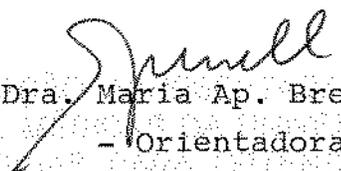


ABIMAE L ARANHA NETTO

**EFEITO DO TEMPO DE VIDA SOBRE O VALOR DO
HEMATÓCRITO DO RECÉM-NASCIDO NAS
PRIMEIRAS 24 HORAS DE VIDA**

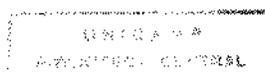
Este exemplar corresponde à versão final da Tese de Mestrado apresentada a Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre em Pediatria do aluno ABIMAE L ARANHA NETTO.

Campinas, 22 de março de 1995.


Prof. Dra. Maria Ap. Brenelli Vitali
- Orientadora -
MESTRE EM PEDIATRIA

ORIENTADOR: Prof^a. Dr^a. Maria Aparecida Brenelli

**UNICAMP
1995**



UNIDADE	BC
CL. BIBLIOTECA:	7/UNICAMP
	112
	EL
	2024329
FAC.	433/95
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	03/05/95
N.º OPD	

CM-00068557-5

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA CENTRAL - UNICAMP**

Ar14e Aranha Netto, Abimael
Efeito do tempo de vida sobre o valor do hematócrito do recém-nascido nas primeiras 24 horas de vida / Abimael Aranha Netto. -- Campinas, SP : [s.n.], 1995.

Orientador: Maria Aparecida Brenelli
Tese (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas,
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hematócrito. 2. Policitemia. 3. Recém-nascido.
I. Brenelli, Maria Aparecida. II. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a:

Sibele

Natália e Leticia

*... pelo amor, dedicação,
compreensão pelas horas roubadas de convívio
e conforto nos momentos de angústia.*

Cornélio e Ilda, meus pais

*...pelo amor e oportunidades
que me proporcionaram.*

Recém-nascidos

*...razão deste trabalho, e
que este país possa um dia
dar-lhes direito à cidadania.*

AGRADECIMENTOS

A Profa. Dra. Maria Aparecida Brenelli, pelo incentivo à minha carreira universitária, pela sua amizade e confiança e pela orientação e constante estímulo para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Fernando Perazzini Fachini, pela contribuição ao meu amadurecimento profissional, pelo seu exemplo de caráter, e dedicação ao desenvolvimento da neonatologia no Brasil.

Ao Prof. Dr. Aníbal Faúndes, pelas valiosas sugestões.

A Profa. Ellen Hardy pelos primeiros passos na metodologia da pesquisa.

A Profa. Dra. Ligia Maria S. Souza Rugolo, pelo interesse e disponibilidade na análise deste trabalho.

Pelo estímulo no dia a dia e auxílio na realização do trabalho, agradeço sinceramente aos amigos do Serviço de Neonatologia do CAISM/UNICAMP:

Dr. Adriano Marques, Dr. Francisco Mezzacappa Filho, Dra. Gisele Marafon, Dra. Izilda R.M. Rosa, Dra. Maria Aparecida S.M. Mezzacappa, Dra. Mônica A. Pessoto.

Pela inestimável e incansável ajuda na coleta do material, minha gratidão aos médicos do Serviço de Neonatologia do CAISM/UNICAMP:

Dra. Ana Cristina Pinto, Dra. Catarina G. Januário, Dra. Eliane Ramires, Dr. Gilson D. Kawassaki, Dr. Jamil Pedro Caldas, Dra. Jussara L. Souza, Dra. Lúcia H.L. Bueno, Dr. Luis Eduardo Vinagre, Dra. Roseli Calil, Dra. Silvia M.M. Costa, Dra. Soraia D.M. Ribeiro.

Aos médicos residentes e graduandos do Departamento de Pediatria da FCM/UNICAMP, que prestaram imensa e dedicada ajuda na coleta de dados.

À equipe de Enfermagem do Serviço de Neonatologia chefiada pela Enfa. Maria Cristina S.M. Prini, pela colaboração na realização deste trabalho.

À Maria Helena de Sousa, pela análise estatística e elaboração das tabelas e gráficos utilizados no trabalho.

À Prof. Dra. Sophie Derchain, pelas sugestões apresentadas.

À equipe da ASTEC: Sueli Chaves, Fernanda Atibaia, Isabel Gardenal de Arruda e Nilvana Carmo, pela ajuda na montagem da bibliográfica, revisão e arte final.

Ao CEMICAMP, dirigido pelo Prof. Dr. Anibal Faúndes, pelo apoio de infra-estrutura estatística.

