UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

Larissa Gasparini da Rocha

Transfusão sanguínea em crianças prematuras e o diagnóstico de Paralisia Cerebral.

Porto Alegre
2016

Larissa Gasparini da Rocha

Transfusão sanguínea em crianças prematuras e o diagnóstico de Paralisia Cerebral.

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre

Orientador: Dr.Alcyr Alves de Oliveira Junior
Co-orientador: Dr. Fábio Coelho Guarany

Porto Alegre
2016

Catalogação na Publicação

Rocha, Larissa Gasparini da
Transfusão sanguínea em crianças prematuras e o diagnóstico de Paralisia Cerebral / Larissa Gasparini da Rocha. -- 2016.
59 p. : graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, 2016.

Orientador(a): Prof. Dr. Alcyr Alves de Oliveira Junior ; coorientador(a): Prof. Ms. Fábio Coelho Guarany.

1. Prematuro. 2. Recém-nascido de baixo peso. 3. Transfusão de sangue. 4. Paralisia Cerebral. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos que de alguma forma me ajudaram a realizar este sonho, em especial a minha família.

AGRADECIMENTOS

Antes de qualquer coisa agradeço a Deus, por estar sempre comigo e guiando meus passos.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Alcyr Alves de Oliveira Junior e meu co-orientador Prof. Dr. Fábio Coelho Guarany por todo o apoio na escolha do tema da pesquisa, pelo incentivo em todos os momentos, pela confiança depositada em mim, e por seus ensinamentos que contribuíram para meu crescimento pessoal, científico e profissional.

À Prof. Dra. Mônica de Oliveira pela ajuda e colaboração em todos os momentos da pesquisa.

Ao Dr. Antônio Cardoso dos Santos e o Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela oportunidade de realizar a pesquisa e colaboração no processo de coleta dos dados.

À aluna de curso de psicologia da UFCSPA Gabriele Gomes que me auxiliou no processo de coleta e na revisão bibliográfica.

Aos pacientes desta pesquisa, mesmo se tratando de um estudo retrospectivo, seus dados fazem parte do estudo e sem eles nada seria possível.

À UFCSPA pela oportunidade a qual me foi concedida no ano de 2014, como aluna de pós-graduação, e a possibilidade de realização de um sonho, chamado Mestrado.

Á minha família meus exemplos de vida, maiores incentivadores para o meu crescimento pessoal e profissional. Em especial minha mãe Marcia que não mediu esforços para me apoiar sempre.

Aos meus amigos, pela compreensão da minha ausência em diversos momentos e incentivo sempre. Especialmente meu namorado Felipe Velasques, por todo apoio, compreensão, incentivo e carinho.

RESUMO

Introdução: A prática de transfusão sanguínea é recorrente em pacientes prematuros, porém o seu impacto neurcognitivo em longo prazo e o desfecho de Paralisia Cerebral (PC) em crianças transfundidas é pouco descrito. **Objetivo:** Avaliar a associação entre o tratamento realizado na Unidade de terapia intensiva Neonatal com transfusão sanguínea de hemácias em crianças prematuras menores que 32 semanas ao nascer e o diagnóstico de PC. **Metodologia:** Estudo de coorte retrospectivo, através da análise dos prontuários de todos os pacientes nascidos em um hospital, com idade gestacional menor que 32 semanas ao nascer, independente do peso, durante dez anos. Foram excluídos aqueles que não se enquadravam nos critérios do estudo e os que não sobreviveram a UTI neonatal. **Resultados:** Foram incluídos 354 pacientes, 68% destes receberam transfusão de concentrado de hemácias pelo mens uma vez. A PC esteve presente em 15% dos pacientes e uma associação de risco foi encontrada com a realização de transfusão (RR 1,24, IC (95%), 1,078- 1,447 p=0,016). Estiveram associados também a transfusão sanguínea e o peso ao nascer, quando separados entre maiores que 1,500g ao nascer e menores que 1,500g (RR 1,77, IC (95%), 1,267-2,477, p<0,001). **Conclusões:** No presente estudo, a realização de transfusão de concentrado de hemácias esteve associada em 24% para o desfecho de PC. Parece ser fundamental que novos estudos e ensaios clínicos randomizados que associem a transfusão sanguínea com desfechos neurológicos em longo prazo como a PC sejam realizados.

Palavras-chave: prematuro; recém-nascido de baixo peso; transfusão de sangue; paralisia cerebral.

ABSTRACT

Introduction: The practice of blood transfusion is recurrent in premature patients, but its long-term neurocognitive impact and the outcome of Cerebral Palsy (PC) in transfused children is poorly described. **Objective:** To evaluate the association between treatment with red blood cell transfusion made in intensive premature babies admission care unit, born less than 32 weeks and diagnosis of CP. **Method:** Retrospective Cohort Study, through of a patients records analyses for all babies born in a hospital during a ten years time period, with gestational age under 32 weeks, without considering their weight. Were excluded those who didn't attend the study's inclusion criteria and those who didn't survive in the neonatal intensive care unit admission. **Results:** Were included 354 patients, 68% of them received red blood cell transfusion once at least. Cerebral Palsy was identified in 15% of the patients, and a risk association has been found due to red blood cells transfusion (RR 1,24, CI(95%), 1,78 – 1,447, p=0,016).The low weight born and the red blood cells transfusion also have been associated when the babies were separated in two groups – born heavier than 1,500g and born lighter than 1,500g (RR 1,77, CI(95%), 1,267-2,477, p<0,001). **Conclusion:** The current study has shown that the red blood cells transfusion was associated in 24% with CP diagnosis. It seems to be quite important that further studies and randomized clinical trials analyzing the relationship between red blood cells transfusion and long term neurological outcomes as CP be made.

Key-words: premature, low birth weight newborn, blood transfusion, cerebral palsy.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Caracterização da amostra 45

Tabela 2 - Comparação das variáveis na divisão da amostra por peso ao nascer 46

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Co-morbidades associadas à prematuridade.....47

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTI's	Unidades de Terapia Intensiva
PC	Paralisia Cerebral
LPV	Leucomalácia Periventricular
OMS	Organização Mundial de Saúde
SINASC	Sistema Nacional de Informação Sobre Nascidos Vivos
UNICEF	Fundo das Nações Unidas para a Infância
Hb	Hemoglobia
Ht	Hematócrito
g/dl	Gramas por decilitro
O_2	Oxigênio
CPAP	Pressão positiva contínua em vias aéreas
h	Horas
VM	Ventilação mecânica
RN	Recém-nascido
FiO_2	Fração inspirada de Oxigênio
AABB	Associação Americana de Bancos de Sangue
ml/kg	Mililitro por quilograma
BCSH	Comitê Britânico de Padrões em Hematologia
EPO	Eritropoietina
HIV	Hemorragia intraventricular
SNC	Sistema Nervoso Central
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

SUMÁRIO

CAPÍTULO I

1 INTRODUÇÃO 10

2 REVISÃO DE LITERATURA – CONTEXTUALIZAÇÃO 12

2.1 PREMATURIDADE E BAIXO PESO AO NASCER 12

2.2 TRANSFUSÃO SANGUÍNEA 14

2.3 CONSEQUÊNCIAS DO NASCIMENTO PREMATURO E BAIXO PESO NO DESENVOLVIMENTO INFANTIL 20

2.3.1 Paralisia Cerebral 21

3 REFERÊNCIAS DA REVISÃO 24

4 ARTIGO 30

5 CONCLUSÃO GERAL 48

ANEXOS 49

ANEXO A - Normas de formatação do periódico 49

ANEXO B - Parecer do CEP 54

1 INTRODUÇÃO

O nascimento prematuro, aquele que ocorre antes da 37ª semana de gestação é considerado a principal causa de morbidade e mortalidade neonatais. Os contínuos avanços em terapia intensiva neonatal trouxeram a diminuição da mortalidade de recém-nascidos prematuros, com peso de nascimento progressivamente menor. Com o aumento das taxas de sobrevivência, também aumentaram as preocupações de neonatologistas, pediatras, terapeutas e familiares com possíveis sequelas, o desenvolvimento neuropsicomotor e a qualidade da vida dessas crianças [1–3].

Ainda não está totalmente elucidado quais as influências das intervenções médicas, variáveis perinatais e os efeitos cumulativos dos múltiplos fatores de risco no curso do desenvolvimento em longo prazo das crianças sobreviventes ao período neonatal [4]. No entanto, é evidente que tais práticas diminuíram significativamente as taxas de mortalidade através da busca da sobrevivência imediata de recém-nascidos prematuros em estado crítico, principalmente aqueles ≤32 semanas ou com peso ≤1250g, sendo estes, os que apresentam alto risco para transtornos de desenvolvimento em longo prazo, incluindo motor e cognitivo, visual e déficits auditivos [5].

Compreender os fatores de risco para possíveis lesões neurocognitivas associados à prematuridade é fundamental para implementação de novas estratégias de intervenção e aprimoramento das técnicas já existentes [4,6]. Alguns dos principais fatores de risco para resultados adversos são fatores biológicos que não são modificáveis após o nascimento prematuro: idade gestacional, peso ao nascer, sexo masculino e gemelaridade [7–9]. No entanto, existem diversos fatores com potencial impacto sobre o resultado do desenvolvimento dos prematuros. Um fator importante é o controle da anemia patológica da prematuridade, através das práticas de transfusão de concentrado de hemácias na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Neonatal [10]. Principalmente nos prematuros com peso <1,500g ao nascer, onde cerca de 80% destes pacientes receberão transfusão pelo menos uma vez durante a internação [10,11]. A transfusão de Hemácias pode também ser pensada para proteger contra o dano do cérebro decorrente do resultado de privação de oxigénio ou hemorragia cerebral que resultam de tentativas naturais do

organismo para aumentar o fornecimento de sangue ao cérebro [12,13]. Por outro lado, existem estudos que apresentam resultados neurocognitivos piores em crianças que receberam mais transfusões [3,14]. O tratamento com transfusão de Hemácias e a sua possível relação com lesões neurológicas e problemas comportamentais em crianças prematuras ainda é pouco descrito e existe uma lacuna de evidências quando correlacionamos a prática transfusional com a Paralisia Cerebral (PC), por exemplo [15]. A Lesão Peri-ventricular (LPV) ocorre em 7 a 26% dos prematuros com peso de nascimento <1.500 g, sendo muito comum a PC como sequela [16,17]. A sua incidência é ainda maior na medida em que se reduzem as taxas de mortalidade dos recém-nascidos de muito baixo peso, realidade mundial [16]. Identificar fatores de proteção à lesão cerebral como a PC ou possíveis fatores de risco são cada vez mais importantes [18].

O impacto do tratamento com transfusão sanguínea no desenvolvimento neurocognitivo em longo prazo e nos desfechos relacionados ao diagnóstico de PC é pouco descrito na literatura. Desta forma este trabalho buscou identificar as crianças prematuras e o seu peso de nascimento, por si só predispostas ao risco de sequelas e sua associação ao tratamento com transfusão sanguínea nos primeiros meses de vida na UTI neonatal e o desfecho em longo prazo de PC.

2 REVISÃO DA LITERATURA – CONTEXTUALIZAÇÃO

2.1 PREMATURIDADE E BAIXO PESO AO NASCER

O nascimento prematuro é definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como todos os nascidos antes de 37 semanas completas de gestação ou menos de 259 dias desde o primeiro dia do último período menstrual da mulher. Os prematuros podem ser subdivididos em prematuros extremos (<28 semanas), muito prematuros (28 até <32 semanas) e prematuros moderados ou limítrofes (32 até <37 semanas completas). Quanto ao peso a OMS considera neonatos baixo peso aqueles < 2.500g, muito baixo peso aqueles < 1.500g e de extremo baixo peso os < 1.000g ao nascer [19].

Mundialmente estima-se que os prematuros representam 11,1% de todos os nascidos vivos, cerca de 14,9 milhões de bebês nascidos antes de 37 semanas de gestação, com taxas de prematuridade aumentando na maioria dos países com dados de tendência de confiança. Em média as taxas são mais elevadas nos países de baixa renda (11,8%), seguido por países com renda média (11,3%) e menores taxas, mesmo assim elevadas são relatadas para países de renda média superior e alta renda (9,4% e 9,3%), sendo que destes 42% ocorrem nos Estados Unidos. Entre os países com os maiores números de partos prematuros estimados o Brasil ocupa a décima posição [20].

Dados do Sistema Nacional de Informação Sobre Nascidos Vivos (SINASC)[21] no Brasil apontam em 2011 uma taxa de prematuros de 10,7%, porém no ano de 2013 foi divulgada pelo UNICEF e Ministério da Saúde uma taxa nacional de 11,7% [22]. Recentemente um estudo multicêntrico desenvolvido pela Unicamp mostrou uma taxa de parto prematuro de 12,3% no Brasil, um pouco maior do que aquelas recentemente publicadas. Apesar de uma redução na taxa de mortalidade perinatal, a prevalência de prematuridade está aparentemente aumentando no país [23].

Quanto à frequência de nascidos vivos com baixo peso <2,500kg ao nascer em relação ao total de nascidos vivos no Brasil houve pouca variação, no ano 2000

observou-se (7,7%) em 2004 (8,2%) e 2011 (8,5%) [21]. Segundo dados da UNICEF, para o período de 1999 a 2006, a proporção média de crianças com baixo peso ao nascer no mundo foi de 15%, correspondendo a 29% em países do sul asiático, aproximadamente 15% em países africanos, 9% nos países latino americano e do caribe e 7% nos países industrializados. Para o Brasil, a proporção média foi igual ao dos Estados Unidos de Norte América e do Reino Unido e superior ao de Chile (6%). Proporções elevadas de nascidos vivos de baixo peso estão associadas, em geral, a baixos níveis de desenvolvimento socioeconômico e de assistência materno-infantil [24].

