes infecciosos, comprovar que as transfusões sanguíneas estão relacionadas a efeitos imunomodulares e pró-inflamatórios, desenvolvimento de falência de múltiplos órgãos, aumento da incidência de enterocolite necrosante, pior desfecho neurológico a longo prazo e aumento da mortalidade em prematuros (SANTOS, 2012). Revisões sistemáticas não conseguiram comprovar que práticas restritivas sejam deletérias para os RN prematuros quanto aos principais desfechos estudados, que incluem ganho de peso, número de apneias, displasia broncopulmonar, retinopatia da prematuridade, hemorragia peri-intraventricular e mortalidade (ROBIN e HARESH, 2011; VENKATESH *et al*, 2012).

Portanto, se por um lado não há certeza em relação aos benefícios da manutenção de níveis altos de hemoglobina, por outro, também não se chegou a uma conclusão definitiva quanto aos limites seguros mínimos de hemoglobina, o que justifica a realização do presente estudo.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A anemia no período neonatal

A hematopoiese se inicia 7 dias após a concepção. Com 10 dias as células-tronco já estão ativas no aortogonadomesonefron. Logo após, migram para o fígado e, finalmente, para a medula óssea (BERHMAN e BUTLER, 2007).

Perdas sanguíneas fetais, hemorragia materno-fetal e hemólise são todas causas de anemia, porém a complicação hematológica mais importante é, sem dúvida, a anemia da prematuridade (FANAROFF e WALSH, 2012).

A anemia da prematuridade ocorre por deficiência de eritropoietina, entre a 3ª e 12ª semanas de vida e antes de 40 semanas de idade gestacional corrigida. O prematuro, nesse período, passa por uma fase de rápido crescimento e expansão do volume sanguíneo, com conseqüente aumento da volemia e hemodiluição. É mais precoce e intensa quanto menor a idade gestacional do RN, inclusive devido ao fato de que as hemácias do prematuro possuem uma menor vida média em relação aos RN a termo, em torno de 35-50 dias (PEARSON, 1967).

Tal grau de anemia durante essa fase deveria provocar a produção renal de eritropoietina, porém essa produção encontra-se deficitária até a 40ª semana de idade pós-conceptual. Entende-se, portanto, que a reposição de eritropoietina deveria guardar um papel de destaque como terapêutica para este tipo de anemia e essa já foi largamente utilizada, tanto na sua prevenção, quanto na tentativa de reduzir o número de transfusões (SANTOS, 2010). Estudos recentes, porém, concluíram que o uso dessa substância causa um impacto pouco relevante na redução do número de transfusões, quando comparado à adoção de critérios restritivos para transfundir (FRANZ e POHLANDT, 2001). Além disso, evidências demonstraram que seu uso precoce provocou um aumento na incidência de retinopatia da prematuridade e, portanto, sua administração caiu em desuso atualmente (OHLSSON e AHER, 2011).

Uma das principais etiologias da deficiência eritrocitária é a espoliação sanguínea. O número de transfusões recebidas durante uma internação parece estar diretamente relacionado à quantidade de sangue retirada para exames laboratoriais, à menor idade gestacional (neste grupo inserem-se os prematuros extremos) e à maior gravidade clínica (MYIASHIRO, 2005; VENÂNCIO *et al*, 2007).

As transfusões ocorrem mais comumente nas primeiras 2 semanas de vida, principalmente em RN graves, com suporte respiratório e hemodinâmico, que necessitam de maior número de coletas de exames. É importante entender que, para um recém-nascido prematuro extremo de 1Kg, 1ml de sangue coletado equivale a 60 a 70ml em um adulto, o que constitui parte relevante de sua volemia. Durante as múltiplas punções para coleta sanguínea, para cada 2 ml de sangue espoliado, há a perda de 1g de ferro, ressaltando a importância dos efeitos deletérios da espoliação. Contudo, apesar da aparente importância desta, conforme revisado por Luban (2008), alguns poucos estudos analisaram a coleta de exames como causa de perda de sangue e instabilidade hemodinâmica. Tais estudos demonstram a necessidade de se analisar a obrigatoriedade de cada coleta e estimular o uso de monitorização não invasiva e o desenvolvimento de métodos de medidas diretas da oxigenação tecidual.

A anemia pode ocorrer também por perdas agudas em casos de hemorragias maciças, as quais se tornam clinicamente relevantes, principalmente quando ocorrem perdas maiores que 15% da volemia total da criança.

A anemia por carência de ferro raramente constitui uma indicação transfusional no RN. Ela se inicia após 40 semanas de idade gestacional corrigida e acontece porque 2/3 da reserva de ferro do recém-nascido é formada no último trimestre, o que não ocorre no ambiente extra-uterino (SANTOS, 2010).

2.2 O RN prematuro e suas complicações

O recém-nascido constitui uma faixa etária única, inclusive do ponto de vista hematológico. Tais diferenças se devem às peculiaridades da fisiologia neonatal, fazendo com que essa população seja a mais transfundida dentro do ambiente hospitalar (FANAROFF e WALSH, 2012; LUBAN, 2008; STRAUSS, 1991).

2.2.1 Complicações gerais da prematuridade

As complicações da prematuridade advêm dos órgãos e sistemas imaturos, que ainda não estão preparados para suportar o ambiente extra-uterino. Nos Estados Unidos, recém-nascidos prematuros com baixo peso representam uma parte cada vez maior dentre as causas de mortalidade infantil. Em 2005, 36,5% de

todas as mortes em crianças naquele país são relacionadas à prematuridade. Isso ocorreu pois, com um melhor entendimento da fisiopatologia, farmacologia e nutrição relacionados a essa faixa etária, houve também um aumento da sobrevivência desses pacientes. Tal fato proporcionou um progressivo aumento da prevalência de outras condições que não as infecciosas levando a óbito, principalmente aquelas relacionadas a eventos antenatais e intra-parto (asfixia, malformações congênitas e causas inerentes a prematuridade) (FANAROFF e WALSH, 2012).

O sistema imune imaturo desses RN predispõe a distúrbios metabólicos a partir da utilização de hemocomponentes e das soluções aditivas desses, das infecções e das alterações imunomoduladoras advindas das transfusões, como as infecções por citomegalovírus e a doença enxerto *versus* hospedeiro. O RN também está sujeito a incompatibilidade transfusional por transferência de anticorpos maternos durante a gestação (FANAROFF e WALSH, 2012).

Quanto mais prematuro e quanto menor o peso do RN, mais grave será a resposta ao estresse e maior a incidência de hipotermia, hipovolemia, hipóxia e acidose. Devido à maior gravidade destas crianças, a incidência transfusional é mais alta e a frequência de complicações muito maiores (FANAROFF e WALSH, 2012). Tais complicações se devem a complexos e ainda pouco conhecidos mecanismos de reações inflamatórias e ação de citocinas. Behrman e Butler (2007) descrevem tais complicações em um manual compilado para o melhor entendimento e prevenção do parto prematuro, conforme descrito em revisão a seguir.

2.2.1.1 Doença pulmonar crônica

A função primária do pulmão é a troca gasosa. Os movimentos respiratórios no feto se iniciam por volta de 10 semanas de gestação e a inalação do líquido amniótico é essencial para o estímulo ao desenvolvimento pulmonar. A respiração é errática até as 30 semanas de idade gestacional. Por volta das 30-32 semanas de idade gestacional, o pulmão inicia a produção de surfactante, responsável pela redução da tensão superficial no alvéolo.

A displasia broncopulmonar (BDP) é uma forma de doença pulmonar crônica que se desenvolve nos neonatos pré-termos, como consequência de reação inflamatória, lesão e cicatrização das vias aéreas e dos alvéolos advinda do tratamento com oxigênio e ventilação por pressão positiva. Está associada a

problemas de crescimento, saúde e desenvolvimento neuropsicomotor durante a infância. Acomete especialmente os prematuros com idade gestacional inferior a 28 a 30 semanas, pois, nesse período, o tecido pulmonar é bastante frágil, tendendo a apresentar aprisionamento de ar e colapso alveolar, com alvéolos cheios de muco e fluido, o que leva ao comprometimento do desenvolvimento pulmonar.

Não há consenso sobre sua definição e na maior parte dos trabalhos revisados foi considerada displasia broncopulmonar como RN com dependência de oxigênio após 36 semanas de idade gestacional corrigida, de acordo com a classificação proposta por Shennan *et al* (1988).

Sua incidência varia bastante entre os centros, 3-43% em RN menor que 1500g. Lactentes com BDP apresentam difícil manejo nutricional e de fluidos, devido a uma má tolerância ao uso de altas taxas hídricas e maiores necessidades metabólicas. Além disso, apresentam episódios recorrentes de sibilância e são mais vulneráveis a infecções, especialmente as das vias respiratórias. Seu manejo envolve o uso de diuréticos, broncodilatadores e corticosteroides, com condutas ainda bastante controversas.

A persistência de problemas respiratórios na infância é maior na população de neonatos prematuros com BDP do que nos sem BDP. Eles podem desenvolver episódios graves de sibilância associados a quadros respiratórios virais (bronquiolites, por exemplo), necessitando de internações hospitalares. São particularmente vulneráveis ao vírus sincicial respiratório. A BDP frequentemente resulta em comprometimento pulmonar no futuro desses pacientes, apresentando maior incidência de asma, retardo de crescimento e do desenvolvimento neuropsicomotor.

2.2.1.2 Apneia

A apneia da prematuridade caracteriza-se quando o RN apresenta uma pausa inspiratória superior a 20 segundos. Ela pode ser acompanhada clinicamente por queda de saturação de oxigênio e/ou bradicardia. Também é considerado episódio de apneia – mesmo se essa ocorrer num intervalo inferior a 20 segundos – se o bebê necessitar de alguma intervenção para sua reversão, como ventilação com pressão positiva por dispositivo bolsa-valva-máscara. Geralmente resulta da própria imaturidade do sistema nervoso central, mas pode ser causada por obstrução de

vias aéreas ou infecções. Outra causa clássica, porém não totalmente comprovada, é a própria anemia. Nos trabalhos revisados, foram considerados apenas os episódios de apneia que necessitaram de alguma intervenção ou, do uso de metilxantinas (cafeína, teofilina ou aminofilina), que é o tratamento padrão para essa condição (SANTOS, 2010; ROBIN e HARESH, 2011). A maior parte das crianças tem resolução espontânea com a maturidade, porém podem apresentar episódios recorrentes associados às infecções virais.

2.2.1.3 Sistema gastro-intestinal

O trato gastrointestinal tem várias funções que não só digestão e absorção. Também tem funções imune e endócrinas, recebendo inúmeras vias neuronais. Inicia sua formação na 4ª semana gestacional e os intestinos e o estômago estão completamente formados em torno das 20 semanas. Nesse mesmo período ele inicia a sucção, porém já é capaz de deglutir com 10 a 12 semanas. Após o nascimento, o trato gastrointestinal (TGI) é colonizado por bactérias que auxiliam na digestão, sendo estas já alteradas nos casos em que o RN necessita do uso de antibióticos.

Intolerância alimentar é comum devido ao TGI imaturo no prematuro. Prematuros extremos necessitam nutrição parenteral com aminoácidos, glicose, eletrólitos e lípidos. Prematuros abaixo de 34 a 35 semanas não coordenam a deglutição, a sucção e a respiração adequadamente e, portanto, necessitam alimentação através de sondas.

A enterocolite necrotizante (ECN) é uma lesão aguda do intestino delgado e grosso que causa inflamação e lesão à mucosa intestinal e que afeta primariamente os prematuros. Tem uma incidência de 3% dos prematuros <33 semanas de idade gestacional e 7% nos prematuros de muito baixo peso. Geralmente, ocorre 2 semanas após o nascimento e se apresenta clinicamente como intolerância a dieta, distensão abdominal e sinais de sepse. Ela é classificada de acordo com a gravidade do quadro clínico, radiológico e laboratorial e sua classificação determina o tratamento (ANEXO 1). Quando a ECN é suspeitada, o RN é tratado com dieta zero e antibióticos.

Sua causa é desconhecida, e, como a maior parte das complicações da prematuridade, multifatorial. A mucosa intestinal é frágil e fatores de estresse como

infecções, hipóxia e alterações do fluxo sanguíneo podem lesá-la. O processo inflamatório resultante dessa injúria pode chegar a penetrar as camadas da parede intestinal e provocar perfuração com peritonite e sepse, necessitando terapêutica antimicrobiana para gram negativos, cirurgia para ressecção da parte inviável, lavagem da cavidade, e, muitas vezes, o RN irá necessitar de suporte ventilatório e hemodinâmico, através de fluidos, hemotransfusões e suporte com medicamentos inotrópicos.

Os sobreviventes apresentam inúmeras comorbidades, pois necessitam nutrição parenteral por tempo prolongado, com risco aumentado para lesão hepática e colestase. Também necessitam de acesso venoso central, com suas complicações mecânicas e infecciosas. RN submetidos a ressecções intestinais estão sob risco aumentado de oclusões ou semi-occlusões intestinais. Algumas vezes, grandes partes do intestino são ressecadas e o seguimento do intestino restante não é capaz de suprir o que foi perdido. Além disso, às vezes são necessárias colostomias, ileostomias, cirurgias de repetição com conseqüente má absorção, desnutrição e retardo do crescimento e desenvolvimento.

2.2.1.4 Infecções e sistema imune

Anticorpos maternos atravessam a barreira placentária a partir da 20ª semana, mas principalmente a partir do último trimestre. Há um tenuous equilíbrio entre o sistema imune materno e fetal, que podem tanto proteger ambos quanto ocasionar comprometimento fetal, parto prematuro, óbito materno e óbito fetal. O trabalho de parto prematuro pode ser causado tanto por infecções subclínicas quanto por vírus (citomegalovírus, rubéola, HIV, por exemplo), parasitas (malária, toxoplasma) e bactérias (sífilis) e o sistema imune do RN prematuro é ineficaz contra tais organismos.

As manifestações clínicas mais sérias incluem a pneumonia, sepse, meningite e infecção do trato urinário. Sessenta e cinco por cento dos RN de muito baixo peso apresentam, ao menos, um episódio infeccioso durante o início da internação. As infecções ocorrem por transmissão materna no momento do parto ou logo após, devido à imaturidade de sua pele, pulmões e TGI. Os RN prematuros também têm dificuldade em confinar as infecções em um único sítio e muito comumente apresentam infecções generalizadas que se estendem para outras localizações. Por

isso, frequentemente, desenvolvem sepse e ficam criticamente doentes, necessitando não apenas de antibióticos intravenosos quanto de suporte ventilatório e hemodinâmico. Esses pacientes apresentam pior prognóstico quanto ao crescimento de perímetro cefálico, déficit cognitivo e uma maior incidência de paralisia cerebral.

A sepse que acomete o RN nos primeiros 2-3 dias é conhecida como sepse precoce e é originada da flora bacteriana materna. Após esse período, pode ser ocasionada por germes de comunidade ou hospitalares e é conhecida como sepse tardia.

A resposta imune do RN prematuro envolve mecanismos muito distintos daqueles dos adultos. O mecanismo da resposta inflamatória está envolvido em muitas complicações essenciais da prematuridade como a broncodisplasia, ECN, lesão neuronal e retinopatia da prematuridade.

2.2.1.5 O sistema cardiovascular e a persistência do canal arterial (PCA)

Por volta do 20º dia de vida do embrião, as células que formarão o tecido cardíaco iniciam sua diferenciação. Com 4 semanas de vida intra-útero, o coração começa a bater e, por volta da 6ª semana está completamente formado.

O canal arterial normalmente fecha logo após o nascimento. Com a expansão dos pulmões, há uma modificação do fluxo sanguíneo, o qual é redirecionado pelo lado direito do coração, através dos pulmões, para o lado esquerdo desse órgão e, assim, para o restante do corpo. No período gestacional, a troca gasosa é praticamente toda realizada pela placenta e, por isso, o canal arterial deriva o fluxo de sangue oxigenado vindo da placenta direto para o lado esquerdo do coração, “dispensando” os pulmões.

No prematuro, o fechamento adequado do canal arterial pode não ocorrer ao nascimento, o que irá resultar na persistência desse vaso, podendo ocasionar insuficiência cardíaca com conseqüente redução do fluxo sanguíneo para outros órgãos como rins e TGI. Os sinais clínicos desta condição incluem sopro sistólico, precórdio hiperdinâmico e pulsos amplos. Contudo, podem permanecer assintomáticos, fechando espontaneamente durante a primeira semana de vida ou complicar o curso clínico do RN, aumentando a chance de hemorragia peri-intraventricular, ECN, BDP e morte.

Aproximadamente 5% dos prematuros com PCA e peso < 1500g recebem tratamento. Medicação e cirurgia de ligadura do canal são igualmente eficazes como conduta, cada qual com seus efeitos colaterais e desfechos. A medicação mais classicamente usada é a indometacina, que pode produzir redução do fluxo sanguíneo com conseqüente insuficiência renal ou perfuração gastrointestinal. O ibuprofeno é uma droga que vem sendo amplamente utilizada nos últimos anos, porém ainda não com tantos estudos. Ainda há grande controvérsia quanto ao tratamento desta condição em RN assintomáticos e o tratamento profilático desses canais, já que não foi comprovado grande impacto na morbimortalidade dessas crianças com tais terapêuticas.

2.2.1.6 Sistema oftalmológico e visão

RN prematuros têm maior chance de complicações oftalmológicas que culminam com a redução da acuidade visual.

As vesículas ópticas que darão origem aos olhos iniciam sua formação entre a 5ª e 6ª semana do conceito. O globo ocular está formado com 22-25 semanas.

A retina é a camada de células que traduzem as imagens em impulsos elétricos para o cérebro. Sua vascularização é tardia quando comparada a outras estruturas do feto e ocorre do centro para a periferia. Com 27 semanas de idade gestacional os vasos cobrem 70% da retina. Porém, apenas com 36 semanas ela está totalmente vascularizada no lado nasal, enquanto no lado temporal, somente com 40 semanas.

A retinopatia da prematuridade (ROP) é a condição de etiologia multifatorial mais comum da prematuridade, que afeta a vasculatura dos olhos dos prematuros causando desde alterações leves, até neovascularização, com progressivo descolamento da retina e cegueira. Ela foi classificada pela *International Classification of Retinopathy of Prematurity*, de 2005, em 5 graus, em ordem crescente de gravidade, sendo que as de pior prognóstico são as de grau 3 ou maior. A retinopatia da prematuridade grau 3 se caracteriza por uma proliferação fibrovascular extra-retiniana. A de grau 4, descolamento parcial da retina e a de grau 5, seu descolamento total (ANEXO B) (INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATUREITY, 2005).

Fatores como hipóxia, hiperóxia, variações na pressão arterial, seps e

acidose podem lesar as células endoteliais. A lesão culmina com a formação de uma estrutura endurecida de células mesenquimais por volta das 33-34 semanas de idade gestacional. Em alguns RN ocorre regressão espontânea, contudo, em outros, ocorre uma neovascularização e a doença pode progredir para lesões exsudativas, hemorragia e fibrose, o que pode resultar no descolamento da retina. A presença de doença *plus* indica essa neovascularização, com pior prognóstico.

A ROP ocorre em 16 a 84% dos RN com menos de 28 semanas, 90% dos RN com pesos entre 500-750g e 42-47% com pesos entre 1500-1000g. A ROP grave exigindo tratamento é bem menos comum, ocorrendo em 14-40% do RN com idade gestacional menor que 26 semanas, 10% entre 26-28 semanas, 16% do RN com peso de nascimentos menores que 750g e 2-11% dos RN 1000-1500g. Ela é resolvida sem perda visual em 80% dos casos.

O tratamento com ablação dos vasos anormais da periferia da retina com *laser* é o tratamento de escolha para crianças com a forma grave da doença (estágios 3 e 4). Um diagnóstico correto e tratamento imediato são essenciais. Para tal, é realizado um *screening* oftalmológico da retina nos prematuros com fundo de olho após dilatação pupilar em todos os RN com menos de 32 semanas ou peso de nascimento inferior a 1500g ou prematuros que evoluíram com instabilidade durante a internação.

No último ano, a Academia Americana de Pediatria publicou um novo consenso sobre o assunto. Porém, com poucas mudanças em relação à classificação de 2005, a qual foi usada neste trabalho (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC *et al*, 2012).

2.2.1.7 Sistema nervoso central (SNC)

A placa neural que irá dar origem ao SNC está formada em torno de 16 dias de idade conceptual. Com 6 semanas, as subdivisões básicas de um cérebro adulto já estão formadas (prosencefalo, mesencefalo e rombencefalo). Com 8-10 semanas, já são detectados movimentos fetais. A mielinização dos neurônios, que aumenta a velocidade de condução dos impulsos, se inicia com 6 meses de idade gestacional e continua durante toda a infância. Essa formação incompleta do SNC torna os RN mais vulneráveis a possíveis lesões, principalmente se este for prematuro. Tais lesões podem ocorrer durante a gestação, trabalho de parto, transição da vida

uterina para extra-uterina ou por doença durante o período neonatal. Os RN prematuros são mais susceptíveis ainda a esta transição e às várias alterações vasculares que ocorrem. As regiões que sofrem mais são a substância branca em torno dos ventrículos e a matriz vascular germinativa. Tais RN possuem dificuldade de autoregulação do fluxo sanguíneo cerebral, principalmente secundária a isquemia, hipóxia, resposta inflamatória, hipotensão, alterações bruscas de pressão arterial, distúrbios na coagulação, hiperosmolaridade e lesão vascular endotelial por radicais livres. As manifestações hemorrágicas mais comuns são hemorragia peri-intraventricular (HPIV), intraparenquimatosa e lesão da substância branca, que é a leucomalácia. A ultrassonografia transfontanela é o exame inicial mais utilizado para o diagnóstico inicial por ser de fácil acesso e barato.

