

Transusão de concentrado eritrocitário em Recém-Nascidos de Muito Baixo Peso e/ou Idade Gestacional menor ou igual a 32 semanas – experiência de 4 anos de uma Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais

Cátia Rodrigues Correia¹; Lénise Parreira²; Marta Aguiar¹; Madalena Lopo Tuna¹

RED BLOOD CELL TRANSFUSION IN VERY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS AND/OR INFANTS LESS THAN 32 WEEKS OF GESTATIONAL AGE – 4 YEARS EXPERIENCE IN A NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT

ABSTRACT

Introduction: Anemia is a common problem in preterm infants; red blood cell (RBC) transfusion is the most quick and efficient treatment. The aim of this study was the evaluation of the 2004 National Neonatal Guidelines application in the neonatal intensive care unit and the evaluation of morbidity of transfused or non-transfused preterm.

Materials and Methods: Retrospective chart review of preterm infants with birth weight (BW) ≤ 1500 g and/or gestational age (GA) ≤ 32 weeks admitted in NICU between January 2010 and December 2013. Patients were divided into two groups according to RBC transfusions (transfusion group and non-transfusion group). BW, GA, gender and Apgar score <7 at 1st and 5th minutes were analyzed. Morbidity indicators included bronchopulmonary dysplasia (BPD), sépsis, persistence of ductus arteriosus (PDA), necrotizing enterocolitis, peri-intraventricular hemorrhage (PIVH), periventricular leukomalacia (PVL) and retinopathy of prematurity.

Results: 160 infants were enrolled in the study: 88 in the transfusion group and 72 in the non-transfusion group. In the transfusion group, GA and BW were lower and length of stay in hospital was higher. RBC transfusions were prescribed for higher haemoglobin levels in neonates in invasive ventilation and with less days of life. BPD, sépsis, PDA, PVL and PIVH were more common in the transfusion group.

Discussion and Conclusion: RBC transfusions were more frequently used in preterm infants with lower GA and BW. Transfusion criteria applied were consistent with National Neonatal Guidelines in 2004. The transfused preterm infants had higher morbidity.

Keywords: anemia, erythrocyte transfusion, premature.

RESUMO

Introdução: A anemia é um problema frequente nos recém-nascidos (RN) pré-termo e a transusão de concentrado eritrocitário (CE) é o tratamento mais rápido e eficaz.

Objetivos: Verificar se a política transfusional da unidade de Neonatologia esteve de acordo com os Consensos Nacionais de Anemia da Prematuridade de 2004 e avaliar a morbidade dos RN transfundidos e não transfundidos.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo de RN com peso à nascença (PN) ≤ 1500 g e/ou idade gestacional (IG) ≤ 32 semanas (janeiro 2010-dezembro 2013). Os RN foram agrupados de acordo com a realização de CE durante o internamento (grupo transfundido vs não transfundido). As variáveis demográficas foram: idade gestacional (IG), PN, género e índice de Apgar <7 ao 1º e 5º minuto. A comorbidade incluiu displasia broncopulmonar (DBP), sépsis, persistência canal arterial (PCA), enterocolite necrosante, hemorragia peri-intraventricular (HPIV), leucomalácia periventricular (LPV) e retinopatia da prematuridade.

Resultados: Foram incluídos 160 doentes: 88 realizaram pelo menos uma transusão e 72 não realizaram transfusões. O grupo transfundido tinha menor IG e PN e maior duração de internamento. As transfusões de CE foram realizadas com valores médios de hemoglobina superiores nas situações de ventilação invasiva e menor idade pós-menstrual. A prevalência de DBP, sépsis, PCA, HPIV e LPV foi estatisticamente maior no grupo transfundido.

Discussão e Conclusão: O tratamento da anemia nos prematuros de menor IG e PN associou-se a maior número de transfusões de CE. Os critérios transfusionais aplicados estiveram de acordo com os consensos nacionais de Neonatologia de 2004. O grupo transfundido teve maior prevalência de comorbidade.

Palavras-chave: anemia; prematuridade; transusão de concentrado eritrocitário.

