



ARTIGO DE REVISÃO

***Uso de sangue, hemocomponentes e hemoderivados
no recém-nascido****Use of blood and blood components and derivatives in newborn infants*Edna Maria de Albuquerque Diniz¹, André Luis Albiero², Maria Esther J. Ceccon³, Flávio A.C. Vaz⁴**Resumo**

Objetivo: o objetivo deste estudo foi descrever os conceitos atuais sobre as indicações de transfusão de sangue, hemocomponentes e hemoderivados para recém-nascidos de termo e prematuros.

Métodos: para isso, os autores selecionaram as referências bibliográficas que consideraram mais relevantes na hemoterapia neonatal nos últimos dez anos.

Resultados: como resultado, destacaram as características peculiares e cuidados especiais que se deve ter na exsanguíneotransfusão e na transfusão de concentrados de hemácias, plaquetas e granulócitos no período neonatal. O estudo também contempla a transfusão de plasma fresco congelado, as indicações do uso de fatores de crescimento hematopoéticos e o uso de hemoderivados como fibronectina, imunoglobulinas e albumina.

Conclusões: os autores comentam as indicações, contra-indicações e advertem sobre as limitações e efeitos colaterais da hemoterapia.

J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (Supl.1): S104-S114: transfusão, sangue, recém-nascidos, exsanguíneotransfusão.

A transfusão de sangue, hemocomponentes e hemoderivados faz parte do arsenal terapêutico que confere suporte avançado aos bebês de risco em unidades de cuidados intensivos neonatais, sobretudo para o tratamento da doença hemolítica do recém-nascido (DHRN).

Os recém-nascidos (RN) constituem um grupo de pacientes que mais consomem sangue e hemocomponentes em hospitais pediátricos. Quanto menor for o seu peso e idade gestacional, maior a necessidade de transfusão¹.

-
1. Livre Docente em Neonatologia do Departamento de Pediatria da FMUSP. Chefe da Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP.
 2. Doutor em Medicina pela Disciplina de Hematologia da FMUSP. Chefe da Agência Transfusional do Inst. da Criança do Hosp. Clínicas da FMUSP.
 3. Doutora em Pediatria pela FMUSP. Médica Assistente da Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal do Instituto da Criança do HC FMUSP.
 4. Professor Titular do Departamento de Pediatria da FMUSP.

Abstract

Objective: to describe the current rationale for the transfusion of blood, blood components, and plasma derivatives in term and preterm infants.

Sources: selection of relevant medical articles published within the last ten years.

Summary of the findings: Peculiar characteristics and special care concerning exchange transfusion, transfusion of red blood cells, platelets, granulocytes, and fresh frozen plasma were described. The recommendations for the use of hematopoietic growth factors, and plasma derivatives such as fibronectin, immunoglobulins, and albumin were also evaluated.

Conclusions: the authors comment on the recommendations and contraindication of blood transfusions, and warn against the limitations and hazards involved.

J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (Supl.1): S104-S114: blood transfusion, newborn infants, exchange transfusion.

Sangue total para exsanguíneotransfusão

A exsanguíneotransfusão (EXT) é a substituição do sangue do RN, através da retirada de múltiplas alíquotas, pela mesma quantidade de sangue de um doador homólogo².

A EXT pode ser realizada precocemente, baseada em antecedentes de kernicterus em RN anteriores da mesma mãe e hidropsia no feto atual, diagnosticado durante os exames pré-natais.

O objetivo da EXT na DHRN é o de corrigir a anemia, reduzir o título dos anticorpos maternos circulantes, remover hemácias sensibilizadas, substituí-las por hemácias não sensibilizadas e remover a bilirrubina não conjugada antes da sua difusão para os tecidos.

As indicações para a EXT em RN são DHRN por incompatibilidade materno-fetal contra antígenos eritrocí-

tários, hiperbilirrubinemia neonatal devida a eritro-enzimopatias hereditárias (deficiências de G-6PD e piruvatoquinase), defeitos estruturais congênitos na membrana eritrocitária (esferocitose e eliptocitose hereditárias), coagulação intravascular disseminada e septicemia grave, como recurso adjuvante e, na trombocitopenia alo-imune neonatal, para o clareamento dos anticorpos contra antígenos plaquetários³⁻⁵.

Na hidropsia fetal, recomenda-se o uso de 80ml/kg de peso fetal de concentrado de hemácias (CH) para a EXT, o que corresponde a uma volemia do RN de termo, visando a elevar o hematócrito acima de 40% e fornecendo, dessa forma, quantidade de eritrócitos para que, além de correção da anemia, haja redução da hipoxemia que a maior parte destes RN apresentam.

Durante as primeiras 24 horas de vida está indicada a EXT quando houver teste de antiglobulina direto (Coombs direto) positivo, bilirrubina indireta (BI) $\geq 4\text{mg/dl}$, nível sérico de hemoglobina $\leq 13\text{g/dl}$, elevação de BI $\geq 0,5\text{mg/dl}$ hora.

Caso tenha sido realizada transfusão intra-uterina, a tipagem sangüínea e o teste de Coombs direto no sangue de cordão podem não ser válidos, devendo-se considerar a primeira tipagem (intra-uterina).

Após 24 horas de vida, a EXT é indicada somente pela evolução dos níveis séricos de bilirrubina indireta. O uso do nível sérico como critério de indicação de EXT baseia-se no fato de existir uma relação direta entre este e a incidência de kernicterus, e de ser uma variável numérica passível de mensuração. Os níveis de bilirrubina que sugerem a indicação de EXT estão na Figura 1.

O produto de escolha para EXT é o sangue total (ST) ou o sangue total reconstituído (STR). O STR é CH reconstituído com plasma fresco congelado (PFC) cujo hematócrito após reconstituição é $\geq 40\%$.

Para a EXT utiliza-se sangue total no volume de 160 ml/kg de peso, que corresponde ao dobro da volemia do RN de termo, o que permite remover em média 87% dos glóbulos vermelhos do recém-nascido.

O sangue total ou o CH que compõe o STR devem ter menos de 5 dias (diversos serviços usam entre 3 e 7 dias), não conter hemoglobina S (Hb S) e sofrer irradiação gama (2.500 rads) poucas horas antes do procedimento.

Dois princípios básicos norteiam a escolha individualizada dos produtos, segundo a presença de antígenos/anticorpos dos sistemas eritrocitários:

1. as hemácias a serem transfundidas devem ser compatíveis com o soro da mãe;
2. o PFC deve ser compatível com as hemácias do RN.

Esses princípios são válidos para a escolha de produtos em toda e qualquer situação de incompatibilidade materno-fetal.

- Incompatibilidade contra antígenos do sistema ABO: ocorre freqüentemente quando a mãe é "O" e o RN é "A", mas outras combinações são possíveis. Neste exemplo, a EXT deve ser feita com STR: CH "O", Rh igual ao do RN, com baixo título de anti-A ou lavado, reconstituído com PFC "A".

- Incompatibilidade contra antígenos do sistema Rh: sangue total ABO compatível, negativo para o antígeno do sistema Rh contra o qual o anticorpo reage, ou sangue total reconstituído: com hemácias ABO compatíveis, negativo para o antígeno do sistema Rh contra o qual o anticorpo reage e PFC isogrupo, de preferência do mesmo doador.

Uma amostra deve ser colhida da unidade de sangue total (ST) ou sangue total reconstituído (STR), de preferência, sem a abertura do sistema, e um controle de qualidade deve ser realizado³. Os índices laboratoriais da unidade que conferem segurança à exsangüineotransfusão estão indicados na Tabela 1.