A HPIV geralmente se inicia com sangramento da matriz germinativa logo abaixo dos ventrículos laterais, o que corresponde ao grau I da classificação proposta por Papille em 1983, a qual divide a HPIV em 4 graus (ANEXO C) (PAPILLE *et al*, 1983). Os graus III e IV são os mais graves e de mau prognóstico, caracterizados por hidrocefalia, atrofia cortical e leucomalácia periventricular.

A matriz germinativa é uma região altamente vascularizada, com uma rica rede de capilares suportados por uma matriz não muito resistente de onde as células neuronais se originam e migram durante o desenvolvimento do SNC. A hemorragia resultante dos insultos a essa área pode se estender até os ventrículos laterais e acarretar sua dilatação e conseqüente hidrocefalia. Em 10-15% dos RN a hemorragia irá obstruir o retorno venoso e provocar infarto do tecido neuronal (hemorragia intra-parenquimatosa). A incidência e severidade da HPIV é inversamente proporcional à idade gestacional e peso de nascimento do RN.

Os RN que evoluem com hidrocefalia de forma sintomática podem necessitar de múltiplas punções ventriculares ou lombares e, uma vez que a hemorragia tenha cessado, eles podem ser submetidos à colocação de derivações ventrículo-peritoneais (DVP). As DVPs são colocadas em torno de 1/3 dos casos.

As hemorragias grau I e II são de bom prognóstico; já as de grau III e IV são de risco aumentado para retardo no desenvolvimento neuropsicomotor.

Como com qualquer uma das complicações da prematuridade a melhor maneira de preveni-las é evitando o parto prematuro.

2.2.2 O prematuro e as complicações da anemia

A anemia da prematuridade representa a principal indicação transfusional na UTI neonatal (SANTOS, 2010). O recém-nascido com anemia é capaz de utilizar mecanismos compensatórios para manter a oxigenação tecidual, porém, inevitavelmente evolui com sintomas e sinais clínicos típicos de descompensação cardiorrespiratória. Tais mecanismos compensatórios incluem o aumento da frequência cardíaca, do débito cardíaco e do fluxo sanguíneo cerebral. A extração de oxigênio também aumenta com o intuito de manter o consumo de oxigênio tecidual (FREDERICKSON *et al*, 2011; LUBAN, 2008). Se não tratada adequadamente, a anemia leva à disfunção ventricular esquerda, com consequente insuficiência cardíaca (HUDSON *et al*, 1990).

Além dos efeitos dos níveis baixos de hemoglobina sobre a função cardíaca, durante os anos alguns trabalhos sugeriram que a anemia da prematuridade também está ligada ao aumento dos episódios de apneia e ao ganho de peso insuficiente. Ambas as variáveis são muitas vezes utilizadas como critérios para indicação transfusional, já que estudos como o de Stockman *et al* (1980) e Shannon *et al* (1995) sugeriam tais achados. Contudo, nenhum desses estudos é controlado, o que compromete suas conclusões.

Blank *et al* (1984) observaram 56 RN de 30 semanas de idade gestacional, comparando um grupo que recebeu transfusão de concentrado de hemácias para manter hemoglobina acima de 10g/dL e outro grupo que foi transfundido para melhorar de parâmetros clínicos, como ganho de peso e episódios de apneia. Ao final do estudo, não foram observadas diferenças destes mesmos desfechos entre os grupos.

Mais tarde, em revisão publicada por Hume (1997), ensaios randomizados controlados sugeriram que tanto a transfusão de concentrado de hemácias quanto a expansão volumétrica com outras soluções parenterais parecem ter efeito sobre os episódios de apneia da prematuridade, sugerindo que seja a expansão volêmica e não o aumento da hemoglobina a principal contribuinte para a resolução desses episódios.

No ensaio de Bell *et al* (2005), o grupo que recebeu indicações mais restritivas de transfusão concentrado de hemácias apresentou maior frequência de apneia, maior quantidade de episódios de apneia necessitando estímulo tátil e

melhora dos episódios de apneia com a transfusão. Contudo, a definição de apneia utilizada no trabalho de Bell *et al* (2005) foi diferente da definição usada por Kirpalani *et al* (2006), por exemplo, o que prejudica uma conclusão a partir de ensaios clínicos. O grupo Cochrane (ROBIN e HARESH, 2011), em sua revisão de 2011, considerou o resultado de Bell e colaboradores (2005), quando analisado em conjunto com os demais trabalhos, sem significância estatística.

Ainda mais recente, em 2012, Zagol *et al* publicaram um estudo que concluiu que não só a transfusão está associada a uma redução nos episódios de apneia em prematuros de muito baixo peso, como também as apneias são menos frequentes em crianças com hematócritos mais altos. Para isso, realizaram uma coorte com 67 RN acompanhados durante 120 semanas, que receberam 110 transfusões de concentrado de hemácias. Um grupo foi denominado grupo “transfusão”, em que os RN foram acompanhados 3 dias antes e 3 dias após o evento transfusional quanto à frequência cardíaca, saturação de oxigênio e formato das ondas à monitorização. O outro grupo, “hematócrito”, era constituído por 1453 valores de hematócrito coletados no mesmo período e comparados, através de regressão logística, com os episódios de apneia detectados nesse grupo de pacientes. Os episódios de apneia foram identificados através de impedância torácica, eletrocardiografia e oximetria de pulso.

Em relação à evolução ponderal dos RN com anemia, faz sentido pensar que prematuros com baixos níveis de hemoglobina e hematócrito possuem um gasto calórico maior para manter o débito cardíaco aumentado e, portanto, tenham um ganho de peso inadequado, como demonstrado em estudo por Alkalay *et al* (2003), que concluiu que prematuros anêmicos com ganho de peso insuficiente apresentavam aumento do diâmetro diastólico final ao ecocardiograma, o que indica sinais de insuficiência cardíaca nesses pacientes. Por outro lado, conforme citado em recente revisão de Valette e Barbosa (2010), as evidências que suportam o ganho de peso como indicação transfusional não são totalmente conclusivas, já que outros estudos, controlados, como o de Bohler *et al* (1994) e Wardle *et al* (2002), não demonstraram diferença nem em termos de ganho de peso, nem no crescimento linear de prematuros anêmicos que receberam menos ou mais transfusões.

Recentemente, em 2012, Bromiker *et al* realizaram um estudo com 36 RN prematuros que desenvolveram anemia da prematuridade enquanto amamentados

por via oral, avaliando sucção e ganho de peso pelo menos 4 dias antes e após a transfusão. Puderam observar então que, para aqueles RN que apresentavam comprometimento da sucção e conseqüentemente da nutrição, anteriormente à transfusão do concentrado de hemácias, apresentaram melhora significativa na semana seguinte ao procedimento.

2.3 A transfusão de concentrado de hemácias no período neonatal

A hemácia tem como principal função o transporte de oxigênio do leito vascular pulmonar para os tecidos. A oxigenação dos tecidos envolve não só a concentração de oxigênio na hemoglobina, mas também a afinidade do oxigênio por essa e o estado cardiorrespiratório do paciente (FANAROFF e WALSH, 2012).

A elevação do nível de hemoglobina é uma das formas mais eficazes de manter ou melhorar a oxigenação tecidual. Através desta elevação, evitamos as respostas adaptativas à hipóxia tecidual, como o aumento do fluxo sanguíneo à custa de vasodilatação ou o aumento do débito cardíaco e permitimos assim, tanto uma melhora da oxigenação através da liberação deste da hemoglobina – devido a um aumento da hemoglobina não fetal e desvio da curva de saturação da hemoglobina – quanto um aumento da extração de oxigênio da hemoglobina pelo tecido (GAMMA, 2012).

Sabe-se que a maior parte das transfusões ocorre na população de prematuros entre 24 a 27 semanas de idade gestacional e durante o primeiro mês de vida do bebê, constituindo, assim, o grupo mais estudado dentro da população de RN (LUBAN, 2008; BELL *et al*, 2005; VENÂNCIO *et al*, 2007; KASAT *et al*, 2011; KIRPALANI *et al*, 2006; SANTOS *et al*, 2010; ROBIN e HARESH, 2011).

Durante os anos, várias diretrizes foram discutidas e desenvolvidas na tentativa de uniformizar as indicações transfusionais e, também, na tentativa de se limitarem os episódios transfusionais, principalmente em prematuros, devido aos riscos inerentes a este procedimento. Contudo, não houve ainda sucesso na elaboração de tais protocolos, devido ao fato de que a maior parte deles representa apenas opiniões dos autores e incorpora dados baseados em evidência científica pouco disponível. Na maioria dos casos, os trabalhos científicos em transfusão neonatal são orientados apenas por experiência prática dos autores. Além disso, a literatura ainda é dúbia quanto a pontos chave como, por exemplo, se a indicação

transfusional deverá ser pelo nível absoluto de hemoglobina do RN ou pela clínica da criança (taquicardia, ganho ponderal insuficiente, episódios recorrentes de apneia, suporte ventilatório e dependência de oxigênio, presença de sepse e/ou choque séptico, cardiopatia congênita, etc.) (BELL *et al*, 2005; CROWLEY e KIRPALANI, 2010; KASAT *et al*, 2011; KIRPALANI *et al*, 2006; BRASIL, 2008).

Nos últimos anos, vários estudos vêm discutindo diferentes regimes para a terapia transfusional. Trabalhos clássicos como o de Shannon *et al*, em 1995, sobre o uso de eritropoietina, sugeriram indicações transfusionais empíricas, que são as utilizadas até hoje (Tabela 1). Mais recentemente, muitos trabalhos discutem e comparam terapias liberais, utilizando níveis mais elevados de hemoglobina para se indicar uma transfusão e terapias restritivas, utilizando níveis mais baixos, no intuito de demonstrar uma redução no número de transfusões durante a internação do RN, de forma a reduzir as complicações e os efeitos colaterais dessa terapêutica (BELL *et al*, 2005 ; MIMICA *et al*, 2008 ; MIYASHIRO *et al*, 2005 ; MUKHOPADHYAY *et al*, 2004, SANTOS *et al*, 2010; SANTOS *et al*, 2012; VENANCIO *et al*, 2007; CHEN *et al*, 2009 ; KIRPALANI *et al*, 2006; VENKATESH *et al*, 2012). Na última década, os autores têm demonstrado uma tendência a usarem critérios mais restritivos para decisão sobre as transfusões de concentrado de hemácias, baseando-se em poucos estudos controlados e randomizados de baixa qualidade. Essa deficiência de trabalhos deve-se às dificuldades de se realizarem estudos de alto grau de evidência na população neonatal.

Tabela 1 – Indicações de transfusão sanguínea conforme proposto por Shanning *et al* (1995)

Hematócrito	Condição do RN
≤ 20%	Assintomático com reticulócitos ≤ 100.000/microlitro
< 30%	Apneias, bradicardias repetidas, já em uso de xantinas CPAP, ventilação mecânica com pressão média de vias aéreas menor que 6 cmH ₂ O Frequência cardíaca maior que 180 batimentos por minuto ou frequência respiratória maior que 80 incursões por minuto Ganho ponderal menor que 10g/dia por quatro dias com taxa calórica maior que 100 calorias/kg/dia Necessidade de cirurgia
< 35%	Em uso de oxigênio com concentração maior que 35% Intubado ou em CPAP nasal com pressão média de vias aéreas maior ou igual a 6 cmH ₂ O
Não transfundir	Para repor sangue retirado para laboratório Para corrigir valor de Ht isolado

Fonte: Adaptado de Shanning *et al* (1995).

A adoção de critérios mais restritivos vem ocorrendo por dois motivos aparentes: primeiramente, embora tenha ocorrido uma redução gradual na incidência de contaminação do concentrado de hemácias por agentes infecciosos nos últimos anos, há um progressivo aparecimento de trabalhos retrospectivos demonstrando a transfusão de concentrado de hemácias como fator de risco independente para determinadas complicações típicas da população prematura. Há um número crescente de relatos na literatura associando o concentrado de hemácias a um aumento da mortalidade, ROP, ECN e HPIV (BAER *et al* 2011; BAK *et al*, 2013; DANI *et al*, 2001; JOSEPHSON *et al*, 2010; MARIK e CORWIN, 2008; KNEYBER *et al*, 2007). A segunda razão é que, com a escassez de estudos que demonstrem alto grau de evidência e a não existência de um valor absoluto de hemoglobina que indique a transfusão, ou mesmo de algum dado clínico que o faça, alguns grupos têm realizado tentativas de revisões sistemáticas sobre o assunto e, até o momento atual, não têm observado piores desfechos com o uso de indicações mais restritivas.

Robin e Hareh (2011), através da *Cochrane Database of Systematic Reviews*, realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de determinar se a transfusão de concentrado de hemácias com níveis mais baixos de hemoglobina quando comparada com os níveis mais altos apresenta uma redução da mortalidade e morbidade em prematuros de muito baixo peso. Foram selecionados cinco ensaios randomizados controlados. Desses cinco, quatro comparam indicações restritivas *versus* indicações liberais, sendo que o quinto trabalho, que já foi citado, é o estudo de Blank *et al* (1984), que comparou a transfusão por critérios clínicos com a transfusão determinada pelo valor da hemoglobina somente. Os outros quatro estudos são descritos a seguir.

O estudo de Bell *et al* (2005) avaliou 103 RN com peso 500-1300g que receberam transfusões sanguíneas de acordo com dois protocolos transfusionais (restritivos e liberais) e com a necessidade ou não de ventilação mecânica, pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) ou oxigênio suplementar. Os critérios transfusionais de todos os trabalhos citados por esta revisão sistemática estão na tabela 2. Os RN foram acompanhados até a alta. O desfecho final avaliado foi o número de RN transfundidos e o número de exposições a doadores. Contudo, também foram avaliados sobrevida, HPIV e leucomalácia, ROP grave e BDP. Nesse estudo foi concluído que, embora o número de transfusões tenha sido reduzido com

o uso de critérios restritivos, houve, nesse mesmo grupo, um maior número de eventos adversos neurológicos, porém, não comprovado estatisticamente, e um maior número estatisticamente significativo dos episódios de apneia. Não houve um acompanhamento neurológico destas crianças a longo prazo.

Em 2006, Kirpalani *et al*, publicaram os resultados de um estudo multicêntrico denominado *Premature Infants in Need of Transfusion* (PINT), que comparou critérios transfusionais em 451 RN de 10 UTIN do Canadá, Estados Unidos e Austrália. Os prematuros tinham menos de 1000g e idade gestacional menor que 31 semanas e recebiam transfusões de acordo com um regime que se dividia em critérios liberais e restritivos, idade da criança no momento da transfusão e presença ou ausência de suporte respiratório. Os desfechos estudados foram óbito ou alta com uma ou mais das seguintes comorbidades: BDP, ROP grave ou lesão de Sistema Nervoso Central (inclusive com acompanhamento aos 18 e 21 meses de idade). Esse estudo, ao contrário do de Bell *et al* (2005), não encontrou nenhuma diferença entre os regimes, concluindo que não há benefícios em se transfundir por critérios liberais.

Chen *et al*, em 2009, conduziram um estudo em Taiwan com 36 prematuros de muito baixo peso, que foram randomizados, de forma semelhante, em grupos de transfusão restritivos ou liberais e que também levou em consideração a presença ou ausência de suporte respiratório. Foi avaliado o número de transfusões por RN ao fim de 30 dias. Além disso, com 28 dias e 36 semanas de idade gestacional corrigida foram avaliadas a sobrevida, presença de ROP grave, BDP e HPIV. Ao fim do estudo, não houve diferença nos desfechos clínicos, embora o grupo liberal tenha recebido maior número de transfusões e apresentado um grau menor de reticulocitose com 30 dias de vida.

O último estudo analisado, o de Connelly *et al* (1998) recrutou 24 RN com peso inferior a 1500g que, assim como os demais trabalhos, foram alocados em grupos com regimes restritivos e liberais e de acordo com idade na época da transfusão, e com a presença ou não de suporte respiratório. Os desfechos e conclusão final foram os mesmos dos trabalhos de Chen *et al* (2009) e do estudo PINT (KIRPALANI *et al*, 2006), não encontrando piores resultados com o uso de indicações restritivas.

A partir destes trabalhos e seus resultados, Robin e Hareh (2011) e o grupo Cochrane tentaram comparar os seguintes desfechos primários e secundários:

número de transfusões por RN, óbito ou não-óbito com comorbidades severas (ROP, BDP, HPIV, surdez, paralisia cerebral e retardo no desenvolvimento neuropsicomotor, surdez, episódios de apneia, ECN, PCA e BDP).

Tabela 2 – Trabalhos avaliados pela revisão da Cochrane com volumes transfundidos em cada trabalho, suas respectivas indicações transfusionais e valores de hemoglobina (g/L), divididos por idade do RN e presença ou ausência e tipo de suporte respiratório.

Estudo	PINT 20006 (n= 451)		Bell 2005 (n= 103)		Chen 2009 (n= 36)		Conelly 1999 (n= 24)	
Volume transfundido ou alvo	Concentrado de hemácias 15ml/kg		Concentrado de hemácias 15ml/kg		Concentrado de hemácias 10ml/kg		Até hemoglobina de 150g/L	
Valores limite de hemoglobina								
Alto nível de suporte ventilatório								
Definição	VPPI, CPAP ou oxigênio suplementar		Intubado (Fase I)		Ventilação assistida		FiO2 ≥ 0,4	
Idade/Grupo	Restritivo	Liberal	Restritivo	Liberal	Restritivo	Liberal	Restritivo	Liberal
Semana 1	115	135	116	156	119	153	110	130
Semana 2	100	120	116	156	119	153	110	130
Semana 3	85	100	116	156	119	153	80	
Semana 4	85	100	116	156	119	153	80	
Moderado nível de suporte ventilatório								
	VPPI, CPAP ou oxigênio suplementar		CPAP ou oxigênio suplementar (Fase II)		CPAP		FiO2 ≥ 0,4	
Idade/Grupo	Restritivo	Liberal	Restritivo	Liberal	Restritivo	Liberal	Restritivo	Liberal
Semana 1	115	135	95	129	102	136	110	130
Semana 2	100	120	95	129	102	136	110	130
Semana 3	85	100	95	129	102	136	80	
Semana 4	85	100	95	129	102	136	80	
Mínimo nível ou ausência de suporte ventilatório								
	Ausente		Ausente		Respiração espontânea		FiO2 < 0,4	
Idade/Grupo	Restritivo	Liberal	Restritivo	Liberal	Restritivo	Liberal	Restritivo	Liberal
Semana 1	100	120	75	102	75	102	110	130
Semana 2	85	100	75	102	75	102	90	100
Semana 3	75	85	75	102	75	102	80	
Semana 4	75	85	75	102	75	102	80	

Fonte: Adaptado de Robin e Hareh (2011).

Dentre os 5 estudos analisados concluiu-se que não houve diferença na sobrevida, nas complicações mais frequentes relacionadas à prematuridade ou no desenvolvimento neuropsicomotor mensurado dos 18 aos 21 meses de idade entre o grupo restritivo e o liberal. Não houve impacto sobre o ganho de peso ou padrão respiratório entre os grupos. Todavia, a revisão crítica que, na maioria dos estudos analisados, o número de bebês avaliados é pequeno e que os níveis de hemoglobina estudados, principalmente os valores “liberais” para a hemoglobina, variam muito entre os trabalhos. A sugestão dos revisores é que se respeitem os níveis de hemoglobina para transfusão estudados como valores restritivos, até que novos ensaios sejam realizados, conforme expresso na tabela 3.

Tabela 3 – Valores aproximados de hemoglobina (g/L) e hematócrito (%) avaliados na revisão

Idade pós-gestacional	Suporte Respiratório	Ausência de Suporte Respiratório
1ª semana	115 (35%)	100 (30%)
2ª semana	100 (30%)	85 (25%)
3ª semana	85 (25%)	75 (23%)

Fonte: Adaptada de Robin e Haresk (2011).

Outra revisão sistemática, realizada por Venkatesh *et al* (2012), através do grupo britânico da Cochrane, também comparou ensaios clínicos randomizados que abordaram diversas questões em relação à segurança e eficácia das transfusões em recém-nascidos, desde estudos comparando transfusão *versus* placebo/não transfusão, passando por comparações entre diferentes valores de hemoglobina e hematócrito, entre diferentes volumes e esquemas de administração e entre tipos diferentes de concentrados de hemácias. Dentre todos estes, foi unânime a opinião de que não há estudos com qualidade o suficiente para recomendar ou contraindicar um ou outro regime transfusional. Contudo, realmente os ensaios disponíveis parecem corroborar a ideia de que a utilização de critérios mais restritivos não provoca aumento na mortalidade ou nas diversas comorbidades associadas.