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS UTILIZADOS

β	Coefficiente de regressão
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
cm	Centrimetro
CFC	Células formadoras de colônia
CEB	Centro de Engenharia Biomédica
CV	Coefficiente de variação
DP	Desvio-padrão
dl	Decilitro
DN	Data de nascimento
EP	Erro padrão
Et al	E outros
F+	Estatística F
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
fl	Fentolitro
g	Gramas
g	Força centrífuga
Hb	Hemoglobina
Ht	Hematócrito
h	hora
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
Kg	Kilograma
m	Minuto
ml	Mililitro

mm	Milimetro
n	Número de casos
Nº	Número
p	p valor
pg	píctograma
PREMIM	Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher no Estado de São Paulo
r	Correlação
RN	Recém-nascido
RG	Registro Geral
s	Segundo
s ⁻¹	1/10 segundo
Sem	Semana
SP	São Paulo
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
WHO	Organização Mundial da Saúde
V	Varição máxima
X	Média
Δ	Diferença
%	Porcentagem
μ	Micra
≥	Maior ou igual
≤	Menor ou igual
>	Maior
<	Menor

ÍNDICE

RESUMO

SUMMARY

	Pág.
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	7
2.1. Eritrócito no período perinatal	7
2.1.1. Formação dos eritrócitos	7
2.1.2. Diferenciação dos eritrócitos	9
2.1.3. Regulação da produção de eritrócitos no feto e recém-nascido	12
2.1.4. Síntese da hemoglobina	15
2.1.5. Maturação eritropoética e valores eritrocitários no período fetal e neonatal	17
2.1.6. Fatores que influenciam os valores eritrocitários no período neonatal	21
2.2. Policitemia Neonatal	26
2.2.1. Histórico	26
2.2.2. Diagnóstico	27
2.2.3. Incidência	30
2.2.4. Etiopatogenia	32
2.2.5. Policitemia neonatal e viscosidade sangüínea	34
2.2.6. Manifestações clínicas	37
2.2.7. Tratamento	40
2.2.8. Prognóstico	41
3. OBJETIVOS	42

4. CASUÍSTICA E MÉTODO	44
4.1. Casuística	44
4.1.1. Critérios de inclusão	44
4.1.2. Critérios de exclusão do estudo	45
4.1.3. Critérios de descontinuação	45
4.1.4. Tamanho amostral	45
4.2. Variáveis estudadas	46
4.2.1. Variáveis independentes	46
4.2.2. Variáveis dependentes	47
4.2.3. Variáveis controladoras da normalidade do recém-nascido	48
4.3. Metodologia da coleta e processamento do material	48
4.3.1. Coleta da amostra sangüínea	48
4.3.2. Metodologia laboratorial	50
4.4. Coleta de dados	51
4.5. Processamento de dados	52
4.6. Análise dos dados	52
4.7. Aspectos éticos	54
5. RESULTADOS	55
5.1. Descrição da amostra	55
5.2. Avaliação da variabilidade temporal do hematócrito	61
5.3. Análise da associação das variáveis independentes e o valor do hematócrito nas primeiras 24 horas de vida	65
5.4. Associação entre o tempo de coleta da amostra sangüínea e o diagnóstico de policitemia neonatal	69
5.5. Análise da correlação entre o valor do hematócrito de cordão umbilical e o valor do hematócrito das 24 horas de vida subseqüentes	70

6. DISCUSSÃO	73
6.1. Características do estudo	74
6.2. Características da população.....	76
6.3. Valores do hematócrito no primeiro dia de vida.....	78
6.4. Variabilidade temporal do hematócrito.....	80
6.5. Variabilidade da incidência de policitemia neonatal	89
6.6. Hematócrito de cordão: diagnóstico e triagem de policitemia neonatal	92
7. CONCLUSÕES	96

ANEXOS

RESUMO

A policitemia neonatal é causa de importante morbidade no período neonatal e apesar da elevada prevalência neste período ainda apresenta etiologia, mecanismos fisiopatológicos, critérios diagnósticos, tratamento e prognósticos imprecisos. Com a finalidade de avaliar o comportamento do hematócrito ao longo do primeiro dia de vida em recém-nascidos normais a termo e suas consequências na definição do tempo ideal de triagem e diagnóstico de policitemia neonatal, foram estudados 172 recém-nascidos no período de julho de 1992 a junho de 1993, no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas. Avaliou-se o hematócrito colhido em sangue misto de cordão umbilical ao nascimento ou hora zero e a seguir os coletados em veia antecubital com 1, 2, 6, 12 e 24 horas de vida. Posteriormente verificou-se a associação de fatores como: sexo, cor, tipo de parto, peso de nascimento, tempo de ligadura de cordão umbilical e variação de peso nas primeiras 24 horas de vida com o valor do hematócrito nos diversos tempos estudados. Utilizou-se os testes estatísticos t de Student, F de Snedecor, análise de regressão linear simples e múltipla e montados modelos de predição diagnóstica da doença a partir do hematócrito de cordão umbilical com cálculos de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo. Concluiu-se que o hematócrito variou significativamente no tempo, com hemoconcentração máxima na segunda hora de vida e retorno aos valores de cordão umbilical na 24ª hora, com esta variabilidade não sendo associada

estatisticamente a nenhum dos fatores estudados. A prevalência de policitemia neonatal (hematócrito venoso $\geq 65\%$) variou de forma semelhante ao hematócrito, com maior frequência relativa na segunda hora (9%) e redução gradativa até atingir o menor valor na 24ª hora (1,7%). O hematócrito de sangue misto umbilical não pôde ser utilizado com segurança como modelo diagnóstico de policitemia, mas o ponto de corte de 54% pôde ser estabelecido como modelo de triagem precoce da doença.