Tabela 1 - Controle de qualidade na unidade para EXT

Sódio	< 170 mEq/l
Potássio*	< 7 a 8 mEq/l
Hb	> 13 g/dl
PH	> 6,8

* depende do peso do RN

Obs.: Hemólise = Hb < 13 mg/dl, reticulócitos > 5%, diminuição da Hb

Figura 1 - Níveis de bilirrubina indireta sugeridos para indicação de EXT

Durante a EXT, à medida em que a bilirrubina é removida, há redistribuição de bilirrubina do espaço extravascular para o intravascular. Este equilíbrio ocorre simultaneamente, de maneira que ao final do procedimento, apesar da massa eritrocitária ter sido substituída em 87%, o nível sérico de bilirrubina diminui apenas de 40 a 50%. Nesse sentido, quanto mais lento for o procedimento, maior o decréscimo da bilirrubina: 5 ml/kg/3 min.

Uma segunda EXT costuma ser necessária em 44% das DHRN, por incompatibilidade, pelo sistema Rh, e em 17% das DHRN, pelo sistema ABO⁴.

As principais complicações da EXT são embolias, trombozes, arritmias por sobrecarga de volume, parada cardíaca; distúrbios ácido-básicos (acidose metabólica, logo após o procedimento, e alcalose metabólica, 3 horas após) e hidro-eletrolíticos (hipernatremia, hipercalemia, hipocalcemia e hipomagnesemia)⁶. A mortalidade atribuída ao procedimento diminuiu de 4,4% na década de 60 para 0,3 a 1,3% na década de 90. A trombocitopenia decorrente de patologia do RN, ou da própria EXT, preconiza a transfusão de concentrado de plaquetas após a realização da mesma.

Transfusão de concentrados de hemácias (CH)

O principal motivo que explica a frequência elevada de anemia entre os RN é iatrogênico^{5,7}: a coleta excessiva de amostras necessárias para a realização de exames laboratoriais.

Outras causas de anemia no período neonatal são anemia tardia do prematuro, sangramentos ocultos, produção insuficiente de eritrócitos (síndromes de Blackfan-Diamond e Shwachman-Diamond).

O RN com insuficiência respiratória, em oxigenoterapia ou ventilação mecânica, com displasia bronco-pulmonar, apnéia ou irregularidade do ritmo respiratório, pode beneficiar-se da transfusão de pequenos volumes de CH.

A necessidade de transfusão de hemácias em prematuros é maior do que nos RN de termo. Os níveis de hemoglobina que indicam transfusão de glóbulos em prematuros são mais elevados do que para os RN de termo¹.

A indicação⁸ de transfusão de CH é de acordo com a presença ou ausência de fatores de risco associados à anemia: insuficiência respiratória, processos infecciosos e hemorrágicos. Os RN com riscos associados são transfundidos com níveis séricos de hemoglobina maiores do que os sem riscos. O tempo de vida do RN e a sua maturidade ao nascer também são parâmetros utilizados para indicar transfusão de hemácias¹. A Figura 2 foi baseada na experiência de diversos serviços⁹ e procura orientar a indicação de transfusão de CH de acordo com níveis séricos de hemoglobina, diante de outros parâmetros freqüentemente implicados na decisão: risco associado, idade gestacional ao nascimento e idade pós-natal.

Seleção do grupo sangüíneo das unidades

A determinação do fenótipo ABO humano depende da presença de antígenos e anticorpos (isoemaglutininas). Até 4 meses de idade, a expressão desses antígenos pode ser incompleta e os anticorpos detectados geralmente são de origem materna.

Nessa fase, o que orienta a transfusão de hemácias em crianças é a compatibilidade com o soro materno. A disponibilidade de uma amostra de sangue da mãe pode fazer prescindir da amostra da criança para os testes de compati-

Figura 2 - Parâmetros para indicar transfusão de glóbulos em RN

bilidade. Somente os anticorpos da classe IgG atravessam a barreira placentária; portanto, se a amostra da mãe não for disponível, a tipagem reversa na amostra da criança deve ser feita com antiglobulina (soro de Coombs) para aumentar a sensibilidade dos testes.

Entretanto, quando a criança expressa antígenos "A" e/ou "B", e não há incompatibilidade materno-fetal, a transfusão de hemácias do mesmo tipo que da sua tipagem direta (transfusão isogrupo) é recomendada (Tabela 2).

A opção pela transfusão isogrupo recai sobre o fato de que cerca de 40% dos doadores de sangue de tipo "O" têm títulos de isoemaglutininas muito elevados. Esses títulos oferecem o risco de causar hemólise por incompatibilidade menor em crianças, mesmo após a extração do plasma para a produção dos CH. Se o serviço de hemoterapia não realizar a determinação do título de anticorpos dos doadores "O" (não é obrigatória no Brasil), a transfusão indiscriminada de hemácias "O" é desaconselhada, mesmo em adultos¹⁰.

Crianças com menos de 16 semanas de vida ainda não têm capacidade de desenvolver anticorpos irregulares contra antígenos eritrocitários. Por isso, a Associação Americana dos Bancos de Sangue (AABB) considera desnecessária a repetição de pesquisa de anticorpos irregulares para crianças de menos de 16 semanas que tenham tido o resultado de uma pesquisa prévia negativa, mesmo que tenham recebido transfusão de glóbulos no período¹¹. Essa medida, juntamente à utilização de micrométodos no banco de sangue, que necessitam de menor volume de amostras, constituem esforços para poupar o RN da espoliação por flebotomia e, em decorrência, diminuir a sua necessidade transfusional.

Posologia e modo de administração

O volume de concentrado de glóbulos a ser transfundido depende do rendimento transfusional desejado (diferença entre o nível sérico de hemoglobina desejado e o pré-existente), da volemia da criança (em relação ao peso) e das características dos produtos disponíveis. Por exemplo: sangue total e concentrados com soluções aditivas têm concentrações menores de hemoglobina por ml que os concentrados em CPDA-1. O rendimento dos produtos com menor concentração de hemoglobina por ml é proporcionalmente menor.

Tabela 2 - Escolha do grupo sanguíneo dos produtos a serem transfundidos em RN de acordo com o grupo sanguíneo materno

Mãe	RN		Transfusão	
	Tipagem direta	Tipagem reversa/Coombs (anticorpos)	hemácias	plasma, plaquetas, crio
O	A	anti-A, anti-B	O	A
B	anti-A, anti-B	O	B	
O	anti-A, anti-B	O	O	
A	A	anti-B	A	A
B	anti-B	O	B	
AB	anti-B	A	AB	
O	anti-B	O	O	
B	B	anti-A	B	B
A	anti-A	O	A	
AB	anti-A	B	AB	
O	anti-A	O	O	
AB	A	-	A	A
B	-	B	B	
AB	-	AB	AB	

CH em CPDA-1: o volume utilizado mais frequentemente é o de 10 ml por kg de peso. Esse volume deve proporcionar um rendimento de 3,3 g/dl de hemoglobina. Para aumentar 1,0 g/dl de hemoglobina, devem-se transfundir 3 ml de CH em CPDA-1 por kg de peso.

Concentrados em solução aditiva: as soluções aditivas conservam os hemocomponentes por mais tempo com menos lesões de estocagem que os em CPDA-1. Sua utilização tem sido cada vez mais ampla em recém-nascidos¹². Para obter-se rendimento semelhante ao obtido com o concentrado em CPDA-1, preconiza-se o volume de 15 a 20 ml por kg de peso, devido à menor concentração de hemoglobina nesses produtos.