É interessante comentar sobre a revisão dos 3 trabalhos existentes comparando transfusão de concentrado de hemácias com a administração de albumina 5% ou não transfusão. Um deles é o, já supracitado, de Blank *et al* (1984).

Não houve diferença em termos de aumento do consumo de oxigênio e frequência cardíaca a curto prazo. Porém, nenhum trabalho analisou os importantes desfechos clínicos descritos acima. Os trabalhos e seus principais achados estão resumidos na tabela 4. Não foi possível encontrar o trabalho realizado por Mukhopadhyay *et al* (2004). Os próprios autores da revisão referem ter entrado em contato com a autora para consegui-lo.

Em relação aos diversos valores de hemoglobina indicativas de transfusão, esta revisão considerou, além dos trabalhos analisados por Robin e Hareh (2011), três outros trabalhos (tabela 4) e, considerando os mesmos desfechos destes últimos autores, também não encontrou diferenças estatísticas significativas que justifiquem a não utilização de valores mais restritivos para indicação transfusional.

Tabela 4 – Trabalhos avaliados pela revisão de Venkatesh *et al* com suas respectivas indicações transfusionais e valores de hemoglobina (g/dL) e hematócrito (%), divididos por presença ou ausência e tipo de suporte respiratório.

Estudo	Bell 2005 (n= 103)		Pint 2006 (n= 451)		Brooks 1999 (n=50)		Chen 2009 (n=36)		Mukhopadhyay 2004 (n=?)		Ransome 1989 (n=20)	
Pacientes	<1-3kg		<1kg		<1,251kg (29-71dias)		<1-5kg		<1-1,8kg		<34 semanas	
	Restritivo	Liberal	Restritivo	Liberal	Restritivo	Liberal	Restritivo	Liberal	Restritivo	Liberal	Restritivo	Liberal
Tipo de suporte ventilatório												
VPPI	34%	46%	10,4	12,2			35%	45%				
CPAP/Oxigênio suplementar	28%	38%					30%	40%				
Sem suporte ventilatório	21%	30%	9,0	10,9			22%	30%				
Suporte Ventilatório não especificado					Assintomático: <20% + reticulócitos $1 \times 10^8/L$ Sintomáticos: <30%	>40%			≤30%	≤40%	7 22%	10 30%

Fonte: Elaborada pela autora.

2.4 Transfusões de concentrados de hemácias: riscos e complicações

Os recentes avanços na escolha dos doadores, triagens laboratoriais e no processamento dos hemocomponentes têm diminuído bastante os riscos associados às hemotransfusões. As recomendações e diretrizes que se tentam definir atualmente se concentram em reduzir tanto o número de transfusões quanto o número de doadores aos quais os RN estão expostos. Ainda assim, complicações metabólicas, hematológicas, imunológicas, infecciosas e cardiovasculares podem ocorrer. Tais complicações afetam tanto na escolha quanto no processamento dos hemocomponentes (FANAROFF e WALSH, 2012).

Inúmeros agentes infecciosos são transmitidos pelo sangue ou pela transfusão de alguns de seus componentes. Estes incluem vírus, bactérias, protozoários e outros patógenos (FANAROFF e WALSH, 2012).

O citomegalovirus (CMV) é uma preocupação particular nesse grupo de pacientes e tem feito surgir a necessidade de se avaliarem os riscos aos quais os RN pré-termo com peso inferior a 1500g são submetidos quando são realizadas transfusões de sangue. A infecção perinatal por este agente em consequência à hemotransfusão incide em 15-25%. Em virtude da alta prevalência de soropositividade para CMV na população mundial (95%) e da ausência de anticorpos no recém-nato, o risco de quadros infecciosos agudos faz-se importante, embora atualmente a transmissão pelo leite materno tenha se tornado a via mais importante de contágio, desde que se iniciou o uso de filtro de leucócitos para tal fim (SOUZA *et al*, 2010).

O período de incubação varia de 30 a 150 dias e a infecção é assintomática na maioria dos RN a termo. No entanto, quando acomete prematuros com idade gestacional inferior a 32 semanas e/ou peso inferior a 1500g, pode provocar quadros clínicos de intensidade variável, como a síndrome séptica, hepatoesplenomegalia, hepatite, anemia hemolítica, plaquetopenia, neutropenia e pneumonite. A longo prazo, entretanto, não foram demonstradas sequelas como ocorrem com os bebês acometidos pela transmissão do citomegalovirus intra-útero, como a surdez neurossensorial ou a microcefalia (MUSSI-PINHATA *et al*, 2009).

Além da chance de transmissão de infecções, as hemotransfusões também possuem efeitos adversos que, na população de prematuros, são eventos raros e pouco conhecidos. São elas: as reações febris, lesões pulmonares e reações

enxerto-hospedeiro (SANTOS, 2010).

Com a redução da transmissão das infecções através das hemotransfusões e sendo as reações descritas acima eventos raros, começaram a aparecer relatos e estudos prospectivos demonstrando outras complicações que são particulares da população de RN de muito baixo peso, especialmente. Sabe-se que as transfusões sanguíneas levam também a alterações da imunidade celular, principalmente mediadas por células T e pelas células *natural killers*, com liberação de citocinas, prostaglandinas, interleucinas, fragmentos de complementos e conteúdo de neutrófilos. Contudo, a natureza exata dessas alterações e sua relevância clínica ainda não estão claras. Estudos em adultos demonstram resultados conflitantes, em que há liberação de fatores estimuladores e imunossupressores (CHAMBERS e EDER, 2007).

Wang-Rodriguez *et al* (2000) dosaram, em estudo inédito até então, marcadores em linfócitos logo após transfusão em 14 prematuros com idade gestacional abaixo de 29 semanas e concluíram, da mesma maneira que, aparentemente, as transfusões estão inicialmente relacionadas a estímulos imunomoduladores e, posteriormente, imunossupressores, corroborando os achados em populações adultas até o presente momento.

Josephson *et al* (2010) citam uma possível associação entre ECN e a ativação de um antígeno T específico presente na superfície de hemácias, após exposição recorrente à sangue de doadores adultos carreadores do anticorpo contra tal antígeno, acarretando hemólise intravascular. Entretanto, os mesmos autores não estabelecem relação temporal entre a transfusão e o desenvolvimento de ECN, aventando a possibilidade apenas de um maior número de transfusões traduzir pior estado clínico do RN e maior propensão às complicações decorrentes da prematuridade.

Há ainda indícios de que a transfusão de concentrado de hemácias diminua o fluxo sanguíneo mesentérico pós-prandial, particularmente em prematuros abaixo de 1250g, devido à imaturidade da auto regulação vascular destes, relacionada à baixa síntese endotelial de óxido nítrico, conhecido vasodilatador do leito vascular mesentérico (JOSEPHSON *et al*, 2010; BAK *et al*, 2013).

Dani *et al*, em 2001, demonstraram em um estudo prospectivo observacional que o teor de ferro proveniente da transfusão de concentrado de hemácias, durante os primeiros 2 meses de vida, é fator de risco independente para o desenvolvimento

de retinopatia da prematuridade. Tal contribuição é atribuída a 2 mecanismos: aumento de oferta de oxigênio à retina, em consequência à baixa afinidade da hemoglobina adulta pelo oxigênio e carga excessiva de ferro dada pelas hemácias transfundidas, visto que essas têm menor meia-vida.

Evidências também demonstram que a transfusão de hemocomponentes provoca não só a deposição de ferro em excesso, como também a formação de radicais livres. A hemotransfusão e os radicais livres também parecem estar relacionados com o desenvolvimento, não só da retinopatia da prematuridade, como também da displasia broncopulmonar. Contudo, os estudos a esse respeito são contraditórios e inconclusivos, já que não se pode afirmar que pacientes que desenvolvem mais broncodisplasia, retinopatia e foram transfundidos apresentaram tais complicações por consequência da hemotransfusão e não devido a sua maior gravidade (WANG-RODRIGUES *et al*, 2000; HIRAN *et al*, 2001).

As práticas transfusionais em prematuros também podem estar relacionadas à ocorrência de hemorragia intraventricular. Baer *et al* (2011) publicaram um estudo transversal em que foram detectados 417 prematuros com hemorragia intraventricular grau I. Desses, 46 evoluíram para hemorragia grau III ou IV. Foi encontrado que a transfusão de concentrado de hemácias foi o fator que estatisticamente esteve mais relacionado com essa progressão (OR, 2.92; 95% CI, 2.19-3.90), embora não se tenha ainda uma explicação para este fato.

Frente a essas várias complicações é possível imaginar que a transfusão de concentrado de hemácias possa contribuir para uma maior morbidade e mortalidade neonatal. Numa tentativa de comprovar tal fato, Santos *et al* (2012), realizaram um estudo com 1077 RN e encontraram uma associação independente entre transfusão de concentrado de hemácias e mortalidade intra-hospitalar, semelhante ao já estabelecido em adultos. Quando comparados ao RN que não recebeu transfusão, os RN transfundidos apresentaram 50% mais risco de morrer nos primeiros 28 dias. Além disso, aqueles que receberam número de transfusões maior que 2, tiveram duas vezes mais chance de morte após 28 dias, com relação aos menos transfundidos. Entretanto, ainda não se pode estabelecer uma causalidade entre os fatores.

Corroboram este achado Marik *et al* (2008) e Kneyber *et al* (2007). Os autores aventam a hipótese de uma possível imunomodulação e falência múltipla de órgãos secundárias à transfusão de concentrado de hemácias. Sendo assim, questiona-se

se hemácias leucodepletadas poderiam ter algum benefício, embora todos os centros do estudo de Santos *et al* (2012) tenham utilizado tal tecnologia; no entanto, mais estudos são necessários.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

Identificar as características demográficas e clínicas dos RN submetidos à transfusão de concentrado de hemácias nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatais do município de Juiz de Fora.

3.2 Objetivos secundários

Analisar fatores associados à transfusão de concentrado de hemácias na população neonatal e verificar o impacto destes na morbimortalidade.

4 METODOLOGIAS E ESTRATÉGIAS DE AÇÃO

4.1 Aspectos éticos

Este estudo foi submetido ao comitê de ética e pesquisa da UFJF (ANEXO D) e, por se tratar de estudo observacional, sem intervenção terapêutica, através de revisão de prontuário e no qual não foi revelada a identidade dos pacientes, dispensou o termo de consentimento livre e esclarecido.

4.2 Desenho do estudo

Foi realizado um estudo epidemiológico, observacional, longitudinal e retrospectivo no período de 12 meses, no qual foram revisados os prontuários médicos da totalidade dos RN (0-28 dias de vida) que receberam transfusão de concentrado de hemácias e que se encontravam internados em UTIN do município de Juiz de Fora. Foram analisados os prontuários do primeiro semestre de 2011 (1º de janeiro a 1º de julho de 2011) e do primeiro semestre de 2012 (1º de janeiro a 1º de julho de 2012). Estes períodos foram escolhidos para que se excluíssem possíveis vieses de informação, relacionados ao período posterior ao qual os médicos plantonistas tomaram conhecimento do estudo. Os prontuários dos RN foram revisados desde seu nascimento até o momento da sua alta nas cinco UTIN do município: Hospital Regional Dr. João Penido – Rede FHEMIG (Hospital 1), Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora (Hospital 2), Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus (Hospital 3), Hospital Albert Sabin (Hospital 4) e Hospital e Maternidade Monte Sinai (Hospital 5). Todas as UTIN fazem atendimento de gestantes de alto risco. Duas delas fazem parte do SUS, uma atende tanto pacientes do SUS quanto do sistema privado e duas atendem predominantemente gestantes do serviço privado. As unidades totalizam 70 leitos.

Foi criado um protocolo de pesquisa padronizado (ANEXO E) em que constam as seguintes variáveis: número de nascimentos em cada centro, características clínicas e demográficas maternas e neonatais (presença de hipertensão materna, presença de diabetes gestacional, idade gestacional, peso do nascimento, escore de APGAR no 1º e 5º minuto, tempo de bolsa rota, síndrome do

desconforto respiratório, episódios de apneia, presença de persistência do canal arterial, sepse neonatal precoce, sepse neonatal tardia, hemorragia peri-intraventricular, retinopatia da prematuridade, intubação em sala de parto, necessidade de reanimação em sala de parto, cateterismo umbilical, uso de aminas vasoativas, oxigenioterapia nos primeiros 28 dias de vida e com 36 semanas de idade gestacional corrigida, ventilação mecânica, dias de ventilação mecânica, tempo de oxigenioterapia, tempo de nutrição parenteral), ganho de peso aos 28 dias de vida, peso de alta, mortalidade, número de recém-nascidos que receberam pelo menos uma transfusão de concentrado de hemácias durante a internação, número de transfusões de concentrado de hemácias realizadas nos dias 1 a 14, 15 a 28 e após 28 dias até o momento da alta, volume transfundido, volume total retirado em coletas de sangue, a hemoglobina e hematócrito pré-transfusionais e as indicações de cada evento transfusional.

Quanto às definições utilizadas, foi considerada como sepse neonatal precoce todos os casos de RN em que foram realizados o primeiro esquema antibiótico completo, composto por ampicilina e aminoglicosídeo. Para sepse neonatal tardia, foi considerado todo RN que, com mais de 48 horas de vida, tenha trocado ou iniciado esquema antibiótico com cobertura para germes hospitalares. Consideramos BDP como todo RN que se manteve dependente de oxigênio aos 28 dias de vida ou às 36 semanas de idade gestacional corrigida.

Além disso, os sujeitos do estudo foram analisados quanto ao regime transfusional utilizado, a partir do valor de hemoglobina ou hematócrito referente à revisão sistemática da *Cochrane Database of Systematic Reviews* (ROBIN e HARESH, 2011) (Tabela 5).

Tabela 5 – Valores aproximados de hemoglobina (g/L) e hematócrito (%) avaliados na revisão Cochrane, porém demonstrando apenas o ponto de corte utilizado, que é caracterizado pela ausência de suporte respiratório

Idade pós-gestacional	Ponto de corte
1ª semana	100 (30%)
2ª semana	85 (25%)
3ª semana	75 (23%)

Fonte: Adaptado de Robin e Haresh (2011).

Utilizamos como ponto de corte os valores mais baixos da tabela, ou seja, referentes à ausência de suporte respiratório, de acordo com a idade da criança, em semanas, conforme demonstrado na tabela acima. Os RN foram categorizados então pelo número médio de transfusões recebidas acima desse ponto de corte, utilizando suas hemoglobina e hematócritos pré-transfusionais e a data da transfusão. As transfusões acima desse ponto de corte foram chamadas de “grupo liberal”.

Os RN foram identificados na agência transfusional de cada hospital e, em um único hospital público, no Hemominas, pois tal hospital ainda não possuía agência transfusional no primeiro período do estudo. Foi realizada uma busca ativa no livro da agência transfusional pelos pesquisadores e identificada a idade e, a seguir, a identidade dos pacientes que deveriam ser incluídos no estudo. Em seguida, foram solicitados os prontuários médicos no Serviço de Arquivo Médico de cada nosocômio e realizada sua revisão, com preenchimento do protocolo de pesquisa descrito anteriormente.

4.3 População do estudo

Foram incluídos todos os RN internados nas UTINs descritas acima, que receberam transfusão de concentrado de hemácias, desde sua admissão na unidade, até o momento de sua alta hospitalar, independente de seu peso ou idade gestacional.

Foram excluídos todos os RN que foram a óbito nas primeiras 24h de vida, RN com anemia hemolítica, exsanguinotransfusão, RN sindrômicos, além de malformações congênitas complexas.

4.4 Tamanho amostral e análise estatística

De acordo com a proposta do estudo, optou-se pela amostra de conveniência, cujo tamanho amostral representou, dessa forma, o número de RN internados nas UTIN no período descrito e que receberam ao menos uma transfusão de concentrado de hemácias. A análise estatística foi realizada com base em um banco de dados contendo as variáveis anteriormente descritas, com o objetivo de identificar as condições clínicas neonatais associadas ao evento, que é a transfusão de

concentrado de hemácias, dentro da população estudada. Foram comparadas as incidências das transfusões nos grupos expostos, assim como o volume transfundido por paciente, o número de transfusões por paciente, níveis de hemoglobina e hematócritos médios, época da transfusão (0-14 dias, 15-28 dias e acima de 28 dias), inclusive diferenciados de acordo com o centro estudado, com as transfusões realizadas no 1º e no 2º período do estudo e com a categoria de atendimento (SUS e serviço privado). Também foram identificadas as indicações transfusionais mais frequentes. Foi utilizada estatística descritiva para análise dos dados demográficos e clínicos. As variáveis contínuas foram representadas por médias e desvio-padrão e as variáveis categóricas, em frequências relativas e absolutas, conforme o caso.

Todas as variáveis foram submetidas a uma análise univariada e identificadas as que apresentavam impacto em relação aos seguintes desfechos: óbito, ROP, NEC, HPIV, BDP e VMI. As comparações foram feitas utilizando-se o teste do qui-quadrado para as variáveis categóricas e o teste “t” de *Student* para as variáveis contínuas. As variáveis significativas foram então submetidas a um modelo de regressão logística (*backward logistic regression*), que identificou os fatores de risco independentes para os desfechos descritos acima. Para a interpretação dos resultados, são considerados da seguinte forma: para as variáveis categóricas, valores maiores que 1 significam aumento do risco. Os menores que 1, proteção. Tornam-se irrelevantes as variáveis cujo intervalo de confiança contenha o valor 1. O mesmo é válido para as variáveis contínuas, porém, quando o valor está acima de 1, o aumento daquela unidade do fator de risco implica no aumento em porcentagem a mais no risco para aquele desfecho e, o menor que 1, redução do risco (proteção).

No método *backward logistic regression*, inicialmente são consideradas todas as variáveis e, a cada passo do processo, vão sendo eliminadas as menos significativas até o modelo final. Os dados foram considerados significativos se os valores de p fossem menores que 0,05. A análise dos dados foi realizada pelo programa SPSS versão 15.0 para Windows (SPSS, Inc. Chicago, IL).

5 RESULTADOS

5.1 Características clínicas e demográficas

Durante o período do estudo, 949 RN foram internados nas cinco unidades estudadas, nos dois semestres (14,5% dos nascidos vivos do município). Cento e trinta e três prontuários foram analisados no total.

Foram excluídos todos os RN que foram a óbito nas primeiras 24h de vida e mais 53 RN que possuíam as seguintes condições: anemia hemolítica (1 RN), exsanguinotransfusão (5 RN), RN sindrômicos (3 com Síndrome de Down, 2 com Síndrome de Edwards), além de malformações congênitas complexas (4 cardiopatias congênitas complexas, 29 malformações do trato gastrointestinal, 4 meningomieloceles e outras, 5). Um RN de 24 semanas com 500g teve alta para casa, recebeu múltiplas transfusões (21 transfusões de concentrado de hemácias) e apresentou internação de 169 dias em UTIN. Por este motivo, foi excluído da casuística por ter sido considerado um *outlier*.

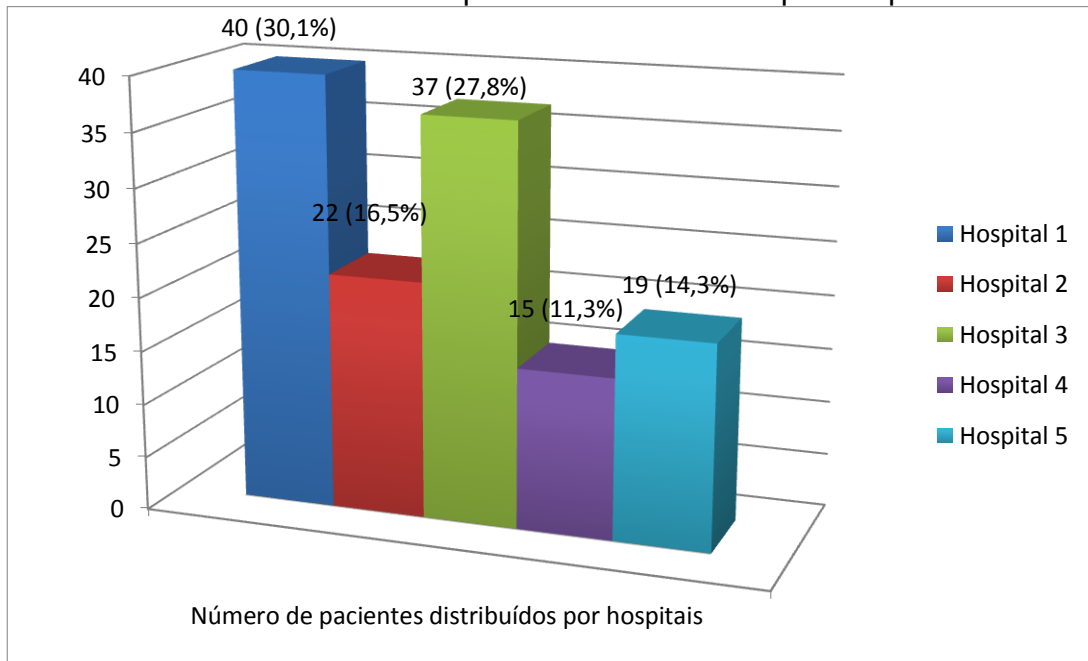
Além dos pacientes excluídos, 3 prontuários estavam incompletos e 9 prontuários não foram localizados e, por isso, não fizeram parte do presente estudo, o que representou uma perda de 9,0%.