SUMMARY

The neonatal polycythemia is cause of important morbidity in neonatal period. In spite of its high prevalence, the polycythemia is still imprecise concerning etiology, physiopathological consequences, diagnosis criteria, treatment and prognosis. In order to evaluate hematocrit behavior during the first day of life in normal, term infants, and its consequences to define the ideal time for blood drawn to diagnose neonatal polycythemia, 172 newborns were studied. The research was carried out between July 1992 and June 1993 at the Center for Whole Attention to Woman's Health in Campinas State University. The hematocrit was evaluated at time of births (from umbilical cord blood sample) and by antecubital vein puncture at 1 hour, 2, 6, 12 and 24 hours of life. Other factors such as sex, colour, type of delivery, birthweight, time of umbilical cord clamping and weight variability in the first 24 hours of life were considered to be associated with them to various hematocrit measures taken. The following statistical tests were used: t-Student test, F-Snedecor test, simple and multiple regression. Models of diagnostic prediction from umbilical cord hematocrit were created considering sensitivity, specificity and predictive value, both positive and negative. The findings show a significant variation in hematocrit along the time, with maximum hemoconcentration in the second hour after birth, returning to umbilical cord values in the 24th hour. The variability was not statistically associated to any of the studied factors. The prevalence of neonatal polycythemia (venous hematocrit equal or higher

than 65%) varied in a similar way to the hematocrit, having higher relative rate in the 2nd hour (9%) and gradative reduction until attain a lower rate in the 24th hour (1,7%). The hematocrit taken from umbilical cord mixed blood could not be used as a sure diagnostic model for polycythemia, but the cutpoint of 54% could be established as model for precocious screening of the disease.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

"Neste período, a vida é mais dinâmica que estática, pois em nenhuma outra fase tão breve da nossa existência processam-se alterações e adaptações tão profundas quanto nas semanas ou mesmo nos dias e nas horas após o nascimento".

Dr. Clement Smith

Os valores elevados do hematócrito encontrados durante a vida fetal provavelmente representam adaptação necessária à manutenção de uma adequada oxigenação dos tecidos fetais. Embora estes níveis sejam considerados muito altos para qualquer outra faixa etária, nos recém-nascidos são aceitos como normais.

Ainda que o limite separando a normalidade da doença seja extremamente tênue e difícil de determinar, a elevação exagerada do hematócrito nas primeiras 72h de vida pode determinar inúmeras complicações orgânicas e metabólicas nos recém-nascidos, bem como desencadear danos importantes ao desenvolvimento neuropsicomotor na infância tardia.

Essa condição, denominada policitemia neonatal, é de descrição relativamente recente, surgindo na literatura a partir das descrições sobre o aparecimento de policitemia e anemia severas em dois recém-nascidos gemelares (KLINGBERG et al., 1955) e, depois, com a descoberta da transfusão materno-fetal

como causa de pletora em algumas crianças recém-nascidas (MICHELL & MAUER, 1961).

Após um período de pouco interesse e divulgação na década de 60, no início da década de 70, as pesquisas tiveram novo impulso de desenvolvimento, a partir das descrições sobre a associação entre policitemia e aumento da viscosidade sangüínea e suas implicações fisiopatológicas (BAUM, 1967; MACINTOSH, 1969; SOMMER & KONTRAS, 1971).

Policitemia e hiperviscosidade sangüínea secundária são reconhecidas hoje como problemas comuns no período neonatal. Apesar das múltiplas investigações clínicas e estudos experimentais, ainda são incertas suas etiologias precisas, suas conseqüências fisiopatológicas, os critérios para o seu diagnóstico, tratamento e o que determina seu prognóstico em curto e longo prazo.

Dentre os seus pontos controversos, pode-se destacar, pelo aspecto fundamental que representa, a questão da determinação dos valores de hematócrito que estabelecem o diagnóstico e que determinam o momento oportuno para o tratamento. A disparidade de valores e conclusões oferecidas pela literatura podem ser, em parte, explicadas pelas diferenças metodológicas empregadas nos vários estudos e pela dificuldade na mensuração e interpretação das variáveis envolvidas. Assim, pesquisadores diferentes, na tentativa de estabelecer uma padronização para a elaboração do diagnóstico, utilizaram em seus estudos amostras de sangue coletadas em diversos locais, tempos e condições neonatais, e postularam os mais variados valores de hematócrito. A variação abrangeu um espectro tão amplo quanto a utilização de sangue capilar (calcanhar) com valores de hematócrito $\geq 75\%$ ou $\geq 77\%$ (DUNN, 1970; WEIMBERG, 1970), hematócrito venoso periférico $\geq 65\%$ (HUMBERT et

al., 1969; GROSS et al., 1973) ou ainda hematócrito venoso umbilical $\geq 68\%$ (HENRIKSSON, 1979).