A ocorrência de baixo peso ao nascer associado à prematuridade representa importante fator de risco para mortalidade no primeiro mês de vida, e as suas complicações relacionadas são a maior causa direta das mortes neonatais, responsáveis por 35% dos 3,1 milhões de mortes no mundo por ano. A prematuridade a segunda causa mais comum de mortes em menores de cinco anos de idade, após pneumonia, sendo que quanto menor o peso ao nascer, maior a probabilidade de morte precoce [25]. O estudo de Patel *et al* 2015 mostrou que houve uma redução nas taxas de mortalidade nos prematuros extremos <28 semanas ao nascer. Entre os anos de 2000 e 2011 houve uma diminuição relativa de 9,6% na taxa total, explicada pelos avanços das técnicas atuais de tratamentos intensivos [26].

Uma grande variedade de fatores podem causar um parto precoce, e por isso admite-se que o parto prematuro seja um quadro sindrômico, podendo ser classificado como parto espontâneo, quando decorrente de trabalho de parto prematuro isolado associado ou não à ruptura das membranas precocemente. Este representa 75% dos casos ou parto prematuro induzido, quando resultante de indução de parto ou de cesárea antes de 37 semanas completas de gestação, geralmente este ultimo ocorre por condições desfavoráveis maternas, fetais ou de ambos, de forma urgente ou eletiva [27,28]. Apesar de não se saber o fator causador do parto prematuro espontâneo em 50% dos casos em que ele ocorre, alguns fatores de risco predispõem esta condição, tais quais fatores ambientais, sociais e pessoais e a interação dos fatores genéticos de antecedentes obstétricos de parto prematuro são preditores de prematuridade [29]. Os fatores maternos têm sido associados aos fatores de risco, incluindo idade materna avançada ou muito jovem,

curto intervalo entre os partos, baixo índice de massa corporal materno, infecções maternas sistêmicas ou vaginais, além de alguns fatores relacionados ao estilo de vida materno, como estresse, excesso de trabalho físico, tabagismo e consumo excessivo de álcool. Uma vez identificado o risco de parto prematuro, pela história clínica ou por exames pré-natais, o acompanhamento e avaliação das condições materno-fetais deverá ser intensificado a fim de diminuir os riscos para o feto [30,31].

Algumas intercorrências são comuns e podem estar associadas à prematuridade e ao baixo peso ao nascimento, tais como: asfixia perinatal, infecções múltiplas, hemorragia peri-intraventricular, hidrocefalia, LPV, enterocolite necrotizante, retinopatia da prematuridade, displasia broncopulmonar, doença da membrana hialina, aspiração de mecônio, icterícia, meningite, pneumonia, entre outros [9,32,33]. Em decorrência disso contribuem ainda para o aumento no tempo de hospitalização, uso prolongado de ventilação mecânica (VM) e de medicamentos[32,33] além das infecções de repetição e em novas internações hospitalares após alta da UTI neonatal e por consequências aumentam a chance de alterações no crescimento e no desenvolvimento a curto e longo prazo e podem representar um pior prognóstico para esses recém-nascidos [9].

Estas crianças são mais propensas a apresentarem sequelas neurológicas e cognitivas, como Paralisia Cerebral (PC), retardo mental e deficiência visual [5]. No entanto, existem fatores com potencial impacto sobre o resultado do desenvolvimento das crianças. Um fator importante é o controle e tratamento da anemia da prematuridade, em particular, a prática de transfusão sanguínea através de concentrados de hemácias é um componente importante do cuidado neonatal do recém-nascido prematuro.

2.2 TRANSFUSÃO SANGUÍNEA

Os pacientes prematuros muitas vezes precisam de múltiplas transfusões de sangue durante a hospitalização. Os concentrados de glóbulos vermelhos (hemácias) são os componentes do sangue mais comum a serem administrados, principalmente nos prematuros com peso inferior a 1,500kg ao nascer, onde cerca

de 80% destes pacientes receberão transfusão pelo menos uma vez durante a internação na UTI neonatal [10,11]. Os prematuros mais imaturos, <29 semanas tem maior necessidade de transfusão sanguínea, estes respondem por quase três quartos das transfusões de glóbulos vermelhos neonatais [34]. O concentrado de hemácias constitui os eritrócitos remanescentes na bolsa coletada, após centrifugação do sangue total e extração do plasma para uma bolsa satélite. Seu volume varia entre 220 ml e 280 ml e sua validade entre 35 e 42 dias, dependendo da solução conservadora. Os concentrados de hemácias sem solução aditiva devem ter hematócrito entre 65% e 80% e bolsas com solução aditiva, os valores podem variar de 50% a 70% [35].

A principal indicação da transfusão de concentrado de hemácias visa minimizar os efeitos relacionados à anemia patológica no prematuro, frequentemente presente nas crianças nascidas antes de 32 semanas de gestação[36]. Sabe-se que todas as crianças apresentam diminuição da hemoglobina (Hb) circulante, ou seja, anemia fisiológica durante os primeiros meses após o nascimento, isso acontece porque após o parto, o oxigênio que chega aos pulmões satura a Hb, e eleva a oferta tecidual de oxigênio, diminuindo a concentração da eritropoietina plasmática, o que, por sua vez, reduz a produção de células vermelhas pela medula óssea, desde os primeiros dias de vida. Esta redução acentuada da produção de células vermelhas continua com queda progressiva na contagem de eritrócitos, atingido cerca de 10g/dl, desta forma passa haver elevação da concentração de eritropoietina e aumento da contagem de reticulócitos. Todo esse processo é fisiológico e bem tolerado nos recém-nascidos a termo saudáveis e é somente tratada em casos sintomáticos [37].

Nas crianças prematuras, os níveis de Hb pode baixar 7-10 g/dl a mais que em bebês nascidos a termo e permanecer baixa por longos períodos de tempo [36]. A queda do nível de Hb e hematócrito (Ht) nos prematuros pode ser evidenciada por diversos fatores, dentre eles deficiências nutricionais, imaturidade do sistema hematopoiético, níveis baixos de eritropoietina endógena, baixo percentual de precursores de eritrócitos na medula óssea, rápido aumento da volemia pelo crescimento corporal, vida útil mais curta das hemácias, perda de sangue por causa de condições médicas, como sepse, hemólise, hemorragias, flebotomia ou intervenções cirúrgicas [36,37]. Há evidências na literatura que a flebotomia, coleta

de sangue excessiva para análises de laboratório como a principal causa de anemia em bebês prematuros nas semanas imediatamente após o nascimento, desta forma neste período as transfusões de hemácias são mais frequentes [38]. Esta evidência inclui a relação significativa relatada entre o volume de sangue retirado para testes laboratoriais e o volume de hemácias transfundidas [39].

É importante ressaltar que anemia não tratada nos pacientes prematuros, muito baixo peso pode ocasionar taquicardia ou bradicardia, taquipnéia, aumento da frequência de apneias, má alimentação e aumento das necessidades de oxigênio, por consequência maior tempo de internação na UTI e alguns casos podendo ser fatal [40]. A transfusão de hemácias tem sido uma intervenção médica bem aceita para o paciente criticamente doente com o objetivo de suprir esta demanda [41]. Além dos benefícios potenciais da transfusão relacionados à anemia, observa-se também uma melhora na oxigenação dos tecidos e diminuição do débito cardíaco para manter o mesmo nível de oxigenação [42]. Na medicina intensiva a oferta de oxigênio ao paciente crítico é o fator de maior importância durante o processo de internação, pois a concentração de Hb circulante está diretamente relacionada ao conteúdo e a entrega de oxigênio aos órgãos e tecidos[41].

Na literatura há uma relativa falta de pesquisas para informar diretrizes baseadas em evidências quanto à prática da transfusão sanguínea pediátrica. No entanto a importância da correta avaliação do paciente candidato a transfusão buscando verificar quais prematuros têm vantagens com a transfusão ou apenas efeitos adversos é citada em quase todos os estudos da área. Os melhores parâmetros para caracterização da anemia “patológica” são a dosagem de Hb/Ht e as características clínicas apresentadas. As manifestações clínicas da anemia aparecem quando os níveis de Hb caem abaixo de 10,5 g/dL e o Ht abaixo de 30%[37]. Algumas indicações para as transfusões de concentrado de hemácias em crianças prematuras estão descritas na literatura e visão minimizar os erros de prescrição (tabela 1) [35,43,44].

Tabela 1 - Critérios para transfusão de concentrado de hemácias em prematuros

RN em VM	< 28 dias: • FiO_2 > 30% - Hb < 12g/dl ou Ht < 40%; • FiO_2 < 30% - Hb < 11g/dlou Ht < 35%	> 28 dias: • Hb < 10 g/dl ou Ht < 30%
RN em CPAP	< 28 dias: • Hb < 10g/dl ou Ht < 30%	> 28 dias: • Hb < 8g/dl ou Ht < 25%
RN respirando espontaneamente	FiO_2 > 21%: • Hb < 8g/dl ou Ht < 25%	Ar ambiente: • Hb < 7g/dl ou Ht < 20%

RN recém-nascido; VM ventilação mecânica; < menor que; > maior que; FiO2 fração de oxigênio; Hb hemoglobina; g/dl gramas por decilitro; Ht hematócrito; CPAP Pressão positiva contínua nas vias aéreas.

A Associação Americana de Bancos de Sangue (AABB), através de um guia desenvolvido no ano de 2012, recomenda aderir a uma estratégia restritiva de transfusão. Em pacientes de UTI adulto e neonatal, hemodinamicamente estáveis, a transfusão deve ser considerada em concentrações de hemoglobina de 7 g / dl ou menos. E pacientes cirúrgicos pós-operatórias, a transfusão deve ser considerado em uma concentração de hemoglobina de 8 g/dl ou menos, ou para os sintomas (dor no peito, hipotensão ortostática ou taquicardia que não respondem a reanimação com líquidos, ou insuficiência cardíaca congestiva) [45].

As transfusões sanguíneas para prematuros são realizadas com sangue de adultos, rico em Hb A, que favorece a oxigenação tecidual. O volume transfundido tradicionalmente é 10-20 ml/kg, tipicamente de 15 ml/kg ao longo de 4 horas. A transfusão de 10 ml/kg de concentrado de hemácias aumenta o Ht em 9 a 10%. Transfusões acima de 20 ml/kg não são recomendadas, devido o risco de sobrecarga de volume circulante [46].

A prática transfusional implica em alguns riscos ao receptor e por isso cada vez mais os protocolos hospitalares buscam diminuir a necessidade de transfusão

sanguínea em neonatos. Protocolos estudados[11,12,47] abordam um limiar de transfusão "liberal" comumente usado no passado em comparação com limiares "restritivo" para transfusão de glóbulos vermelhos em bebês de muito baixo peso, e estes são incluídos em revisões sistemáticas atualizadas [15,48]. Embora definições de estratégias de transfusão liberais e restritivas variam de acordo com estudo, em geral se referem a critérios em que a concentração de Hb ou Ht são mantidos em níveis mais elevados (liberal) e inferiores (restritivo), a fim de reduzir o número de transfusão, as exposições de doadores e o volume total do sangue transfundido [3].

Os estudos buscam melhor compreender a forma como diferentes práticas de transfusão podem afetar o cérebro em desenvolvimento. Uma redução à necessidade de transfusões de hemácias em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso, bem como o volume de sangue transfundido, foi descrita sem afetar negativamente os resultados clínicos com regimes restritivos. Porém os resultados neste grupo restritivo, no estudo de Bell *et al*, 2005 mostrou um aumento nos episódios de apnéia e aumento do risco de desfechos neurológicos adversos, como hemorragia intraparenquimatosa cerebral e LPV [12]. Em outro estudo em uma análise *post-hoc* de 18-21 meses de *follow-up* houve uma diferença estatisticamente significativa nos pacientes restritivos quanto ao atraso cognitivo, com pontuações na avaliação de desenvolvimento mental mais baixa, mas o resultado primário de morte ou neurodesenvolvimento foram os mesmos entre os grupos de limiar restrito e liberal [13]. Desta forma, sugere-se que podem haver efeitos neuroprotetores ao manter os níveis de Hb e Ht superiores através da prática transfusional mais liberal [12,13].

No entanto, os resultados parecem contradizer, os neonatos que receberam transfusão de forma liberal apresentaram resultados significativamente piores quanto à aprendizagem, e sugere que a manutenção de níveis de Hb e Ht mais elevadas podem ter efeitos adversos em longo prazo na função cerebral e volume cerebral reduzido em imagens de ressonância magnética [3,14]. No entanto, informações sobre resultados em longo prazo são limitadas e contraditórias e, em geral não há nenhuma evidência de que as políticas de transfusão restritivas têm um impacto significativo na mortalidade ou morbidade. Os limites inferiores seguros para os limiares de transfusão continuam indefinidos, e ainda há incerteza a respeito dos benefícios da manutenção um nível mais elevado. Outros ensaios

clínicos são necessários nos resultados em longo prazo, especialmente quanto ao desenvolvimento neurológico. A maioria das diretrizes locais está mais próxima dos limites restritivos utilizados nos ensaios [15].

O novo Comitê Britânico de Padrões em Hematologia (BCSH) sugere os limiares de transfusão de células vermelhas para recém-nascidos muito prematuros (Tabela 2) [49]. Eles foram desenvolvidos a partir dos limiares restritivas dos últimos ensaios clínicos randomizados de bebês de muito baixo peso e idade gestacional <31 semanas e são consistentes com os dados de transfusão neonatal da Auditoria Comparativa Nacional de 2010 [50]. Porém os limiares a serem utilizados dependerão da situação clínica de cada paciente e deverão ser consenso entre a equipe [49].