Nascer e Crescer 2016; 25(2): 77-82

¹ S. de Pediatria, Hospital São Francisco Xavier, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental. 1449-005 Lisboa, Portugal. catiacorreia@gmail.com; martavsa@gmail.com; madalena.tuna@netcabo.pt;

² S. Medicina do Trabalho, Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte. 1649-035 Lisboa, Portugal. lenisemp@gmail.com

INTRODUÇÃO

A maioria dos recém-nascidos (RN) tem, após o nascimento, uma descida progressiva da concentração da hemoglobina (Hb), que é bem tolerada e denominada anemia fisiológica do lactente.^{1,2} No entanto, nos RN pré-termo, esta descida é mais acentuada e prolongada, ocorre mais precocemente e o limite inferior da concentração da Hb é proporcional ao grau de prematuridade - anemia da prematuridade (AP).^{1,3} A AP surge geralmente entre as 3-12 semanas e a concentração média de Hb pode atingir os 8 g/dL em RN com PN de 1000-1500 g e os 7 g/dL em RN com PN inferior aos 1000 g.^{1,2}

A transfusão de CE é o tratamento mais rápido e eficaz da AP. No entanto, os riscos e benefícios da transfusão de CE são controversos. Com base na evidência científica, têm sido recomendados critérios transfusionais cada vez mais restritivos, de forma a evitar os riscos associados às transfusões sem aumentar a morbilidade associada à anemia crónica hipoxémica⁴. Estes critérios baseiam-se essencialmente na incapacidade de resposta às necessidades de oxigénio dos tecidos, de acordo com a estabilidade cardio-respiratória e o suporte ventilatório dos RN. Critérios liberais e restritivos nos primeiros sete dias de vida são definidos como Hb (g/dL) ≤ 13.5 (liberal) e ≤ 11.5 (restritivo) em RN sob suporte ventilatório e ≤ 12.0 (liberal) e ≤ 10.0 (restritivo) em RN sem ventilação; nos RN com mais de 15 dias de vida os critérios para os RN com e sem ventilação são ≤ 10.0 (liberal) vs ≤ 8.5 (restritivo) e ≤ 8.5 (liberal) vs ≤ 7.5 (restritivo), respetivamente.^{2,4} Estudos realizados em RN Muito Baixo Peso (RNMBP) não demonstraram haver impacto significativo na mortalidade ou morbilidade dos RN com a utilização de critérios transfusionais restritivos;⁴⁻⁸ no entanto, são necessários mais estudos para clarificar o impacto das transfusões no prognóstico a longo-prazo.

O objetivo deste trabalho foi verificar se a política transfusional da unidade de neonatologia do Hospital São Francisco Xavier esteve de acordo com os Consensos Nacionais de Anemia da Prematuridade de 2004. Pretendeu-se ainda avaliar a morbilidade dos RN transfundidos e não transfundidos.

MATERIAL E MÉTODOS

População

RNMBP (PN ≤ 1500 g e/ou IG ≤ 32 semanas), nascidos entre janeiro de 2010 e dezembro de 2013, admitidos na Unidade de Neonatologia do Hospital São Francisco Xavier e posteriormente referenciados à consulta externa de seguimento hospitalar. Foram excluídos todos os RNMBP nas situações de óbito ou sem seguimento em consulta externa do nosso hospital. Os RN foram divididos em dois grupos de acordo com a realização de CE durante o internamento (grupo transfundido e grupo não transfundido).

Protocolo do estudo

Estudo retrospectivo com revisão dos processos clínicos e consulta da base de dados do registo nacional de RNMBP.

As variáveis demográficas estudadas foram idade gestacional, peso à nascença, género e índice de Apgar <7 ao 1º e 5º minuto.

A comorbilidade avaliada incluiu displasia broncopulmonar (DBP), sépsis, persistência canal arterial (PCA), enterocolite necrosante (NEC), hemorragia peri-intraventricular (HPIV), leucomalácia periventricular (LPV) e retinopatia da prematuridade (ROP). A DBP foi definida pela necessidade de oxigénio após os 28 dias de vida⁹ e o diagnóstico de sépsis foi estabelecido pela presença de sinais clínicos e laboratoriais sugestivos de infeção sistémica e terapêutica antibiótica por pelo menos sete dias, com ou sem isolamento de agente.¹⁰ O diagnóstico de PCA baseou-se em critérios clínicos e ecocardiográficos.¹¹ O diagnóstico de NEC baseou-se em critérios clínicos e radiológicos de acordo com o estadiamento de Bell.¹¹ A HPIV ≥ 2 foi definida pela classificação de Volpe através da avaliação seriada por ecografia cerebral transfontanelar.¹² O diagnóstico de LPV foi definido pela classificação de deVries *et al* por alteração da ecogenicidade cerebral mantida por um período igual ou superior a sete dias.¹¹ A ROP foi classificada de acordo com a Classificação Internacional de ROP e baseou-se na observação seriada por oftalmologista.¹³