Atenção especial deve ser dispensada à questão do volume, porque os riscos de sobrecarga são grandes, sobretudo em crianças com insuficiência cardíaca e renal. Esses volumes estão entre 10 e 20% da volemia das crianças, aproximadamente. Crianças com insuficiência respiratória podem ter queda de saturação de oxigênio durante a transfusão. Nesses casos, a velocidade da transfusão deve ser diminuída ou interrompida.

Não é permitida a infusão de outros fluidos simultaneamente à transfusão. Essa forte recomendação está baseada no fato de que certas drogas podem antagonizar o efeito da solução anticoagulante (Ex.: soluções ricas em Ca⁺⁺). Ela também é útil como profilaxia do risco de sobrecarga de volume. O soro glicosado a 5% é hipotônico e pode causar algum grau de hemólise no sangue que está sendo transfundido. Efeitos adversos da transfusão podem ser mascarados pela presença simultânea de algumas drogas (Ex.: corticóides, anti-histamínicos). Outras drogas podem causar efeitos adversos que podem ser atribuídos erroneamente à transfusão (ex.: reações urticariformes da vancomicina, febre da anfotericina).

Entretanto, em algumas ocasiões, é impossível seguir rigorosamente essa orientação como a transfusão em vigência do uso de drogas vasoativas (Ex.: dopamina, nitroprusiato), anti-epiléticos, e outras drogas que não podem ser interrompidas nem por poucas horas. Nesses casos, a transfusão deve ser infundida, ao menos, em via de acesso diferente.

Para evitar sobrecarga de volume, pode-se usar recursos alternativos: administração de diuréticos, infusão mais lenta da transfusão ou transfusão de alíquotas menores.

A criança na iminência de sobrecarga de volume está, no mínimo, normovolêmica, logo, não há por que transfundir grande volume em pouco tempo. Nestas situações, a anemia pode ser corrigida lentamente.

A alternativa da alíquotagem justifica-se porque existe o limite de 4 horas para infusão de uma transfusão depois que um sistema é aberto, independentemente do volume que o sistema contém. Esse prazo foi definido pelo risco de contaminação bacteriana espontânea que pode ocorrer no sistema.

Não há um limite mínimo de tempo para se transfundir uma unidade de CH. Esse limite, no caso das crianças, costuma ser determinado pela capacidade da via de acesso: muitas vezes, escala 23. O fluxo ideal é em torno de 2,5 ml/min.

Se o fluxo do CH estiver muito limitado pela via de acesso, pode-se acrescentar 20% do volume original em solução fisiológica para diluição. Esse procedimento pode ser feito pela equipe de enfermagem, à beira do leito, com os cuidados normais de assepsia, sobretudo quando o equipo utilizado para a transfusão contiver uma bureta graduada intercalada ao sistema (aliás, esse tipo de equipo é ideal para a transfusão em RN). A diluição do concentrado pode facilitar o seu fluxo.

Não se deve perfurar uma bolsa de hemocomponente fora do local apropriado à conexão do equipo, sob nenhum pretexto.

Na falta de equipo com bureta graduada, o volume adicional para diluição pode ser acrescentado por equipo em “Y”, de preferência, manuseado sob fluxo laminar, ou através de bolsas de transferência, com dispositivo de conexão estéril.

Na ausência desses recursos, após 4 horas de sistema aberto à beira do leito, a transfusão deve ser interrompida, e o banco de sangue deve ser informado. O volume residual pode ser avaliado, e uma outra unidade de CH, com o volume complementar, pode ser preparada.

Toda transfusão deve ser acompanhada pela equipe de enfermagem, que deve verificar os sinais vitais antes de iniciar a transfusão. Embora não sejam comuns entre os recém-nascidos, variações bruscas nos sinais vitais durante a transfusão podem ser indicativas de reação transfusional.

O uso de equipos com filtros de macroagregados (140 a 170 μ m) é obrigatório devido ao risco de embolia e obstrução do sistema por pequenos coágulos e debris que a unidade possa conter eventualmente.

A temperatura do CH, no momento da transfusão, pode ser a ambiente. Deve-se, entretanto tomar cuidado nos locais em que a temperatura é muito baixa ou muito elevada sem controle da variação térmica hospitalar. O CH, conservado a 4°C, atinge o equilíbrio com a temperatura ambiente (entre 20 e 30°C) em 20 minutos (tempo necessário aos testes pré-transfusional). Durante a transfusão de pequenos volumes, o CH em temperatura ambiente atinge rapidamente a temperatura corpórea.

O aquecimento de unidades de CH ou sangue total a ser transfundido está justificado quando é realizada EXT ou quando a criança é submetida à transfusão maciça, pois a infusão rápida em baixas temperaturas pode levar a arritmias cardíacas como bradicardia sinusal e outras arritmias complexas ventriculares. Existem aquecedores especificamente desenvolvidos para este fim, que se interpõem ao sistema e mantêm a temperatura constante de 37°C na linha de infusão.

Em RN, a capacidade de manutenção da temperatura corpórea está comprometida. Hemocomponentes em baixa temperatura, quando infundidos, podem provocar alterações metabólicas profundas, com morbidade significativa (apnéia, hipotensão, hipoglicemia).

Transfusão de concentrados de plaquetas (CP)

O concentrado de plaquetas (CP) é o segundo tipo de hemocomponente mais solicitado em Neonatologia^{13,14}. O uso deste hemocomponente destina-se ao tratamento de hemorragias causadas ou acompanhadas de diminuição numérica e/ou funcional das plaquetas. A transfusão de CP também pode ser indicada profilaticamente, antes que o sangramento ocorra¹⁵.

A transfusão profilática de plaquetas deve ser indicada quando os fatores clínicos e laboratoriais apontarem para risco elevado de sangramento espontâneo. O sangramento espontâneo em sistema nervoso central causado por distúrbio de hemostasia implica em alto índice de mortalidade e morbidade¹⁶.

A trombocitopenia no período neonatal pode atingir 25 a 40% dos RN internados em unidades de cuidados intensivos neonatais e 0,2% dos RN em berçário, presumivelmente normais.

A transfusão de CP deve ser indicada toda vez que houver um sangramento ativo devido a um defeito qualitativo e/ou numérico de plaquetas, independentemente de sua etiologia, desde que o banco de sangue tenha condições de atender a essa demanda com produtos adequados para cada caso. No que concerne à transfusão profilática de plaquetas, a discussão é fecunda¹⁴.

Há fatores associados à plaquetopenia que põem em risco a hemostasia dos RN: sistema de coagulação imaturo, deficiência fisiológica dos fatores dependentes de vitamina K, capacidade significativamente diminuída de produzir trombina, dificuldade natural de mobilizar o Ca^{++} intraplaquetário, maior fragilidade vascular e presença de anticoagulante natural materno que atravessa a barreira placentária.

Esses riscos concorrem para o fato de grande parte dos prematuros com plaquetometria inferior a 60.000/mm³ apresentarem hemorragia intracraniana nas primeiras 72 horas de vida, sendo que a transfusão profilática de plaquetas em RN pré-termo estáveis está indicada quando os níveis de plaquetas forem < 50.000/mm³ e para os RN pré-termo com risco associado, níveis < 100.000/mm³.