A comparação desses resultados é muito difícil, já que alguns dos estudos não citaram o local exato da coleta ou utilizaram sangue de veia periférica (antecubital) e central (umbilical) de forma indistinta. Em alguns trabalhos onde houve preocupação com a comparação dos valores obtidos em diferentes locais de coleta, chegou-se a conclusões divergentes, pois, apesar de alguns observarem boa correlação entre o sangue venoso e capilar, a maioria demonstrou correlação imprevisível entre os vários sítios de coleta ou, ainda, valores sempre nitidamente superiores nos hematócritos capilares sobre os venosos (GATTI, 1967; LINDERKAMP et al., 1977; VAN DER ELST et al., 1978; RAMAMURTHY & BRANS, 1981).

Por outro lado, estudos sobre a variabilidade temporal do hematócrito no primeiro dia de vida desencadearam o aparecimento do tempo de coleta da amostra sangüínea, como uma nova variável interveniente na determinação do padrão de excelência para o do diagnóstico da policitemia. Se a variabilidade do hematócrito na sua descrição inicial mostrava comportamentos distintos entre crianças com e sem transfusões sangüíneas placento-fetais, novamente pesquisada em recém-nascidos sem transfusões aparentes, demonstrou ter comportamento típico e universal, com período de hemoconcentração nas primeiras duas a quatro horas e retorno aos valores de cordão umbilical no final do primeiro dia de vida. Estes achados acabaram determinando a possibilidade de também haver uma variabilidade na incidência e até mesmo nos valores do hematócrito que determinam o diagnóstico da doença nos diversos tempos de vida (SHOHAT et al., 1984; RAMAMURTHY & BERLANGA, 1987).

Temos então que o diagnóstico de policitemia neonatal, passadas mais de quatro décadas da sua descrição, mantém-se controverso tanto em relação ao valor absoluto do hematócrito que o determina, como também ao local e principalmente ao momento da coleta da amostra sangüínea.

Como conseqüência dos diferentes critérios para o diagnóstico, torna-se difícil conhecer a incidência da doença em diferentes populações. Mesmo assim, acredita-se que, em média, ela ocorra em aproximadamente 1% a 5% dos recém-nascidos, variando em função do grau de risco da população estudada, das características ambientais e das condutas obstétricas, como ligadura precoce ou tardia do cordão umbilical. Estes valores podem variar de forma ainda mais ampla conforme o tempo de vida considerado, encontrando-se incidências tão altas como 20% a 31%, mesmo em crianças aparentemente sadias (MACINTOSH, 1969; STEVENS & WIRTH, 1980; SHOHAT, 1984; OH, 1986; CARMIL et al., 1992).

Além dessa alta incidência em recém-nascidos de risco e até mesmo em recém-nascidos normais, é importante destacar a associação entre a policitemia e elevadas taxas de morbidade e seqüelas neurológicas. A forma de avaliação das complicações imediatas ou tardias, entretanto, pode ser afetada por fatores como a época do diagnóstico, o tratamento instituído, bem como os fatores de risco envolvidos com o processo de desencadeamento da doença (BLACK et al., 1982; CASTELANOS & RAMIREZ, 1988).

Por isso, o estudo do hematócrito no recém-nascido permanece importante e atual, ainda que as pesquisas mais recentes estejam voltadas para a viscosidade sangüínea. Sob este aspecto, parece não haver dúvidas de que a avaliação "in vitro" da viscosidade sangüínea representa a melhor estimativa do risco de isquemia

orgânica. No entanto, não parece correlaciona-se melhor que o hematócrito com os sinais e sintomas da policitemia neonatal, além de apresentar apenas uma tênue relação com suas medidas "in vivo" (RAMAMURTHY & BRANS, 1981; CASTELANOS & RAMIREZ, 1988).

Na maioria das clínicas, a medida da viscosidade não é disponível rotineiramente, ao contrário do hematócrito, que é de fácil determinação e de baixo custo, tornando-o de grande utilidade em nossos berçários. Apesar deste baixo custo do exame, ainda não existe padronização plenamente aceita de rastreamento da policitemia neonatal. A própria Academia Americana de Pediatria (1993) não tem segurança sobre um método de fácil aplicabilidade e segurança que resulte em custo/benefício favorável. Logo, acredita-se na existência em todos os anos de um enorme contingente de recém-nascidos subdiagnosticados a mercê da política de atendimento individualizada de cada unidade de atendimento.

No Brasil, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), no período de 1986 a 1988, nasceram cerca de 4.800.000 crianças anualmente. Se considerada uma prevalência média de perto de 5%, houve por ano aproximadamente 220.000 recém-nascidos policitêmicos, que representaram uma enorme população de risco para complicações imediatas ou tardias, com custos sociais provavelmente muito elevados e que hoje têm sido muito pouco discutidos pela literatura médica.