Os critérios transfusionais aplicados basearam-se nas orientações do protocolo de AP publicado nos Consensos Nacionais de Neonatologia de 2004.¹⁴ Em situações emergentes, como choque, sépsis, defeitos de coagulação ou cirurgia, a necessidade imediata de otimização da entrega de oxigénio aos tecidos foi o critério predominante.

O valor de Hb prévio à transfusão de CE foi avaliado por colheitas venosas ou arteriais. As unidades de CE transfundidas foram desleucocitadas, irradiadas e CMV negativas. Sempre que possível, foi utilizado uma bolsa satélite, de forma a diminuir a exposição a múltiplos dadores. O volume de sangue administrado foi 10-20 mL/kg, perfundido durante duas a quatro horas.

Análise estatística

A análise estatística foi efetuada com recurso ao Software SPSS® versão 21 e, confirmada a normalidade dos dados, foram utilizados os testes χ^2 e ANOVA. O valor $p < 0.05$ foi considerado indicativo de significância estatística.

RESULTADOS

Dados demográficos

A amostra obtida durante o período do estudo (janeiro de 2010 a dezembro de 2013) consistiu em 160 doentes, dos quais 88 (55%) realizaram pelo menos uma transfusão e 72 (45%) não realizaram nenhuma transfusão (Tabela 1). A média de idade gestacional e peso à nascença foi de $29^{+5} \pm 2^{+4}$ semanas (mediana: 29⁺⁶ semanas; máximo (máx): 41⁺² semanas; mínimo (mín): 24⁺² semanas) e 1236.1 \pm 356.7 g (mediana: 1253.5 g; máx: 2476 g; mín: 445 g), respetivamente. A média da idade gestacional e do peso à nascença foi inferior no grupo transfundido ($28^{+5} \pm 2^{+0}$ vs $31^{+6} \pm 2^{+1}$ semanas, $p < 0.001$; 1076 ± 328.8 vs 1438 ± 281.4 g, $p < 0.001$, respetivamente). A percentagem de RN cujo índice de Apgar foi <7 ao 1º e 5º minuto foi superior no grupo transfundido (42% vs 16.7%, $p < 0.001$; 10.2% vs 4.2%, respetivamente).

Tabela 1. Dados demográficos

	Grupo transfundido (n=88)	Grupo não transfundido (n=72)	Valor-p
Idade gestacional (semanas ^{+dias}), média [mín; máx]	28 ⁺⁵ ±2 ⁺⁰ [24 ⁺² ; 33 ⁺³]	31 ⁺⁶ ±2 ⁺¹ [25 ⁺⁵ ; 41 ⁺²]	<0.001
Peso à nascença (g), média [mín; máx]	1075.7 ± 328.8 [445; 1966]	1437.7 ± 281.4 [804; 2476]	<0.001
Masculino (%)	53.4	55.6	ns.
Apgar ao 1º minuto <7 (%)	42.0	16.7	<0.001
Apgar ao 5º minuto <7 (%)	10.2	4.2	ns.