Tabela 2 - Limiares de transfusão de hemácias para recém-nascidos

Idade	**Limiar transfusional – Hb (g/l)**		
	VM	**Oxigênio / CPAP**	**Sem Oxigênio**
Primeiras 24 horas	<120	<120	<100
≤ 1 semana (dia 1-7)	<120	<100	<100
Semana 2 (dia 8-14)	<100	<95	<75-85 e avaliação da condição clínica
≥ 3 semana (dia 15 em diante)		<85	

Hb Hemoglobina; g/l grama por decilitro; VM ventilação mecânica; CPAP pressão positiva contínua na via aérea; ≤ menor ou igual; ≥ maior ou igual;

Apesar dos avanços atuais nas práticas de transfusão sanguínea, ainda existem complicações associadas. Principalmente para os neonatos mais gravemente doentes, onde a quantidade de transfusões de sangue é maior [11]. A exposição aos produtos de sangue halogênico poderá levar a aloimunização, imunossupressão e incompatibilidade sanguínea, hipotermia, hipercalemia e aumento de ferritina sérica [45,51,52]. O teor mais elevado de potássio presente no sangue dos idosos, por exemplo, pode induzir a arritmias no recém-nascido, além disso, a carga de soluto nos conservantes podem causar alterações na diurese podendo alterar o volume de sangue do recém-nascido e potencialmente alterar o fluxo sanguíneo cerebral levando a hemorragia intraventricular em recém-nascidos prematuros extremos [53,54]. Além disso, apesar dos critérios de seleção dos

produtos mostrarem-se mais rígidos quanto aos vírus da imunodeficiência humana e hepatite, existe o risco de transmissão de infecções como HTLV (1: 3.000.000), Vírus da Imunodeficiência Humana (1: 2.000.000), Hepatite C (1: 2.000.000), Hepatite B (1: 200.000), Hepatites A/E (1: 1.000.000) e citomegalovírus (1%), e o risco a exposição do receptor a outros patógenos sanguíneos [45,51].

Estudos têm associado às transfusões de concentrado de hemácias à doença pulmonar crônica, retinopatia da prematuridade, além de haver um risco aumentado de enterocolite necrosante 48 horas após as transfusões [47,55,56]. Em um estudo randomizado, multicêntrico, foi demonstrado que a incidência de hemorragia intraventricular, enterocolite necrotizante, e displasia broncopulmonar não diferiram dependendo da transfusão de limiares diferentes [47,57]. Quanto à retinopatia é relatado que há uma maior propensão ao desenvolvimento quando a utilização das transfusões de forma liberal [58]. As diretrizes de transfusão de hemácias para recém-nascidos não são muito claras, existem controvérsias a serem elucidadas, principalmente referente ao momento ideal para transfundir um recém-nascido, especialmente o prematuro [42].

2.3 CONSEQUÊNCIAS DO NASCIMENTO PREMATURO E BAIXO PESO NO DESENVOLVIMENTO INFANTIL

Embora as taxas de mortalidade e morbidade grave terem diminuído, crianças e adolescentes que nasceram prematuramente podem estar expostos a múltiplos riscos, e o contexto em que estão inseridos pode ser decisivo para efeitos positivos ou negativos em seu desenvolvimento. Desta forma estão mais susceptíveis a prejuízos no desenvolvimento nas áreas motoras, cognitiva, de comportamento e de desempenho escolar em longo prazo quando comparadas a crianças nascidas a termo [9].

Cerca de 10% dessa população irá desenvolver déficits motores espástico e problemas cognitivos ou comportamentais são vistos em até 50% [59]. Trabalhos realizados com crianças nascidas prematuramente mostram maior incidência de comprometimento cognitivo nesta população, com menores escores nos testes de

memória, inteligência, planejamento e percepção quando comparados aos nascidos a termo (>37 semanas) [3,60,61]. Além disso, estudos sugerem déficits de aprendizagem, atenção e problemas de comportamento em cerca de 50-70% das crianças nascidas com muito baixo peso e ainda alterações de linguagem, deficiência auditiva ou visual, no desempenho de atividades de vida diária [60–62]. Sendo que a frequência desses transtornos é inversamente proporcional à idade gestacional [63].

As alterações severas do desenvolvimento motor apresentadas pela criança prematura são mais facilmente identificáveis, podendo ser detectadas já no primeiro ano de vida, no entanto, as alterações mais sutis podem passar despercebidas e não serem diagnosticadas até a idade escolar [64]. Crianças nascidas antes da 32ª semana de gestação contribuem para 25% de todos os casos de PC [59,65]. Já descrito na literatura que as crianças prematuras moderadas têm 15% e as prematuras extremas 18% de risco aumentado de desenvolver PC e crianças a termo apenas 1% [63].

2.3.1 Paralisia Cerebral

Afetando cerca de duas crianças a cada 1.000 nascidos vivos em todo o mundo, a PC é considerada a causa mais comum de deficiência física grave na infância [16]. Pode ser descrita como um grupo de desordens permanentes do desenvolvimento, do movimento e postura atribuídos a um distúrbio não progressivo que ocorre durante o desenvolvimento do cérebro fetal ou infantil, podendo contribuir para limitações na de funcionalidade da criança. Além das desordens motoras podem estar acompanhadas por distúrbios sensoriais, perceptivos, cognitivos, de comunicação e comportamental, por epilepsia e por problemas musculoesqueléticos secundários. Estes distúrbios variam de criança para criança, nem sempre estão presentes, estão relacionados à gravidade e a localização da lesão, assim como não há correlação direta entre o repertório neuromotor e o cognitivo [7].

No Brasil há uma carência de estudos que tenham investigado especificamente a prevalência e incidência da PC, entretanto, com base em dados de outros países em desenvolvimento estima-se que a incidência de PC nestes países seja de 7 por 1,000 nascidos vivos. Nos países desenvolvidos, a prevalência encontrada varia de 1,5 a 5,9 por 1.000 nascidos vivos. Esta diferença na prevalência entre estes dois grupos de países é atribuída às más condições de cuidados pré-natais e ao atendimento primário às gestantes [66–68].

O dano cerebral que leva a PC pode acontecer antes do nascimento, durante o parto, após o nascimento ou durante os primeiros anos de vida de uma criança, enquanto o cérebro ainda está em desenvolvimento (neste último em geral associadas a infecções como a meningite e encefalites ou traumatismo crânio-encefálicos). A maioria dos casos, 85% a 90%, estão relacionados a eventos que aconteceram antes ou durante o nascimento, porém, a causa específica não é conhecida. A chance de que uma criança desenvolver PC está associado a fatores de risco, onde podemos destacar: baixo peso ao nascer (crianças com peso <2,500g, especialmente, aqueles que pesam <1,500 g), crianças que nasceram antes da 37ª semana de gestação, especialmente os que nasceram antes da 32ª semana, gestação múltipla (devido ao fato de que estas crianças nascem prematuramente) [69–71].

Ainda podem ser citados fatores de risco associados a infecções (viral tais como a varicela, herpes, rubéola (sarampo) e o citomegalovírus, e bacterianas tais como infecções da placenta ou membranas fetais, ou infecções pélvicas maternas) que levam ao aumento de certas proteínas chamadas citocinas que circulam no cérebro e no sangue do bebe durante a gravidez, causando inflamação, podendo ocasionar danos cerebrais no feto [72]. Podem estar associadas ao risco as malformações congênitas, a Icterícia neonatal e se não tratada, pode causar uma condição chamada kernicterus, esta condição pode causar PC e outras condições. Além disso, citam-se condições médicas gerais da mãe, como problemas de tireóide, deficiência intelectual ou convulsões, complicações de nascimento da placenta, ruptura uterina, ou problemas com o cordão umbilical durante o parto, condições que podem atrapalhar a oferta de oxigênio para o bebê levando asfixia perinatal, hipoxemia e lesões cerebrais como LPV ou subcortical, a hemorragia

intraventricular (HIV), a isquemia cerebral e a lesão da substância cinzenta profunda [8,9].

Dentre os fatores que predispões os lactentes a PC citam-se como os mais frequentes: a infecção congênita (15%), a infecção do sistema nervoso central (10,6%) e o estado de mal convulsivo (22,5%). A prematuridade esteve associada a esses fatores de risco em 50% dos lactentes [73]. Recém-nascidos prematuros, durante o parto e o período neonatal, são particularmente vulneráveis a dano cerebral, possivelmente, por maior risco de hemorragia peri-intraventricular secundária à fragilidade dos vasos sanguíneos do sistema nervoso central, aqueles <28 semanas o risco relativo é 40 vezes maior para o desenvolvimento de PC [16]. A prevalência de PC nos prematuros extremos foi registrada em um estudo no ano de 2013 em 7%, foi mais baixa do que em outros estudos descritos anteriormente que variou de 9,8 a 28% [74].

É hoje reconhecido que a PC tem uma etiologia complexa e multifatorial e se apresenta nas crianças de forma variada, quanto à distribuição e quanto à gravidade. O diagnóstico é definido em bases clínicas, caracterizadas por alterações do movimento e postura, sendo os exames complementares utilizados apenas para diagnóstico diferencial com encefalopatias progressivas. O diagnóstico precoce tem importância e a intervenção que possa se beneficiar de grande plasticidade cerebral nos primeiros meses de vida da criança também, porém o diagnóstico de PC muitas vezes é consolidado por volta dos dois anos de idade, principalmente em casos de gravidade leve, devido ao aparecimento de sinais neurológicos que aparecem, mas não se mantêm caracterizados apenas como atraso motor [7].

Com este aumento da sobrevida de prematuros juntamente com taxas constantes em crianças nascidas a termo significa que a PC é provável que continue a contribuir com uma grande carga de incapacidade na população. As pesquisas e estudos sobre os fatores responsáveis pela vulnerabilidade das lesões cerebrais, bem como estratégias de proteção ao dano cerebral podem conduzir a novas estratégias terapêuticas para o futuro e serem fatores determinantes para as crianças que se apresentam como risco para PC, por exemplo, as prematuras [59].

3 REFERÊNCIAS DA REVISÃO

1. Litt J, Taylor HG, Klein N HM. Learning disabilities in children with very low birth weight: Prevalence, neuropsychological correlates, and educational interventions. J Learn Disabil. 2005;38:130–41.

2. Hoff B, Hansen BM, Munck H ME. Behavioral and social development of children born extremely premature: 5-year follow-up. Scand J Psychol. 2004;45:285–92.

3. McCoy T, Conrad AL, Richman L, Lindgren S, Nopoulos P, Bell EF. Neurocognitive Profiles of Preterm Infants Randomly Assigned to Lower or Higher Hematocrit Thresholds for Transfusion. Child Neuropsychol. 2011;17:347–67.

4. Moreira RS, Magalhães LC, Alves CR. Effect of preterm birth on motor development, behavior, and school performance of school-age children: a systematic review. J Pediatr. 2014;90(2):119–34.

5. Baron IS, Rey-Casserly C. Extremely preterm birth outcome: a review of four decades of cognitive research. Neuropsychol Rev. 2010;20:430–52.

6. Murphy DJ, Hope PL, Johnson A. Neonatal risk factors for cerebral palsy in very preterm babies: case-control study. BMJ. 1997;314:404–8.

7. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy april 2006. Dev Med Child Neurol. 2007;49(2):8–14.

8. Bear LM. Early identification of infants at risk for developmental disabilities. Pediatr Clin North Am. 2004;51:685–701.

9. Resegue R, Puccini RF, da Silva EMK. Risk factors associated with developemental abnormalities among hight-risk children attendend at a multidisciplinary clinic. São Paulo Med J. 2008;126:4–10.

10. Strauss RG. Red blood cell transfusion practices in the neonate. Perinat Hematol. 1995;22:641–55.

11. Chen HL, Tseng HI, Lu CC, Yang SN, Fan HC, Yang RC. Effect of blood transfusions on the outcome of very low body weight preterm infants under two different transfusion criteria. Pediatr Neonatol. 2009;50(3):110–6.

12. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. Pediatrics. 2005;115:1685–91.

13. Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, Andersen C, Blajchman M, Heddle N, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood

transfusion. Pediatrics. 2009;123:207–13.

14. Nopoulos PC, Conrad AL, Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Magnotta VA, et al. Long-term 69 Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children outcome of brain structure in premature infants: effects of liberal vs restricted red blood cell transfusions. Arch Pediatr Adolesc Med. 2011;165:443–50.

15. Whyte RK, Kirpalani H. Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2011.

16. Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedents of cerebral palsy. Multivariate analysis of risk. N Engl J Med. 1986;315:81–6.

17. Leviton A, Paneth N. White matter damage in preterm newborns – epidemiologic perspective. Early Hum Dev. 1990;24:1–22.

18. Gowda VK, Kumar A, Shivappa SK, Srikanteswara PK, Shivananda, Mahadeviah MS. Clinical profile, predisposing factors, and associated co-morbidities of children with cerebral palsy in South India. J Pediatr Neurosci. 2015;10:108–13.

19. World Health Organization. WHO: Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Acta Obs Gynecol Scand. 1997;56:247–53.

20. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. Reprod Health. 2013;10.

21. Documentos do Ministério da Saúde: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. DATASUS/SINASC. 2011. Consultado em 25/07/2016. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def/

22. Brazil. United Nation Organization: With UNICEF support, study warns of birth of premature babies in Brazil. United Nation Organ [Internet]. 2013; Consultado em 25/07/2016. Disponível em: http://www.onu.org.br/com-apoio-dounicef-estudo-faz-alerta-sobre-nascimento-de-bebes-prematuros-no-brasil/

23. Lajos GJ. Estudo multicêntrico de investigação em prematuridade no brasil: implementação, correlação intraclasse e fatores associados à prematuridade espontânea. [tese]. Universidade Estadual Campinas - Faculdade Ciências Médicas; 2014.