Os RN de termo sadios raramente sangram espontaneamente mesmo com 10.000 plaquetas/mm³. Um estudo¹⁴ mostrou que a maioria dos hospitais norte-americanos mantém a indicação de transfusão profilática de plaquetas em RN de termo sem risco associado em torno de 20.000 plaquetas/mm³ e em prematuros, entre 30.000 e 50.000/mm³.

A presença de distúrbio de hemostasia secundária (coagulopatia) associado a plaquetopenia, eleva a sugestão de transfusão profilática de plaquetas para níveis ainda mais altos. Na previsão de cirurgia ou outros procedimentos invasivos, manter a contagem de plaquetas acima de 50.000/mm³. Se a cirurgia for cardíaca ou neurológica: 100.000/mm³.

Outra situação importante é a plaquetopenia dilucional pós-EXT. A transfusão de CP é indicada se a contagem de plaquetas for inferior a 50.000/mm³ após a EXT.

A compatibilidade ABO na transfusão de plaquetas para RN deve ser respeitada sempre que possível. Os antígenos do sistema de grupo sanguíneo ABO estão presentes nas plaquetas, e a transfusão de plaquetas incompatíveis (incompatibilidade maior) implica em prejuízo de seu rendimento. Na incompatibilidade ABO menor, o plasma em que as plaquetas estão suspensas é incompatível, e os

títulos de isoemaglutininas podem implicar em risco de hemólise para o RN.

A compatibilidade do sistema Rh pode ser ignorada para a transfusão de CP no período neonatal. Apesar da intenção de transfundir plaquetas ABO idênticas em detrimento do sistema Rh, pode não haver disponibilidade em estoque. Nesses casos, recomendamos a seleção do CP plasma-incompatível, com o título de isoemaglutininas mais baixo (o limite máximo é 512).

O cálculo do volume indicado para transfusão de CP depende da diferença entre a plaquetometria vigente e a desejada, da volemia da criança, da concentração de plaquetas no produto utilizado e do rendimento plaquetário padrão após 1 hora (0,80).

O cálculo da volemia dos RN leva em conta o peso e a idade gestacional ao nascimento. Prematuros têm uma relação diferente entre seu peso e sua volemia, que pode chegar a 110 ml/kg¹⁶.

O tempo de infusão dos CP depende da capacidade de sobrecarga circulatória, das funções cardíaca e renal e da relação entre o volume do hemocomponente e a volemia da criança, em geral, de 20-30 minutos, nunca ultrapassando 4 horas após a abertura do sistema.

O risco de contaminação bacteriana em CP é bem maior do que em CH, pois o estoque entre 22 e 24°C favorece a proliferação espontânea de bactérias em CP. A transfusão de plaquetas com contaminação bacteriana pode produzir choque e distúrbio de coagulação. Amostras da(s) unidade(s) suspeitas devem ser encaminhadas para bacterioscopia e cultura. Hemocultura da criança também deve ser colhida.

Transfusão de plasma fresco congelado (PFC)

A transfusão de plasma fresco congelado (PFC) é pouco freqüente na faixa etária neonatal. O PFC é indicado¹⁸, sobretudo, na reposição de fatores dependentes de vitamina K (II, VII, IX, X, proteína C e proteína S) em RN que apresentam tempo de protrombina prolongado e sangramento ativo ou necessitam de cirurgia de emergência; na reversão de alterações da hemostasia decorrentes de EXT, nas quais a deficiência de fator seja a principal alteração. Na coagulação intravascular disseminada (CIVD), o tratamento deve ser direcionado para o tratamento da doença de base, e a terapia de reposição está indicada aguda quando ocorre hemorragia.

Na deficiência da C1 esterase, o PFC está indicado como terapia profilática, antes da cirurgia, para prevenir edema laríngeo em RN com angio-edema hereditário, quando não houver disponibilidade do concentrado específico, e em cirurgia com circulação extra-corpórea, por exemplo, em RN que sofre correção cirúrgica de malformações cardíacas congênitas.

O PFC é contra-indicado como expansor de volume e como suplementação nutricional. Na circulação extra-corpórea, para neutralizar o efeito da heparina, o uso de PFC também é incorreto. Neste caso, indica-se protamina.

Transfusão de concentrados de granulócitos (CG)

Apesar do aumento constante do arsenal antimicrobiano e do desenvolvimento de fatores estimuladores de colônias (G-CSF e GM-CSF), a infecção ainda é uma complicação comum e muitas vezes fatal em RN neutropênicos.

Devido à rápida deterioração da função dos granulócitos durante o estoque do produto, o CG deve ser infundido o mais rápido possível após a sua coleta, preferencialmente em até 6h após a sua obtenção. Recomenda-se que o produto seja submetido à irradiação gama para profilaxia do GVHD-TA. A infusão do CG deve ser lenta, a uma velocidade de $1-2 \times 10^{10}$ células/hora. A pré-medicação com anti-histamínicos e/ou antipiréticos é recomendada.

Em decorrência do grande número de eritrócitos presentes no CG, a transfusão deve ser ABO compatível. Em caso de incompatibilidade ABO entre doador e receptor, os eritrócitos devem ser removidos do componente por sedimentação antes da sua infusão.

Uma vez decidida a terapia com transfusão de granulócitos, esta deve ser administrada eficazmente: a dose recomendada para crianças é de $1,0-2,0 \times 10^9$ /kg ou 15 ml/kg/dia de CG. A infusão deve ser continuada até que tenha ocorrido a recuperação endógena dos granulócitos ou a erradicação da infecção; e deve ser interrompida se houver piora evidente da infecção, apesar da transfusão de granulócitos em dose adequada, ou o desenvolvimento de reação transfusional grave.

A terapia com granulócitos deve ser considerada em RN neutropênico com infecção bacteriana ou fúngica grave, sobretudo, se estas forem refratárias ao tratamento antimicrobiano combinado de amplo espectro e, principalmente, se o RN for portador de disfunção granulocítica congênita.

Em RN, contagem de polimorfonucleares inferior a $3,0 \times 10^9$ /l já pode ser considerada para a transfusão de granulócitos. Sepses deve ser suspeitada em todo RN com quadro infeccioso com contagem de polimorfonucleares inferiores a $3,0 \times 10^9$ /l durante a primeira semana de vida.

Vários autores têm relatado o uso de transfusão de granulócitos no tratamento da septicemia neonatal¹⁹. De seis estudos controlados realizados para avaliar a eficácia da transfusão de granulócitos no tratamento de infecção neonatal, quatro puderam demonstrar maior sobrevida no grupo que recebeu transfusão de granulócitos, em comparação com o grupo controle. No entanto, esses estudos trataram pequeno número de pacientes, apresentavam heterogeneidade das populações tratadas e da qualidade do CG transfundido. Portanto, o uso de transfusão de granulócitos no tratamento da septicemia neonatal ainda é controverso e, por isso, muitos neonatologistas preferem utilizar imunoglobulina intravenosa ou a administração de G-CSF no tratamento adjuvante da infecção neonatal²⁰.

Novos estudos controlados são necessários para se definir o potencial real da transfusão de granulócitos no tratamento da infecção em RN.

Os fatores de crescimento hematopoéticos constituem uma família de glicoproteínas com especificidade biológi-

ca definida e com capacidade de estimular a proliferação e diferenciação de células hematopoéticas de várias linhagens. Estes fatores estão sendo cada vez mais utilizados na prática clínica, em todas as faixas etárias, com os seguintes objetivos: restituir uma produção inadequada do fator como é o caso da eritropoetina na anemia da prematuridade, aumentar sua concentração acima das condições fisiológicas, sendo esta a estratégia utilizada para encurtar períodos de neutropenia pós-tratamento quimioterápico^{22,23}.