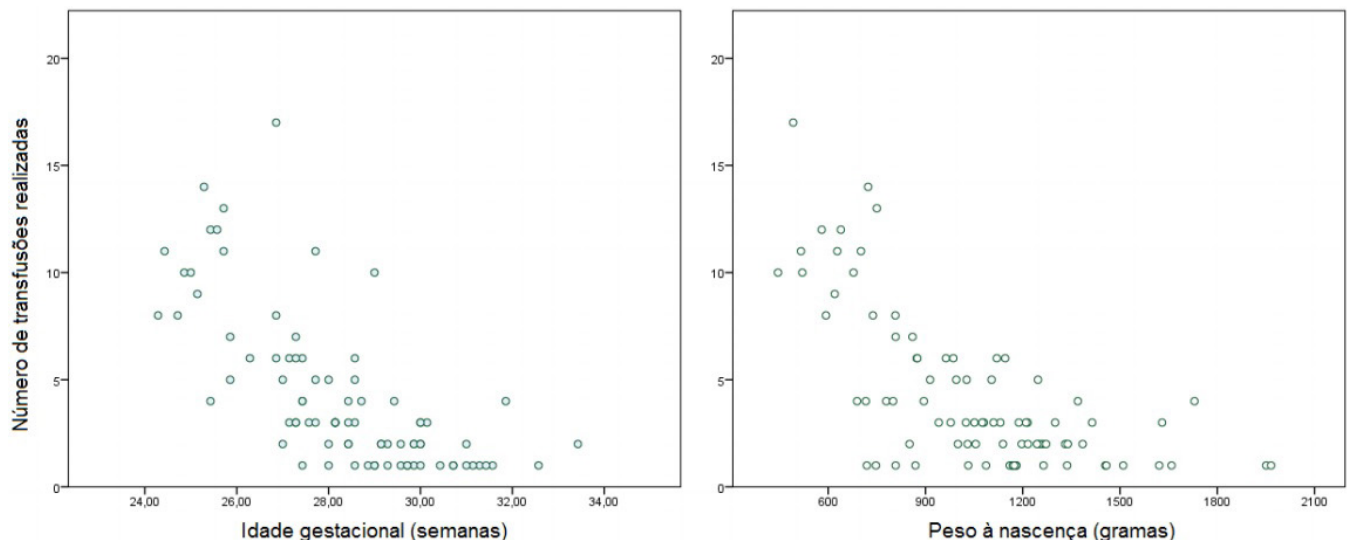
Transfusões

O número médio de transfusões realizadas foi de 4.3 ± 0.398 e a primeira transfusão foi realizada em média com 9.6 dias de vida. Verificou-se uma correlação negativa moderada entre o número de transfusões realizadas e a IG ou o PN ($R = -0.706$, $p < 0.01$; $R = -0.679$, $p < 0.01$; respetivamente) (Gráfico 1).

Na primeira semana de vida, os RN realizaram transfusões com Hb média de 12.58 g/dL e 11.88 g/dL, de acordo com ven-

tilação invasiva ou não-invasiva, respetivamente (Gráfico 2). Na quarta semana, o critério para transfundir foi de 12.0 g/dL nos RN em ventilação invasiva e de 10.44 g/dL em ventilação não-invasiva. Os RN não ventilados com necessidade de oxigenoterapia suplementar ou em ar ambiente foram transfundidos com Hb média de 10.33 g/dL e de 9.28 g/dL, respetivamente.

Gráfico 1. Correlação entre o número de transfusões realizadas e a idade gestacional (esquerda) ou o peso à nascença (direita).



Comorbilidade

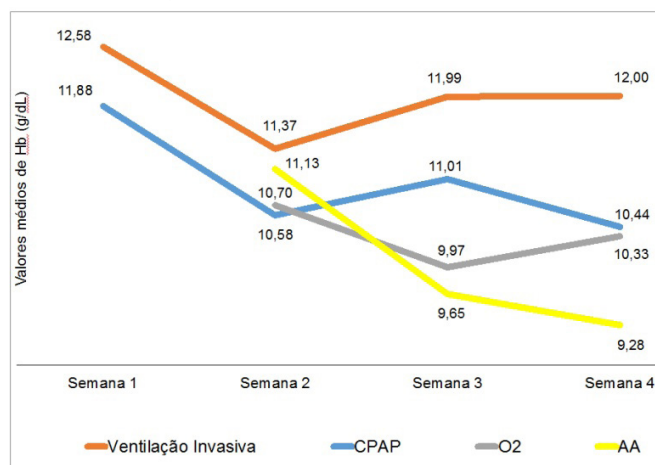
A DBP, a sépsis, a LPV, HPIV ≥ 2 e PCA foram mais frequentes no grupo transfundido em comparação com o grupo não-transfundido (DBP: 61% vs 8%, $p \leq 0.001$; Sépsis: 69% vs 25%, $p \leq 0.001$; SDR: 97% vs 76%, $p \leq 0.001$; LPV: 47% vs 32%, $p \leq 0.001$; HPIV: 26.1% vs 2.8%, $p \leq 0.001$; PCA: 50% vs 11%, $p \leq 0.001$) (gráfico 3).