No Serviço de Neonatologia do CAISM/UNICAMP, há mais de dez anos é realizado o rastreamento em crianças de risco para policitemia através de punções de calcanhar e confirmação com sangue venoso periférico. Este método, todavia, é criticável por só diagnosticar o problema em crianças de risco, deixando de lado um

número razoável de recém-nascidos aparentemente normais, e também por utilizar punção periférica, sujeita a variações imprevisíveis e com pouca correlação com outros locais de coleta.

Analisar, portanto, a variabilidade temporal do hematócrito e suas implicações no quadro hematológico do recém-nascido, parece atual e relevante, à medida que não existe concordância entre inúmeros trabalhos sobre o comportamento normal do hematócrito no período neonatal e nenhuma padronização unanimemente aceita a respeito de metodologia diagnóstica para a policitemia neonatal. Pode-se concluir que o conhecimento deste padrão de comportamento do hematócrito, mais especificamente no primeiro dia de vida, bem como os fatores que o influenciam, poderá auxiliar no estabelecimento de parâmetros e padrões ideais para o diagnóstico adequado e precoce de policitemia neonatal.

Definir a melhor ocasião para triagem e diagnóstico, um dos objetivos deste estudo, enquadra-se perfeitamente nessas questões práticas ainda tão pouco discutidas e difundidas no Brasil, e poderá contribuir sensivelmente para o aprimoramento das condutas médicas vigentes.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Eritrócito no período perinatal

2.1.1. Formação dos eritrócitos

O eritrócito é o elemento celular encarregado do transporte e da manutenção metabólica da hemoglobina, cuja função é carrear o oxigênio dos pulmões para os tecidos e o dióxido de carbono de volta aos pulmões, mantendo o meio interno em constante estabilidade bioquímica.

As diferenças hematológicas entre o recém-nascido, a criança e o adulto são profundas, especialmente em relação aos glóbulos vermelhos. Isto se correlaciona diretamente com o desenvolvimento embriológico do feto, as inter-relações entre o feto e a mãe e as mudanças necessárias para a adaptação ao meio ambiente extra-uterino (OSKI & NAIMAN, 1984a).

A produção de células vermelhas, eritropoiese, começa muito precocemente na gestação e tem sido detectado tão cedo quanto 19 dias de idade gestacional. As ilhas de sangue, encontradas no primeiro mês de vida fetal, constituem as primeiras células sanguíneas do embrião e se localizam no mesênquima do saco vitelino. São

predominantemente eritroblastos primitivos, também chamados hemocitoblastos, caracteristicamente nucleados, macrocíticos e formados no espaço intravascular. As células periféricas destas ilhotas, por sua vez, dão origem às paredes dos primeiros vasos sanguíneos do embrião (WEISS, 1977).

Os hemocitoblastos entram em circulação por volta do 20º dia de vida intra-uterina, coincidindo com o início da atividade de contração do tubo cardíaco, e não se desenvolvem para eritrócitos maduros. Aparecem muito precocemente, elaboram hemoglobina e, então, desaparecem, sendo substituídos por células normoblásticas que se diferenciam em eritrócitos. Durante este período é importante salientar que a eritropoietina não parece exercer nenhuma ação reguladora, como ocorre mais tarde na gestação (MIGLIACIO et al., 1986 ; STOCKMAN III & DEALARGON, 1992).

A eritropoiese no saco vitelino, ou período mesoblástico, começa a diminuir por volta da sexta semana e cessa por completo no fim do terceiro mês de gestação. Na quinta semana gestacional, a hematopoiese já está presente no fígado, que se torna o principal órgão hemopoiético do quinto ao sexto mês de gestação. A transição é devida principalmente à migração das células-matrizes do saco vitelino para outros tecidos, onde encontram ambientes mais favoráveis ao seu desenvolvimento (METCALF, 1977; KELEMEN, 1979). Nesta ocasião, inicia-se a produção dos eritroblastos definitivos, com os precursores da série vermelha representando perto de metade das células nucleadas presentes nas estruturas hepáticas no quarto mês gestacional (THOMAS & YOFREY, 1964).

Na metade da vida fetal, o baço e os linfonodos começam a desempenhar funções hemopoiéticas em grau menor do que aquele apresentado pelo fígado, que persiste como órgão dominante. Entre a décima e 11ª semana de vida embrionária, a

eritropoiese começa a ser desenvolvida na medula óssea, que incrementa rapidamente sua atividade, tornando-se o principal sítio de hemocitopoiese após a 24ª semana. A celularidade atinge o seu auge na 30ª semana, mas o volume da medula ocupada por tecido hemopoiético continua a aumentar até o final da gestação. Ao término da gestação, praticamente toda eritropoiese é realizada na medula óssea, sendo apenas uma pequena parte executada em outros locais. Esta produção residual extramedular cessa pouco tempo depois do nascimento (KALPAKTSOGLU & EMERY, 1965).

Didaticamente, a hematopoiese embrionária e fetal pode ser dividida em três períodos distintos: a fase mesoblástica, a hepática e a mielóide (WINTROPE, 1961).