No recém-nascido com infecção bacteriana os dois objetivos seriam desejáveis como terapêutica.

Utilização de G-CSF e GM-CSF

G-CSF: o G-CSF humano foi purificado em 1985 e, em 1987, observou-se que o gene que codifica este fator encontra-se no braço longo do cromossomo 17. O G-CSF é uma proteína que consiste de 207 aminoácidos e é produzida naturalmente por monócitos, macrófagos, células endoteliais e fibroblastos. A forma recombinante é fabricada pela *Escherichia coli* a partir do DNA do gene humano e tem a mesma atividade do fator natural. Este fator tem como característica estimular a maturação e a proliferação específica das células progenitoras de granulócitos neutrófilos (CFU-G) e liberar neutrófilos a partir do *pool* de reserva medular para o sangue periférico.

GM-CSF: conhecido por fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos, tem se mostrado de grande auxílio no tratamento de pacientes com câncer e que recebem quimioterapia; após transplante de medula, anemia aplástica e síndromes mielodisplásicas, situações clínicas onde a neutropenia obriga a diminuir as doses terapêuticas e aumenta o risco de infecção. Este fator tem como característica estimular a proliferação de células progenitoras mielóides (unidades formadoras de colônias de granulócitos macrófagos (CFU-GM) e unidades formadoras de colônias de eosinófilos (CFU-EO)), induzindo também a maturação e liberação para o sangue periférico do *pool* de neutrófilos medulares. Este fato tem sido observado de 2 a 6 horas após a sua administração. Ambos os fatores, além da ação exercida na medula óssea, agem também nos neutrófilos maduros, melhorando sua função, ou seja aumentando a quimiotaxia, a opsonização, a fagocitose, a atividade bactericida e o metabolismo oxidativo, em estudos experimentais *in vitro* em neutrófilos de RN²⁴.

Estes dois fatores têm suas aplicações em RN que apresentam neutropenia por toxemia gravídica (48 a 50% dos RN de mães hipertensas mostram neutropenia logo após o nascimento e 14% destes desenvolvem sepse durante o curso da neutropenia); neutropenias congênitas (embora raras, quando presentes são de difícil tratamento); infecções que cursam com neutropenia; e melhora da função neutrofilica.

Em relação à utilização destes estimuladores em filhos de mães hipertensas que apresentam neutropenia, houve um estudo²⁵ em 9 RN filhos de mães com pré-eclâmpsia (níveis

pressóricos sistólicos de >14mmHg e diastólicos >9mmHg) que apresentavam neutropenia (número total de neutrófilos <1750/mm³). Todos receberam G-CSF na dose de 10mcg/kg por via EV em infusão de 15 minutos nas primeiras 24 horas de vida e, a partir daí, em intervalos de 24 horas, se a neutropenia persistisse. Os autores constataram que entre os 9 RN 8 aumentaram seu número de neutrófilos 6 horas após a primeira dose, de maneira estatisticamente significativa em relação ao valor inicial, e esta diferença se manteve estatisticamente significativa até 72 horas, como podemos observar na Tabela 3.

Tabela 3 - Comportamento do número de neutrófilos após tratamento com G-CSF de filhos de mães com pré-eclâmpsia

Tempo decorrido após G-CSF (horas)	Número de neutrófilos (x 10/l)
0	1,81 ± 0,77
6	6,47 ± 2,70*
24	7,77 ± 3,35*
48	5,85 ± 1,61*
72	4,10 ± 1,60*
120	4,19 ± 2,53

Número: média e desvio padrão

* p < 0.001 comparada com o número da hora 0²⁵

O aumento do número de neutrófilos após administração de G-CSF em filhos de mães hipertensas que apresentaram neutropenia também foi comprovado²⁶ em quatro RN, 3 do sexo masculino e 1 do sexo feminino. Estes autores constataram que o valor inicial de neutrófilos aumentou quatro vezes após 48 horas, sendo o maior valor observado 7 a 10 dias depois do tratamento. O aumento inicial, segundo os autores, deve-se mais a uma maior liberação de neutrófilos medulares para o sangue periférico do que a uma mitose celular, e o aumento tardio resulta mais de um aumento do *pool* de células progenitoras e de uma mitose facilitada. Dessa maneira, está demonstrado que a administração destes fatores aumenta de maneira estatisticamente significativa o número de neutrófilos horas e dias após sua administração em filhos de mães hipertensas, sendo esta uma importante indicação da sua utilização.

Os fatores estimuladores são bem indicados em RN com neutropenia congênita como aqueles portadores da síndrome de Kostmann, doença autossômica recessiva que produz neutropenia importante, cujo número de neutrófilos é sempre inferior a 0,2 x 10/l e, no exame da medula óssea, observa-se uma parada de desenvolvimento destas células no estágio de promielócito ou mielócito. A maioria desses pacientes desenvolvem infecções bacterianas com evolução grave, podendo ser até fatais. Tivemos a oportunidade

de tratar com G-CSF uma paciente recém-nascida na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas, portadora desta doença, a qual apresentava uma neutropenia intensa e sepse por *Pseudomonas aeruginosa*, com lesões de pele tipo ectima, características desta bactéria. Após administração do fator na dose de 5mcg/kg via subcutânea, diariamente, houve melhora da neutropenia e, concomitantemente, do quadro infeccioso.

Em relação à utilização dos fatores em infecções que cursam com neutropenia como a sepse neonatal, foi realizado, por Cecon²⁷ et al., estudo randomizado duplo-cego placebo controlado na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas, utilizando GM-CSF e placebo em 11 RN com sepse que tinham número de neutrófilos inferior a 1.750/mm³. Este trabalho mostrou aumento significativo no número de neutrófilos após a utilização do fator na dose de 5mcg/kg via subcutânea, diariamente, até atingir 3.000 neutrófilos/mm³ no grupo tratado, com uma curva semelhante à descrita na literatura, ou seja, com um aumento rápido já nas primeiras 24 horas após a sua administração e um pico maior no oitavo e nono dias de evolução. Este estudo mostrou uma boa tolerância à administração do fator, sem efeitos adversos, porém não mostrou diferença estatisticamente significativa em relação à mortalidade e ao número de neutrófilos, quando comparado o grupo tratado com o que recebeu placebo. Acreditamos ainda que estes fatores possam contribuir no tratamento de RN com sepse e neutropenia, principalmente, não só pelo aumento do número de neutrófilos, e sim pelo aumento da função dos mesmos.

Em um estudo randomizado duplo-cego placebo controlado, realizado por Miura²⁰ et al., foram incluídos um total de 44 RN pré-termos com diagnóstico clínico de sepse precoce. Neste estudo, foi utilizado G-CSF ou placebo, na dose de 10 microgramas por kg/dia por via endovenosa, uma vez por dia, durante 3 dias consecutivos, com a finalidade de avaliar a mortalidade e o desenvolvimento de infecção hospitalar até duas semanas depois da última dose do fator. Os autores observaram que a administração deste fator na dose utilizada não teve interferência na mortalidade dos recém-nascidos estudados, porém foi associada com uma diminuição estatisticamente significativa da aquisição de infecção hospitalar durante as primeiras duas semanas após a última dose. Esta foi de 9,1% no grupo de estudo e 47,3% no grupo placebo. Já no estudo randomizado realizado por Bilgin²⁸ et al., foram incluídos 60 recém-nascidos com diagnóstico clínico de sepse, tanto precoce como tardia, e neutropenia (< 1500 neutrófilos/mm³). Trinta RN receberam 5 microgramas por kg /dia de GM-CSF via subcutânea por 7 dias consecutivos, e os outros 30 receberam tratamento convencional. A finalidade do estudo foi avaliar a mortalidade e a segurança do uso deste fator. Os resultados foram comparados com os do grupo controle, tendo sido observado que todos os recém-nascidos toleraram bem o GM-CSF, sem efeitos adversos; a mortalidade

no grupo de estudo foi de 10%, o que foi estatisticamente diferente do grupo controle, que apresentou uma mortalidade de 30%. Aguardamos ainda mais estudos controlados para a indicação rotineira destes fatores no recém-nascido com sepse.