As idades gestacionais variaram entre 23 e 40 semanas (média 30,3 semanas, DP 3,9) e os pesos de nascimento, 385g a 3620g (média 1433g, DP 682,7).

A análise das características maternas mostrou que 87 RN nasceram de parto cesárea (65,4%), 7 gestantes tinham diabetes (5,2%), 31 (23,3%) eram hipertensas. Cinquenta e cinco (41,3%) receberam corticoide antenatal e 15 (11,2%) apresentavam uma história de bolsa rota maior que 18 horas.

Em relação aos hospitais analisados, 99 RN nasceram pelo SUS (74,4%) e a distribuição dos pacientes de acordo com cada hospital se encontra no gráfico 1.

Gráfico 1– Número de pacientes distribuídos por hospitais



Fonte: Elaborado pela autora com base nos dados da pesquisa.

As características clínicas e demográficas dos 133 RN incluídos no estudo estão na tabela 6 e 7. Setenta e quatro crianças eram do sexo masculino e 56, feminino. Três prontuários não identificavam o sexo do RN (Gráfico 2).

Tabela 6 – Dados demográficos e clínicos dos RN estudados, representados por frequências

Variáveis	Número	Frequência
Reanimação em sala de parto	127	87 (68,5%)
Ventilação mecânica	133	112 (84,2%)
Cateterismo umbilical	131	83 (63,4%)
Displasia broncopulmonar	127	52 (40,9%)
Persistência do canal arterial	107	56 (52,3%)
Uso de aminas vasoativas	132	75 (56,8%)
Hemorragia peri-intraventricular	120	59 (49,2%)
Graus I e II		30 (27%)
Graus III e IV		21 (18,9%)
Retinopatia da prematuridade	76	44 (57,9%)
Enterocolite necrosante	131	25 (19,1%)
Sepse neonatal		
Precoce	133	128 (96,2%)
Tardia	133	104 (78,2%)
Nutrição parenteral total	133	105 (78,9%)
Óbito	133	34 (25,6%)

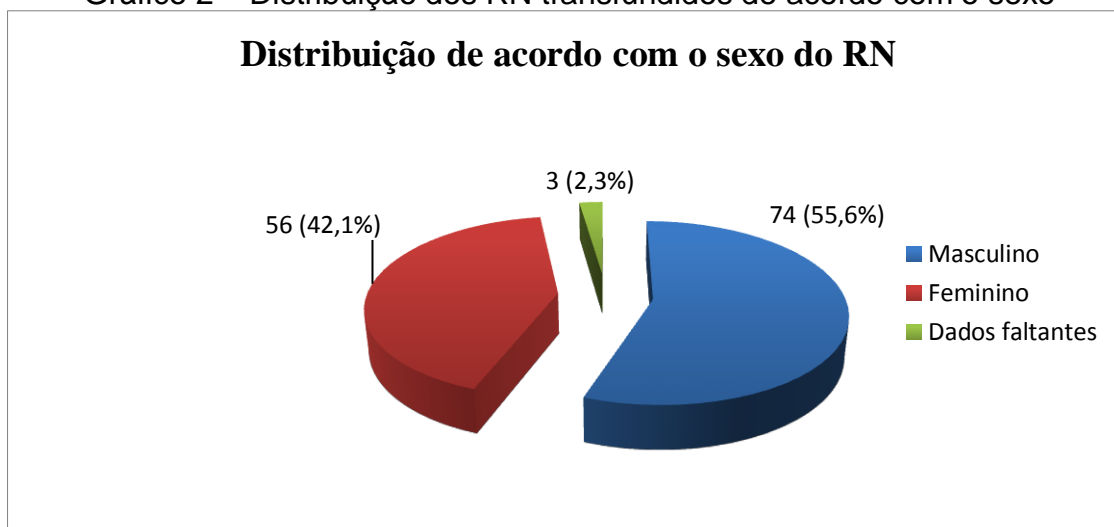
Fonte: Elaborada pela autora com base nos dados da pesquisa.

Tabela 7 – Dados demográficos e clínicos dos RN estudados, representados por médias e seus desvio-padrão, valores mínimos e máximos

Variáveis	Número	Médias \pm DP (Máx-Min)
Idade gestacional ao US (em semanas)	126	30,29 \pm 3,9 (23-30)
Peso de nascimento (em gramas)	133	1424,5 \pm 677,7 (386-3620)
Apgar 1º minuto	128	5,91 \pm 2,3 (0-9)
Apgar 5º minuto	125	7,92 \pm 1,6 (1-10)
Tempo de VMI (em dias)	125	12,79 \pm 15,7 (0-91)
Tempo de oxigenioterapia (em dias)	131	24,56 \pm 21,7 (0-91)
Tempo de NPT (em dias)	132	8,73 \pm 7,9 (0-39)
Tempo de cateterismo umbilical	133	2,65 \pm 2,7 (0-11)
Ganho de peso aos 28 dias (em gramas)	125	163,12 \pm 192,5 (-275-635)
Peso de alta (em gramas)	132	1778,17 \pm 1291,4 (0-8600)
Tempo de internação (em dias)	133	48,1 \pm 42 (1-366)

Fonte: Elaborada pela autora com base nos dados da pesquisa.

Gráfico 2 – Distribuição dos RN transfundidos de acordo com o sexo



Fonte: Elaborado pela autora com base nos dados da pesquisa.

As características demográficas e clínicas dos RN divididos por atendimento pelo SUS e pelo sistema privado estão resumidas na tabela 8. Os resultados de p estatisticamente relevantes estão em negrito.

Tabela 8 – Características clínicas e demográficas dos RN transfundidos com concentrado de hemácias dividido por categoria de atendimento

Variáveis	SUS		Privado		Valor de p
	Total de RN	Frequência ou Média ± DP	Total de RN	Frequência ou Média ± DP	
Sexo*					0,194
Masculino	52	54,2	22	64,7	
Feminino	44	45,8	12	35,3	
Bolsa rota > 18h*	10 (n=67)	14,9	5 (n=28)	17,9	0,469
Hipertensão arterial sistêmica*	23 (n=61)	37,7	8 (n=21)	38,1	0,586
Diabetes mellitus*	4 (n=56)	7,1	3 (n=17)	17,6	0,200
Corticóide*	35 (n=59)	59,3	20 (n=27)	74,1	0,140
Idade gestacional ao US (semanas)**	90	30,2 ± 4,0	34	30,4 ± 3,6	0,782
Peso de nascimento (g)**	99	1396,6 ± 685,8	34	1539,4 ± 672,4	0,295
Reanimação em sala de parto*	63 (n=94)	67,0	24 (n=33)	72,7	0,353
Apgar 1º minuto**	94	5,6 ± 2,3	33	6,6 ± 2,2	0,036
Apgar 5º minuto**	94	7,7 ± 1,6	33	8,4 ± 1,5	0,025
Ventilação mecânica*	86 (n=99)	86,9	26 (n=34)	76,5	0,124
Displasia broncopulmonar*	41 (n=94)	43,6	11 (n=33)	33,3	0,205
Persistência do canal arterial*	42 (n=76)	55,3	14 (n=31)	45,2	0,231
Uso de aminsas*	57 (n=99)	57,6	18 (n=33)	54,5	0,458
HPIV*	52 (n=91)	57,1	7 (n=29)	24,1	0,002
Grau 3 e 4*	17 (n=83)	20,5	4 (n=28)	14,3	0,028
Retinopatia da prematuridade*	35 (n=53)	66,0	9 (n=23)	39,1	0,027
Enterocolite necrosante*	12 (n=97)	12,4	13 (n=34)	38,2	0,002
Sepse neonatal*					
Precoce	96 (n=99)	97,0	32 (n=34)	94,1	0,379
Tardia	79 (n=99)	79,8	25 (n=34)	73,5	0,295
Nutrição parenteral total*	74 (n=99)	74,7	31 (n=34)	91,2	0,032
Cateterismo umbilical*	61 (n=98)	62,2	22 (n=33)	66,7	0,406
Tempo de VMI (dias)**	98	14,1 ± 16,3	33	6,4 ± 6,6	0,000
Tempo de oxigenioterapia (dias)**	97	26,2 ± 22,6	33	19,1 ± 18,1	0,109
Tempo de NPT**	97	7,7 ± 7,7	34	11,3 ± 8,3	0,025
Tempo de internação (dias)	97	48,0 ± 33,4	34	37,9 ± 26,1	0,113

Continua...

Variáveis	SUS		Privado		Valor de p
	Total de RN	Frequência ou Média ± DP	Total de RN	Frequência ou Média ± DP	
Óbito*	26 (n=99)	26,3	8 (n=34)	23,5	0,473

Fonte: Elaborada pela autora com base nos dados da pesquisa.

* Valores em %

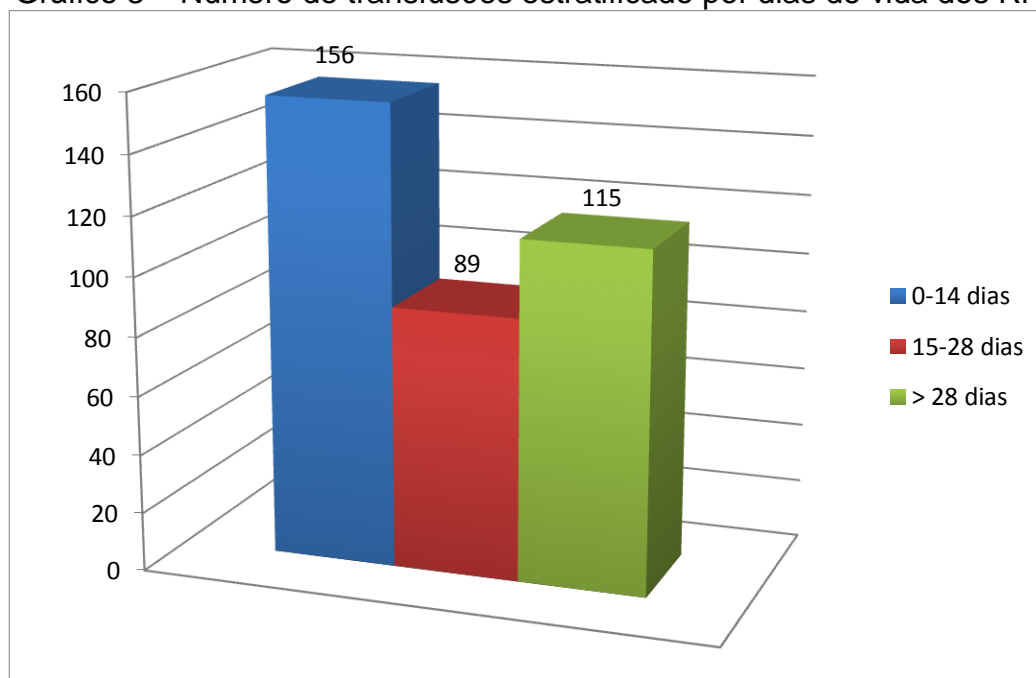
** Valores em média ± DP

As variáveis 'episódios de apneia' e 'volume retirado em coletas de sangue', embora extremamente relevantes, foram excluídas da avaliação, pois contêm muitos dados faltantes (72,2% para episódios de apneia e 90,2% para volume de coletas de sangue).

5.2 Características transfusionais

Os 133 RN incluídos no estudo receberam um total de 360 transfusões. A incidência transfusional foi de 20,9%, cálculo baseado na relação entre o número de crianças que receberam transfusão no período, somando-se os RN excluídos do estudo, e o número total de RN internados no período. Cinquenta RN receberam uma transfusão, o que corresponde a 37,6% e duas transfusões, 61,7%. Oitenta e três RN (62,4%) receberam mais de uma transfusão. A média de transfusões por RN foi de 2,71 (DP 2,162). A distribuição do número de transfusões por idade dos RN está demonstrada no gráfico 3. A maior parte das transfusões (43,3%) ocorreu nas primeiras duas semanas de vida do RN.

Gráfico 3 – Número de transfusões estratificado por dias de vida dos RN



Fonte: Elaborado pela autora com base nos dados da pesquisa.

A média de volume transfundido por RN foi de 20,0 ml/kg. A hemoglobina média das transfusões foi de 9,0 (DP 1,4) e o hematócrito, 27,4 (DP 4,3).

As práticas transfusionais entre os centros, descritas em número de transfusões por RN por centro avaliado, demonstraram uma média de transfusões por RN semelhantes entre si (mínima 2,55 transfusões por RN e máxima, 2,62 transfusões por RN), exceto no centro 4, que apresentou uma média superior (4,07 transfusões por RN, DP 3,2). Porém, não houve diferença estatística entre os centros ($p=0,144$), conforme demonstra a tabela 9

Tabela 9 – Média do número de transfusões de concentrados de hemácias por RN, considerando o hospital de origem

Hospital de origem	Total de RN	Média \pm DP _§
1	40	2,55 \pm 1,8
2	22	2,36 \pm 1,8
3	37	2,62 \pm 1,9
4	15	4,07 \pm 3,2
5	19	2,58 \pm 2,2

§ $p=0,144$

Fonte: Elaborada pela autora com base nos dados da pesquisa.

A tabela 10 resume as características transfusionais entre os RN atendidos pelo SUS e por hospitais do sistema privado. Entre os pacientes atendidos pelo SUS foi encontrado um número de transfusões por RN de 2,5, com DP 1,8. No atendimento privado, o número de transfusões por RN foi de 3,2 com DP 2,7, com um p de 0,182. O valor de hemoglobina foi de 8,7 DP 1,3 g/dL entre os RN do SUS. O hematócrito encontrado foi de 26,9 DP 4,1%. No atendimento privado, a hemoglobina foi de 9,7 DP 1,5 g/dL. O hematócrito, 28,8 DP 4,6%, com valores de p significativos tanto para hemoglobina ($p= 0,01$), quanto para hematócrito ($p= 0,026$), quando comparados os dois grupos de atendimento. Os resultados estão descritos na tabela 10.

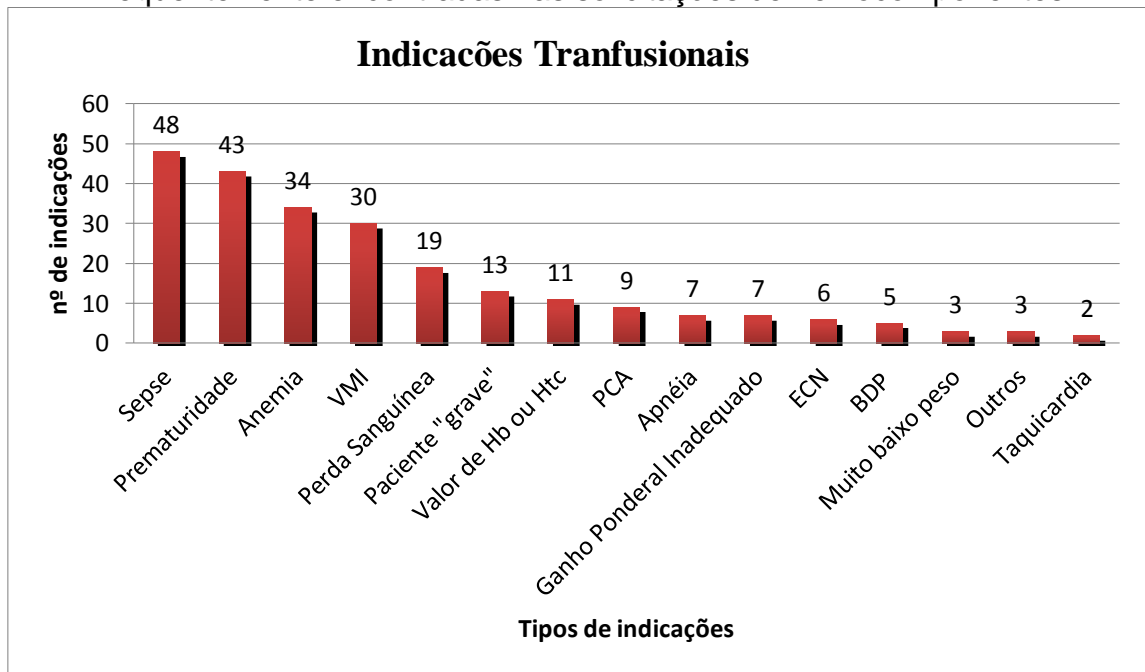
Tabela 10 – Média do número de transfusões por RN, hemoglobina e hematócrito, divididos por categoria de atendimento

	SUS		Privado		Valor de p
	Total de RN	Média ± DP	Total de RN	Média ± DP	
Número de transfusões	99	2,5 ± 1,8	34	3,2 ± 2,7	0,182
Hemoglobina	98	8,7 ± 1,3	34	9,7 ± 1,5	0,001
Hematócrito	98	26,9 ± 4,1	33	28,8 ± 4,6	0,026

Fonte: Elaborada pela autora com base nos dados da pesquisa.

Em relação às indicações transfusionais, o gráfico 4 demonstra as causas mais relacionadas pelos médicos descritas na solicitação de transfusão de concentrado de hemácias: 'Sepse' foi a justificativa transfusional mais descrita.

Gráfico 4 – Indicações transfusionais para concentrado de hemácias mais frequentemente encontradas nas solicitações de hemocomponentes



Fonte: Elaborado pela autora com base nos dados da pesquisa.

Também foram analisadas as práticas transfusionais entre os RN divididos por período estudado e não houve diferença estatística, conforme descrito na tabela 11.

Tabela 11 – Média do número de transfusões no grupo liberal, número de transfusões por RN, hemoglobina e hematócrito, divididos por período estudado

Variável	1º período do estudo		2º período do estudo		Valor de p
	N	Média±DP	N	Média±DP	
Número de transfusões no grupo liberal	78	1,67±1,75	55	1,49±1,45	0,543
Número de transfusões/paciente	78	2,90±2,41	55	2,45±1,73	0,246
Hemoglobina (g/dL)	78	8,96±1,60	54	9,09±1,20	0,619
Hematócrito (%)	76	27,36±4,66	55	27,48±3,64	0,876

Fonte: Elaborada pela autora com base nos dados da pesquisa.

5.3 Análise univariada das variáveis clínicas, demográficas e transfusionais com cada desfecho

As tabelas descritas a seguir demonstram os resultados da análise univariada realizada, distribuídas para cada um dos desfechos principais. Para cada um destes, descreve-se uma tabela para as características clínicas e demográficas e, em seguida, uma tabela para as variáveis transfusionais. Os valores estatisticamente relevantes estão em negrito.

5.3.1 Ventilação mecânica

As variáveis hospital de origem, reanimação em sala de parto, displasia broncopulmonar, uso de aminas, hemorragia peri-intraventricular, retinopatia da prematuridade, sepse neonatal precoce e tardia, nutrição parenteral total, cateterismo umbilical, Apgar de 1º e 5º minutos, idade gestacional, peso de nascimento e tempo de oxigenioterapia apresentaram significância estatística quando analisadas em relação ao desfecho VM (Tabela 12) e, portanto, entraram no modelo de regressão logística .

Tabela 12 – Análise univariada entre as variáveis clínicas e demográficas incluídas no estudo e o desfecho Ventilação Mecânica

Variáveis	Ventilação mecânica				Valor de p
	N	Sim Frequência /Média±DP	N	Não Frequência /Média±DP	
Sexo*					0,109
Masculino	59	54,1	15	71,4	
Feminino	50	45,9	6	28,6	
Hospital de origem*					0,025
1	38	33,9	2	9,5	
2	18	16,1	4	19,0	
3	30	26,8	7	33,3	
4	14	12,5	1	4,8	
5	12	10,7	7	33,3	
Bolsa rota > 18h*	11	13,9	4	25,0	0,224
Hipertensão arterial sistêmica*	27	39,7	4	28,6	0,321
Diabetes mellitus*	6	9,8	1	8,3	0,667
Corticóide*	43	61,4	12	75,0	0,235
Reanimação em sala de parto*	81	75,7	6	30,0	0,000
Displasia broncopulmonar*	50	46,7	2	10,0	0,001
Persistência do canal arterial*	50	55,6	6	35,3	0,102
Uso de aminos*	73	65,8	2	9,5	0,000
Hemorragia peri-intraventricular*	57	55,3	2	11,8	0,001
Retinopatia da prematuridade*	41	63,1	3	27,3	0,029
Enterocolite necrosante*	24	21,8	1	4,8	0,054
Sepse neonatal*					
Precoce	110	98,2	18	85,7	0,028
Tardia	93	83,0	11	52,4	0,004
Nutrição parenteral total*	95	84,8	10	47,6	0,000
Cateterismo umbilical*	76	68,5	7	35,0	0,005
Apgar 1º minuto**	106	5,6 ± 2,4	21	7,2 ± 1,4	0,000
Apgar 5º minuto**	106	7,7 ± 1,7	21	8,7 ± 0,5	0,000
Idade gestacional ao US (semanas)**	104	29,8 ± 3,9	20	32,8 ± 2,6	0,000
Peso de nascimento (g)**	112	1365,3 ± 698,5	21	1794,5 ± 453,3	0,008
Tempo de oxigenioterapia (dias)**	109	27,8 ± 21,9	21	6,9 ± 9,2	0,000

Fonte: Elaborada pela autora com base nos dados da pesquisa.