2.1.2. Diferenciação dos eritrócitos

Hematopoiese, do grego: haima + poietikos, designa o processo de derivação e maturação das células sanguíneas, sejam elas eritrócitos, granulócitos, linfócitos ou trombócitos.

Os glóbulos vermelhos são originários basicamente de duas linhagens distintas: da eritropoiese megaloblástica primitiva e da eritropoiese normoblástica definitiva, ambas as séries derivadas dos hemocitoblastos também designados células pluripotenciais ou "stem cells" (BRADLEY, 1966 ; ICHIKAWA, 1966).

Essas células são definidas pela sua capacidade de diferenciação em outras células sanguíneas como eritrócitos, granulócitos, trombócitos e linfócitos. O "pool" destes elementos pluripotenciais é reconhecido pela sua habilidade de auto manutenção e rápido desenvolvimento para células diferenciadas (MIGLIACIO et al.,

1986). Duas hipóteses alternativas são aceitas como possíveis para explicar a sua origem. Segundo a teoria chamada unicêntrica, as células precursoras, originárias do saco vitelino, migram de um sítio eritropoiético a outro. Já a teoria multicêntrica procura demonstrar que novos "clones" de células pluripotências são formados em diferentes locais de hematopoiese durante a vida fetal (OGAWA, 1989; STOCKMAN III & ALARCON, 1992).

Apesar da falta de consenso entre as teorias, alguns estudos têm descrito que células originárias do saco vitelino, quando transplantadas em ratos adultos irradiados, são capazes de produzir todos os elementos figurados do sangue, inclusive colônias de células eritróides, o que pode significar serem elementos pluripotenciais com diferenciação mediada, provavelmente, por fatores ambientais (DEGOWIN, 1967).

Acredita-se, assim, que as "stem cells", a partir de certas influências ambientais, desenvolvam-se em comitês de células progenitoras, chamadas células formadoras de colônia (CFC). A seguir, todos os elementos figurados do sangue, apresentariam o mesmo processo de diferenciação com suas respectivas células precursoras e fatores estimulantes. As características do crescimento, o tipo de resposta a fatores estimulantes de crescimento e o tamanho da colônia relacionam-se intimamente à célula precursora original. Desta forma, os precursores eritróides seriam formados a partir de células progenitoras eritropoéticas, em resposta à eritropoietina e ao fator estimulante de colônia ou CSF; assim como seriam formados os megacariócitos, linfócitos e demais células sangüíneas a partir das suas unidades formadoras de colônias e sob a ação dos respectivos fatores estimulantes de colônia (CHRISTENSEN, 1989).

Em relação ao glóbulo vermelho, sabe-se que uma única célula precursora de eritrócito com capacidade de proliferação e diferenciação, sob ação de estimulantes específicos, pode gerar uma colônia inteira de células contendo hemoglobina, quando realizadas culturas em meio semi-sólido. Com base neste conhecimento, foram identificados três comitês básicos de células precursoras dos eritróides: as "Early Erythroid Burst-forming Units" ou BFU-E, as "Late Erythroid Burst-forming Units" ou BFU-L e as "Erythroid Colony-forming Units" ou CFU-E. Estes comitês são preparados para proliferarem mediante ação de uma série de mensageiros humorais e são auto-sustentáveis por longo período de tempo. (EAVES & EAVES, 1984).

Houve estudos que mostraram grandes diferenças entre os progenitores hemocitopoéticos fetais e os adultos. Concluíram que as células fetais apresentavam uma capacidade de expansão volumétrica mais rápida e constante, tempo de maturação "in vitro" mais acelerado e maior sensibilidade à ação da eritropoietina, do que as suas similares adultas (FORESTIER et al., 1991).

Não está claro se toda a população de células precursoras está madura ao nascimento, como a população de precursores do adulto. Acredita-se que as células vermelhas do recém-nascido sofram várias mudanças em suas características, significando ser este período uma transição de células do tipo fetal para o tipo adulto.

2.1.3. Regulação da produção de eritrócitos no feto e recém-nascido

a) Controle da eritropoiese no período fetal

A eritropoiese fetal é primariamente controlada pelo feto, sendo influenciada apenas parcialmente por fatores maternos. A eritropoietina é o regulador primário da eritropoiese em adultos e provavelmente o principal fator controlador da eritropoiese fetal no final da gestação (FINNE & HALVORSEN, 1972). O hormônio durante a vida fetal provavelmente não atravessa a placenta, assim a supressão da eritropoiese materna por politransfusão não suprime a eritropoiese fetal. Da mesma forma, estimulação da eritropoietina materna não estimula proliferação celular fetal (JACOBSEN, 1959).

O local exato da produção de eritropoietina na vida fetal não é conhecido. Em fetos de algumas espécies animais, a nefrectomia não altera a produção fetal do hormônio, o que leva a crer que o fígado fetal pode sintetizar a eritropoietina durante grande parte da gestação, até que a produção renal esteja em atividade (STOCKMAN III & ALARCON, 1992).