Complicações imediatas e tardias das transfusões: profilaxia e condutas

As transfusões de hemocomponentes podem causar algumas complicações imediatas ou tardias nos RN, mas há recursos para reduzir seus riscos.

Embora não seja comum o aparecimento de reações pós-transfusionais imediatas como as reações febris não-hemolíticas e urticariformes, em RN, estes podem apresentar o fenômeno de hiperinsulinemia e hipoglicemia reacionais. A vigilância da glicemia, através de fita reagente, é recomendada até 3 horas após o início da transfusão de hemácias. A reposição de solução de glicose frequentemente é necessária.

Em 1982 foi descrita a síndrome pós-transfusional do RN exposto a múltiplas transfusões (inclusive TIU e EXT). Trata-se de uma síndrome benigna pouco relatada. Caracteriza-se por eritema máculopapular transitório, que pode vir acompanhado de eosinofilia e trombocitopenia. Corresponde a um fenômeno de reação alérgica contra antígenos homólogos.

A filtração dos produtos celulares (concentrados de hemácias e plaquetas) com filtros de redução ≥ 3 log protege os RN da sensibilização contra os antígenos do sistema HLA.

As reações transfusionais hemolíticas agudas por incompatibilidade ABO são infrequentes. Além de febre, calafrios, tremores, hiperemia, palidez, taquicardia, taquipnéia e cianose, também podem causar desconforto e agitação psicomotora. Toda reação transfusional deve ser considerada potencialmente grave. Seguem-se hemoglobinúria (devido a hemólise intravascular), distúrbios de coagulação, coagulação intravascular disseminada (CIVD), hipotensão, choque e insuficiência renal aguda. O tratamento das complicações exige cuidados intensivos, uma vez que a mortalidade pela transfusão ABO incompatível é elevada. A maioria das reações hemolíticas pós-transfusionais ocorre devido a erros de identificação de amostras, trocas inadvertidas de unidades entre recém-nascidos e erros de identificação do receptor.

Os cuidados para se evitar esse tipo de erro dependem da atenção *obsessiva* dispensada à correta identificação das amostras, das unidades de concentrado de hemácias e dos RN. Portanto, estes devem sempre portar bracelete de identificação.

Os recém-nascidos não apresentam reações hemolíticas retardadas, conhecidas como reações anamnéticas, porque estas são mediadas por anticorpos *imunes* pré-formados, cujo título aumenta após a transfusão de glóbulos com antígeno incompatível.

Dentre as complicações tardias há a transmissão de agentes infecto-contagiosos conhecidos: vírus das hepatites humanas B e C, TTV, CMV, HTLV1/2, HIV, parvovírus, *Treponema pallidum* (sífilis), *Borrelia sp* (doença de Lyme); e parasitoses: malária, doença de Chagas, babesiose, calazar e toxoplasmose. A doença de Creutzfeld-Jacob, causada por um príon, também é potencialmente transmissível por transfusão. Outro recurso para a diminuição de consumo de sangue homólogo pelos RN é o uso de eritropoietina humana recombinante (h-EPOr)³⁰. Seu uso é recomendado na profilaxia da anemia tardia do prematuro.

O uso de produtos pobres em leucócitos ou deleucocitados diminui o risco de transmissão de agentes de transmissão intracelular, por exemplo, o citomegalovírus (CMV). O risco de complicações devido a infecção por CMV em RN é elevado, sobretudo em prematuros. Os hemocomponentes de doadores com sorologia negativa para CMV devem ser reservados para transfusão em RN com peso inferior a 1.200g ou quando mãe e filho têm sorologia negativa para CMV. Os produtos celulares filtrados até 24 horas após a coleta (filtros de redução ≥ 3 log) oferecem proteção contra o CMV equivalente aos produtos de doador com sorologia negativa.

As novas soluções conservantes e dispositivos de conexão estéril permitem a aliquotagem do mesmo hemocomponente várias vezes para um mesmo receptor. As vantagens da menor exposição a doadores homólogos diferentes (menor risco imunológico e infeccioso) são maiores que os efeitos do uso da mesma unidade de hemocomponente estocada por mais tempo. As lesões de estocagem são desprezíveis. Logo, sobretudo para RN, cujo volume médio necessário a cada transfusão é em torno de 25ml, a aliquotagem múltipla da mesma unidade é extremamente vantajosa^{31,32}.

Hemoderivados

Fibronectina

A fibronectina é uma glicoproteína de alto peso molecular (440 mil D) encontrada na forma insolúvel na superfície celular dos neutrófilos e na forma solúvel no plasma, onde existe na quantidade de 220mcg/ml, no período neonatal; no adulto, este valor atinge 350mcg/ml.

Suas propriedades imunológicas são importantes, já que estimula a aderência endotelial, aumentando a fagocitose do material opsonizado nos neutrófilos estimulados; facilita a ativação dos neutrófilos no local do processo inflamatório, estimula a depuração reticuloendotelial das bactérias e complexos imunes.

A fibronectina humana purificada é retirada de crioprecipitados de plasma humano. Esta terapêutica pode ser promissora para o tratamento de RN com sepse, porém ainda está em fase de avaliação clínica inicial.

Imunoglobulina

Embora seja cada vez maior o número de RN prematuros que sobrevivem nas Unidades de Terapia Intensiva, estas crianças tornam-se cada vez mais expostas aos microorganismos hospitalares e a procedimentos invasivos que as tornam susceptíveis a infecções graves. Destas, a sepse é uma das principais, sendo responsável pela elevada morbidade e mortalidade destas crianças³³.

Sabe-se que a maior parte da imunoglobulina G (IgG) é adquirida pelo feto na última metade do terceiro trimestre de gestação através da transferência placentária. O RNPT, ao nascimento, perde a oportunidade de receber a IgG de origem materna e, desse modo, pode apresentar hipogamaglobulinemia profunda, a qual é resultante não só de níveis baixos de IgG nos primeiros dias de vida, mas também da degradação da IgG adquirida materna e pelo próprio retardo de produção de IgG após o nascimento³³. Um grande número de pesquisas têm sido realizadas com a finalidade de verificar a habilidade da gamaglobulina endovenosa na prevenção de infecções nosocomiais em RNPT. Várias revisões, incluindo metanálises de referências publicadas, sugerem que as infecções devido a microorganismos hospitalares podem ser reduzidas pelo uso profilático de IgG³⁴⁻³⁷.

Baker et al. (1992) realizaram estudo multicêntrico duplo-cego³⁸ em 588 recém-nascidos com peso de nascimento de 500 a 1.735g, nos quais avaliaram a mortalidade, a morbidade e a infecção nosocomial. Os autores concluíram que o uso de IgG EV foi eficaz em diminuir a incidência de infecção nosocomial.