* Valores em %

** Valores em média ± DP

Quando analisadas, as variáveis transfusionais apresentaram significância estatística e foram incluídas no modelo de regressão logística: as variáveis número de transfusões no grupo liberal e o número de transfusões por paciente. O valor da hemoglobina apresentou não só um valor de p próximo de 0,05, quanto uma

diferença clinicamente relevante (9,11 DP 1,47g/dL para o grupo em VM e 8,45 DP 1,14 g/dL no grupo que não se encontrava em VM), conforme tabela 13.

Tabela 13 – Análise univariada entre as variáveis transfusionais incluídas no estudo e o desfecho Ventilação Mecânica

Variável	Ventilação Mecânica				Valor de p
	N	Sim Média±DP	N	Não Média±DP	
Número de transfusões no grupo liberal	112	1,74±1,67	21	0,81±1,12	0,03
Número de transfusões/paciente	112	2,96±2,24	21	1,43±0,92	0,03
Hemoglobina (g/dL)	111	9,11±1,47	21	8,45±1,14	0,054
Hematócrito (%)	112	27,68±4,4	20	25,91±3,84	0,097

Fonte: Elaborada pela autora com base nos dados da pesquisa.

5.3.2 Broncodisplasia pulmonar

As variáveis hospital de origem, hipertensão arterial sistêmica, reanimação em sala de parto, retinopatia da prematuridade, retinopatia da prematuridade, sepse neonatal tardia, nutrição parenteral total, Ventilação Mecânica, idade gestacional, peso de nascimento, tempo de oxigenioterapia e tempo de VMI apresentaram significância estatística quando analisadas em relação a Broncodisplasia Pulmonar (Tabela 14) e, portanto, entraram no modelo de regressão logística.

Tabela 14. Análise univariada entre as variáveis incluídas no estudo e o desfecho Broncodisplasia Pulmonar

Variáveis	Broncodisplasia Pulmonar				Valor de p
	N	Sim Frequência/ Média±DP	N	Não Frequência/ Média±DP	
Sexo*					0,179
Masculino	25	50,0	45	60,0	
Feminino	25	50,0	30	40,0	
Hospital de origem*					0,005

Continua...

Variáveis	Broncodisplasia Pulmonar				Valor de p
	Sim		Não		
	N	Frequência/ Média±DP	N	Frequência/ Média±DP	
1	24	46,2	15	20,0	0,179
2	3	5,8	16	21,3	
3	14	26,9	22	29,3	
4	7	13,5	8	10,7	
5	4	7,7	14	18,7	
Bolsa rota > 18h*	4	10,0	9	17,6	0,234
Hipertensão arterial sistêmica*	16	53,3	12	24,5	0,009
Diabetes mellitus*	3	10,7	4	8,9	0,549
Corticoide*	23	65,7	31	62,0	0,453
Reanimação em sala de parto*	42	82,4	40	57,1	0,003
Persistência do canal arterial*	29	59,2	22	42,3	0,067
Uso de aminas*	28	53,8	42	56,8	0,443
Hemorragia peri-intraventricular*	24	48,0	30	46,9	0,528
Retinopatia da prematuridade*	35	76,1	8	27,8	0,000
Enterocolite necrosante*	12	23,1	10	13,5	0,125
Sepse neonatal*					
Precoce	50	96,2	72	96,0	0,669
Tardia	45	86,5	54	72,0	0,040
Nutrição parenteral total*	49	94,2	51	68,0	0,000
Cateterismo umbilical*	35	67,3	45	60,8	0,289
Ventilação mecânica*	50	96,2	57	76,0	0,001
Apgar 1º minuto**	51	5,8 ± 2,1	71	6,0 ± 2,6	0,650
Apgar 5º minuto**	51	8,0 ± 1,1	71	7,9 ± 1,9	0,712
Idade gestacional ao US (semanas)**	49	28,9 ± 2,7	72	31,2 ± 4,3	0,001
Peso de nascimento (g)**	52	1210,1 ± 525,9	75	1598,0 ± 749,9	0,001
Tempo de oxigenioterapia (dias)**	51	42,9 ± 20,1	74	12,0 ± 12,5	0,000
Tempo de VMI (dias)**	52	18,6 ± 17,0	74	7,7 ± 11,7	0,000

Fonte: Elaborada pela autora com base nos dados da pesquisa.

* Valores em %

** Valores em média ± DP

Quando analisadas, as variáveis transfusionais apresentaram significância estatística e foram incluídas no modelo de regressão logística: as variáveis número de transfusões no grupo liberal e o número de transfusões por paciente, conforme a tabela 15. O grupo com diagnóstico de Broncodisplasia Pulmonar apresentou o dobro do número de transfusões por paciente no grupo liberal (2,4 transfusões DP 1,93), quando comparado ao grupo que não apresentou o mesmo diagnóstico (1,04 transfusões DP 1,1).

Tabela 15 – Análise univariada entre as variáveis transfusionais incluídas no estudo e o desfecho Broncodisplasia Pulmonar

Variável	Broncodisplasia Pulmonar				Valor de p
	N	Sim Média±DP	N	Não Média±DP	
Número de transfusões no grupo liberal	52	2,40±1,93	75	1,04±1,10	0,000
Número de transfusões/paciente	52	3,50±2,21	75	2,15±1,99	0,000
Hemoglobina (g/dL)	111	9,11±1,47	21	8,45±1,14	0,357
Hematócrito (%)	52	27,82±3,37	73	27,18±4,98	0,396

Fonte: Elaborada pela autora com base nos dados da pesquisa.

5.3.3 Enterocolite Necrosante

A tabela 16 demonstra os resultados da análise univariada utilizando-se o desfecho Enterocolite Necrosante. As variáveis que atingiram significância estatística e entraram no modelo da análise multivariada foram: hospital de origem, hipertensão arterial sistêmica, reanimação em sala de parto, retinopatia da prematuridade, sepse neonatal tardia, nutrição parenteral total, idade gestacional, peso de nascimento, tempo de oxigenioterapia. Tempo de VMI apresentou um p muito próximo de 0,05.

Tabela 16 – Análise univariada entre as variáveis incluídas no estudo e o desfecho Enterocolite Necrosante

Variáveis	Enterocolite necrosante				Valor de p
	N	Sim Frequência/ Média±DP	N	Não Frequência/ Média±DP	
Sexo*					0,215
Masculino	16	66,7	58	55,2	
Feminino	8	33,3	47	44,8	
Hospital de origem*					0,024
1	6	24,0	34	32,1	
2	2	8,0	19	17,9	
3	4	16,0	32	30,2	
4	6	24,0	9	8,5	
5	7	28,0	12	11,3	
Bolsa rota > 18h*	4	22,2	10	13,3	0,270
Hipertensão arterial sistêmica*	10	62,5	19	29,7	0,017
Diabetes mellitus*	2	15,4	5	8,5	0,371
Corticoide*	13	76,5	41	61,2	0,188
Reanimação em sala de parto*	23	92,0	82	62,0	0,002
Persistência do canal arterial*	12	54,5	43	51,2	0,485
Uso de aminas*	18	72,0	55	52,4	0,059
Hemorragia peri-intraventricular* Graus III e IV	12	50,0	46	48,4	0,535
Retinopatia da prematuridade*	11	73,3	32	53,3	0,133
Sepse neonatal*					
Precoce	25	100,0	10	95,3	0,341
Tardia	25	100,0	78	73,8	0,001
Nutrição parenteral total*	24	96,0	79	74,5	0,012
Cateterismo umbilical*	17	70,8	64	61,0	0,254
Ventilação mecânica*	24	96,0	86	81,1	0,054
Displasia broncopulmonar*	12	54,5	40	38,5	0,164
Apgar 1º minuto**	24	5,6 ± 2,0	10	6,0 ± 2,4	0,456
Apgar 5º minuto**	24	7,8 ± 1,3	10	7,9 ± 1,7	0,840
Idade gestacional ao US (semanas)**	22	28,5 ± 2,4	10	30,7 ± 4,0	0,014
Peso de nascimento (g)**	25	1199,9 ± 509,4	10	1501,8 ± 704,9	0,046
Tempo de oxigenioterapia (dias)**	23	33,9 ± 24,7	10	22,5 ± 20,7	0,022
Tempo de VMI (dias)**	24	17,5 ± 18,3	10	10,9 ± 13,6	0,051

Fonte: Elaborada pela autora com base nos dados da pesquisa.

* (%); **Média ± DP

Quando analisadas as variáveis transfusionais, os RN que apresentaram diagnóstico de Enterocolite Necrosante apresentaram número de transfusões por paciente no grupo liberal, número de transfusões por paciente e valores de hemoglobina pré-transfusão superiores ao grupo que não apresentou esta comorbidade; todas as variáveis com significância estatística, conforme descrito na tabela 17.

Tabela 17 – Análise univariada entre as variáveis transfusionais incluídas no estudo e o desfecho Enterocolite Necrosante

Variável	Enterocolite Necrosante				Valor de p
	N	Sim Média±DP	N	Não Média±DP	
Número de transfusões no grupo liberal	25	3,00±2,08	106	1,27±1,33	0,000
Número de transfusões/paciente	25	4,44±2,20	106	2,29±1,96	0,000
Hemoglobina (g/dL)	25	9,65±1,93	105	8,86±1,26	0,013
Hematócrito (%)	25	29,07±5,55	104	27,04±3,95	0,036

Fonte: Elaborada pela autora com base nos dados da pesquisa.

5.3.4 Retinopatia da Prematuridade

Na análise univariada relacionada ao desfecho Retinopatia da Prematuridade, as variáveis que alcançaram significância estatística foram: a persistência do Canal Arterial, a nutrição parenteral total, a VM, a Displasia Broncopulmonar, a idade gestacional do RN, o tempo de oxigenioterapia e o tempo de VMI, conforme descrito na tabela 18.

Tabela 18 – Análise univariada entre as variáveis incluídas no estudo e o desfecho Retinopatia da Prematuridade

Variáveis	Retinopatia da prematuridade				Valor de p
	N	Sim Frequência/ Média±DP	N	Não Frequência/ Média±DP	
Sexo*					0,460
Masculino	22	52,4	15	48,4	
Feminino	20	47,6	16	51,6	
Hospital de origem*					0,060
1	18	40,9	7	21,9	
2	4	9,1	6	18,8	
3	13	29,5	5	15,6	
4	5	11,4	5	15,6	
5	4	9,1	9	28,1	
Bolsa rota > 18h*	3	9,1	7	26,9	0,072
Hipertensão arterial sistêmica*	13	46,4	7	38,9	0,423
Diabetes mellitus*	3	12,0	1	5,6	0,438
Corticoide*	21	65,6	17	73,9	0,362
Reanimação em sala de parto*	36	83,7	21	67,7	0,092
Persistência do canal arterial*	29	70,7	6	21,4	0,000
Uso de aminas*	22	50,0	14	43,8	0,380
Hemorragia peri-intraventricular* Grau III e IV	22	51,2	10	32,3	0,083
Enterocolite necrosante*	11	25,6	4	12,5	0,133
Sepse neonatal*					
Precoce	42	95,5	31	96,9	0,619
Tardia	41	93,2	20	62,5	0,001
Nutrição parenteral total*	42	95,5	27	84,4	0,107
Cateterismo umbilical*	32	72,7	18	56,3	0,106
Ventilação mecânica*	41	93,2	24	75,0	0,029
Displasia broncopulmonar*	35	81,4	11	34,4	0,000
Tipo de parto					0,260
Cesarea	27	64,3	23	74,2	
Vaginal	15	35,7	8	25,8	
Apgar 1º minuto**	43	5,5 ± 2,4	32	6,3 ± 2,2	0,178
Apgar 5º minuto**	43	7,7 ± 1,6	32	8,0 ± 1,6	0,493
Idade gestacional ao US (semanas)**	41	28,7 ± 2,6	31	32,2 ± 4,0	0,000
Peso de nascimento (g)**	44	1113,5 ± 396,4	32	1786,5 ± 791,8	0,000
Tempo de oxigenioterapia (dias)**	43	42,4 ± 21,7	31	23,4 ± 20,7	0,000
Tempo de VMI (dias)**	43	19,1 ± 17,0	32	10,4 ± 17,0	0,035

Fonte: Elaborada pela autora com base nos dados da pesquisa.

* (%); **Média ± DP

Em relação as variáveis transfusionais ligadas a Retinopatia da Prematuridade, o número de transfusões por paciente no grupo liberal e o número de transfusões por paciente tiveram relevância estatística, conforme demonstrado na tabela 19.

Tabela 19 – Análise univariada entre as variáveis transfusionais incluídas no estudo e o desfecho Retinopatia da Prematuridade

Variável	Retinopatia da Prematuridade				Valor de p
	Sim		Não		
	N	Média±DP	N	Média±DP	
Número de transfusões no grupo liberal	44	2,41±1,84	32	1,59±1,52	0,039
Número de transfusões/paciente	44	3,61±2,21	32	2,38±1,75	0,011
Hemoglobina (g/dL)	44	9,15±1,22	32	8,87±1,87	0,448
Hematócrito (%)	44	27,6±3,82	31	27,04±5,18	0,495

Fonte: Elaborada pela autora com base nos dados da pesquisa.

5.3.5 Hemorragia Peri-intraventricular

Quanto aos fatores relacionados à ocorrência de Hemorragia Peri-intraventricular na análise univariada, conforme descrito na tabela 20, foram estatisticamente significativos o hospital de origem, a reanimação em sala de parto, o uso de amins, a sepse neonatal tardia, a VM, o Apgar de 1º e 5º minutos e tempo de VMI, sendo essas variáveis utilizadas no modelo de regressão logística.

Tabela 20 – Análise univariada entre as variáveis incluídas no estudo e o desfecho Hemorragia Peri-intraventricular

Variáveis	Hemorragia peri-intraventricular				Valor de p
	N	Sim Frequência/ Média±DP	N	Não Frequência/ Média±DP	
Sexo*					0,551
Masculino	32	56,1	34	56,7	
Feminino	25	43,9	26	43,3	
Hospital de origem*					0,003
1	18	30,5	19	31,1	
2	9	15,3	10	16,4	
3	25	42,4	10	16,4	
4	5	8,5	8	13,1	
5	2	3,4	14	23,0	
Bolsa rota > 18h*	5	15,2	9	17,3	0,552
Hipertensão arterial sistêmica*	13	39,4	16	40,0	0,575
Diabetes mellitus*	4	13,8	2	5,3	0,217
Corticoide*	20	60,6	31	67,4	0,350
Reanimação em sala de parto*	44	80,0	36	60,0	0,016
Persistência do canal arterial*	25	55,6	27	49,1	0,329
Uso de aminas*	40	67,8	28	45,9	0,012
Retinopatia da prematuridade*	22	68,8	21	50,0	0,083
Enterocolite necrosante*	12	20,7	12	19,7	0,535
Sepse neonatal*					
Precoce	57	96,6	58	95,1	0,516
Tardia	54	91,5	42	68,9	0,002
Nutrição parenteral total*	48	81,4	49	80,3	0,536
Cateterismo umbilical*	36	62,1	39	63,9	0,492
Ventilação mecânica*	57	96,6	46	75,4	0,001
Displasia broncopulmonar*	24	44,4	26	43,3	0,528
Tipo de parto					0,442
Cesarea	37	64,9	41	68,3	
Vaginal	20	35,1	19	31,7	
Apgar 1º minuto**	55	5,1 ± 2,2	60	6,6 ± 2,1	0,000
Apgar 5º minuto**	55	7,4 ± 1,7	60	8,4 ± 1,1	0,000
Idade gestacional ao US (semanas)**	52	29,9 ± 3,9	60	30,7 ± 3,7	0,255
Peso de nascimento (g)**	59	1360,8 ± 607,3	61	1511,7 ± 719,9	0,218
Tempo de oxigenioterapia (dias)**	58	30,0 ± 22,2	59	23,0 ± 21,2	0,085
Tempo de VMI (dias)**	58	17,6 ± 17,1	60	8,9 ± 12,0	0,002

Fonte: Elaborada pela autora com base nos dados da pesquisa.

* (%); **Média ± DP

A tabela 21 demonstra as variáveis transfusionais analisadas quanto a ocorrência de Hemorragia Peri-intraventricular e apenas o maior número de

transfusões por paciente com Hemorragia Peri-intraventricular apresentou significância estatística.

Tabela 21 – Análise univariada entre as variáveis transfusionais incluídas no estudo e o desfecho Hemorragia peri-intraventricular

Variável	Hemorragia Peri-intraventricular				Valor de p
	N	Sim Média±DP	N	Não Média±DP	
Número de transfusões no grupo liberal	59	1,78±1,63	61	1,62±1,72	0,61
Número de transfusões/paciente	59	3,27±2,40	61	2,39±1,90	0,028
Hemoglobina (g/dL)	59	8,93±1,38	61	9,06±1,47	0,614
Hematócrito (%)	58	27,29±4,27	61	27,46±4,29	0,832

Fonte: Elaborada pela autora com base nos dados da pesquisa.

5.3.6 Óbito

O último desfecho avaliado, óbito, apresentou relação com os seguintes fatores (tabela 22): a ocorrência de reanimação na sala de parto, o uso de aminas vasoativas, Hemorragia Peri-intraventricular, VM, Displasia Broncopulmonar , o Apgar no 1º e 5º minutos, a idade gestacional e o tempo de oxigenioterapia.

Tabela 22 – Análise univariada entre as variáveis incluídas no estudo e o desfecho óbito

Variáveis	Óbito				Valor de p
	N	Sim Frequência/ Média±DP	N	Não Frequência/ Média±DP	
Sexo*					0,478
Masculino	20	58,8	54	56,3	
Feminino	14	41,2	42	43,8	
Hospital de origem*					0,214
1	13	38,2	27	27,3	
2	6	17,6	16	16,2	
3	7	20,6	30	30,3	
4	6	17,6	9	9,1	
5	2	5,9	17	17,2	
Bolsa rota > 18h*	3	13,6	12	16,4	0,524
Hipertensão arterial sistêmica*	7	35,0	24	38,7	0,492
Diabetes mellitus*	2	10,5	5	9,3	0,590
Corticoide*	11	55,0	44	66,7	0,244
Reanimação em sala de parto*	24	80,0	63	64,9	0,000
Persistência do canal arterial*	10	45,5	46	54,1	0,313
Uso de aminos*	31	93,9	44	44,4	0,000
Hemorragia peri-intraventricular*	17	65,4	42	44,7	0,049
Grau III e IV	8	34,8	13	14,8	0,080
Retinopatia da prematuridade*	1	25,0	43	59,7	0,198
Enterocolite necrosante*	9	27,3	16	16,3	0,131
Sepse neonatal*					
Precoce	34	100,0	94	94,9	0,223
Tardia	28	82,4	76	76,8	0,337
Nutrição parenteral total*	26	76,5	79	79,8	0,425
Cateterismo umbilical*	24	75,0	59	59,6	0,085
Ventilação mecânica*	33	97,1	79	79,8	0,011
Displasia broncopulmonar*	3	9,1	49	52,1	0,000
Tipo de parto					0,269
Cesária	21	61,8	66	69,5	
Vaginal	13	61,8	29	30,5	
SUS	26	76,5	73	73,7	0,473
Apgar 1º minuto**	31	4,9 ± 2,5	96	6,2 ± 2,2	0,006
Apgar 5º minuto**	31	7,4 ± 2,0	96	8,1 ± 1,4	0,090
Idade gestacional ao US (semanas)**	32	28,6 ± 4,2	92	30,9 ± 3,6	0,004
Peso de nascimento (g)**	34	1267,9 ± 722,3	99	1489,8 ± 662,9	0,102
Tempo de oxigenioterapia (dias)**	34	15,4 ± 16,3	96	27,6 ± 22,6	0,001
Tempo de VMI (dias)**	34	14,2 ± 16,0	97	11,5 ± 14,5	0,335

Fonte: Elaborada pela autora com base nos dados da pesquisa.

* Valores em %

** Valores em média ± DP

A tabela 23 demonstra a análise univariada das características transfusionais. Nenhuma das variáveis estudadas demonstrou diferença estatística em relação ao grupo de RN que evoluíram a óbito e os RN que sobreviveram à internação.