A hipóxia representa o maior estímulo para a produção de eritropoietina em todas as fases da vida, entretanto, na vida fetal a sensibilidade hepática à queda de tensão de oxigênio é menor quando comparada à renal, havendo portanto, necessidade de estímulos hipóxicos diferentes para o mesmo nível de produção hormonal entre os dois sítios (ZANJANI & ASCENSAO, 1989).

A hipóxia tecidual induz à formação de eritropoietina, que cruza o plasma até os sítios de formação eritrocitária, em geral a medula óssea, estimulando a produção de mais eritrócitos. O seu modo de atuação baseia-se na indução à proliferação do comitê de células precursoras localizadas na medula óssea, na diferenciação desta em

pronormoblastos, encurtamento do tempo da geração de normoblastos e, por fim, liberação mais precoce de reticulócitos no sangue.

Embora a hipóxia seja o principal fator controlador, outros hormônios ou fatores são descritos como coadjuvantes nessa produção ou nos seus efeitos. Esses fatores incluem: testosterona, estrógeno, hormônio tireoideano, prostaglandinas, vitamina E e lipoproteínas, além de fatores hipotalâmicos não precisamente identificados (STOCKMAN III & ALARCON, 1992). Mais recentemente, com o desenvolvimento da biologia molecular, foi possível identificar e estudar novos fatores controladores da hematopoiese que atuam diretamente sobre as células progenitoras ou indiretamente, estimulando a geração dos fatores estimulantes de colônia ou CSF. Ambos os mecanismos têm como via final comum a diferenciação eritrocitária (CHRISTENSEN, 1989).

O nível e a efetividade da eritropoietina aumentam com a idade gestacional. Em sangue de cordão de recém-nascidos humanos foi demonstrado aumento gradual dos níveis de eritropoietina de acordo com a maturidade fetal, o que pode estar relacionado com incremento de sua síntese ou com a diminuição do clearance. Concomitantemente, há uma elevação do número de células precursoras dos eritrócitos sensíveis à sua ação, gerando, em consequência, um aumento na efetividade do hormônio no terceiro trimestre da gestação (THOMAS, 1983).

É importante destacar, por fim, que os valores de eritropoietina sofrem influência de uma série de acontecimentos perinatais. Assim, têm sido encontradas concentrações elevadas na hipóxia fetal crônica (TERAMO et al., 1987), em filhos de mães diabéticas (TERAMO et al., 1987), em isoimunização Rh (VOUTILAINEN et al.,

1989), nas crianças com asfixia aguda grave com repercussão neurológica (VINETA et al., 1988) e nos recém-nascidos policitêmicos (VINETA et al., 1990).

b) Controle da eritropoiese no período neonatal

Em qualquer fase do desenvolvimento, o número de eritrócitos é regulado no organismo pela mudança no ritmo de produção de novas células, uma vez que o ritmo de destruição não varia consideravelmente no indivíduo normal.

O incremento da produção celular ocorre nas situações onde o transporte de oxigênio para os tecidos está prejudicado. Em geral, ocorre devido aos estados anêmicos, doenças cardíacas e respiratórias ou baixas tensões de oxigênio no ar em locais de grande altitude. Por outro lado, a produção pode estar diminuída quando o indivíduo é politransfundido ou está exposto a altas concentrações de oxigênio.

A regulação do mecanismo eritropoiético no período neonatal é mais complexa que em qualquer outro momento da vida. Imediatamente após o nascimento, a eritropoiese é consideravelmente reduzida, presumivelmente em função de uma adaptação à vida extra-uterina, levando a um nível de produção de eritrócitos muito baixo nas primeiras semanas de vida. Durante aproximadamente dois meses, na maior parte das vezes, não se detecta nenhuma eritropoietina, e o aparecimento desta após este período coincide com a maior atividade da medula óssea encontrada nesta idade (STOCKMAN et al., 1984).

A ausência temporária de eritropoietina e conseqüente supressão de eritropoiese na medula óssea, apesar de universal no recém-nascido, tem especial importância no prematuro, onde ocorre uma queda significativa e inversamente

proporcional à idade gestacional, dos níveis de hemoglobina, nas primeiras 12 semanas de vida, determinando o que se convencionou chamar anemia fisiológica do prematuro. As crianças prematuras, no entanto, têm se mostrado hábeis a produzir grande quantidade de eritropoietina na presença de estresse hipóxico como aqueles associados a cardiopatias congênitas cianóticas ou a dificuldades respiratórias, demonstrando que seus sítios de produção e ação da eritropoietina são normais e prontos a responder quando solicitado (STOCKMAN III, 1986; STOCKMAN III, 1984; DALMAN, 1984; KIVIVUORI et al., 1994).

2.1.4. Síntese da hemoglobina

Hemoglobina (Hb), principal componente do eritrócito, é um conjugado protéico que serve como veículo para o transporte de oxigênio e gás carbônico e representa cerca de 95% das proteínas do glóbulo vermelho. É formada basicamente de dois pares de cadeias desiguais de polipeptídeos ou globinas e quatro grupos prostético heme, cada um contendo um átomo de ferro ferroso. Localizado perto da superfície da molécula, o heme, reversivelmente, combina-se com oxigênio ou dióxido de carbono.