As infecções nosocomiais são a maior causa de morbidade e mortalidade em recém-nascidos prematuros, e o uso profilático de imunoglobulina endovenosa poderia contribuir para diminuir a taxa de infecção nesses RN³⁹. Neste aspecto, os autores realizaram um estudo prospectivo multicêntrico controlado em 2.416 RN, de acordo com o peso de nascimento (501 a 1.000g e 1.001 a 1.500g) e classificados aleatoriamente em dois grupos: 1.204 RN no grupo IgG EV (A) e 1.212 RN no grupo controle (B). Os RN com peso de 501 a 1.000g ao nascimento receberam 900mg/kg e aqueles de 1.001 a 1.500g receberam 700mg/kg de IgG EV, repetidas a cada 14 dias até o RN pesar 1.800g. Os autores constataram que infecções nosocomiais do sangue, de meninges e urinária ocorreram em 439 (18,2%) RN, sendo 208 (17,3%) no grupo A e 231(19,1%) no grupo B. Sepse ocorreu em 15,5% do grupo A e 17,2% do grupo B. Os autores constataram ainda que o uso de IgG não interferiu na doença das membranas hialinas, displasia broncopulmonar, hemorragia intracraniana, duração da hospitalização ou mortalidade. A incidência de enterocolite necrosante foi de 12,0% no grupo A e de 9,5% no grupo B. Os autores concluíram, nesta pesquisa, que o uso profilático de IgG EV não contribuiu para a redução da incidência de infecções hospitalares no RN de muito baixo peso (MBP).

Lacy e Ohlson, em 1995, publicaram os resultados de metanálise sobre o uso da IgG EV como tratamento profilático ou terapêutico, com o objetivo de verificar a eficácia

da administração de IgG em RNPT na prevenção e/ou tratamento das infecções bacterianas⁴⁰. Após extensa análise da literatura, constataram que o uso de imunoglobulina para RNPT não interferiu na mortalidade (óbito por todas as causas), na taxa de óbito devido a infecção neonatal, na incidência de sepse e de enterocolite necrosante. Os autores concluíram pela não administração rotineira de imunoglobulina neste grupo de crianças.

Pesquisa realizada por Ceccon⁴¹ et al., em 1998, em RN prematuros que apresentavam fatores de risco para infecção precoce, mostrou haver uma diferença estatisticamente significativa entre os níveis séricos de IgG, quando se comparou RN infectados e não infectados dentro da mesma idade gestacional. Nos recém-nascidos infectados os níveis séricos de IgG ao nascimento eram inferiores a 500mg/dl (<5g/l).

Recentemente, Sandenberg⁴² et al. verificaram o uso profilático de IgG EV na prevenção de infecções neonatais em RN prematuro com <33 semanas de idade gestacional e com níveis de IgG menores ou iguais a 4g/l no sangue do cordão umbilical. IgG EV ou placebo (albumina) foi dado em uma dose de 1g/kg nos dias 0, 3, 7, 14, e 21 para 81 RN, dos quais os do grupo IgG EV (n=40) tinham idade gestacional média de 27,5 semanas e peso de nascimento 1.006g; o grupo placebo (n=41) com idade gestacional média de 27,7 semanas e peso de nascimento 1.130g. Os RN com níveis de IgG >4g/l no sangue do cordão umbilical serviram como grupo de comparação. A infecção foi monitorizada até os 28 dias de vida. Os autores constataram que os RN do grupo IgG EV não mostraram diminuição significativa na taxa de infecção ou mortalidade, quando comparados com aqueles do grupo placebo. No entanto, puderam observar que os RN com valores de IgG >4g/l ao nascimento apresentaram episódios de infecção significativamente mais baixos do que aqueles com baixos níveis de IgG (<4g/l) ao nascimento. Os autores concluíram que o uso profilático de IgG EV não melhorou a imunocompetência dos RNPT com valores baixos de IgG ao nascimento. Sugeriram que concentrações séricas de IgG naturalmente elevadas ao nascimento refletem função placentária adequada, sendo um indicador de sistema imune mais maduro, capaz de proteger o RNPT contra infecções graves.

Dessa maneira, ainda que haja controvérsia na literatura, o grupo de recém-nascidos que pode se beneficiar do seu uso terapêutico são aqueles com peso inferior a 1.500g e/ou inferior a 34 semanas de idade gestacional que apresentem quadro infeccioso instalado, com o objetivo de conseguir níveis séricos que se assemelhem àqueles do recém-nascido de termo, ou seja, ao redor de 700mg/dl. A dose comumente utilizada é de 500mg/kg via endovenosa em infusão de 6 horas uma vez por semana, durante 3 a 4 semanas, com verificação do nível sérico antes da sua administração.

Outras indicações da gamaglobulina endovenosa são as doenças hematológicas autoimunes como a púrpura trombocitopênica idiopática e isoimune, a anemia hemolítica, a neutropenia e outras plaquetopenias refratárias ao trata-

mento com transfusão de plaqueta. A dose utilizada nestas doenças é de 400mg/kg/dia durante dois a cinco dias consecutivos.

Albumina

A albumina é uma proteína que pode ser extraída do sangue total, do plasma, do soro ou de placentas humanas. Pelo menos 96% da proteína total no produto final é albumina, que se encontra disponível nas concentrações de 5,0%, 20% e 25% e contém 130 a 160 mEq/l de sódio.

A albumina é preparada a partir da fração V de Cohn, sendo aquecida por pelo menos 10 horas a 60°C para inativar os vírus contaminantes⁴³.

Suas principais indicações em neonatologia são:

- na hipoalbuminemia grave;
- como expensor de volume no tratamento do recém-nascido em choque após correção da hidratação;
- na reposição de volume em recém-nascidos submetidos a exsangüineotransfusão parcial por hiperviscosidade sangüínea;
- nas doenças com comprometimento cutâneo extenso onde há perda de proteínas pela pele como queimaduras e pacientes com epidermólise bolhosa congênita.

A dose comumente utilizada é de 1 grama por kg, em infusão endovenosa. Quando utilizada na concentração de 20 a 25%, deve ser infundida em um tempo superior a 2 horas pelo risco de insuficiência cardíaca congestiva.

Referências bibliográficas

1. Albiero AL, Diniz EMA, Novaretti MCZ, Vaz FAC, Chamone DAF. Transfusão de hemocomponentes em RN de termo e prematuros. Rev Ass Med Bras 1998;44:201-9.
2. Bowman J. The management of hemolytic disease in the fetus and newborn. Semin Perinatol 1997;21:39-44.
3. Vaz, FAC. Hemoterapia: transfusão de sangue, plasma e hemoderivados. In: Diniz EMA, Santoro M, ed. Manual de Neonatologia. Sociedade de Pediatria de São Paulo. Comitê de Neonatologia. Rio de Janeiro: Revinter;1994. p.78-80.
4. Ceccon MEJ, Diniz EMA, Ramos JLA, Vaz FAC. Exchange transfusion in newborn infants with perinatal hemolytic disease. Efficacy of the procedure. S Paulo Med J 1993;11:348-53.
5. Albiero AL. Transfusão em Neonatologia. Pediatria Moderna: vol. XXXVI – edição especial – junho de 2000. p.247-59.
6. Goodstein MH, Locke RG, Włodarczyk D, Goldsmith LS, Rubenstein SD, Herman JH. Comparison of two preservation solutions for erythrocyte transfusions in newborn infants. J Pediatr 1993;123:783-8.
7. Luban NL. Management of pediatric transfusions. Vox Sang 1994;67 Suppl 3:229-33.
8. Widness JA, Seward VJ, Kromer IJ, Burmeister LF, Bell EF, Strauss RG. Changing patterns of red blood cell transfusion in very low birth weight infants. J Pediatr 1996;129:680-7.
9. Levy GJ, Strauss RG, Hume H, Schloz L, Albanese MA, Blazina J, et al. National Survey of Neonatal Transfusion Practices: I. Red blood cell therapy. Pediatrics 1993;91:523-29.