24. United Nations Children's Fund - UNICEF. The state of the world´s children 2008. 2008; Consultado em: 05/06/2016. Disponível em: http://www.unicef.org/sowc08/docs/sowc08.pdf/

25. Liu L, Johnson H, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn J, Ruden I CH, Cibulskis

R, Mengying. L et al: Global, regional and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. Lancet. 2012;379:2151–61.

26. Patel RM, Kandefer S, Walsh MC, Bell EF, Carlo WA, Laptook AR, et al. Causes and Timing of Death in Extremely Premature Infants from 2000 through 2011. N Engl J Med. 2015;372:331–40.

27. Martin JA, Osterman MJK. Preterm births – United States, 2006 and 2010. MMWR. 2013;63:136–8.

28. Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J, Papageorghiou AT, Waller SA KM, Al. E. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. Am J Obs Gynecol. 2012;206(2):113–8.

29. Menon R. Spontaneous preterm birth, a clinical dilemma: etiologic, pathophysiologic and genetic heterogeneities and racial disparity. 2008;87(6)::590–600.

30. Gravett MG, Rubens CE, Nunes TM. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. BMC Pregnancy Childbirth. 2010;10:S2.

31. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. New Engl J Med. 2010;362(6):529–35.

32. Mahoney CM, Cohen MI. Effectiveness of developmental intervencion in the Neonatal Intensive Care Unit: Implications for Neonatal Physical Therapy. Pediatr Phys Ther. 2005;17(3):194–208.

33. Lenke MC. Motor outcoumes in premature infants. Newborn Infant Nurs Rev. 2003;3(3):104–9.

34. Fabres J, Wehrli G, Marques MB, Phillips V, Dimmitt RA, Westfall AO, et al. Estimating blood needs for very-low-birth-weight infants. Transfusion. 2006;46(11):1915–20.

35. Documentos do Ministério da Saúde: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Guia para o uso de Hemocomponentes [Internet]. 2010;140. Consultado em: 07/05/2016. Disponível em: http://www.saude.gov.br/

36. Bain A, Blackburn S. Issues in transfusing preterm infants in the NICU. J Perinat Neonatal Nurs. 2004;18:170−82.

37. Valete CO, Dutra A, Barbosa M. Blood transfusion to preterm neonates. Pediatria. 2008;30(3):177-18.

38. Widness JA, Madan A, Grindeanu LA, Zimmerman MB, Wong DK. Reduction in Red Blood Cell Transfusions Among Preterm Infants: Results of a Randomized Trial With an In-Line Blood Gas and Chemistry Monitor. Pediatrics. 2005;115(5):12299–1306.

39. Widness JA. Pathophysiology, diagnosis and prevention of anemia during the neonatal period. Neoreviews. 2000;1:61–8.

40. Gibson BE, Todd A, Roberts I et al. Transfusion guidelines for neonates and older children. Br J Haematol. 2004;124(4):433–53.

41. Bratton SL, Annich GM. Packed red blood cell transfusions for critically ill pediatric patients:when and for what conditions? J Pediatr. 2003;142:95–7.

42. Fredrickson LK, Bell EF, Cress GA, Johnson KJ, Zimmerman MB, Mahoney LT, et al. Acute physiological effects of packed red blood cell transfusion in preterm infants with different degrees of anaemia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011;96:249–53.

43. Roseff SD, Luban NL, Manno CS. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. Transfusion. 2002;42:1398–413.

44. Cômite transfusional Multidisciplinar. Guia de condutas hemoterápicas: hemocomponentes em crianças. Hosp Sírio Libanês. 2005.

45. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. Red blood cell transfusion: A clinical practice guideline from the AABB. Ann Intern Med. 2012;157:49–58..

46. United Kingdom Blood Services. Transfusion Medicine [Internet]. 2013. Consultado em: 22/05/2016. Disponível em: http://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook/

47. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blajchman MA, et al. The Premature 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. J Pediatr. 2006;149:301–7.

48. Venkatesh V, Khan R, Curley A, Hopewell S, Doree C, Stanworth S. The safety and efficacy of red cell transfusions in neonates: a systematic review of randomized controlled trials. Br J Haematol. 2012;158:370–85.

49. British Committee For Standards In Haematology - BCSH. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. Br J Haematol. 2016.

50. National Comparative Audit. National Comparative Audit of the use of red cells in neonates and children. 2010; Available from: http://hospital.blood.co.uk/library/pdf/NCA_red_cells_neonates_children.pdf/

51. Allain JP, Stramer SL, Carneiro-Proietti AB, Martins ML L da SS, Ribeiro M, Proietti FA RH. Transfusion-transmitted infectious diseases. biologicals. 2009;37:71–7.

52. Wang-Rodriguez J, Fry E, Fiebig E et al. Immune response to blood transfusion in very-low-birthweight infants. Transfusion. 2000;40:25–34.

53. Luban N. Neonatal red blood cell transfusions. Cur Opin Hematol. 2002;9:533–6.

54. New HV. Pediatric transfusion. Vox Sang. 2006;(90):1–9.

55. Cooke RWI, Clark D, Hickey-Dwyer M, et al. The apparent role of blood transfusions in the development of retinopathy of prematurity. Eur J Pediatr. 1993;152:833–6.

56. Mally P, Golombek S, Mishra R et al. Association of necrotizing enterocolitis with elective packed red blood cell transfusions in stable, growing, premature neonates. Am J Perinatol. 2006;23:451–8.

57. Bednarek F, Weisberger S, Richardson D et al. Variations in blood transfusions among newborn intensive care units. J Pediatr. 1998;133:601–7.

58. Venâncio JP, Santos AM, Guinsburg R, Peres Cde A, Shinzato AR, Lora MI. Strict guideline reduces the need for RBC transfusions in premature infants. Journal of Tropical Pediatrics. J Trop Pediatr. 2006;53:78–82.

59. Dabydeen L. Cerebral palsy: A neonatal perspective. Ann Indian Acad Neurol. 2007;10(5):33–43.

60. Aylward GP. Neurodevelopmental outcomes of infants born prematurely. Dev Behav Pediatr. 2005;26:427–40.

61. American academy of pediatrics. Follow-up care of high-risk infants. Pediatr Elk Grove Village,. 2004;114(5):1377–97.

62. Aylward GP. Cognitive and neuropsychological outcomes: More than IQ scores. Ment Retard Dev Disabil. 2002;8:234–40.

63. Woodward LJ, Moor S, Hood KM, Champion PR, Foster-Cohen S, Inder TE AN. Very preterm children show impairments across multiple neurodevelopmental domains by age 4 years. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2009;94:339–44.

64. Kessel-Feddema B, Sondaar M, Kleine Mde, Verhaak C, Baar A. Concordance between school outcomes and developmental follow-up results of very preterm and/or low birth weight children at the age of 5 years. Eur J Pediatr. 2007;166:693–9.

65. Blair E. Trends in cerebral palsy. Indian J Pediatr. 2001;68:433–8.

66. Fonseca LF, Xavier CC, Pianetti G. Encefalopatia crônica (paralisia cerebral). Compêndio Neurol Infant. 2011;669–79.

67. Zanini G, Cemin NF, Peralles SN. Paralisia Cerebral: causas e prevalências. Rev Fisioter em Mov. 2009;22(3):375–81.

68. Leite JMRS, Prado GF. Paralisia cerebral: aspectos fisioterapêuticos e clínicos. Rev Neurociências. 2004;12:41–5.

69. Gladstone M. A review of the incidence and prevalence, types and aetiology of childhood cerebral palsy in resource-poor settings. Ann Trop Paediatr. 2010;30:181–96.

70. de Vries LS, van Haastert IC, Benders MJ, Groenendaal F. Myth: cerebral palsy cannot be predicted by neonatal brain imaging. Semin Fetal Neonatal Med. 2011;16:279–87.

71. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Gestação alto risco Manual técnico. 2010;(5).

72. Gibson CS, MacLennan AH, Hague WM, Haan EA, Priest K, Chan A, et al. Associations between inherit thrombophilias, gestational age, and cerebral palsy. Am J Obstet Gynecol. 2005;193:76–80.

73. Tâmega IE, Barros Filho AA, Pinto EALC. Growth in children with encephalopathy, a longitudinal study from the 6th to the 24th month. Int J Nutr Metab. 2011;3(5):55–64.

74. Serenius F, Källén K, Blennow M, Ewald U, Fellman V, Holmström G, et al. Neurodevelopmental Outcome in Extremely Preterm Infants at 2.5 Years After Active Perinatal Care in Sweden. Am Med Assoc. 2013;309(17):1810–20.

4 ARTIGO

Transfusão sanguínea em crianças prematuras e o diagnóstico de Paralisia Cerebral

(Será submetido à revista Jornal de Pediatria)

Autores: Larissa G. da Rocha[a], Antônio C. dos Santos[b], Fábio C. Guarany[c], Mônica M.C. de Oliveira[d], Alcyr A. de Oliveira Junior[e]

[a]Fisioterapeuta, mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação pela Universidade Federal em Ciências da Saúde de Porto Alegre. E-mail: lary_600@msn.com

[b]Médico fisiatra e Chefe do Serviço de Fisiatria e Reabilitação Hospital de Clínicas de Porto Alegre. E-mail: acarsantos@gmail.com

[c]Médico fisiatra do Serviço de Fisiatria e Reabilitação do Hospital Universitário de Pelotas. E-mail: fguarany@hotmail.com

[d]Pesquisadora e professora do Departamento de Saúde Coletiva da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. E-mail: olivmonica@gmail.com

[e]Pesquisador e professor adjunto na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. E-mail: alcyr.oliveirajr@gmail.com

Vínculo: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto alegre – UFCSPA e Hospital de Clínicas de Porto Alegre (serviço de Fisiatria e Fisioterapia).

Contagem total das palavras do texto: 2,862
Contagem total das palavras do resumo: 217
Número de tabelas: 2
Numero de figuras: 1

RESUMO

Objetivo: Avaliar a associação entre o tratamento realizado na Unidade de terapia intensiva Neonatal com transfusão sanguínea de hemácias em crianças prematuras menores que 32 semanas ao nascer e o diagnóstico de Paralisia Cerebral (PC). **Metodologia:** Estudo de coorte retrospectivo, através da análise dos prontuários de todos os pacientes nascidos em um hospital, com idade gestacional menor que 32 semanas ao nascer, independente do peso, durante dez anos. Foram excluídos aqueles que não se enquadravam nos critérios do estudo e os que não sobreviveram a UTI neonatal. **Resultados:** Foram incluídos 354 pacientes, 68% destes receberam transfusão de concentrado de hemácias pelo menos uma vez. A PC esteve presente em 15% dos pacientes e uma associação de risco foi encontrada com a realização de transfusão (RR 1,24, IC (95%), 1,078-1,447 p=0,016). Estiveram associados também a transfusão sanguínea e o peso ao nascer, quando separados entre maiores que 1,500g ao nascer e menores que 1,500g (RR 1,77, IC (95%), 1,267-2,477, p<0,001). **Conclusões:** No presente estudo, a realização de transfusão de concentrado de hemácias esteve associada em 24% para o desfecho de PC. Parece ser fundamental que novos estudos e ensaios clínicos randomizados que associem a transfusão sanguínea com desfechos neurológicos em longo prazo como a PC sejam realizados.

Palavras-chave: prematuro; recém-nascido de baixo peso; transfusão de sangue; paralisia cerebral.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the association between treatment with red blood cell transfusion made in intensive premature babies admission care unit, born less than 32 weeks and diagnosis of cerebral palsy (CP). **Method:** Retrospective Cohort Study, through of a patients records analyses for all babies born in a hospital during a ten years time period, with gestational age under 32 weeks, without considering their weight. Were excluded those who didn't attend the study's inclusion criteria and those who didn't survive in the neonatal intensive care unit admission. **Results:** Were included 354 patients, 68% of them received red blood cell transfusion once at least. Cerebral Palsy was identified in 15% of the patients, and a risk association has been found due to red blood cells transfusion (RR 1,24, CI(95%), 1,78 – 1,447, p=0,016).The low weight born and the red blood cells transfusion also have been associated when the babies were separated in two groups – born heavier than 1,500g and born lighter than 1,500g (RR 1,77, CI(95%), 1,267-2,477, p<0,001). **Conclusion:** The current study has shown that the red blood cells transfusion was associated in 24% with CP diagnosis. It seems to be quite important that further studies and randomized clinical trials analyzing the relationship between red blood cells transfusion and long term neurological outcomes as CP be made.

Key-words: premature, low birth weight newborn, blood transfusion, cerebral palsy.

1. Introdução

Mundialmente estima-se que os bebês nascidos antes da 37ª semana de gestação representam 11,1% de todos os nascidos vivos, cerca de 14,9 milhões de bebês, com taxas de prematuridade aumentando na maioria dos países [1]. Toda via, com o aprimoramento técnico e o avanço nos cuidados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) tem ocorrido um aumento na sobrevida de recém-nascidos prematuros com muito baixo peso [2,3]. No cuidado neonatal, a transfusão de concentrado de hemácias é um importante tratamento de prematuros com baixo peso durante as primeiras semanas de vida e estima-se que 80% das crianças <1,500g receberão pelo menos uma transfusão sanguínea durante a sua internação na UTI [4,5].