Tabela 23 – Análise univariada entre as variáveis transfusionais incluídas no estudo e o desfecho óbito

Variável	N	Óbito		Valor de p	
		Sim Média±DP	Não Média±DP		
Número de transfusões no grupo liberal	34	1,38±1,41	99	1,67±1,70	0,383
Número de transfusões/paciente	34	3,21±2,76	99	2,55±1,90	0,125
Hemoglobina (g/dL)	33	9,33±2,06	99	8,9±1,16	0,259
Hematócrito (%)	34	27,18±3,66	99	25,07±10,08	0,290

Fonte: Elaborada pela autora com base nos dados da pesquisa.

5.4 Análise multivariada e regressão logística

Após a análise univariada descrita acima, os valores de relevância clínica e estatística foram submetidos à análise de regressão logística. Descrevemos cada um dos fatores associados, dividindo-os por desfecho.

5.4.1 Ventilação Mecânica

Conforme resumido na tabela 24, os fatores de risco relacionados a VM com significância estatística foram a ocorrência de reanimação em sala de parto, com RR de 5,824 (IC 95% 1,02-33,24) e o tempo de oxigenioterapia, com RR de 1,25% (IC 95% 1,082-1,451).

Tabela 24 – Análise de regressão logística: fatores associados clínicos, demográficos e transfusionais associados com cada desfecho clínico estudado

Variáveis	Ventilação Mecânica Invasiva		
	RR	IC 95%	Valor de p
Reanimação em sala de parto	5,824	1,02-33,24	0,047
Sepse neonatal tardia	5,673	1,10-29,25	0,038
Tempo de oxigenioterapia	1,25	1,082-1,451	0,003

Fonte: Elaborada pela autora com base nos dados da pesquisa.

5.4.2 Broncodisplasia pulmonar

O peso de nascimento apresentou-se como fator de proteção para o desenvolvimento de BDP, com RR de 0,99 (IC95% 0,99-1). Já o tempo de VM está relacionado como fator de risco para o desenvolvimento desta co-morbidade, com RR de 1,14 (IC 95% 1,07-1,23), com um $p < 0,01$. Os resultados estão descritos na tabela 25.

Tabela 25 – Análise de regressão logística: fatores associados clínicos, demográficos e transfusionais associados com cada desfecho clínico estudado

Variáveis	Broncodisplasia		
	RR	IC 95%	Valor de p
Peso de nascimento	0,99	0,99-1	0,025
Tempo de Ventilação Mecânica Invasiva	1,14	1,07-1,23	0,000

Fonte: Elaborada pela autora com base nos dados da pesquisa.

5.4.3 Enterocolite Necrosante

A Enterocolite Necrosante se apresentou, no modelo de regressão logística, relacionada com a maior idade gestacional como fator de proteção contra seu desenvolvimento, com um RR de 0,547 (IC95% 0,30-0,97), à Hipertensão Arterial sistêmica, com um RR de 20,127 (IC 95% 2,71-149,2) e ao maior tempo de

oxigenioterapia com um RR de 0,992 (IC95% 0,85-0,99). Os resultados estão descritos na tabela 26.

Tabela 26 – Análise de regressão logística: fatores associados clínicos, demográficos e transfusionais associados com cada desfecho clínico estudado

Variáveis	Enterocolite Necrosante		
	RR	IC 95%	Valor de p
Idade Gestacional	0,547	0,30-0,97	0,042
Hipertensão arterial sistêmica	20,127	2,71-149,2	0,003
Tempo de oxigenioterapia	0,922	0,85-0,99	0,025

Fonte: Elaborada pela autora com base nos dados da pesquisa.

5.4.4 Retinopatia da Prematuridade

A tabela 27 descreve os fatores relacionados a Retinopatia da Prematuridade. Foram estatisticamente relevantes somente o peso de nascimento, com RR de 0,997 (IC 0,996-0,999) e a persistência do Canal Arterial (IC 95% 0,039-0,566).

Tabela 27 – Análise de regressão logística: fatores associados clínicos, demográficos e transfusionais associados com cada desfecho clínico estudado

Variáveis	Retinopatia da Prematuridade		
	RR	IC 95%	Valor de p
Peso de nascimento	0,997	0,996-0,999	0,03
Persistência do Canal Arterial	0,148	0,039-0,566	0,005

Fonte: Elaborada pela autora com base nos dados da pesquisa.

5.4.5 Hemorragia peri-intraventricular

A análise multivariada dos fatores associados a Hemorragia Peri-intraventricular demonstrou uma relação dos hospitais 3, 4 e 5 como fator de proteção para o desenvolvimento da HPIV em relação ao hospital 1. Os dados estão descritos na tabela 28. A HPIV também parece estar relacionada ao Apgar de 5º

minuto, com RR de 1,813 (IC 95% 1,17-2,80) e à VM, com RR de 8,721 (IC 95% 1,55-49,03).

Tabela 28 – Análise de regressão logística: fatores associados clínicos, demográficos e transfusionais associados com a Hemorragia Peri-intraventricular

Variáveis	Hemorragia peri-intraventricular		
	RR	IC 95%	Valor de p
Hospital de origem 1*			0,04
Hospital de origem 2	0,142	0,14-1,43	0,098
Hospital de origem 3	0,068	0,06-0,848	0,037
Hospital de origem 4	0,019	0,002-0,21	0,001
Hospital de origem 5	0,067	0,005-0,91	0,043
APGAR 5º minuto	1,813	1,17-2,80	0,007
Ventilação Mecânica Invasiva	8,721	1,55-49,03	0,014

Fonte: Elaborada pela autora com base nos dados da pesquisa.

*os hospitais 2,3,4 estão sendo comparados com o 1

5.4.6 Óbito

Por fim, a tabela 29 demonstra que a maior idade gestacional, o maior tempo de oxigenioterapia e o menor Apgar de 1º minuto estão correlacionados a um menor risco para óbito, com RR de 0,766 (IC 95% 0,63-0,91), 0,946 (IC 95% 0,913-0,980) e 0,759 (IC 95% 0,587-0,98), respectivamente.

Tabela 29 – Análise de regressão logística: fatores associados clínicos, demográficos e transfusionais associados com cada desfecho clínico estudado

Variáveis	RR	Óbito	Valor de p
		IC 95%	
Idade Gestacional	0,766	0,63-0,91	0,004
Tempo de oxigenioterapia	0,946	0,913-0,980	0,002
APGAR 1º minuto	0,759	0,587-0,98	0,034

Fonte: Elaborada pela autora com base nos dados da pesquisa.

6 DISCUSSÃO

A terapia transfusional é utilizada com frequência nas UTIN, mas as características da população de RN que recebem transfusão de concentrado de hemácias em nosso meio não são bem conhecidas e, como consequência, as práticas transfusionais de nossas UTIN. Tendo em vista as recentes publicações descrevendo as inúmeras complicações transfusionais, seus fatores de risco e a crescente necessidade de se conhecerem ambos mais a fundo, encontramos a relevância dos resultados aqui apresentados.

Os dados clínicos e demográficos dos RN das UTIN de nosso município foram coletados quando se percebeu que, embora a intenção fosse a avaliação das práticas transfusionais, não se conhecia a população que seria estudada e suas características. Além disso, tais dados são necessários para a análise da morbimortalidade da população de RN submetidos à terapia transfusional. Os dados clínicos e demográficos que constituem o protocolo de pesquisa avaliado pelos autores foram baseados nos principais fatores descritos na literatura como risco para a população estudada (SANTOS *et al*, 2010; FABRES *et al*, 2006).

Após avaliação dos trabalhos analisados pela colaboração Cochrane (ROBIN E HARESH, 2011), observou-se que o presente trabalho possui um tamanho amostral relevante, já que, com exceção do trabalho de Kirpalani e colaboradores (2006), que incluiu 451 pacientes, os demais contêm uma amostragem menor que o presente estudo. Contudo, devemos ressaltar o caráter retrospectivo do mesmo, ao contrário dos citados pela revisão.

As características maternas foram semelhantes em relação à presença de diabetes gestacional, hipertensão materna, uso de corticosteroides pré-natal e história de bolsa rota superior a 18 horas. A frequência de parto cesárea encontrado nesta análise é um pouco superior à literatura, ou seja, 67,2% contra 53% em Fabres e colaboradores (2006) e 37,8% por Freitas e Franceschini em 2012 (embora, neste último, foi encontrada uma incidência de 62,2% de cesarianas no grupo não transfundido, mais compatível com os achados deste presente trabalho).

Em relação aos hospitais avaliados, há uma nítida preponderância em relação ao número de pacientes transfundidos nos hospitais que atendem somente pacientes do SUS, os hospitais 1 e 3. Destes, o hospital 1 possui 3 vezes mais leitos

que os demais, o que justifica o número superior. Contudo, o hospital 3 apresenta o mesmo número de leitos que os hospitais 2, 4 e 5. As diretrizes utilizadas nos protocolos de cada serviço são as mesmas que as de Shanning *et al*, de 1995. Cabe salientar que nenhum trabalho brasileiro revisado avaliou pacientes de hospitais do serviço privado.

Quanto às características dos RN analisados, encontramos uma diferença em relação à literatura (SANTOS *et al*, 2010; FABRES *et al*, 2006), pois foram incluídos todos os RN, independente do peso ou idade gestacional, o que difere dos trabalhos revisados, cuja população avaliada é constituída por RN de muito baixo peso. Esse grupo de pacientes é mais estudado por apresentar incidência transfusional mais alta e morbimortalidade mais frequente.

Por esse motivo, o presente estudo apresenta médias para idade gestacional e peso de nascimento superiores àquelas encontradas nos trabalhos avaliados, mesmo o de Freitas e Franceschini (2012) que, embora tenha avaliado toda a população da UTIN, publicou apenas os dados demográficos dos RN menores que 32 semanas e com menos de 1500g. Apesar disso, em comparação com o trabalho de Venâncio *et al* (2007) e Santos *et al* (2010), não houve uma diferença significativa em relação à idade gestacional, que variou de 28,2 a 31,9 semanas.

Em relação ao sexo, os dados coincidem com todas as bibliografias lidas (SANTOS *et al*, 2010; FABRES *et al*, 2006; SUCENA e FURLAN, 2008; VENANCIO *et al*, 2007), em que as internações do sexo masculino predominam em pouco mais da metade.

Quanto à sala de parto, a incidência de reanimação neonatal é semelhante à de Fabres *et al* (2006), que foi o único trabalho avaliado a descrever esse dado. Já as médias de Apgar de 1º minuto e 5º minuto coincidem com Venâncio *et al* (2007) e Santos *et al* (2010). Contudo, outros trabalhos (FABRES *et al*, 2006; SUCENA e FURLAN, 2008) avaliaram apenas a ocorrência de anóxia peri-parto (Apgar menor que 7 no 5º minuto, conforme ANEXO F). Os números encontrados no presente estudo indicam que esses RN nasceram em condições moderadas de depressão cardiorrespiratória, porém se recuperaram de forma aceitável, apresentando, em média, uma anóxia leve.

Das variáveis que indicam como foi a internação desses RN na UTIN, temos que a frequência e o tempo de ventilação mecânica invasiva também estão de acordo com os dados de Venâncio *et al* (2007), Santos *et al* (2010) e Fabres *et al*

(2006), embora a variáveis expressas por dias de VMI apresentem um grande desvio-padrão, o que pode ser explicado por um dos RN ter apresentado 91 dias de VMI. O mesmo aconteceu com o tempo de oxigenioterapia, embora Santos *et al* (2010) tenham encontrado um tempo um pouco superior (36 dias, DP 35). A média de dias de uso de NPT foi significativamente menor do que a encontrada pela mesma autora, enquanto que a utilização de cateteres umbilicais na população transfundida, maior. O uso de aminas vasoativas durante a internação reflete aqueles RN que apresentaram instabilidade hemodinâmica. Foi uma variável encontrada no trabalho de Fabres e colaboradores (2006), porém a frequência encontrada por esses autores corresponde a menos da metade da frequência do atual trabalho. De forma semelhante, a incidência de sepse neonatal precoce encontrada por Santos *et al* (2010) correspondeu a metade da frequência constatada nos RN avaliados no presente estudo. Há duas possibilidades para explicar tal fato, uma delas seria um uso menos criterioso de antibioticoterapia e outra, a forma como os casos foram considerados sepse neonatal precoce. Em nosso trabalho, consideramos sepse neonatal precoce toda criança que tenha feito uso do primeiro esquema antibiótico completo, composto por ampicilina e aminoglicosídeo. Porém, não sabemos quais critérios foram utilizados em outros estudos. Já a incidência de sepse neonatal tardia foi superior à encontrada no trabalho de Santos *et al* (2010), porém semelhante à descrita por Venâncio *et al* (2007) e Freitas e Franceschini (2012), que concluíram que os RN com menos de 32 semanas de idade gestacional e que cursaram com sepse neonatal tardia necessitaram maior número de transfusões do que os demais. Para sepse neonatal tardia, foi considerado todo recém-nascido que, com mais de 48 horas de vida, tenha trocado ou iniciado esquema antibiótico com cobertura para germes hospitalares. Um dos focos de sepse neonatal tardia que também representa um dos principais desfechos clínicos em termos de comorbidades é a ECN. Dos trabalhos revisados que mencionam tal comorbidade (CHEN *et al*, 2009; KIRPALANI *et al*, 2006), a incidência de ECN na população transfundida variou de 5,9-6,9% e, portanto, foi encontrada uma incidência superior no presente estudo. Foram definidos como casos de ECN todo RN que apresentava quadro clínico de ECN grau III (ANEXO A), com antibioticoterapia específica, com a inclusão de cobertura para anaeróbios e gram negativos entéricos.

Vários trabalhos analisaram a ocorrência de PCA na população transfundida e houve grande variabilidade entre eles. Sua frequência variou desde 31% encontrado por Bell *et al* em 2005 até 91,7% (FREITAS e FRANCESCHINI, 2012). Já Kirpalani *et al* (2006), Venâncio *et al* (2007) e Santos *et al* (2010; 2012) encontraram frequências semelhantes a este trabalho. Tal variabilidade provavelmente se deve ao fato de que os protocolos para realização de eco cardiografia *doppler* se modificaram durante os anos e ainda não são totalmente homogêneos entre os serviços. Além disso, trata-se de uma propedêutica examinador-dependente, o que também pode explicar a diferença encontrada.

O mesmo ocorreu com a BDP, que variou nos relatos de 18,8% (CHEN *et al*, 2009) a 100% (FREITAS e FRANCESCHINI, 2012). Com exceção deste último trabalho, que chamou a variável apenas de DBP (displasia bronco-pulmonar), os demais trabalhos (BELL *et al*, 2005; CHEN *et al*, 2009; KIRPALANI *et al* 2006; SANTOS *et al*, 2010; VENANCIO *et al*, 2007) consideraram uma ou duas das seguintes variáveis para classificar um RN como broncodisplásico: dependência de oxigenoterapia aos 28 dias de vida (conceito mais antigo de broncodisplasia, por BANCALARI *et al*, em 1979) ou às 36 semanas de idade gestacional corrigida (SHENNAN *et al*, 1988). Durante a revisão dos trabalhos para montagem do questionário, optou-se por considerar as duas variáveis, chamando-as de BDP. Dessa forma, encontramos números semelhantes a Bell *et al* (2005), Venâncio *et al* (2007) e Santos *et al* (2010).

A variável ROP também apresentou achados semelhantes aos destes últimos dois autores. Já em Chen *et al*, 2009, foi encontrada frequência mais baixa, menos da metade dos demais autores. Contudo, cabe ressaltar o pequeno número de pacientes deste trabalho ($n=32$).

Quanto ao desfecho talvez mais relevante, o neurológico, tanto quando comparamos HPIV de qualquer grau, quanto graus III e IV, os resultados encontrados se assemelham a Venâncio *et al* (2007) e Santos *et al* (2010). Já Bell e colaboradores (2005) e Chen e colaboradores (2009), encontraram incidências mais baixas.

Apenas Chen *et al* (2009) consideraram o ganho de peso dos RN aos 28 dias. Venâncio *et al* (2007) avaliaram o peso de alta. Os demais trabalhos, quando consideraram, avaliaram o tempo para ganhar o peso de nascimento e/ou o tempo para dobrar o peso (BELL *et al*, 2005; KIRPALANI *et al*, 2006). A média de ganho de

peso encontrada por este trabalho aos 28 dias diferiu em torno de 60g a mais em relação ao encontrado por Chen e colaboradores (2009). Contudo, o desvio-padrão é amplo e nossa população é diferente da encontrada no trabalho chinês, já que engloba qualquer idade gestacional ou peso de nascimento. Curiosamente, encontramos um peso de alta inferior em relação a Venâncio *et al* (2007), apesar de nossa população ser mais pesada e mais velha.

Bell *et al* (2005), Chen *et al* (2009), Venâncio *et al* (2007) e Santos *et al* (2010) encontraram tempos de internação mais longos. No entanto, há um desvio-padrão muito amplo entre os trabalhos que prejudica a comparação.

Por último, considerando o perfil epidemiológico da população de RN, temos a incidência de óbitos. Esta foi mais baixa que a encontrada por Santos *et al* (2010), comparável a Kirpalani *et al* (2006), porém mais alta que todos os outros autores avaliados (BELL *et al*, 2005; CHEN *et al*, 2009; FREITAS e FRANCESCHINI, 2012; VENANCIO *et al*, 2007).

Conforme já mencionado em resultados, duas variáveis de extrema relevância foram perdidas pela falta de documentação em prontuário, que são os episódios de apneia e o volume retirado em coletas de sangue. Episódios de apneia deveriam estar listados, inclusive, como um dos desfechos do trabalho, contudo não foi possível realizar tal avaliação. Em relação às coletas de sangue, apenas um hospital relatava, em alguns prontuários, este dado.

Os autores também consideraram válido avaliar os dados demográficos e práticas transfusionais, dividindo o tipo de atendimento em SUS e sistema privado.

Em relação às características demográficas e clínicas dos RN e maternas, não houve diferença estatística em relação aos grupos. Os RN transfundidos possuem idade gestacional, peso e fatores de risco maternos semelhantes. Contudo, foi interessante constatar que, embora não tenha sido encontrada diferença estatística em relação à incidência de óbitos, os principais desfechos que conotam morbidade cuja importância foi exaustivamente discutida (tempo de VMI, HPIV, ROP, ECN), excetuando-se BDP, tiveram pior desempenho com significância estatística nos pacientes atendidos pelo SUS. Pelos índices encontrados não se pode afirmar que tal fato se deve à maior gravidade dos RN que nascem pelo SUS, ou pior assistência pré-natal, embora houvesse também diferença no boletim de Apgar tanto no 1º minuto quanto no 5º minuto, com pior performance no grupo SUS. Isso se traduz clinicamente no fato que, embora esses RN estejam apresentando

uma nota mais baixa quando atendidos nos hospitais do SUS, se mantêm na categoria de RN submetidos a uma anóxia neonatal moderada e leve, comum a ambos os grupos. A partir desses resultados, conclui-se que, se não há grandes diferenças entre as populações de RN transfundidos, deve-se ponderar sobre a qualidade do atendimento prestado a estes, mesmo durante sua internação em UTIN que fazem parte do SUS.

Houve uma relativa dificuldade em se comparar as práticas transfusionais das UTIN estudadas com os números encontrados na literatura. Poucos trabalhos recentes são observacionais apenas e trazem um perfil epidemiológico estudando todos os RN transfundidos (FABRES *et al*, 2006; VENANCIO *et al*, 2007; FREITAS e FRANCESCHINI, 2012; SANTOS *et al*, 2010). Além disso, conforme já discutido, a população estudada por estes compreende os RN de muito baixo peso. Provavelmente devido a esse fato, a incidência transfusional encontrada neste trabalho é bem mais baixa do que a dos demais relatos (55,9% em Santos *et al*, 2010 a 85% por Fabres *et al*, 2006). Seu valor chega perto apenas aos de Freitas e Franceschini (2012), que encontraram 39,4%.

Mais da metade dos RN receberam mais de uma transfusão durante o estudo e essa frequência foi compatível com Santos *et al* (2010), porém mais baixa em seu trabalho mais recente (2012). A distribuição dos eventos transfusionais por idade é comum entre os três trabalhos, em que se encontra uma maior incidência transfusional nos primeiros 14 dias de vida e, a seguir, após os 28 dias de vida. Esse padrão pode ser explicado pela gravidade do RN nas primeiras duas semanas, quando está sujeito a todos os fatores de risco discutidos anteriormente, principalmente quanto mais prematuro, mais grave e quanto menor o peso da criança (SANTOS *et al*, 2010). Dos 14-28 dias, os RN alcançam uma certa estabilidade e, após esse período, as causas transfusionais provavelmente se devem às complicações mais tardias dos RN prematuros extremos e, nessa população em especial, a sepse neonatal tardia (SANTOS *et al*, 2010; FREITAS e FRANCESCHINI, 2012). Somam-se a isso as transfusões explicadas não só pela espoliação sanguínea e pela gravidade do paciente, como também as causadas pela própria anemia da prematuridade, que supostamente causam apneias, baixo ganho ponderal, mantêm a dependência da VMI e/ou oxigênio, também já discutidas anteriormente.