No grupo transfundido, verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre um maior número de transfusões realizadas e a incidência de DBP e sépsis ($p < 0.001$). Registraram-se três casos de NEC nos RN transfundidos: dois casos

ocorreram nos primeiros sete dias após a transfusão e um caso após um período superior; nos RN não transfundidos não se verificou nenhum caso de NEC. No grupo transfundido a HPIV ≥ 2 verificou-se em 23 RN, 14 dos quais tinham sido transfundidos na primeira semana de vida. Foi também significativa a associação entre o número de transfusões realizadas e a incidência de ROP ($p < 0.001$, teste estatístico não paramétrico): o diagnóstico de ROP foi realizado em nove RN, dos quais seis tinham grau ≥ 2 ; no grupo não transfundido não houve nenhum caso de ROP.

A duração média de internamento foi mais prolongada no grupo transfundido (73.0 dias vs 39.1 dias, $p < 0.001$).

Gráfico 2. Concentração média de hemoglobina (Hb) previamente à transfusão de concentrado eritrocitário nos diferentes tipos de ventilação.



Legenda: CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; O₂: Oxigénio suplementar; AA: Ar ambiente

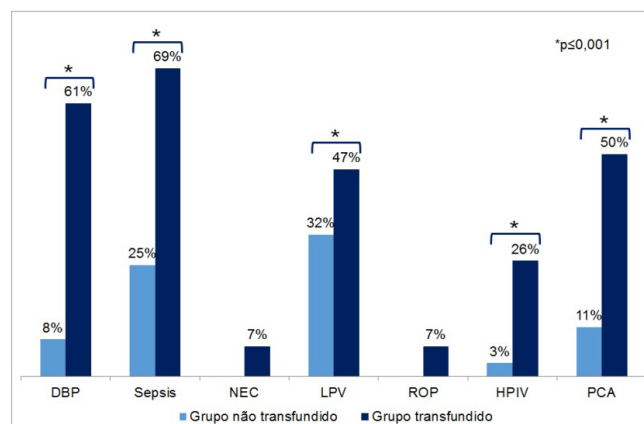
DISCUSSÃO

A maioria dos RN tem vários graus de anemia após o nascimento.² A principal causa da AP é a produção insuficiente de eritropoietina (EPO) endógena, mas outros fatores estão implicados, como a espoliação iatrogénica de sangue, a semivida dos glóbulos vermelhos diminuída (45-50 dias nos RN <1000 g), o aumento da volemia provocada pelo crescimento rápido do RN e a depleção de ferro.^{1,3} A anemia desenvolve-se mais rapidamente e é mais grave nos RN pré-termo, grupo com maior predisposição para problemas cardiorrespiratórios e infeção.² Cerca de 80% dos RN de extremo baixo peso (RNEBP) são transfundidos pelo menos uma vez durante o seu internamento.⁵ Neste estudo, verificámos que nos RN com menor peso à nascença e menor idade gestacional, a anemia foi mais grave e houve mais necessidade de transfusão de CE.

O objetivo principal das transfusões de CE é corrigir a anemia, melhorar o transporte de oxigénio e a estabilidade cardiorrespiratória e, assim, melhorar o prognóstico neurológico a longo prazo.⁵ No entanto, não é consensual qual o limiar de Hb para realizar transfusão de CE sem aumentar os seus riscos.^{2,5}

Vários estudos aleatorizados têm demonstrado que os critérios transfusionais mais restritivos resultam numa discreta diminuição do número de transfusões realizadas, sem se verificar aumento de efeitos adversos.⁴ Reduzir as transfusões poderá diminuir as infeções associadas às transfusões, a toxicidade metabólica, as doenças enxerto vs hospedeiro, as reações transfusionais, a sobrecarga circulatória, os efeitos tóxicos dos anticoagulantes e conservantes e a sobrecarga de ferro.¹⁻³ O nosso estudo foi realizado numa altura em que já eram utilizados critérios transfusionais restritivos (publicados nos Consensos Nacionais de Neonatologia de 2004)¹⁴, mas antes da implementação de critérios transfusionais ainda mais restritivos (Consensos Nacionais de Neonatologia de 2013)¹. Verificámos que os valores médios de Hb prévios à transfusão foram compatíveis com os Consensos Nacionais publicados em 2004.