As transfusões são indicadas principalmente na tentativa de combater os efeitos da anemia patológica da prematuridade, comum em recém-nascidos <32 semanas de gestação, onde a taxa de hemoglobina (Hb) pode baixar 7-10 g/dl a mais que em bebês nascidos a termo e permanecer baixa por tempo prolongado [5]. A queda do nível de Hb e hematócrito (Ht) nos prematuros pode ocorrer por diversos fatores, dentre eles deficiências nutricionais, imaturidade do sistema hematopoiético, níveis baixos de eritropoietina endógena, baixo percentual de precursores de eritrócitos na medula óssea, rápido aumento da volemia pelo crescimento corporal, vida útil mais curta das hemácias e por perda de sangue por causa de condições diversas como: sepse, hemólise, hemorragias, flebotomia ou intervenções cirúrgicas [5,6]. A flebotomia, retirada de sangue em excesso para exames, tem sido apontada na literatura como a principal causa de anemia em prematuros nas semanas imediatamente após o nascimento, desta forma aumentam a necessidade de suprimento sanguíneo neste período através das transfusões [7].

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera neonatos de baixo peso (BP) aqueles com peso < 2,500g, muito baixo peso (MBP) aqueles com peso < 1,500g e de extremo baixo peso (EBP) os < 1,000g ao nascer [8]. A preocupação com a capacidade do recém-nascido MBP de tolerar anemia, bem como as possíveis consequências e o aumento do risco de morte, resultou na indicação de transfusões de concentrados de hemácias de rotina em recém-nascidos prematuros nas UTI's [9,10].

Considerando que os benefícios da transfusão sanguínea, além de manter o volume de sangue circulante, estão relacionados à melhora do transporte de oxigênio sistêmico e a entrega de oxigênio para vários órgãos, incluindo o cérebro, esta poderia ser indicada como fator de proteção contra danos cerebrais nestas crianças [11,12]. Devido a maior sobrevida dos prematuros, sabe-se que há um risco significativamente maior destas crianças apresentarem problemas neurológicos, como a Paralisia Cerebral (PC) [13–15]. Porém o impacto das diversas diretrizes de transfusão no resultado neurocognitivo dos prematuros após dois anos de idade e em desfechos específicos como a PC não estão claros na literatura [16].

O parto prematuro, baixo peso ao nascer e encefalopatia hipóxico-isquêmica, infecções congênitas e convulsão neonatal, são alguns dos fatores de risco mais importantes para os desfechos neurológicos como a PC, porém a sua etiologia é complexa e multifatorial, outros fatores devem ser melhores estudados [15,17–19]. A PC afeta cerca de duas crianças a cada 1,000 nascidos vivos em todo o mundo e é considerada a causa mais comum de deficiência física grave na infância [20]. Caracterizada principalmente por desordens motoras permanentes envolvendo o desenvolvimento do movimento e da postura, atribuídos a distúrbios não progressivos que ocorreram no sistema nervoso central (SNC) fetal ou infantil em desenvolvimento. Estas desordens motoras são frequentemente acompanhadas por outros distúrbios no SNC como alterações sensoriais, cognição, comunicação, comportamento, e também seguidos por problemas musculoesqueléticos [17].

O impacto das diversas diretrizes de transfusão sanguínea no desenvolvimento neurocognitivo em longo prazo e nos desfechos relacionados ao diagnóstico de PC é pouco conhecido [16]. Desta forma este trabalho buscou identificar as crianças prematuras e o seu peso de nascimento, por si só predispostas ao risco de sequelas neurológicas e sua associação ao tratamento com transfusão sanguínea nos primeiros meses de vida na UTI neonatal e o desfecho a longo prazo de PC.

2. Métodos

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, realizado através da análise dos prontuários informatizados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) através do sistema operacional interno HGWeb. Forram analisados todos os pacientes

nascidos no hospital com idade gestacional < 32 semanas ao nascer, independente do peso, no período de dez anos (2003-2013).

Foram excluídos deste estudo todos os pacientes que não sobreviveram ao período de internação na UTI neonatal, bem como os que apresentavam doenças hemolíticas, anomalias cromossômicas, síndromes ou malformações genéticas que pudessem promover danos neurológicos e crianças com defeito no fechamento do tudo neural no período gestacional. A seleção dos prontuários bem como a avaliação dos dados pertinentes iniciou após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas - Plataforma Brasil (parecer nº 973.07).

O diagnóstico de PC foi confirmado através da Classificação Internacional de doenças (CID G80 – PC) e em alguns casos onde não havia CID o diagnóstico estava presente no prontuário descrito pela equipe de Neurologia do hospital nas crianças após dois anos completos de idade.

Análise estatística

A análise exploratória dos dados seguiu a natureza das variáveis: foram avaliadas posição, variabilidade e forma. Para verificar a normalidade das variáveis utilizou-se o teste Kolmogorov-Smirnov. Todas as variáveis quantitativas com comportamento simétrico estão apresentadas por média e desvio-padrão e as variáveis com comportamento assimétrico, são apresentadas por mediana e intervalo interquartílico. As variáveis qualitativas apresentam-se em frequências absolutas e relativas.

Para comparação de médias das variáveis que atenderam o pressuposto de simetria utilizou-se o Teste-t Student e para as variáveis não simétricas o teste de Mann-Whitney. As variáveis qualitativas foram analisadas através do teste Qui-quadrado. Para tais análises utilizou-se o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 23. Adotou-se um nível de significância estatística de 5% ($p<0,05$) e confiança de 95.

3. Resultados

Durante o período analisado, encontravam-se no sistema 592 pacientes prematuros <32 semanas de gestação, nascidos no Centro Obstétrico do HCPA. Uma análise dos prontuários foi realizada pelos pesquisadores e foram excluídos aqueles que não se enquadravam no estudo. Evoluíram para óbito durante a internação na UTI 229 crianças e outras 9 não se enquadravam nos critérios de inclusão, desta forma permaneceram 354 crianças no estudo.

Os dados correspondentes ao parto e a permanência dos pacientes na UTI estão descritos na tabela 1, e os seguintes resultados destacam-se: o volume de concentrado de hemácias em ml recebido por 68% da amostra durante a internação foi em média 66,71 ± 63,39 e o diagnóstico de PC esteve presente em 15% dos pacientes do total da amostra. A média de permanência na UTI foi de 65,22 ± 34,29 dias, após este período 98% dos prematuros tiveram alta diretamente para casa e apenas 2% foram encaminhados para enfermaria para continuidade do tratamento, permanecendo em média 44,86 ± 25,00 dias, sendo que todos estes foram <1,500g ao nascer.

Uma associação entre a realização de transfusão sanguínea e a PC foi encontrada neste estudo (RR 1,24, IC (95%), 1,078- 1,447, p=0,016), desta forma pode se dizer que o risco dos pacientes transfundidos desenvolver PC foi 24% maior em relação aos pacientes não transfundidos.

Ao estratificarmos os pacientes prematuros por peso ao nascimento, classificamos em MBP <1,500g e o restante sendo BP >1,500g, assim obtivemos uma classificação de gravidade, o que permitiu a comparação entre estes grupos que está descrita na tabela 2, apresentando uma diferença significativa em quase todas as variáveis analisadas. Os pacientes MBP tiveram piores valores de médias em relação ao BP, em todas as variáveis descritas, apresentaram apgar mais baixo, maior tempo de internação, bem como suporte ventilatório, maior necessidade de transfusão sanguínea e receberam o dobro de volume de concentrado de hemácias em relação ao BP. Posteriormente uma associação com a realização de transfusão sanguínea e o peso ao nascer foi encontrada, com significância estatística (RR 1,77, IC (95%), 1,267-2,477, p<0,001), ou seja, os pacientes <1,500g apresentaram 77% de chance de realizar transfusão sanguínea em relação aos prematuros >1,500g.

O desfecho de PC e o peso ao nascer não estiveram associados estatisticamente, com valor de (1,619 e p=0.203), isto provavelmente porque a amostra não se distribui por igual nos grupos, 85,6% dos pacientes estão no grupo MBP e apenas 14,4% no grupo BP. Porém observarmos que 91% (n=51) dos pacientes PC's são MBP (<1,500g).

Ao analisarmos o grupo específico MBP (n=303), ou seja, o grupo de maior risco para realização de transfusão bem como para dano cerebral, onde n=221 foram transfundidos e uma proporção de 19% com PC e 81% não PC's, porém esta proporção não se assemelha nos n=82 pacientes que não transfundiram, onde 11% evoluíram para PC. Provavelmente por este motivo não foram encontrados valores com significância estatística nesta correlação (2,754, p=0,097) dentro do grupo específico MPB.

Pode-se observar algumas co-morbidades encontradas na amostra que estão associadas à prematuridade e em sua maioria nos pacientes transfundidos. Estão descritas na figura 1, e os principais achados são a Hemorragia Intraventricular (HIV), aproximadamente presente em 13%, Displasia Broncopulmonar 6%, Retinopatia 4%, Enterocolite Necrozante 2% nos pacientes transfundidos. Nos pacientes que não receberam transfusão foram descritas aproximadamente 2,6% HIV e 1% Retinopatia e Enterocolite, já a Displasia Broncopulmonar não foi registrada. Cabe salientar que estas co-morbidades estavam descritas nos prontuários dos pacientes e em alguns casos podem não terem sido registradas ou diagnosticadas pela equipe médica. Da mesma forma a HIV não apresentava classificação quanto à gravidade em alguns casos, e por isso não foi descrita.

4. Discussão

Mesmo com os avanços tecnológicos da neonatologia e o aumento da sobrevida de crianças nascidas prematuras, ainda há lacunas de conhecimento nesta área a serem pesquisadas [21]. As transfusões de sangue são comumente realizadas em prematuros nas UTI's neonatais, e seus efeitos agudos são descritos, porém os resultados analisados até o momento foram limitados ao período neonatal e pouco descritos após os 24 meses de idade, revisões recentes concluíram que não existem dados suficientes sobre os efeitos a longo prazo [12,16].

O componente do sangue mais comum administrado nestas crianças é o concentrado de hemácias, buscando minimizar os efeitos da anemia patológica nas crianças prematuras, especialmente aquelas com MBP ao nascer (<1,500g), com uma estimativa de 80% de chance de receber transfusão nas primeiras semanas de vida [4,5]. Neste estudo 68% das crianças receberam pelo menos uma transfusão de concentrado de hemácias na UTI neonatal e a média de volume transfundido foi maior na primeira semana de vida, aproximadamente 22,72ml, com valores decrescentes nas duas semanas seguintes de internação. Porém observa-se que na quarta semana de vida houve novamente um aumento das médias de volume transfundido para 19,00ml chegando a 24,00ml na sexta semana de vida. Neste estudo foi observada uma associação com a realização de transfusão sanguínea e o peso ao nascer, com significância estatística, justifica-se tal achado, pois a necessidade de transfusão de hemácias é inversamente proporcional ao peso e idade ao nascer. Os prematuros mais imaturos, <29 semanas tem maior necessidade de transfusão, estes respondem por quase três quartos das transfusões de glóbulos vermelhos neonatais [22].

Em geral o volume a ser transfundido é 10-20 ml/kg, tipicamente de 15 ml/kg ao longo de 4 horas, porém os poucos ensaios clínicos publicados não fornecem orientações claras para decidir quando os prematuros devem receber transfusões [16,23]. As diretrizes baseiam-se em geral nos níveis de limiar de Ht tolerados para indicar a transfusão, em geral cada UTI estipula um protocolo, baseando-se nos *guidelines* publicados [9,24,25]. A discussão na literatura compara níveis de tolerância de Hb e Ht para indicação da transfusão de uma forma mais restritiva (níveis inferiores) em comparação com formas liberais (valores elevados). No estudo de Bell *et al*, 2005 a prática liberal de transfusão resultou na redução nas anomalias graves do cérebro visto no ultra-som e maior incidência do número de crianças com Hemorragia intracraniana grau IV ou Leucomalácia periventricular (LPV) quando um limiar de transfusão restritiva[11].

Outro estudo em uma análise *post-hoc* de 18-21 meses de *follow-up* mostrou haver uma diferença estatisticamente significativa nos pacientes restritivos quanto ao atraso cognitivo, com pontuações na avaliação de desenvolvimento mental mais baixa [12]. Desta forma acreditava-se que a transfusão de concentrados de hemácias pudesse expressar efeitos neuroprotetores ao manter os níveis de Hb e

Ht superior, através de transfusões, assegurando maior oferta de oxigênio cerebral e, além disso, são pensados para ajudar a prevenir episódios de apnéia, que podem contribuir para a hipóxia-isquemia em prematuros criticamente doentes [11].

No entanto, McCoy *et al*, 2011 parece contradizer este possível efeito neuroprotetor referindo que a manutenção de níveis mais elevadas podem ter efeitos adversos em longo prazo na função cerebral [16]. No presente estudo as sequelas neurológicas, especificamente a PC, esteve presente em 15% dos prematuros, semelhante ao descrito em outro estudo com a mesma população encontrou PC em 20% da amostra [26]. A associação entre a realização de transfusão sanguínea e a PC que foi encontrada neste estudo mostrou um risco dos pacientes transfundidos desenvolver PC maior em relação aos pacientes não transfundidos. Porém não podemos expressar esses valores para uma população de prematuros, visto que estudamos apenas uma amostra e prematuros nascidos entre 32 e 37 semanas não foram incluídos. A transfusão de hemácias já foi descrita na literatura como fator de risco para PC (OR 4.8; CI (95%), 2.5 - 9.3), bem como em outro estudo, onde os resultados mostram que a cada transfusão realizada na primeira semana de vida de prematuros extremos o risco Hemorragia intraventricular (HIV) IV e V dobrou (RR 2,02; IC (95%), 1,54 - 3,33), no entanto a explicação para este fato não é clara, continua a ser uma questão não resolvida, pois a HIV é mais comum na primeira semana de vida [26,27]. O estudo multicêntrico de Kirpalani *et al*, 2006 por exemplo não mostrou associação entre HIV e orientações de transfusão liberais e restritivas, porém uma associação entre transfundidos e os não-transfundidos não foi realizada [28].