Quanto ao número de transfusões por paciente, encontramos uma média um pouco inferior aos relatos da literatura, em todos os trabalhos avaliados (BELL *et al*, 2005; CHEN *et al*, 2009; KIRPALANI *et al*, 2006; SANTOS *et al*, 2010; VENANCIO *et al*, 2007), exceto em Freitas e Fanceschini (2012), cujo resultado foi o mesmo. Nos ensaios clínicos de Bell *et al* (2005) e Kirpalani *et al* (2006), no grupo composto por RN que receberam transfusões por indicações liberais, a média de transfusões foi mais que o dobro do que a encontrada no presente trabalho.

O volume transfundido em ml por quilograma de peso do RN recomendado pelos autores (SANTOS, 2012), e que já fazem parte dos protocolos dos serviços, varia de 10-15 ml/kg de peso (ROBIN e HARESH, 2011; BELL *et al*, 2005; CHEN *et al*, 2009; KIRPALANI *et al*, 2006; SANTOS *et al*, 2010; VENANCIO *et al*, 2007). Em casos especiais, pode-se utilizar 20 ml/Kg, com o cuidado em relação ao estado hemodinâmico dos pacientes. Nos resultados do presente estudo, encontrou-se esse limite superior. A cada transfusão de 10 ml/kg de concentrado de hemácias, há um aumento do hematócrito em torno de 9 a 10%, o que leva a um questionamento sobre a média transfusional mais alta encontrada. Um dos objetivos do trabalho de Fabres e colaboradores (2006) foi discutir o volume transfundido em prematuros com menos de 1 Kg de peso. Contudo, esse autor estudou o volume total transfundido e não a média por quilograma de peso, impossibilitando a comparação.

Comparando as práticas transfusionais entre os centros, encontramos um número de transfusões por RN por centro semelhantes entre si, exceto o centro “4”, que apresentou uma média maior, porém não estatisticamente significativa, em relação às demais. São interessantes os resultados encontrados na análise das práticas por categoria de atendimento.

As médias do número de transfusões por RN no atendimento do sistema privado foi um pouco superior, embora não estatisticamente significativa. A média de 3,2 transfusões por RN encontrada está mais de acordo com os dados da literatura discutidos acima. Esta média superior no serviço privado é um pouco inesperada, o que leva a pensar sobre a subjetividade das indicações transfusionais e os cuidados prestados ao RN durante sua permanência na UTIN, ainda mais se levando em conta os demais resultados encontrados. Outro dado constatado foram os valores de hemoglobina e hematócritos médios. Tais valores discrepantes foram relevantes e também corroboram o caráter provavelmente subjetivo destas indicações.

Também foram comparadas as práticas transfusionais entre o primeiro e os segundo períodos do estudo, devido à possibilidade de ocorrer um viés de informação, porém o teste “t” não demonstrou diferença entre os dados.

Quando analisamos as indicações transfusionais mais comumente encontradas nas solicitações de transfusão, encontramos sepse, seguido do termo prematuridade. A sepse tardia é a condição mais associada à transfusão de concentrado de hemácias, segundo o trabalho de Freitas e Franceschini (2012), corroborado pelos achados de Santos e colaboradores (2010). Contudo, é impressão dos autores do presente estudo que o termo sepse esteja mais relacionado à gravidade do paciente do que à clássica definição de sepse descrita anteriormente, o que adicionaria esta indicação a categoria “paciente grave”, que vem em sexto na ordem de indicações. O mesmo ocorre com “prematuridade”, já que essa classificação já torna, automaticamente, a indicação transfusional mais criteriosa, devido a todas as particularidades do prematuro, já discutidas anteriormente. Kasat *et al* (2011) descreveram as indicações transfusionais mais comumente apontadas pelos médicos e enfermeiros que foram incluídos no trabalho e o resultado foi, em ordem decrescente de frequência: desaturação, taquicardia – que ocupou o último lugar no atual estudo –, bradicardia, palidez, apneia e sepse.

A análise univariada em geral corroborou os achados de estudos prévios (FABRES *et al*, 2006; MIYASHIRO *et al*, 2005; FREITAS e FRANCESCHINI, 2012; MIMICA *et al*, 2008; SANTOS *et al*, 2010; VENANCIO *et al*, 2007) que correlacionaram as transfusões sanguíneas com as características que denotam gravidade como idade gestacional, peso de nascimento e sepse, ou procedimentos que refletem suporte de vida como reanimação em sala de parto, cateterismo umbilical, uso de aminas, tempo de oxigenioterapia e NPT. Algumas variáveis não tão óbvias tiveram correlação com broncodisplasia pulmonar. São elas: hipertensão arterial materna e reanimação na sala de parto. Vale mencionar trabalhos recentes como o de Ozkan *et al* (2012), ou o de O’Shea *et al* (2012), que mostraram correlações entre BDP e pré-eclâmpsia. O mesmo ocorre com trabalhos recentes que analisam esta doença pulmonar e reanimação em sala de parto (DEMAURO *et al*, 2011; GAGLIARDI *et al*, 2011), corroborando os achados desta análise. A pré-eclâmpsia também está correlacionada estatisticamente com ECN, inclusive após a regressão logística. Esta correlação é demonstrada pela literatura, como no trabalho publicado por Cetinkaya *et al* (2012).

Após tratamento dos dados pela análise multivariada, as variáveis que restaram após todos os passos da regressão foram: idade gestacional, peso de nascimento, reanimação em sala de parto, Apgar 1º e 5º minutos, VMI, tempo de oxigenioterapia, sepse tardia, hospital de origem e PCA. Obtivemos um modelo de regressão logística refletindo a gravidade dos RN internados em uma UTIN, porém também apareceram alguns resultados que necessitaram novas buscas em literatura.

Em recente publicação no *New England Journal of Medicine*, Stenson e os colaboradores do estudo BOOST II publicaram, em maio de 2013, três ensaios randomizados controlados multicêntricos sobre dois regimes diferentes de manutenção de saturação de oxigênio para RN prematuros. Desse estudo concluíram que os RN que mantiveram saturação de oxigênio abaixo de 90% apresentaram menor frequência de ROP, porém maior incidência de ECN. Além disso, o estudo concluiu que a manutenção desses níveis abaixo de 90% está relacionada a um aumento de mortalidade. Tais achados confirmam o encontrado pelo presente estudo, em que o tempo de oxigenioterapia aparece como fator de proteção para ECN e óbito.

Apesar de se tratar de um estudo de grande impacto, nem a mortalidade, nem o aumento da ECN relacionadas aos níveis de oxigênio são totalmente conclusivos, embora no caso da ECN existam teorias que sugerem a ocorrência da injúria tecidual por mecanismo de hipóxia/reoxigenação deste (BALYEMEZ *et al*, 2011). Ao contrário deste mecanismo ainda um pouco obscuro, o boletim de Apgar, quando apresenta baixa performance – embora não seja caracterizado como um fator prognóstico–, está intimamente relacionado com aumento da morbimortalidade, conforme descrito por Lee *et al* (2011).

Curioso, contudo, foi o achado de PCA como fator protetor para ROP. Não foram encontrados trabalhos anteriores que evidenciem esse tipo de correlação e não conseguimos explicar tal achado. No entanto, Saldeño *et al* (2012, p.953) referem em seu editorial que “PCA é um defeito difícil de se avaliar, pois depende de como você o procura e, quando o procura através de eco cardiografia, como você mensura sua significância”, o que, se não explica o achado, confirma as limitações de se estudar essa variável em trabalhos científicos.

Dois trabalhos brasileiros recentes – Freitas e Franceschini (2012) e Freitas *et al* (2012) – correlacionam baixa idade gestacional, sepse neonatal tardia e

transfusões de concentrados de hemácias, o que poderia explicar seu achado como fator de risco independente para VMI, quando se pensa em termos de gravidade clínica e pneumonia relacionada à ventilação mecânica num paciente prematuro que apresenta uma piora durante o curso de sua internação na UTIN.

A variável hospital de origem apresentou uma correlação com a presença de HPIV na população de RN transfundidos, em particular o hospital 1, sendo que os demais, exceto o hospital 2, mostraram-se como fatores de proteção quando comparados a ele. Embora haja uma hesitação em se julgar a qualidade do atendimento prestado aos RN entre os diferentes serviços, há que se refletir sobre soluções para melhoria destes índices de morbimortalidade.

Ainda discutindo as práticas transfusionais de nosso município, as médias de hemoglobina e hematócrito encontradas na população de RN transfundidos parecem estar de acordo com o sugerido por Robin e Hareh (2011), em sua revisão da *Cochrane*. Contudo, há uma grande variabilidade nas práticas transfusionais e os resultados diferentes encontrados entre os diversos serviços nos fazem pensar novamente na subjetividade das indicações e na falta de um consenso sobre a melhor prática transfusional a ser seguida.

Como ressaltado inicialmente, por tratar-se de avaliação retrospectiva, o presente estudo apresenta inúmeras limitações, além das dificuldades encontradas para se conseguir alguns dados. Dentre eles, o mais importante talvez tenha sido a impossibilidade de avaliar os episódios de apneia. Devido ao fato de ser estudo observacional, o mesmo não foi desenhado para comparar as terapias transfusionais restritivas e liberais, sendo possível analisarmos apenas os valores de hemoglobina, hematócrito, número de transfusões por paciente e média do número de transfusões caracterizadas como “liberais”. Nenhuma dessas variáveis se apresentou como fatores de risco independentes para os desfechos de morbimortalidade neonatais estudados. Contudo, a partir desse fato, não podemos afirmar nem negar que as práticas restritivas apresentam piores ou melhores desfechos, pois esta variável não foi analisada. Podemos apenas dizer que as práticas liberais não estão correlacionadas a piores resultados, a partir de nossos dados.

Também não houve menção a desfechos neurológicos a longo prazo dessas crianças, área que carece enormemente de estudos, assim como também em relação a novas práticas para redução do número de transfusões sanguíneas,

através do clampeamento do cordão umbilical, como revisado recentemente por McDonald e Middleton, através da colaboração *Cochrane* (2008).

Diante disso, esperamos que o presente estudo se preste a estimular novas pesquisas nessa área, tão carente de trabalhos de alta qualidade de evidência científica, assim como também auxilie na busca de melhorias e soluções para o atendimento da população neonatal em nosso meio.

7 CONCLUSÃO

A população de RN transfundidos nas UTIN de nosso município não parece divergir da literatura atual, assim como as práticas transfusionais vigentes. A variabilidade encontrada em tais práticas também vai de encontro às dificuldades das decisões clínicas durante a prática médica, no dia-a-dia do neonatologista.

As condições clínicas associadas aos desfechos de morbimortalidade nos RN transfundidos foram: o peso de nascimento do RN, sua idade gestacional, a presença de ventilação mecânica, o tempo de oxigenioterapia, a sepse neonatal tardia, as condições do RN na sala de parto, a hipertensão arterial materna, as condições do hospital de origem e a persistência do Canal Arterial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALAKALAY, A.L; GALVIS, S; FERRY, D.A; SIMMONS, C. F; KRUEGER, R.C JR. Hemodynamic Changes in Anemic Premature Infants: Are We Allowing the Hematocrits to Fall Too Low? *In: Pediatrics*, 2003, p.112-838.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY, AMERICAN ASSOCIATION FOR PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY AND STRABISMUS AND AMERICAN ASSOCIATION OF CERTIFIED ORTHOPTISTS. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *In: Pediatrics*, 2013, p.131:189-195.

APGAR, V. A proposal for a New Method of the Newborn Infant. **Current Research in Anesthesia and Analgesia**. 1953, p. 32:260– 267.

BAER, V.L; LAMBERT, D,K; HENRY, E; SNOW, G.L; CHRISTENSEN, R.D. Red blood cell transfusion of preterm neonates with a Grade 1 intraventricular hemorrhage is associated with extension to a Grade 3 or 4 hemorrhage. *In: Transfusion*. 2011, p.51:1933-1939.

BALYEMEZ, G; SIVASLI, E; CEYLAN, H; EKIZ, S; TARAKCIOGLU, M; DEMIRYUREK, A.T; COSKUN, M.Y. Protective effects of Y-27632 on hypoxia/reoxygenation-induced intestinal injury in newborn rats. *In: Journal of Pediatric Surgery*. 2011, p.46(8):1490-4.

BANCALARI, E; ABDENOUR, G.E; FELLER, R; GANNON, J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *In: Journal of Pediatrics*. 1979, p.95:819-23.

BAK, S.Y; LEE, S; PARK, J.H; PARK, K.H; JEON, J.H. Analysis of the association between necrotizing enterocolitis and transfusion of red blood cell in very low birth weight preterm infants. *In: Korean Journal of Pediatrics*. 2013, p.56(3):112-115.

BEHRMAN, R. E; BUTLER, A. S. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. **Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes**. ISBN: 0-309-65898-5, 790 pages, 6 x 9, (2007). Washington, DC: National Academies Press, 2007. Disponível em: <http://www.nap.edu/catalog/11622.html>. Acesso em: 27 mai. 2013.

BELL, E.F; STRAUSS, R.G; WIDNESS, J.A; MAHONEY, L.T; MOCK, D.M; SEWARD, V.J; CRESS, G.A; JOHNSON, K.J; KROMER, I.J; ZIMMERMAN, M.B. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *In: Pediatrics*. 2005, p.115:1685-91.

BLANK, J.P; SEAGREN, T.G; VAJARIA, J; MANGURTEN, H.H; BENAWARA, R.S; PUPPALA, B.L. The role of RBC transfusions in the premature infant. *In: American Journal of Diseases of Children*. 1984, p.138: 831-3.

BOHLER, T; JANECKE, A; LINDERKAMP, O. Blood transfusion in late anemia of prematurity: effect on oxygen consumption, heart rate and weight gain in otherwise

healthy infants. *In: Infusionstherapie und Transfusionsmed.* 1994, p.21(6):376-9.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Guia para o uso de hemocomponentes.** Brasília: Ministério da Saúde, 2008, p.53.

_____. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. **Atenção à saúde do recém-nascido:** guia para os profissionais de saúde. Brasília: MS, 2011.

_____. **Sistema Único de Saúde (SUS).** Disponível em: <www.datasus.gov.br>. Acesso em: 21 jun. 2013.

BROMIKER, R; KASINETS, Y; KAPLAN, M; HAMMERMAN, C; SCHIMMEL, M; MEDOFF-COOPER, B. Sucking improvement following blood transfusion for anemia of prematurity. *In: Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine.* 2012, p.166(10): 897-901.

BROOKS, S.E; MARCUS, D.M; GILLIS, D; PIRIE, E; JOHNSON, M.H; BHATIA, J. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: a prospective, randomized study. *In: Pediatrics.* 1999, p.104: 514-518.

CETINKAYA, M; OZKAN, H; KOKSAL, N. Maternal preeclampsia is associated with increased risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *In: Early Human Development.* 2012; p.88(11):893-8.

CHAMBERS, L.A; EDER, A.F. Noninfectious complications of blood transfusion. *In: Archives of Pathology and Laboratory Medicine.* 2007, p.131: 708.

CHEN, H.L; TSENG, H.I; LU, C.C; YANG, S.N; FAN, H.C; YANG, R.C. Effect of blood transfusions on the outcome of very low body weight preterm infants under two different transfusion criteria. *In: Pediatrics and Neonatology.* 2009, p.50(3):110-116.

CONNELLY, R.J; STONE, S.H; WHYTE, R.H. Early vs late red cell transfusion in low birth weight infants. *In: Pediatric Research.* 1998, p.43(4):170A.

CROWLEY, M; KIRPALANI, H. A rational approach to red blood cell transfusion in the neonatal ICU. *In: Current Opinion in Pediatrics.* 2010, p.22: 151-157.

DANI, C; REALI, M.F; BERTINI, G; MARTELLI, E; PEZZATI, M; RUBALTELLI, F.F. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. *In: Early Human Development.* 2001, p.62:57-63.

DEMAURO, S.B; ROBETS, R.S; DAVIS, P; ALVARO, R; BAIRAM, A; SCHIMIDT, B. Impact of delivery room resuscitation on outcomes up to 18 months in very low birth weight infants. *In: Pediatrics.* 2011, p.159(4):546-50.e1.

EVANS, N. Patent ductus arteriosus and effects of low oxygen saturation limits. *In: Journal of Perinatology.* 2009, p.29(8): 529–530.

FABRES, J; WEHRLI, G; MARQUES, M.B; PHILIPS, V; DIMMITT, R.A; WESTFALL, A.O; SCHELONKA, R.L. Estimating blood needs for very-low-birth-weight infants. *In: Transfusion*. 2006, p.46:1915-1920.

FANAROFF, A.A; WALSH, M.C. Epidemiology and Perinatal Services. *In: FANAROFF, A.A; MARTIN, R.J; WALSH, M.C, editors. Fanaroff & Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: diseases of the fetus and inafant*. St. Louis: Elsevier; 2012, p.19-24.

_____. Blood Component Therapy for the Neonate. *In: FANAROFF, A.A; MARTIN, R.J; WALSH, M.C, editors. Fanaroff & Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: diseases of the fetus and inafant*. St. Louis: Elsevier; 2012, p.1360-1365.

FRANZ, A.R; POHLANDT, F. Red blood cell transfusion in very and extremely low birthweight infants under restrictive transfusion guidelines: Is exogenous erythropoietin necessary? *In: Archives of Diseases in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. 2001, p.84: F96-F100.

FREDERICKSON, L.K; BELL, E.F; CRESS, G.A; JOHNSON, K.J; ZIMMERMAN, M.B; MAHONEY, L.T; WIDNESS, J.A; STRAUSS, R.G. Acute physiological effects of packed red blood cell transfusion in preterm infants with different degrees of anaemia. *In: Archives of Diseases in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. 2011, p.96 (4): F249-53.

FREITAS, B.A.C; FRANCESCHINI, S.C.C. Fatores associados à transfusão de concentrado de hemácias em prematuros de uma unidade de terapia intensiva. *In: Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2012, p.24(3): 224-9.

FREITAS, B.A.C; PELOSO, M; MANELLA, L.D; FRANCESCHINI, S.C.C; LONGO, G.Z; GOMES, A.P; BASTISTA, R.S. Sepsis tardia em pré-termos de um unidade de terapia intensiva neonatal: análise de três anos. *In: Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2012, p.24(1): 79-85.

GAMMA, E.F. Introduction to transfusion practices in neonates: risks, benefits, and alternatives. *In: Seminars in perinatology*. 2012, p.36(4): 223-224.

GAGLIARDI, L; BELLU, R; LISTA, G; ZANINI, R. Do differences in delivery room intubation explain different rates of bronchopulmonary dysplasia between hospitals? *In: Archives of Diseases in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. 2011, p.96(1):F30-5.

HIRAN, K. *et al*. Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. *In: Archives of Diseases in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. 2001, p.84:F188–F193.

HUDSON, I; COOKE, A; HOLLAND, B. *et al*. Red cell volume and cardiac output in anaemic preterm infants. *In: Archives of Diseases in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. 1990, p.65:672–675.

HUME, H. Red blood cell transfusions for preterm infants: the role of evidence-based medicine. *In: Seminars in Perinatology*. 1997 Feb, p.21(1):8-19.

INSTITUTE OF MEDICINE (US) COMMITTEE ON UNDERSTANDING PREMATURE BIRTH AND ASSURING HEALTHY OUTCOMES; Behrman RE, Butler AS, ed. **Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention**. Chapter 10, Mortality and Acute Complications in Preterm Infants. Washington (DC): National Academies Press (US); 2007. p.313-345. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11385/>>. Acesso em: 27 mai. 2013.

INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *In: Archives of Ophthalmology*. 2005, p.123:991-999.

JOSEPHSON, C.D; WESOLOWSKI, A; BAO, G; SOLA-VISNER, M.C; DUDELL, G; CASTILLEJO, M.I; SHAZ, B.H; EASLEY, K.A; HILLYER, C.D; MAHESHWARI, A. Do red cell transfusions increase the risk of necrotizing enterocolitis in premature infants? *In: Journal of Pediatrics*. 2010, p.57:972-8.

KASAT, K; HENDRICKS-MUÑOZ, K.D; MALLY, P.V. Neonatal red blood cell transfusions: searching for better guidelines. *In: Blood Transfusion*. 2011, p.9:86-94.

KATTWINKEL, J. Neonatal apnea: pathogenesis and therapy. *In: Journal of Pediatrics*. 1977, p.90: 342-347.

KIRPALANI, H; WHYTE, R.K; ANDERSEN, C; ASZTALOS, E.V; HEDDLE, N; BLAJCHMAN, M.A; PELIOWSKI, A; RIOS, A; LACORTE, M; CONNELLY, R; BARRINGOTN, K; ROBERTS, R.S. The prematures infants in need of transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *In: Journal of Pediatrics*. 2006, p.149:301-7.

KNEYBER, M.C.J; HERSI, M.I; TWISK, J.W.R; MARKHORST, D.G; PLOTZ, F.B. Red blood cell transfusion in critically ill children is independently associated with increased mortality. *In: Intensive Care Medicine*. 2007, p.33:1414-1422.