Gráfico 3. Comorbilidade nos RN e/ou RN com IG < 32 semanas no grupo transfundido e não-transfundido.



Legenda: DBP: Displasia broncopulmonar; NEC: enterocolite necrosante; LPV: Leucomalácia periventricular; ROP: Retinopatia da prematuridade; HPIV: Hemorragia peri-intraventricular; PCA: Persistência canal arterial.

Para caracterizar a comorbilidade a curto prazo dos RN, estudámos patologias frequentes da prematuridade. Verificámos que a DBP, a sépsis, a LPV e a HPIV foram mais frequentes no grupo transfundido. No entanto, é difícil afirmar que a transfusão de CE constitui, por si só, um fator independente para desenvolver patologias como DBP, HPIV ou NEC, numa população de alto risco com múltiplos fatores que as podem justificar. Estudos científicos recentes têm descrito mecanismos que poderão estabelecer uma relação causal mais direta entre estas patologias e a transfusão CE.^{6,11,12,15}

No caso da DBP, verificámos que a sua incidência esteve significativamente associada ao número de transfusões realizadas. Noutros estudos, a DBP também se revelou significativamente aumentada associada ao maior número de transfusões nos RN de extremo baixo peso^{2,6}, situação para a qual poderão contribuir o maior stress oxidativo provocado pelo aumento do ferro não ligado à transferrina ou por mediadores inflamatórios presentes nos anticoagulantes e conservantes do sangue.

Neste estudo verificou-se uma associação entre o número de transfusões realizadas e a incidência de sépsis. No entanto, como limitação referimos o facto de não se ter avaliado o período entre a transfusão e o diagnóstico de sépsis. Valieva⁶ verificou que a maioria das sépsis (71%) ocorreram num período de duas semanas após a transfusão, mas esta relação não teve um valor estatisticamente significativo.^{2,6}

A NEC não foi estatisticamente mais prevalente no grupo transfundido, mas dos três casos de NEC, dois ocorreram num período de sete dias após a transfusão. Ainda existem poucos estudos que avaliem a associação entre as transfusões e a NEC; no entanto, vários autores têm vindo a verificar uma associação temporal significativa (< 48 horas) entre a transfusão de CE em pré-termo estáveis e a NEC.^{11,12,15-20} O mecanismo patogénico que justifica esta associação pode estar relacionado com a exposição a mediadores imunológicos e propriedades biomecâ-

nicas dos eritrócitos transfundidos (menor deformabilidade e maior adesão e agregação).^{11,12}

Alguns estudos sugerem que as transfusões de CE nos primeiros dias de vida podem estar diretamente associadas a HPIV grave.^{6,12} No nosso estudo, verificou-se que a HPIV foi significativamente mais frequente no grupo transfundido (26.1% vs 2.8%, $p < 0.001$) e 14 (dos 23 RN com HPIV) tinham sido transfundidos na primeira semana de vida. No entanto, o risco de HPIV grave é multifatorial, envolvendo fatores ambientais, de desenvolvimento e genéticos.¹² Contudo, esforços para reduzir ou eliminar a transfusão de CE nos primeiros dias de vida de RNMBP têm vindo a reduzir a HPIV grave.¹² Nesse sentido, devem ser implementados programas que reduzam a transfusão de CE precoce, como a laqueação tardia do cordão umbilical, expressão do cordão umbilical e a utilização de sangue placentar para as primeiras análises laboratoriais.^{1,12}

Em relação à ROP, verificámos que todos os nove RN em que foi diagnosticada pertenciam ao grupo transfundido. Apurámos ainda que um maior número de transfusões realizadas estava estatisticamente relacionado com uma maior incidência de ROP. A associação entre ROP e transfusão de CE não está esclarecida.^{6,13}

Uma das limitações ao nosso estudo consiste na impossibilidade de estabelecer relações causa-efeito das transfusões de CE, pela diversidade de morbilidade que estes RN apresentam, relacionadas com a sua imaturidade. É evidente a necessidade de mais estudos prospetivos aleatorizados, de forma a permitir a avaliação fundamentada do risco/benefício dos critérios transfusionais mais recentes e mais restritivos. Este estudo poderá servir de comparação para estudos prospetivos futuros.