Não encontramos associação estatisticamente significativa entre o desfecho de PC com o peso ao nascer. Porém é descrito que crianças <32 semanas representam 25% dos casos de PC, e as lesões cerebrais são inversamente relacionadas com o peso de nascimento e a idade gestacional, devido a mudanças fisiológicas e de maturação do sistema vascular, especialmente na matriz germinativa [29,30]. A LPV ocorre em 7 a 26% dos prematuros <1,500g, sendo muito comum a PC como sequela, onde aqueles <1,000g ao nascer apresentam risco relativo 40 vezes maior para o desenvolvimento de PC [20,31].

Achados clínicos e epidemiológicos indicam que a lesão da substância branca cerebral detectada na ultrassonografia é o principal preditor de PC no recém-nascido de MBP. Neonatos com peso <1,500g e com presença de LPV apresentam PC em 62% a 100% dos casos [14,31]. Outros fatores de risco neonatais associados a PC são: Persistência do canal arterial, hipotensão, ventilação mecânica prolongada, sepse, convulsão, uso de esteróides e pneumotórax. Além dos eventos pré-natais e durante o parto tais como corioamnionite, ruptura prolongada das membranas, infecções, icterícia, malformações congênitas, saúde materna e outras condições que podem atrapalhar a oferta de oxigênio para o bebê levando asfixia perinatal e hipoxemia, entre outros fatores [18,19,32].

O teor mais elevado de potássio presente no sangue dos idosos, utilizado em algumas transfusões, por exemplo, pode induzir a arritmias no recém-nascido (RN), além disso, a carga de soluto nos conservantes podem causar alterações na diurese podendo alterar o volume de sangue do RN e potencialmente alterar o fluxo sanguíneo cerebral levando a HIV em prematuros extremos [33,34]. Além disso, estudos também demonstraram que a transfusão pode temporariamente inibir ou atrasar a resposta de Eritropoietina (EPO) do corpo, resultando em diminuição da proteção contra a infecção e inflamação, e assim reduzir a capacidade do organismo para responder à ameaça de lesão cerebral em uma forma de proteção [35].

A transfusão ainda pode estar associada ao aumento de complicações comuns em crianças prematuras. Já foi descrita em estudos a displasia broncopulmonar, enterocolite necrosante, uso de diuréticos, bem como retinopatia da prematuridade [28,36,37]. Em nosso estudo da mesma forma estas complicações foram mais prevalentes nos prematuros que receberão transfusão sanguínea e estão representadas na Figura 1.

Sabe-se que as crianças prematuras carregam um histórico de vulnerabilidade biológica, tendo um risco maior de apresentarem problemas de desenvolvimento ou até mesmo sequelas motoras decorrentes de lesões neurológicas que levam a PC. Isso faz com que a influência de variáveis perinatais e os efeitos cumulativos dos múltiplos fatores de risco o qual estão expostas no período neonatal sejam fortemente estudados e descritos.

Finalizando o estudo não podemos afirmar que a transfusão de concentrado de hemácias seja um fator causador de PC, mas em nosso estudo ter realizado transfusão esteve estisticamente associada ao desfecho de PC. É essencial conhecer a relação entre a prematuridade, o período neonatal e o desempenho futuro de crianças nascidas prematuras, a fim de elucidar as possíveis consequências nas lesões neurológicas. Informações existem sobre o impacto da estratégia de transfusão no resultado de prematuros anêmicos, mas os resultados são limitados ao período neonatal e até dois anos de idade e não descrevem uma associação com a PC especificamente. Uma limitação encontrada no estudo esta em localizar-se em apenas um hospital. Portanto sugerem-se novos estudos e ensaios clínicos randomizados que associem a transfusão sanguínea e PC.

Referências Bibliográficas

1. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. Reprod Health. 2013;10.

2. Lawn JE, Kerber K, Enweronu-Laryea C, Cousens S. 3.6 million neonatal deaths-what is progressing and what is not? Semin Perinatol. 2010;34:371–86.

3. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff AA, Hack M. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. Pediatrics. 2005;115(44):997–1003.

4. Chen HL, Tseng HI, Lu CC, Yang SN, Fan HC, Yang RC. Effect of blood transfusions on the outcome of very low body weight preterm infants under two different transfusion criteria. Pediatr Neonatol. 2009;50(3):110–6.

5. Bain A, Blackburn S. Issues in transfusing preterm infants in the NICU. J Perinat Neonatal Nurs. 2004;18:170−82.

6. Valete CO, Dutra A, Barbosa M. Blood transfusion to preterm neonates. Pediatria. 2008;30(3):177-18

7. Widness JA, Madan A, Grindeanu LA, Zimmerman MB, Wong DKS. Reduction in Red Blood Cell Transfusions Among Preterm Infants: Results of a Randomized Trial With an In-Line Blood Gas and Chemistry Monitor. Pediatrics. 2005;115(5):1299–1306.

8. World Health Organization. WHO: Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Acta Obs Gynecol Scand. 1997;56:247–53.

9. Gibson BE, Todd A, Roberts I et al. Transfusion guidelines for neonates and older children. Br J Haematol. 2004;124(4):433−53.

10. Bratton SL, Annich GM. Packed red blood cell transfusions for critically ill pediatric patients:when and for what conditions? J Pediatr. 2003;142:95–7.

11. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. Pediatrics. 2005;115:1685–91.

12. Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, Andersen C, Blajchman M, Heddle N, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. Pediatrics. 2009;123:207–13.

13. Gladstone M. A review of the incidence and prevalence, types and aetiology of childhood cerebral palsy in resource-poor settings. Ann Trop Paediatr.

2010;30:181–96.

14. de Vries LS, van Haastert IC, Benders MJ, Groenendaal F. Myth: cerebral palsy cannot be predicted by neonatal brain imaging. Semin Fetal Neonatal Med. 2011;16:279–87.

15. Tâmega IE, Barros Filho AA, Pinto EALC. Growth in children with encephalopathy, a longitudinal study from the 6th to the 24th month. Int J Nutr Metab. 2011;3(5):55–64.

16. McCoy T, Conrad AL, Richman L, Lindgren S, Nopoulos P, Bell EF. Neurocognitive Profiles of Preterm Infants Randomly Assigned to Lower or Higher Hematocrit Thresholds for Transfusion. Child Neuropsychol. 2011;17:347–67.

17. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy april 2006. Dev Med Child Neurol. 2007;49(2):8–14.

18. Resegue R, Puccini RF, da Silva EMK. Risk factors associated with developemental abnormalities among hight-risk children attendend at a multidisciplinary clinic. São Paulo Med J. 2008;126:4–10.

19. Bear LM. Early identification of infants at risk for developmental disabilities. Pediatr Clin North Am. 2004;51:685–701.

20. Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedents of cerebral palsy. Multivariate analysis of risk. N Engl J Med. 1986;315:81–6.

21. Moreira RS, Magalhães LC, Alves CR. Effect of preterm birth on motor development, behavior, and school performance of school-age children: a systematic review. J Pediatr. 2014;90(2):119–34.

22. Fabres J, Wehrli G, Marques MB, Phillips V, Dimmitt RA, Westfall AO, et al. Estimating blood needs for very-low-birth-weight infants. Transfusion. 2006;46(11):1915–20.

23. United Kingdom Blood Services. Transfusion Medicine [Internet]. 2013. acesso em: 26/08/2016. Disponível em: http://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook.

24. British Committee For Standards In Haematology - BCSH. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. Br J Haematol. 2016.

25. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. Red blood cell transfusion: A clinical practice guideline from the AABB. Ann Intern Med. 2012;157:49–58.

26. Murphy DJ, Hope PL, Johnson A. Neonatal risk factors for cerebral palsy in very preterm babies: case-control study. BMJ. 1997;314:404–8.

27. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Snow GL, Butler A, Christensen RD. Among very-low-birth-weight neonates is red blood cell transfusion an independent risk factor for subsequently developing a severe intraventricular hemorrhage? Transfusion. 2011;51:1170–8.

28. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blajchman MA, et al. The Premature 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. J Pediatr. 2006;149:301–7.

29. Shalak L, Perlman JM. Hemorrhagic-ischemic cerebral injury in the preterm infant: current concepts. Clin Perinatol. 2002;29:745–63.

30. Dabydeen L. Cerebral palsy: A neonatal perspective. Ann Indian Acad Neurol. 2007;10(5):33–43.

31. Leviton A, Paneth N. White matter damage in preterm newborns – epidemiologic perspective. Early Hum Dev. 1990;24:1–22.

32. Gibson CS, MacLennan AH, Hague WM, Haan EA, Priest K, Chan A, et al. Associations between inherit thrombophilias, gestational age, and cerebral palsy. Am J Obstet Gynecol. 2005;193:76–80.

33. New HV. Pediatric transfusion. Vox Sang. 2006;(90):1–9.

34. Luban N. Neonatal red blood cell transfusions. Cur Opin Hematol. 2002;9:533–6.

35. Frey B. Transfusion in premature infants impairs production and/or release of red blood cells and platelets. J Paediatr Child Heal. 2002;38:265–7.

36. Cooke RWI, Clark D, Hickey-Dwyer M, et al. The apparent role of blood transfusions in the development of retinopathy of prematurity. Eur J Pediatr. 1993;152:833–6.

37. Mally P, Golombek S, Mishra R, et al. Association of necrotizing enterocolitis with elective packed red blood cell transfusions in stable, growing, premature neonates. Am J Perinatol. 2006;23:451–8.

Tabela 1

Caracterização da amostra

Variáveis	Média±DP	Mediana	Intervalo interquartílico P75-P25
Idade gestacional ao nascer (semanas)	29,41±1,58	30,00	3,00
Peso ao nascer (kg)	1,173±306,97	1,160	461,75
Peso na alta da UTI (Kg)	2,391±640,82	2,150	0,496
Dias na UTI Neonatal *	65,22±34,29	56,50	38,00
Internação imediata após alta da UTI *	44,86±25,00 (n=7)	43,00	39,00
Apgar 1	5,47±2,44	6,00	4,00
Apgar 5	7,96±1,49	8,00	2,00
VM *	19,22±30,96 (n= 231)	8,00	22,00
VM não-invasiva*	8,67±9,04 (n=323)	5,00	9,00
Oxigênio *	13,11±15,52 (n=206)	8,00	15,25
Vol. concentrado de hemácias recebido (ml)	66,71±63,39 (n=242)	48,00	53,25
Vol. Hemac. 1ª semana	22,72±22,75 (141)	18,00	12,50
Vol. Hemac. 2ª semana	16,41±7,30 (97)	15,00	7,50
Vol. Hemac 3ª semana	17,19±7,37 (96)	15,00	7,00
Vol. Hemac 4ª semana	19,01±6,96 (94)	17,50	6,25
Vol. Hemac 5ª semana	20,85±6,95 (68)	20,00	8,75
Vol. Hemac 6ª semana	24,00±10,65 (51)	20,00	11,00
Variáveis qualitativas, n (%)			
-Sexo feminino	191 (54%)	-	-
-Sexo masculino	163 (46%)	-	-
-Gemelaridade	64 (18%)	-	-
-Parto cesárea	259 (73%)	-	-
-Cirurgia	56 (15%)	-	-
-Uso de Eritropoietina	169 (48%)	-	-
-Transfusão sanguínea	242 (68%)	-	-
-Diagnóstico de PC	56 (15%)	-	-

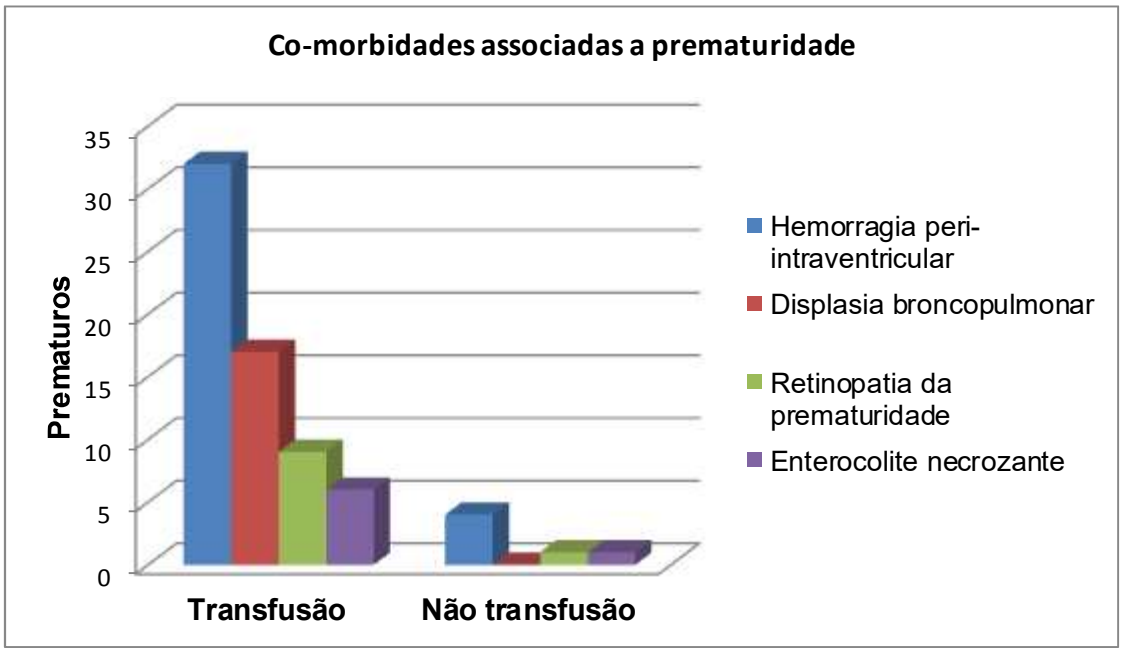
DP, desvio padrão; Kg quilogramas; UTI unidade de terapia intensiva; VM, Ventilação mecânica; Vol., Volume; ml, mililitro; Hemac, Hemácias; PC, Paralisia Cerebral.
*medida em dias