10. Vengelen-Tyler V, ed. Technical Manual - American Association of Blood Banks. 12th ed. Bethesda; 1996.p.344.
11. Barrasso C. Compatibility testing and serologic problems in neonatal and pediatric patients. In: Chambers LA, Issit LA, ed. Supporting the pediatric transfusion recipient. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks; 1994.p.65-85.
12. Strauss RG. Data-driven blood banking practices for neonatal RBC transfusions. *Transfusion* 2000;40:1528-40.
13. Andrew M, Vegh P, Cacao C, Kirpalani H, Jefferies A, Ohlsson A, et al. A Randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. *J Pediatr* 1993;123:285-91.
14. Strauss RG, Levy GJ, Sotelo-Avila C, Albanese MA, Hume H, Schloz L, et al. National Survey of Neonatal Transfusion Practices: II. Blood Component Therapy. *Pediatrics* 1993;91:530-36.
15. Blanchette VS, Rand ML. Platelet disorders in newborn infants: diagnosis and management. *Semin Perinatol* 1997;21:53-62.
16. Blanchette VS, Kuhne T, Hume H, Hellmann J. Platelet transfusion therapy in newborn infants. *Transfus Med Rev* 1995;9:215-30.
17. Stockman JA. III. Transfusions in the neonate. In: Kennedy MS, Wilson S, Kelton JG, eds. Perinatal Transfusion Medicine. Arlington, VA: American Association of Blood Banks; 1990. p103-21.
18. Hillyer CD, Berkman EM. Transfusion of plasma derivatives: fresh frozen plasma, cryoprecipitate, albumin and immunoglobulins. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al., ed. Hematology - basic principles and practice. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p.2011-9.
19. Dale DC. Renewed interest in granulocyte transfusion therapy. *Br J Haematol* 1997;98:497-501.
20. Miura E, Procianny RS, Bittar C, Miura CS, Miura MS, Mello C, et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled trial of recombinant granulocyte colony-stimulating factor administration to pre-term infants with the clinical diagnosis of early-onset sepsis. *Pediatrics* 2001; 107:30-35.
21. Shannon KM, Mentzer WC, Abels RI, Wertz M, Thayer-Moriyama J, Li WY, et al. Enhancement of erythropoiesis by recombinant human erythropoietin in low birth weight infants: a pilot study. *J Pediatr* 1992;120:586-92.
22. Zanichelli MA, Furrer AA, Pereira-Fo TS e Vaz FAC. Hematopoese, fatores de crescimento e aplicação clínica da eritropoetina na anemia da prematuridade. *Pediatria (São Paulo)* 1995;17:123-42.
23. Chia YC, Leone CR. Eritropoetina recombinante na anemia da prematuridade. *Pediatria (São Paulo)* 1995;17:174-90.
24. Cairo MS. Neonatal neutrophil host defense. *Am J Dis Child* 1989;143:40-46.
25. Makhoul R, Doron M, Bose K, Price W, Stiles A. Administration of granulocyte colony-stimulating factor to neutropenic low birth weight infants of mother with preeclampsia. *J Pediatr* 1995;126:454-6.
26. La Gama E, Alpan O, Kocherlakota R. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on preeclampsia-associated neonatal neutropenia. *J Pediatr* 1995;126:457-9.
27. Cecon MEJ, Diniz EMA, Odone V, Feferbaun R, Krebs VLJ, Ramos JLA, et al. Uso dos fatores de crescimento hematopoiéticos no período neonatal. *Pediatria (São Paulo)* 1997;19:224-33.
28. Bilgin K, Yaramis A, Haspolat K, Tas A, Gunbey S, Derman O. A randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in neonates with sepsis and neutropenia. *Pediatrics* 2001;107:36-40.
29. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M, eds. Blood transfusion in clinical medicine. 9th ed. Oxford: Blackwell Scientific Pub.; 1996. p.696.
30. Carnielli V, Montini G, Da-Riol R, Dall'Amico R, Cantarutti F. Effect of high doses of human recombinant erythropoietin on the need for blood transfusions in preterm infants. *J Pediatr* 1992;121:98-102.
31. Liu EA, Mannino FL, Lane TA. Prospective, randomized trial of the safety and efficacy of a limited donor exposure transfusion program for premature neonates. *J Pediatr* 1994;125:92-6.
32. Rodrigues JW, Mannino F, Lane T. Limitation of donor exposure in premature neonates and elimination of blood wastage using a novel transfusion strategy. *Transfusion* 1994;34:S32- S125.
33. Ballow M, Cates L, Rowe JC, Goetz C, Desbonnet C. Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500g.) premature infants: Concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infections. *Pediatr Res* 1986;20:899-904.
34. Kliegman RM, Clapp DW. Rational principles for immunoglobulin prophylaxis and therapy for neonatal infections. *Clin Perinatol* 1991;18:303-24.
35. Weisman LE, Cruess DF, Fischer GW. Standard versus hyperimmune intravenous in preventing or treating neonatal bacterial infections. *Clin Perinatol* 1993;20:211-24.
36. Christensen RD, Hardman T, Thornton J, Hill HR. A randomized, double-blind placebo-controlled investigation of the safety of intravenous immune globulin administration to preterm neonates. *J Perinatol* 1989;9:126-30.
37. van Overmeire B, Bleyart S, van Reempts PT, van Acker KJ. The use of intravenously administered immunoglobulins in the prevention of severe infections in very low birth weight neonates. *Biol Neonat* 1993;64:110-5.
38. Baker CJ, Melish ME, Hall RT, Castro DT, Vasan U, Givner LB, et al. Intravenous immunoglobulin for the prevention of nosocomial infection in low-birth-weight neonates. *N Engl Med* 1992;327:213-9.
39. Fanaroff AA, Konores SB, Wright LL, Wright EC, Poland RL, Bauer CB, et al. A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1994;330:1107-13.
40. Lacy JB, Ohlsson A. Administration of intravenous immunoglobulin for prophylaxis or treatment of infection in preterm infants: meta-analyses. *Arch Dis Child* 1995;72:F151- F155.
41. Cecon MEJ, Diniz EMA, Sampaio MC, Arslanian C, Diogo C, Ramos JLA, et al. Comportamento imunológico (IgG, IgM, IgA) e complemento total (CH50) de recém-nascidos com fatores de risco para sepse precoce. Análise comparativa entre recém-nascidos com e sem infecção. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 1998;53:303-10.
42. Sandberg K, Fasth A, Berger A, Eibl M, Isacson K, Lischka A, et al. Preterm infants with low immunoglobulin G levels have increased risk of neonatal sepsis but do not benefit from prophylactic immunoglobulin G. *J Pediatr* 2000;137:623-8.
43. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M, eds. Blood transfusion in clinical medicine. 9th ed. Oxford: Blackwell Scientific Pub.;1996.p.660.

Endereço para correspondência:

Dra. Maria Esther J. Cecon

Instituto da Criança “Prof. Pedro de Alcântara”
HC FMUSP

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 647

São Paulo – SP – CEP 05403-900

Fone: (11) 3069.8500 – Fax: (11) 3069.8503