CONCLUSÃO

A anemia foi mais grave nos RN pré-termo de menor IG e PN e a transfusão de CE foi o tratamento de escolha. O grupo mais transfundido foi o que apresentou mais patologias associadas.

Como limitação salientamos a impossibilidade em estabelecer relações causa-efeito da transfusão de CE. A evidência científica tem mostrado associações possíveis entre a transfusão de CE e patologias como a NEC e a HPIV. A demonstração de que a utilização de critérios mais restritivos não tem agravamento na morbilidade e mortalidade dos RN reforça o interesse na aplicação de medidas mais restritivas.

No nosso estudo, verificámos que os critérios transfusionais aplicados correspondiam às orientações do protocolo de AP publicado nos Consensos Nacionais de Neonatologia de 2004 (menos restritivos que os atuais “consensos nacionais” de 2013).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guedes MB, Pinto R, Vasconcellos G, Portela A. Consenso Clínico – Anemia da prematuridade. Secção de Neonatologia da SPP. 2013.
2. Jeon GW, Sin JB. Risk factors of transfusion in anemia of very low birth weight infants. *Yonsei Med J.* 2013; 54:366-73.
3. Garcia-Prats JA. Anemia of prematurity. UpToDate. 2013.
4. Whyte R, 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: 11.
5. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blachman 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.
6. Valieva OA, Strandjord TP, Mayock DE, Juul SE. Effects of transfusions in extremely low birth weight infants: a retrospective study. *J Pediatr.* 2009;155: 331-7.
7. 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.
8. Balegar KK, Kluckow M. Furosemide for packed red cell transfusion in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2011; 159: 913-8.
9. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 2006; 367: 1421-31.
10. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA.* 2004; 292: 2357-65.
11. Stritzke A, Smyth J, Synnes A, Lee SK, Shah PS. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013; 98: 10-4.
12. Christensen RD. Associations Between “Early” Red Blood Cell Transfusion and Severe Intraventricular Hemorrhage, and between “early” red blood cell transfusion and severe intraventricular hemorrhage, and between “late” red blood cell transfusion and necrotizing enterocolitis. 2012; 36: 283-9.
13. Fortes Filho JB, Eckert GU, Procianoy L, Barros CK, Procianoy RS. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and in extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil. *Eye.* 2009; 23: 25-30.
14. Guedes MB, Vasconcellos G, Fraga G, Pinto R. Anemia neonatal – Política transfusional, in Consensos Nacionais em Neonatologia. Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria. 2004.
15. Mohamed A, Shah PS. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. *Pediatrics.* 2012; 129: 529-40.

16. Blau J, Calo JM, Dozor D, Sutton M, Alpan G, Gamma EF. Transfusion-related acute gut injury: necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates after packed red blood cell transfusion. *J Pediatr.* 2011; 158: 403-9.
17. Mally P, Golombek SG, Mishra R, Nigam S, Mohandas K, Depalhma H, 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.
18. Christenses RD. Association between red blood cell transfusions and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 2011;158:349-50.
19. Gephart SM. Transfusion-associated Necrotizing Enterocolitis (TANEC): evidence and uncertainty. *Adv Neonatal Care.* 2012; 12: 232-6.
20. Wan-Huen P, Baterman D, Shapiro DM, Parravicini E. Packed Red Blood Cell transfusion is an independent risk factor for necrotizing enterocolitis in premature infants. *J Perinatol.* 2013; 33(10): 788-90.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Cátia Rodrigues Correia
Serviço de Pediatria
Hospital São Francisco Xavier
Centro Hospitalar Lisboa Ocidental
Estrada do Forte do Alto do Duque,
1449-005 Lisboa, Portugal
Email: catiarcorreia@gmail.com

Recebido a 23.09.2015 | Aceite a 18.01.2016