LEE, A.C; COUSENS, S; WALL, S.N; NIERMEYES, S; DARMSTADT, G.L; CARLO, W.A; KEENA, W.J; BHUTTA, Z.A; GILL, C; LAWN, J.E. Neonatal resuscitation and immediate newborn assessment and stimulation for the prevention of neonatal deaths: a systematic review, meta-analysis and Delphi estimation of mortality effect. *In: BMC Public Health*. 2011, p.11, Suppl 3:S12.

LUBAN, N.L. Management of anemia in the newborn. *In: Early Human Development*. 2008, p.84:493-8.

MARIK, P.E; CORWIN, H.L. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *In: Critical Care Medicine*. 2008, p.36:2667-74.

MCDONALD, S. J; MIDDLETON, P. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *In: Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008; (2): CD004074.

MEYER, M.P. Transfusion thresholds for preterm infants. *In: Journal of Pediatrics*. 2007, p.150 e 90.

MIMICA, A.F; SANTOS, A.M.N dos; CUNHA, D.H. da; GUINSBERG, R; BORDIN, J.O; CHIBA, A; BARROS, M.M; KOPELMAN, B.I. A very strict guideline reduces the number of erythrocyte transfusions in preterm infants. *In: Vox Sanguinis*. 2008, p. 95:106-11.

MIYASHIRO, A.M; SANTOS, N; GUINSBURG, R; KOPELMAN, B.I; PERES, C. de A; TAGA, M.F; SHINZATO, A.R; COSTA, H. de P. Strict red blood cell transfusion guideline reduces the need for transfusion in very low birthweight infants in the first 4 weeks of life: a multicenter trial. *In: Vox Sanguinis*. 2005, p.88:107-13.

MUKHOPADHYAY, K; GHOSH, P.A; NARANG, A; DOGRA, M.R. Cut off level for RBC transfusion in sick preterm neonats. *In: Pediatric research*. 2004, p.55: 288A.

MUSSI-PINHATA, M.M; YAMAMOTO, A.Y; CARVALHEIRO, C.G. Importância em neonatologia da Infecção pelo citomegalovírus. *In: PRORN: programa de atualização em neonatologia*. Porto Alegre: Artmed; 2009 (Ciclo 3 módulo 3. p. 105-107).

OHLSSON, A; AHER, S.M. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *In: Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011, p.08: CD004863.

O'SHEA, J. E; DAVIS, P. G; DOYLE, L.W. Maternal preeclampsia and risk of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *In: Pediatric Research*. 2012, p.71(2):210-4.

OZKAN, H; CETINKAYA, M; KOKSAL, N. Increased incidence of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants exposed to preeclampsia. *In: Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2012, p.25(12):2681-5.

PAPILE, L.A; MUNSICK-BRUNO, G; SCHAEFER, A. Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. *In: Journal of Pediatrics*. 1983, p.103:273-7.

PEARSON, H.A. Life span of the fetal red blood cell. *In: Journal of Pediatrics*. 1967, p.70:166-71.

RANSOME, O. J; MOOSA, E.A; MOTHEBE, F.M; SPECTOR, I. Are regular "top-up" transfusions necessary in otherwise well, growing premature infants? *In: South African Medical Journal*. 1989, p.75:165-166.

ROBIN, W; HARESH, K. Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. *In: Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011, p.11: CD000512.

SALDEÑO, Y. P; FAVARETO, V; MIRPURI, J. Prolonged persistent patent ductus arteriosus: potential perdurable anomalies in premature infants. *In: Journal of Perinatology*. 2012, p.32(12):953-8.

SANTOS, A.M.N. dos. Transfusões de hemocomponentes no período neonatal: indicações e consequências. In: Procianoy RS, Leone CR, editors. **PRORN**: programa de atualização em neonatologia. Porto Alegre: Artmed; 2010. Ciclo 7 módulo 2. p. 67-115.

_____. Indicações transfusionais de hemácias no prematuro – Documento científico – Departamento de Neonatologia – Sociedade Brasileira de Pediatria. Disponível em: <www.sbp.com.br/pdfs/INDICACOES_TRANSFUSOES_HEMACIAS-SBP.pdf>. Acesso em: 25 jun. 2013.

SANTOS, A.M.N. dos; GUINSBURG, R; PROCIANOY, R.S; SADECK, L.S.R; NETTO, A.A; RUGOLO, L.M; LUZ, J.H; BOMFIM, O; MARTINEZ, F.E; ALMEIDA, M.F.B. Variability on red blood cell transfusion practices among Brazilian neonatal intensive care units. *In: Transfusion*. 2010, p. 50:150-159.

_____. Red blood cell transfusions are independently associated with intra-hospital mortality in very low birth weight preterm infants. *In: Journal Pediatrics*. 2012, p.159 (3): 371-376.e1-3.

SHENNAN, A.T; DUNN, M.S; OHLSSON, A; LENNOX, K. Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *In: Pediatrics*. 1988, p.82:527-32.

SHANNON, K.M; KEITH, I.I.I. J.F; MENTZER, W.C; EHRENKRANZ, R.A; BROWN, M.S; WIDNESS, J.A. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *In: Pediatrics*. 1995, p.95(1):1-8.

SOUZA, M.A; PASSOS, A.M; TREITINGER, A; SPADA, C. Soroprevalência de anticorpos contra citomegalovírus em doadores de sangue do Sul do Brasil. *In: Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2010, p.43(4):359-361.

STENSON, B.J; TARNOW-MORDI, W.O; DARLOW, B.A; SIMES, J; JUSZCZAK, ASKIE, L; BATTIN, M; BOWLER, U; BROADBENT, R; CAIRNS, P; DAVIS, P.G; DESHPANDE, S; DONOGHE, M; DOYLE, L; FLECK, B.W; GHADGE, A; HAGUE, W; HALLIDAY, H.L; HEWSON, M; KING, A; KIRBY, A; MARLOW, N; MEYER, M; MORLEY, C; SIMMER, K; TIN, W; WARDLE, S.P; BROCKEHURST, P. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *In: New England Journal of Medicine*. 2013, p.368(22):2094-104.

STOCKMAN, I.I.I. J.A; CLARK, D.A; LEVIN, E.A. Weight gain: a response to transfusion in pre-term infants. *In: Pediatric Research*. 1980, p.14: 612.

STRAUSS, R.G. Transfusion therapy in neonates. *In: American Journal of Diseases of Children*. 1991, p.145:904-11.

SUCENA, L.P; FURLAN, M.F.F.M. Incidência da utilização de leite materno ordenhado em uma Unidade de Terapia Intensiva neonatal e caracterização dos recém-nascidos. *In: Arquivos de Ciências da Saúde*. 2008, p.15(2):82-9.

VALETE, C.O; BARBOSA, A.D. Atualização sobre transfusão sanguínea e a anemia do prematuro. *In: Pediatria (São Paulo)*. 2010, p.32(1):37-42.

VENÂNCIO, J.P; SANTOS, A.M; GUINSBURG, R; PERES, C. de A; SHINZATO, A.R; LORA, M.I. Strict guideline reduces the need for RBC transfusions in premature infants. *In: Journal of Tropical Pediatrics*. 2007, p.53:78-82.

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. *In: British Journal of Hematology*. 2012, p.158: 370-385.

WANG-RODRIGUEZ, J; FRY, E; FIEBIG, E; LEE, T.H; BUSCH, M; MANNINO, F. Immune response to blood transfusion in very low birthweight infants. *In: Transfusion*. 2000, p.40:25-34.

WARDLE, S.P; GARR, R; YOXALL, C.W; WEINDLING, A.M. A pilot randomized controlled trial of peripheral fractional oxygen extraction to guide blood transfusions in preterm infants. *In: Archives of Diseases in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. Ed. 2002, p.86(1):F22-7.

ZAGOL, K.Z; LAKE, D.E; VERGALES, B; MOORMAN, M.E; PAGET-BROWN, A; LEE, H; RUSIN, C.G; DELOS, J.B; CLARK, M.T; MOORMAN, J.R; KATTWINKEL, J. Anemia, apnea of prematurity and blood transfusions. *In: Journal of Pediatrics*. 2012, p.161:417-21r.

ANEXOS

ANEXO A

Tabela 30 – Classificação de gravidade da enterocolite necrosante

Estágio	Sinais sistêmicos	Sinais intestinais	Sinais radiológicos
IA Suspeita de ECN	Temperatura, instável, apneia, bradicardia, letargia	Muitos resíduos pré-gavagem, distensão abdominal leve, vômitos, sangue oculto nas fezes	Intestino normal ou dilatado, íleo leve
IB Suspeita de ECN	O mesmo que acima	Sangue vivo nas fezes	O mesmo que acima
IIA ECN definida: moderadamente enfermo	O mesmo que acima	O mesmo que acima, mais ausência de ruídos abdominais, com ou sem dor abdominal	Dilatação intestinal, íleo, pneumatose intestinal
IIB ECN definida: moderadamente enfermo	O mesmo que acima, maus acidose metabólica e trombocitopenia leve	O mesmo que acima, mais dor abdominal definida, com ou sem celulite abdominal ou massa no quadrante inferior direito	O mesmo que o estágio IIA com ou sem ascite
IIIA ECN avançada: gravemente enfermo, intestino não perfurado	O mesmo que IIB, mais hipotensão, apneia e bradicardia graves, acidose respiratória e metabólica combinadas, coagulação intravascular disseminada, neutropenia	O mesmo que acima, mais sinais de peritonite, dor e distensão acentuadas	O mesmo que o estágio IIB, ascite definida
IIIB ECN avançada: gravemente enfermo, com perfuração intestinal	O mesmo que o estágio IIIA	O mesmo que o estágio IIIA	O mesmo que o estágio IIB, mais pneumoperitônio

Fonte: Adaptada de Brasil (2011).

ANEXO B

Tabela 31 – Classificação da Retinopatia da prematuridade

Classificação	Achados à fundoscopia
Estágio 1	Linha branca e plana que separa a retina vascular da avascular
Estágio 2	Crista elevada entre a retina vascular e a avascular
Estágio 3	Proliferação fibrovascular ao redor da crista elevada
Estágio 4	Descolamento de retina parcial
4a	Mácula colada
4b	Mácula descolada
Estágio 5	Descolamento total da retina
Doença Limiar	Estágio 3, em zona I ou II, com pelo menos 5 horas de extensão contínuas ou 8 horas intercaladas, na presença de dilatação arteriolar e tortuosidade venosa
Doença Pré-limiar tipo 1	Qualquer estágio em zona I com dilatação arteriolar e tortuosidade venosa; ou estágio 3 em zona I sem dilatação arteriolar e tortuosidade venosa; ou estágio 2 ou 3 em zona II com dilatação arteriolar e tortuosidade venosa
Doença Pré-limiar tipo 2	Estágio 1 ou 2 em zona I sem dilatação arteriolar e tortuosidade venosa; ou estágio 3 em zona II sem dilatação arteriolar e tortuosidade venosa

Fonte: Adaptada de *International Committee for the Classification of retinopathy of prematurity* (2005).

ANEXO C

Tabela 32 – Classificação da hemorragia peri-intraventricular



Classificação	Achados ultrassonográficos
Grau I	Hemorragia subependimária
Grau II	Extensão intraventricular da hemorragia subependimária sem dilatação dos ventrículos
Grau III	Extensão intraventricular da hemorragia subependimária com dilatação dos ventrículos
Grau IV	Hemorragia intraparenquimatosa (infarto hemorrágico periventricular)

Fonte: Adaptada de Papile *et al* (1983).

ANEXO D

Parecer do CEPE HU-UFJF

Página 1 de 2

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP-HU CAS/UFJF

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Parecer nº 337/2011

Protocolo CEP-UFJF: 149-420-2011 **FR:** 471542 **CAAE:** 0112.0.420.287-11

Projeto de Pesquisa: Perfil Epidemiológico das transfusões de hemoderivados nas UTIs neonatais na cidade de Juiz de Fora

Versão do Protocolo e Data: 23/09/2011

Grupo: III

Pesquisador Responsável: Carolina Augusta Arantes Portugal

Pesquisadores Participantes: Abrahão Elias Hallack Neto; Marta Cristina Duarte

TCLE: Solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Instituição: Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora

Matéria para análise: Folha de Rosto; Projeto de Pesquisa, Solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; Orçamento Financeiro; Comprovante de currículo do pesquisador responsável e dos demais pesquisadores envolvidos

Sumário/comentários do protocolo:

Justificativa: O recém-nascido constitui uma faixa etária única, inclusive do ponto de vista hematológico. A baixa eritropoiese e as perdas devido às constantes coletas de exames na UTI neonatal fazem com que os recém-nascidos, principalmente os de muito baixo peso recebam mais transfusões do que qualquer outro grupo dentro das unidades de cuidados terciários. Embora se encontre um grande número de estudos apontando fatores de risco para hemotransfusões e comparando indicações de transfusão restritivas e liberais, tais estudos se concentram em prematuros com peso abaixo de 1500 ou 1000g. Aparentemente, há poucas considerações na literatura sobre as transfusões de eritrócitos nos demais grupos de recém-nascidos a termo.

Objetivo: Identificar as características demográficas e clínicas dos recém-nascidos submetidos a transfusão de hemoderivados nas UTI neonatais do município de Juiz de Fora.

Metodologia: Estudo epidemiológico observacional retrospectivo no período de um ano (março de 2012 a fevereiro de 2013), no qual serão avaliados os prontuários médico na totalidade das UTIs neonatais da cidade de Juiz de Fora. Serão revisadas as características clínicas dos recém-nascidos, bem como os dados relacionados com as transfusões de hemoderivados.

Características da população a estudar: Todos os recém-nascidos (0-1 mês de vida) das 5 UTIs neonatais da cidade Juiz de Fora.

Tamanho da amostra: 850 prontuários.

Relação risco x benefícios: Como se trata de consulta a prontuários, a pesquisa não apresenta risco. Como benefícios, o conhecimento sobre a variabilidade nas práticas transfusionais entre as diferentes Unidades de Terapia Intensiva Neonatal do município de Juiz de Fora pode demonstrar a necessidade da definição de indicações transfusionais nas diversas unidades.

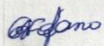
Previsão de ressarcimento: Não se aplica

Orçamento: Adequado

Fonte de financiamento: Próprio pesquisador

Cronograma: Adequado

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP-HU CAS/UFJF
RUA CATULO BREVIGLIEI S/Nº - B. SANTA CATARINA
36036-110 - JUIZ DE FORA - MG - BRASIL - Fone: 40095205


Gisele Aparecida Fófano
 COORDENADORA DO COMITÊ DE
 ÉTICA EM PESQUISA
 HU / UFJF

Revisão e referências: Adequadas

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Foi solicitada dispensa por se tratar de um projeto que utilizará dados secundários obtidos a partir de dados de domínio público ou serão utilizados dados de arquivo de resultados de laboratório sem referência a identidade dos sujeitos.

Pesquisador: titulação e apresenta experiência e qualificação para a coordenação do estudo. Demais membros da equipe também apresentam qualificação para atividade que desempenharão durante o estudo.

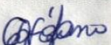
O CEP solicita ao pesquisador que atenda a Carta Circular nº 003/2011 CONEP/CNS datada de 21 de março de 2011, que torna obrigatória a rubrica em todas as páginas do TCLE pelo sujeito de pesquisa ou seu responsável e pelo pesquisador em todos os TCLEs com data posterior a 01 de abril de 2011.

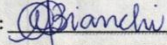
Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP-HU/CAS da UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96 e suas complementares manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

Salientamos que o pesquisador deverá encaminhar a este comitê o relatório final.

Situação: Projeto Aprovado

Juiz de Fora, 19 de dezembro de 2011.


Gisele Aparecida Fófano
COORDENADORA DO COMITÊ DE
ÉTICA EM PESQUISA
HU / UFJF

RECEBI
DATA: 03/02/2012
ASS: 

ANEXO E

PROTOCOLO DE PESQUISA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS TRANSFUSÕES DE HEMOCOMPONENTES
NAS UTIs NEONATAIS NA CIDADE DE JUIZ DE FORA**

IDENTIFICAÇÃO: _____ PRONTUÁRIO: _____

Nome: _____ Iniciais: _____

Nome da mãe (quando não RN): _____

Hospital: (1) HRJP (2) SCM (3) HMTJ (4) HMS (5) HAS n°: _____

Nascimento: ___/___/____. Idade: _____

Parto: (1) Cesárea (2) Vaginal

Sexo: (1) Masculino (2) Feminino

APGAR: ___/___ Não informado: ()

IG: _____ Não informado: ()

Capurro Somático: _____ Não informado: ()

New Ballard: _____ Não informado: ()

Peso de nascimento: _____g.

(1) <1500g (2) 1500-2500g (3) > 2500g.

1 DADOS MATERNAIS:

Bolsa Rota > 18h:	Não informado: ()	(1) Sim (2) Não
HAS:	Não informado: ()	(1) Sim (2) Não
DM:	Não informado: ()	(1) Sim (2) Não
DMG:	Não informado: ()	(1) Sim (2) Não
Uso de corticóide:	Não informado: ()	(1) Sim (2) Não

2 SISTEMA RESPIRATÓRIO:

Desconforto Respiratório: Não informado: () (1) Sim (2) Não

ASSISTÊNCIA RESPIRATÓRIA

VPP em sala de parto: Não informado: () (1) Sim (2) Não

Reanimação em sala de parto: Não informado: () (1) Sim (2) Não

IOT em sala de parto: Não informado: () (1) Sim (2) Não

VMI: Dias: _____ Não informado: () Dias: _____

Displasia broncopulmonar: Não informado: () (1) Sim (2) Não

CPAP: Não informado: () (1) Sim (2) Não

Oxigenioterapia após 28 dias de vida Não informado: () (1) Sim (2) Não

Tempo de oxigenioterapia: Dias: _____ Não informado: () Nº de dias: _____

3 SISTEMA CARDIOVASCULAR:

Persistência de Canal Arterial: Não informado: () (1) Sim (2) Não

Outras cardiopatias: _____
Não informado: () (1) Sim (2) Não

Uso de aminas vasoativas: Não informado: () (1) Sim (2) Não

4 SISTEMA NERVOSO:

HPIV: grau: Não informado: () (1) Sim (2) Não
(1) Grau I/II (2) Grau III/IV

Malformações congênicas: _____
Não informado: () (1) Sim (2) Não

Classificação de Papille:

- I Hemorragia restrita a matriz germinativa subependimária.
- II Hemorragia subependimária + hemorragia ventricular, sem dilatação e hidrocefalia
- III Hemorragia subependimária + hemorragia ventricular + dilatação dos ventrículos (hidrocefalia)
- IV Hemorragia intraparenquimatosa associada à dilatação ventricular

Retinopatia da prematuridade: Não informado: () (1) Sim (2) Não

5 SISTEMA GASTROINTESTINAL:

Enterocolite necrosante (ECN): Não informado: () (1) Sim (2) Não

6 DOENÇAS INFECCIOSAS:

Sepse neonatal precoce: Não informado: () (1) Sim (2) Não

Sepse neonatal tardia: Não informado: () (1) Sim (2) Não

7 NUTRICIONAL E METABÓLICO/GERAL:

CRIB II score:

Reação transfusional: _____ Não informado: () (1) Sim (2) Não

Dias de vida: 0-14 () Qt.: _____ Não informado ()
 15-28 () Qt.: _____ Não informado ()
 > 28 () Qt.: _____ Não informado ()

Plasma Fresco Congelado:

Data	INRT/TTPA/AP Transfusional seg/%/seg	Sangramento Ativo?	Volume transfundido em ml/Kg
	Não informado: ()	(1) Sim (2) Não	Não informado: ()
	Não informado: ()	(1) Sim (2) Não	Não informado: ()
	Não informado: ()	(1) Sim (2) Não	Não informado: ()
	Não informado: ()	(1) Sim (2) Não	Não informado: ()
	Não informado: ()	(1) Sim (2) Não	Não informado: ()
	Não informado: ()	(1) Sim (2) Não	Não informado: ()
Reação transfusional: _____ Não informado: () (1) Sim (2) Não			

Dias de vida: 0-14 () Qt.: _____ Não informado ()
 15-28 () Qt.: _____ Não informado ()
 > 28 () Qt.: _____ Não informado ()

9 ALTA:

Óbito: Não informado: () (1) Sim (2) Não

Dias de vida _____

Peso da alta: Não informado: () _____g.

Ganho de peso aos 28 dias: Não informado: () _____g.

Tempo de internação:
 _____ dias.

Data: ____/____/____.

Preenchida por:

ANEXO F

Tabela 33 – Boletim de Apgar

Sinal/Pontuação	0	1	2
Frequência cardíaca	Ausente	< 100 bpm	> 100 bpm
Esforço Respiratório	Ausente	Bradpnéia, respiração irregular	Choro forte
Iritabilidade reflexa	Sem resposta	Careta	Choro
Tônus muscular	Flácido	Flexão de extremidades	Movimentos ativos
Cor da pele	Azul ou pálido	Extremidades cianóticas	Rosada

Fonte: Adaptado de Apgar, 1953.