Tabela 2
Comparação das variáveis na divisão da amostra por peso ao nascer

Variáveis	**Peso muito baixo (n=303) Média±DP**	**Baixo peso (n=51) Média±DP**	**p**
Idade gestacional ao nascer (semanas)	29,16±1,569	30,88±0,325	0,001
Peso ao nascer (kg)	1,088±234,674	1,681±157,235	0,001
Peso na alta da UTI (Kg)	2,415±654,91 (n= 293)	2,226 ± 2,090 (n=41)	0,050
Dias na UTI Neonatal	70,08±33,94	36,35±18,735	0,001
Internação imediata após alta da UTI*	44,86±25,00 (n=7)	0±0 (n=0)	.
Apgar 1	5,26±2,46	6,73±1,866	0,030
Apgar 5	7,85±1,536	8,61±0,918	0,002
VM*	20,49±31,97 (n=212)	5,00±5,508 (n=19)	0,008
VM não invasiva*	9,54±9,375 (n=280)	3,02±2,294 (n=43)	0,001
Oxigênio*	13,86±15,976 (=188)	5,28±5,211 (n=18)	0,040
Vol. concentrado de hemácias recebido (ml)	69,746±65,049 (n=221)	34,857±26,635 (n=21)	0,008
Vol. Hemac. 1ª semana	22,82±23,327 (n=134)	20,86±3,671 (n=7)	0,233
Vol. Hemac. 2ª semana	15,76±6,734 (n=91)	26,33±9,048 (n=6)	0,004
Variáveis qualitativas, n (%)			
-Transfusão sanguínea	221 (73%)	21 (41%)	<0,001
-Diagnóstico de PC	51 (16,8%)	5 (9,8%)	0,203

DP , desvio padrão ; Kg quilogramas; UTI unidade de terapia intensiva; VM, Ventilação mecânica; Vol., Volume; ml, mililitros; Hemac, Hemácias; PC, Paralisia Cerebral.
*medida em dias

Figura 1- Co-morbidades da amostra associadas a prematuridade



5 CONCLUSÃO GERAL

Sabe-se que as crianças prematuras carregam um histórico de vulnerabilidade biológica com risco maior de apresentarem problemas de desenvolvimento ou até mesmo sequelas motoras decorrentes de lesões neurológicas que levam a PC. Finalizando o estudo não podemos afirmar que a transfusão de concentrado de hemácias seja um fator causador de PC, mas esta relação esteve associada ao desfecho de PC. É essencial conhecer a relação entre a prematuridade e o período neonatal e o desempenho futuro de crianças nascidas prematuras, a fim de elucidar as possíveis consequências nas lesões neurológicas. Informações existem sobre o impacto da estratégia de transfusão no resultado de prematuros anêmicos, mas os resultados são limitados ao período neonatal e infância mais tarde e não descrevem uma associação com a PC especificamente. Há necessidade de estudos clínicos aprofundados, que promovam sustentação para estratégias preventivas e terapêuticas, a fim de melhorar o prognóstico desses recém-nascidos prematuros, que são a população mais vulnerável a estas agressões.

ANEXOS

ANEXO A

Normas de formatação do periódico

Jornal de Pediatria | Instruções aos autores

O Jornal de Pediatria é a publicação científica da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), com circulação regular desde 1934. Todo o conteúdo do Jornal de Pediatria está disponível em português e inglês no site http://www.jped.com.br, que é de livre acesso. O Jornal de Pediatria é indexado pelo Index Medicus/MEDLINE (http://www.pubmed.gov), SciELO (http://www.scielo.org), LILACS (http://www.bireme.br/abd/P/lilacs.htm), EMBASE/Excerpta Medica (http://www.embase.com), Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) Data Bases (http://www.siicsalud.com), Medical Research Index (http://www.purple-health.com/medical-research-index.htm) e University Microfilms International.

O Jornal de Pediatria publica resultados de investigação clínica em pediatria e, excepcionalmente, de investigação científica básica.

Aceita-se a submissão de artigos em português e inglês. Na versão impressa da revista, os artigos são publicados em inglês. No site, todos os artigos são publicados em português e inglês, tanto em HTML quanto em PDF. A grafia adotada é a do inglês americano. Por isso, recomenda-se que os autores utilizem a língua com a qual se sintam mais confortáveis e confiantes de que se comunicam com mais clareza. Se um determinado artigo foi escrito originalmente em português, não deve ser submetido em inglês, a não ser que se trate de uma tradução com qualidade profissional.

Observação importante: A língua oficial de publicação do Jornal de Pediatria é o inglês e todo o site de submissão é apresentado exclusivamente em inglês.

Processo de revisão (Peer review)

Todo o conteúdo publicado pelo Jornal de Pediatria passa por processo de revisão por especialistas (peer review). Cada artigo submetido para apreciação é encaminhado aos editores, que fazem uma revisão inicial quanto aos padrões mínimos de exigência do Jornal de Pediatria e ao atendimento de todas as normas requeridas para envio dos originais. A seguir, remetem o artigo a dois revisores especialistas na área pertinente, selecionados de um cadastro de revisores. Os revisores são sempre de instituições diferentes da instituição de origem do artigo e são cegos quanto à identidade dos autores e ao local de origem do trabalho. Após receber ambos os pareceres, o Conselho Editorial os avalia e decide pela aceitação do artigo sem modificações, pela recusa ou pela devolução aos autores com as sugestões de modificações. Conforme a necessidade, um determinado artigo pode retornar várias vezes aos autores para esclarecimentos e, a qualquer momento, pode ter sua recusa determinada. Cada versão é sempre analisada pelo Conselho Editorial, que detém o poder da decisão final.

Tipos de artigos publicados

O Jornal de Pediatria aceita a submissão espontânea de artigos originais, artigos especiais e cartas ao editor.

Artigos originais incluem estudos controlados e randomizados, estudos de testes diagnósticos e de triagem e outros estudos descritivos e de intervenção, bem como pesquisa básica com animais de laboratório. O texto deve ter no máximo 3.000 palavras, excluindo tabelas e referências; o número de referências não deve exceder 30. O número total de tabelas e figuras não pode ser maior do que quatro.

Artigos que relatam ensaios clínicos com intervenção terapêutica (clinical trials) devem ser registrados em um dos Registros de Ensaios Clínicos listados pela Organização Mundial da Saúde e pelo International Committee of Medical Journal Editors. Na ausência de um registro latino-americano, o Jornal de Pediatria sugere que os autores utilizem o registro www.clinicaltrials.gov, dos National Institutes of Health (NIH). O número de identificação deve ser apresentado ao final do resumo.

Artigos especiais são textos não classificáveis nas demais categorias, que o Conselho Editorial julgue de especial relevância. Sua revisão admite critérios próprios, não havendo limite de tamanho ou exigências prévias quanto à bibliografia.

Cartas ao editor devem comentar, discutir ou criticar artigos publicados no Jornal de Pediatria. O tamanho máximo é de 1.000 palavras, incluindo no máximo seis referências bibliográficas. Sempre que possível, uma resposta dos autores será publicada junto com a carta.

São publicados, mediante convite, editoriais, comentários e artigos de revisão. Autores não convidados podem também submeter ao Conselho Editorial uma proposta para publicação de artigos dessas classificações.

Editoriais e comentários, que geralmente se referem a artigos selecionados, são encomendados a autoridades em áreas específicas. O Conselho Editorial também analisa propostas de comentários submetidas espontaneamente.

Artigos de revisão são avaliações críticas e ordenadas da literatura em relação a temas de importância clínica, com ênfase em fatores como causas e prevenção de doenças, seu diagnóstico, tratamento e prognóstico - em geral são escritos, mediante convite, por profissionais de reconhecida experiência. Meta-análises são incluídas nesta categoria. Autores não convidados podem também submeter ao Conselho Editorial uma proposta de artigo de revisão, com um roteiro. Se aprovado, o autor pode desenvolver o roteiro e submetê-lo para publicação. Artigos de revisão devem limitar-se a 6.000 palavras, excluindo referências e tabelas. As referências bibliográficas devem ser atuais e em número mínimo de 30.

Orientações gerais

O arquivo original - incluindo tabelas, ilustrações e referências bibliográficas - deve estar em conformidade com os "Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas", publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (http://www.icmje.org).

Cada seção deve ser iniciada em nova página, na seguinte ordem: página de rosto, resumo em português, resumo em inglês, texto, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas (cada tabela completa, com título e notas de rodapé, em página separada), figuras (cada figura completa, com título e notas de rodapé, em página separada) e legendas das figuras.

A seguir, as principais orientações sobre cada seção:

Página de rosto

A página de rosto deve conter todas as seguintes informações:

a) título do artigo, conciso e informativo, evitando termos supérfluos e abreviaturas; evitar também a indicação do local e da cidade onde o estudo foi realizado;

b) título abreviado (para constar no topo das páginas), com máximo de 50 caracteres, contando os espaços;
c) nome de cada um dos autores (primeiro nome e o último sobrenome; todos os demais nomes aparecem como iniciais);
d) apenas a titulação mais importante de cada autor;
e) endereço eletrônico de cada autor;
f) informar se cada um dos autores possui currículo cadastrado na plataforma Lattes do CNPq;
g) a contribuição específica de cada autor para o estudo;
h) declaração de conflito de interesse (escrever "nada a declarar" ou a revelação clara de quaisquer interesses econômicos ou de outra natureza que poderiam causar constrangimento se conhecidos depois da publicação do artigo);
i) definição de instituição ou serviço oficial ao qual o trabalho está vinculado para fins de registro no banco de dados do Index Medicus/MEDLINE;
j) nome, endereço, telefone, fax e endereço eletrônico do autor responsável pela correspondência;
k) nome, endereço, telefone, fax e endereço eletrônico do autor responsável pelos contatos pré-publicação;
l) fonte financiadora ou fornecedora de equipamento e materiais, quando for o caso;
m) contagem total das palavras do texto, excluindo resumo, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas e legendas das figuras;
n) contagem total das palavras do resumo;
o) número de tabelas e figuras.

Resumo

O resumo deve ter no máximo 250 palavras ou 1.400 caracteres, evitando o uso de abreviaturas. Não se devem colocar no resumo palavras que identifiquem a instituição ou cidade onde foi feito o artigo, para facilitar a revisão cega. Todas as informações que aparecem no resumo devem aparecer também no artigo. O resumo deve ser estruturado conforme descrito a seguir:

Resumo de artigo original

Objetivo: informar por que o estudo foi iniciado e quais foram as hipóteses iniciais, se houve alguma. Definir precisamente qual foi o objetivo principal e informar somente os objetivos secundários mais relevantes.

Métodos: informar sobre o delineamento do estudo (definir, se pertinente, se o estudo é randomizado, cego, prospectivo, etc.), o contexto ou local (definir, se pertinente, o nível de atendimento, se primário, secundário ou terciário, clínica privada, institucional, etc.), os pacientes ou participantes (definir critérios de seleção, número de casos no início e fim do estudo, etc.), as intervenções (descrever as características essenciais, incluindo métodos e duração) e os critérios de mensuração do desfecho.

Resultados: informar os principais dados, intervalos de confiança e significância estatística dos achados.

Conclusões: apresentar apenas aquelas apoiadas pelos dados do estudo e que contemplem os objetivos, bem como sua aplicação prática, dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares.

Resumo de artigo de revisão

Objetivo: informar por que a revisão da literatura foi feita, indicando se enfatiza algum fator em especial, como causa, prevenção, diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

Fontes dos dados: descrever as fontes da pesquisa, definindo as bases de dados e os anos pesquisados. Informar sucintamente os critérios de seleção de artigos e os métodos de extração e avaliação da qualidade das informações.

Síntese dos dados: informar os principais resultados da pesquisa, sejam quantitativos ou qualitativos.

Conclusões: apresentar as conclusões e suas aplicações clínicas, limitando generalizações ao escopo do assunto em revisão.

Após o resumo, inclua de três a seis palavras-chave que serão usadas para indexação. Utilize termos do Medical Subject Headings (MeSH), disponíveis em http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html. Quando não estiverem disponíveis descritores adequados, é possível utilizar termos novos.

Abreviaturas

Devem ser evitadas, pois prejudicam a leitura confortável do texto. Quando usadas, devem ser definidas ao serem mencionadas pela primeira vez. Jamais devem aparecer no título e nos resumos.

Texto

O texto dos artigos originais deve conter as seguintes seções, cada uma com seu respectivo subtítulo:

a) Introdução: sucinta, citando apenas referências estritamente pertinentes para mostrar a importância do tema e justificar o trabalho. Ao final da introdução, os objetivos do estudo devem ser claramente descritos.

b) Métodos: descrever a população estudada, a amostra e os critérios de seleção; definir claramente as variáveis e detalhar a análise estatística; incluir referências padronizadas sobre os métodos estatísticos e informação de eventuais programas de computação. Procedimentos, produtos e equipamentos utilizados devem ser descritos com detalhes suficientes para permitir a reprodução do estudo. É obrigatória a inclusão de declaração de que todos os procedimentos tenham sido aprovados pelo comitê de ética em pesquisa da instituição a que se vinculam os autores ou, na falta deste, por outro comitê de ética em pesquisa indicado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde.

c) Resultados: devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em sequência lógica. As informações contidas em tabelas ou figuras não devem ser repetidas no texto. Usar gráficos em vez de tabelas com um número muito grande de dados.

d) Discussão: deve interpretar os resultados e compará-los com os dados já descritos na literatura, enfatizando os aspectos novos e importantes do estudo. Discutir as implicações dos achados e suas limitações, bem como a necessidade de pesquisas adicionais. As conclusões devem ser apresentadas no final da discussão, levando em consideração os objetivos do trabalho. Relacionar as conclusões aos objetivos iniciais do estudo, evitando assertivas não apoiadas pelos achados e dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares. Incluir recomendações, quando pertinentes.

O texto de artigos de revisão não obedece a um esquema rígido de seções. Sugere-se uma introdução breve, em que os autores explicam qual a importância da revisão para a prática pediátrica, à luz da literatura médica. Não é necessário descrever os méto-

dos de seleção e extração dos dados, passando logo para a sua síntese, que, entretanto, deve apresentar todas as informações pertinentes em detalhe. A seção de conclusões deve correlacionar as ideias principais da revisão com as possíveis aplicações clínicas, limitando generalizações aos domínios da revisão.

Agradecimentos

Devem ser breves e objetivos, somente a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria. Integrantes da lista de agradecimento devem dar sua autorização por escrito para a divulgação de seus nomes, uma vez que os leitores podem supor seu endosso às conclusões do estudo.

Referências bibliográficas

As referências devem ser formatadas no estilo Vancouver, também conhecido como o estilo Uniform Requirements, que é baseado em um dos estilos do American National Standards Institute, adaptado pela U.S. National Library of Medicine (NLM) para suas bases de dados. Os autores devem consultar Citing Medicine, The NLM Style Guide for Authors, Editors, and Publishers (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed) para informações sobre os formatos recomendados para uma variedade de tipos de referências. Podem também consultar o site "sample references" (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html), que contém uma lista de exemplos extraídos ou baseados em Citing Medicine, para uso geral facilitado; essas amostras de referências são mantidas pela NLM.

As referências bibliográficas devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto, no qual devem ser identificadas pelos algarismos arábicos respectivos sobrescritos. Para listar as referências, não utilize o recurso de notas de fim ou notas de rodapé do Word.

Artigos aceitos para publicação, mas ainda não publicados, podem ser citados desde que indicando a revista e que estão "no prelo". Observações não publicadas e comunicações pessoais não podem ser citadas como referências; se for imprescindível a inclusão de informações dessa natureza no artigo, elas devem ser seguidas pela observação "observação não publicada" ou "comunicação pessoal" entre parênteses no corpo do artigo.

Os títulos dos periódicos devem ser abreviados conforme recomenda o Index Medicus; uma lista com suas respectivas abreviaturas pode ser obtida através da publicação da NLM "List of Serials Indexed for Online Users", disponível no endereço http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lsiou.html. Para informações mais detalhadas, consulte os "Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas". Este documento está disponível em http://www.icmje.org/.

Abaixo, apresentamos alguns exemplos do modelo adotado pelo Jornal de Pediatria:

Artigos em periódicos:

1. Até seis autores:

Araújo LA, Silva LR, Mendes FA. Digestive tract neural control and gastrointestinal disorders in cerebral palsy. J Pediatr (Rio J). 2012;88:455-64.

2. Mais de seis autores:

Ribeiro MA, Silva MT, Ribeiro JD, Moreira MM, Almeida CC, Almeida-Junior AA, et al. Volumetric capnography as a tool to detect early peripheric lung obstruction in cystic fibrosis patients. J Pediatr (Rio J). 2012;88:509-17.

3. Organização como autor:

Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, Howard DB, Soll RF; Vermont Oxford Network ELBW Infant Follow-Up Study Group. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford network: 1998-2003. Neonatology. 2010;97:329-38.

4. Sem autor:

Informed consent, parental permission, and assent in pediatric practice. Committee on Bioethics, American Academy of Pediatrics. Pediatrics. 1995;95:314-7.

5. Artigos com publicação eletrônica ainda sem publicação impressa:

Carvalho CG, Ribeiro MR, Bonilha MM, Fernandes Jr M, Procianoy RS, Silveira RC. Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. J Pediatr (Rio J). 2012 Oct 30. [Epub ahead of print]

Livros:

Blumer JL, Reed MD. Principles of neonatal pharmacology. In: Yaffe SJ, Aranda JV, eds. Neonatal and Pediatric Pharmacology. 3rd ed. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005. p. 146-58.

Trabalhos acadêmicos:

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant, MI: Central Michigan University; 2002.

CD-ROM:

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Homepage/website:

R Development Core Team [Internet]. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2003 [cited 2011 Oct 21]. Available from: http://www.R-project.org

Documentos do Ministério da Saúde:

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde: cuidados gerais. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. v. 1. 192p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

Apresentação de trabalho:

Bugni VM, Okamoto KY, Ozaki LS, Teles FM, Molina J, Bueno VC, et al. Development of a questionnaire for early detection of factors associated to the adherence to treatment of children and adolescents with chronic rheumatic diseases - "the Pediatric Rheumatology Adherence Questionnaire (PRAQ)". Paper presented at the ACR/ARHP Annual Meeting; November 5-9, 2011; Chicago, IL.

Tabelas

Cada tabela deve ser apresentada em folha separada, numerada na ordem de aparecimento no texto, e conter um título sucinto, porém explicativo. Todas as explicações devem ser apresentadas em notas de rodapé e não no título, identificadas com letras sobrescritas em ordem alfabética. Não sublinhar ou desenhar linhas dentro das tabelas e não usar espaços para separar colunas. Não usar espaço em qualquer lado do símbolo ±.

Figuras (fotografias, desenhos, gráficos, etc.)

Todas as figuras devem ser numeradas na ordem de aparecimento no texto. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas, inclusive acerca das abreviaturas utilizadas. Figuras reproduzidas de outras fontes já publicadas devem indicar esta condição na legenda, assim como devem ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos. Fotos não devem permitir a identificação do paciente; tarjas cobrindo os olhos podem não constituir proteção adequada. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatória a inclusão de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação. Microfotografias devem apresentar escalas internas e setas que contrastem com o fundo.

As ilustrações são aceitas em cores para publicação no site. Contudo, todas as figuras serão vertidas para o preto e branco na versão impressa. Caso os autores julguem essencial que uma determinada imagem seja colorida mesmo na versão impressa, solicita-se um contato especial com os editores. Imagens geradas em computador, como gráficos, devem ser anexadas sob a forma de arquivos nos formatos .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi, para possibilitar uma impressão nítida; na versão eletrônica, a resolução será ajustada para 72 dpi. Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões, em qualquer circunstância. Desenhos, fotografias ou quaisquer ilustrações que tenham sido digitalizadas por escaneamento podem não apresentar grau de resolução adequado para a versão impressa da revista; assim, é preferível que sejam enviadas em versão impressa original (qualidade profissional, a nanquim ou impressora com resolução gráfica superior a 300 dpi). Nesses casos, no verso de cada figura deve ser colada uma etiqueta com o seu número, o nome do primeiro autor e uma seta indicando o lado para cima.

Legendas das figuras

Devem ser apresentadas em página própria, devidamente identificadas com os respectivos números.

Lista de verificação

Como parte do processo de submissão, os autores são solicitados a indicar sua concordância com todos os itens abaixo; a submissão pode ser devolvida aos autores que não aderirem a estas diretrizes.

1. Todos os autores concordam plenamente com a Nota de Copyright.
2. O arquivo de submissão foi salvo como um documento do Microsoft Word.
3. A página de rosto contém todas as informações requeridas, conforme especificado nas diretrizes aos autores.
4. O resumo e as palavras-chave estão na língua de submissão (inglês ou português), seguindo a página de rosto.
5. O texto é todo apresentado em espaço duplo, utiliza fonte tamanho 12 e itálico em vez de sublinhado para indicar ênfase (exceto em endereços da internet). Todas as tabelas, figuras e legendas estão numeradas na ordem em que aparecem no texto e foram colocadas cada uma em página separada, seguindo as referências, no fim do arquivo.
6. O texto segue as exigências de estilo e bibliografia descritas nas normas de publicação.
7. As referências estão apresentadas no chamado estilo de Vancouver e numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto.
8. Informações acerca da aprovação do estudo por um conselho de ética em pesquisa são claramente apresentadas no texto, na seção de métodos.
9. Todos os endereços da internet apresentados no texto (p.ex., http://www.sbp.com.br) estão ativos e prontos para serem clicados.

ANEXO B

Parecer do CEP

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA / UFRGS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação entre tratamento com transfusão sanguínea em crianças prematuras com muito baixo peso ao nascer com o diagnóstico de Paralisia Cerebral.

Pesquisador: Antonio Cardoso dos Santos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 40758114.7.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 973.071

Data da Relatoria: 04/03/2015

Apresentação do Projeto:

As perdas de sangue por complicações infecciosas, doenças respiratórias graves e a alta incidência de anemia em criança nascidas prematuramente com muito baixo peso resultam na necessidade de transfusão sanguínea rotineiramente como parte do tratamento nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI). A transfusão sanguínea mantém o volume de sangue circulante e seus benefícios estão relacionados à melhora do transporte de oxigênio sistêmico e a entrega de oxigênio para vários órgãos, incluindo o cérebro, podendo ser considerada como uma forma de proteção contra danos cerebrais nestas crianças (5,7,11). Objetivo: Correlacionar o desfecho de Paralisia Cerebral (PC) e o tratamento com transfusão sanguínea em um grupo de crianças nascidas prematuramente com baixo peso no HCPA. Metodologia: Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo. Será realizada uma busca no sistema de prontuários informatizado do HCPA dos pacientes prematuros com baixo peso ao nascer, nascidos no Hospital no período de 2003 até 2012. Os dados obtidos nos prontuários serão armazenados em um banco de dados, com o perfil das crianças, características clínicas, diagnóstico de PC através do CID-10, realização ou não de transfusões sanguíneas durante a internação na UTI, bem como as características destas transfusões.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
Bairro: Bom Fim **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (513)359--7640 **Fax:** (513)359--7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.ufrgs.br

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

Identificar a existência de associação entre tratamento com transfusão sanguínea em crianças prematuras com muito baixo peso ao nascer com o diagnóstico de Paralisia Cerebral.

Objetivos Específicos

- Analisar quantos prematuros com muito baixo peso ao nascer realizaram transfusão sanguínea no período de internação neonatal entre os anos de 2003 e 2012 no HCPA.
- Identificar o diagnóstico de Paralisia Cerebral na amostra de prematuros com muito baixo peso ao nascer entre os anos de 2003 e 2012 no HCPA.
- Identificar quais diretrizes de transfusão sanguínea foram recebidas pelos prematuros com muito baixo peso ao nascer.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Está pesquisa apresenta risco de quebra de confidencialidade, mas que deve ser minimizado com a inclusão do Termo de Compromisso para Utilização de dados de prontuário.

Benefícios: Não há benefícios diretos aos pacientes estudados. Mas, os desfechos deste projeto poderão trazer benefícios coletivos nas áreas de prematuridade e paralisia cerebral.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo (histórico). Um estudo de coorte caracteriza-se como um estudo observacional onde os indivíduos são classificados conforme o status de exposição, e então seguidos para avaliar a incidência da doença e como ela poderá agir em determinado período de tempo, não há intervenção do pesquisador. Os termos prospectivo e retrospectivo geralmente se referem a quando os dados do estudo foram coletados em relação ao investigador. Os dados deste estudo são históricos, pois será realizada busca e avaliação dos prontuários informatizados do HCPA.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Instituição coparticipante Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, tendo com pesquisador responsável Alcyr Alves de Oliveira Junior.

Propõe dispensa de TCLE com a justificativa de que será realizada uma busca no sistema de prontuários informatizado do Hospital de Clínicas dos pacientes prematuros e/ou baixo peso ao nascer, que nasceram no Hospital no período de 01/01/2003 até 31/12/2012.

Recomendações:

Nada a recomendar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. Folha de rosto com assinatura datada em 25/11/2015. Necessita ser corrigida.
RESPOSTA PESQUISADORES: Folha de rosto corrigida.
PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Serão coletados dados de pacientes que nasceram no Hospital no período de 01/01/2003 até 31/12/2012, por que não estender a coleta do dados até 2014, mantendo a característica histórica?
RESPOSTA PESQUISADORES: Os dados serão coletados até dezembro de 2012 para que todos os indivíduos da amostra tenham no mínimo 02 anos de idade. Isso se deve ao fato que o diagnóstico de Paralisia Cerebral pode ser estabelecido desde o período pré-natal até 02 a 05 anos de idade, dependendo da literatura consultada. Para evitar perda na amostra por falta de diagnóstico, optamos por este período de estudo.
PENDÊNCIA ESCLARECIDA.

3.Os autores afirmam que foi anexado um termo de autorização para coleta de dados de prontuários que não foi localizado. Deve ser incluído, devidamente preenchido e assinado pelos autores, o Termo de Compromisso para Utilização de dados de prontuário (TCUD), disponível na intranet do HCPA.
RESPOSTA PESQUISADORES: TCUD anexado.
PENDÊNCIA ATENDIDA.

4. Rever a descrição de riscos e benefícios. Considerar o risco de quebra de confidencialidade, minimizado pela inclusão do TCUD, e que não há benefício direto esperado para os participantes, apenas benefício coletivo.
RESPOSTA PESQUISADORES: Correção feita no texto do projeto com destaque em amarelo.
PENDÊNCIA ATENDIDA.

As pendências foram atendidas.

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA / UFRGS

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que a presente aprovação (versão projeto de 26/02/2015 e demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto. Para que possa ser realizado o mesmo deve estar cadastrado no sistema WebGPPG em razão das questões logísticas e financeiras.

O projeto somente poderá ser iniciado após aprovação final da Comissão Científica, através do Sistema WebGPPG.

Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP.

PORTO ALEGRE, 04 de Março de 2015

Assinado por:
José Roberto Goldim
(Coordenador)

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
Bairro: Bom Fim **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (513)359--7640 **Fax:** (513)359--7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.ufrgs.br