Em 1866, KORBER¹ demonstrou pela primeira vez que o sangue derivado da placenta humana era mais resistente à desnaturação por alcali que o sangue adulto. Desde então, uma grande quantidade de informações tem sido acumulada a respeito das mudanças pelas quais passa a hemoglobina no seu desenvolvimento, desde a vida fetal até a idade adulta.

¹ KORBER apud OSKI, F. A. & NAIMAN, J. L. - Valores hematológicos normais no recém-nascido. In: OSKI, F.A. & NAIMAN, J. L., ed. - Hematologia do recém-nascido. 3. ed., São Paulo, Ed. Manole, 1984. p.1-32

A eritropoiese fetal resulta, na sua evolução, em uma série de diferentes hemoglobinas. Cada uma é expressão de um gene e reflete uma bem orquestrada manifestação do desenvolvimento das hemoglobinas, embrionária, fetal e adulta.

Há anos tem sido possível analisar os padrões de produção de cadeias de globina em etapas tão precoces da gestação como na transição da eritropoiese primitiva no saco vitelino para a hepática. Pode-se assim dividir a ontogênese da síntese de hemoglobina em três fases: a fase embrionária, com produção das hemoglobinas de Gower 1 e 2 e Portland; a fase fetal com predomínio de hemoglobina F; e a fase adulta, com a síntese de hemoglobina A e A₂.

A fase embrionária é caracterizada pela produção de Hb Gower-1, que representa a hemoglobina mais importante do embrião com menos de seis semanas de gestação, enquanto que a fase fetal tem a predominância de síntese da hemoglobina F ou Fetal, que constitui aproximadamente 90% a 95% do total de hemoglobina de fetos até a 34ª semana de idade gestacional e cuja característica principal é a grande afinidade pelo oxigênio (SCHWARTZ & GILL, 1977).

A síntese de hemoglobina A, por sua vez, tem sido provada em fetos tão jovens quanto nove semanas. Sua produção está presente em todo o feto normal acima de 11 semanas, com porcentagens sempre crescentes sobre a síntese total das hemoglobinas. Após a 34ª semana, à medida que cresce sua produção, decresce a da hemoglobina F. Portanto, a quantidade total de hemoglobina F pode variar amplamente no recém-nascido a termo, com valores entre 53 a 95%.

Durante o período de anemia fisiológica, há uma depressão da síntese de cadeias gama, presentes na hemoglobina F, associada a uma síntese predominante de hemoglobina adulta nas células que entram em circulação. Estes fatos explicam o

pequeno platô na proporção de hemoglobina fetal/hemoglobina adulta que ocorre logo após o nascimento e a predominância de células contendo hemoglobina do tipo adulto durante o segundo e terceiro mês de vida .

É relevante notar um possível atraso na passagem da produção de hemoglobina fetal para adulta em algumas circunstâncias, uma vez que isto implica também na variação dos valores destas hemoglobinas no recém-nascido. Esta modificação tem sido descrita em condições de hipóxia materna (BARD et al., 1970), em crianças pequenas para idade gestacional (BARD, 1974) e em filhos de mães diabéticas (BARD & PROSMANNE, 1985; PERRINE et al., 1985). A fisiopatologia exata destas alterações é desconhecida, mas estas variáveis modificadoras do chaveamento de produção da hemoglobina, confundem-se com os mecanismos básicos da gênese de policitemia neonatal, de tal forma que talvez possa encontrar nos indivíduos policitemicos valores diferentes de hemoglobina fetal ao nascer. No entanto, esta dissertação ainda carece de comprovação, já que não existe, até o momento, nenhum dado relevante publicado na literatura a este respeito.

2.1.5. Maturação eritropoética e valores eritrocitários no período fetal e neonatal

A eritropoiese normoblástica, que sucede a primitiva, inicia-se na sexta semana de vida intra-uterina e, por volta da décima semana, perto de 90% dos eritrócitos circulantes pertencem a este tipo celular. Os primeiros precursores eritróides reconhecíveis são os pronormoblastos. Com aproximadamente 20 μ de diâmetro, são os mais largos dos precursores. Após sucessivas mitoses e contínuas mudanças nas características do núcleo e do citoplasma, estas células passam para estágios de

normoblastos basófilos, depois policromáticos e ortocromáticos, para finalmente, devido a ondulações e contrações citoplasmáticas, o núcleo e uma pequena quantidade de citoplasma serem ejetados, formando o reticulócito. No processo de maturação, três ou mais divisões mitóticas ocorrem em um período de três dias, resultando na produção de um potencial de 16 reticulócitos de cada pronormoblasto. Os reticulócitos são maiores que o eritrócito maduro e permanecem no estroma da medula óssea por um ou dois dias, sendo então lançados no sangue. Circulam por aproximadamente 24 horas, perdem seus ribossomas residuais, mitocôndrias e outras organelas, transformando-se em eritrócitos maduros (SCHWARTZ & GILL , 1977; OSKI & NAIMAN, 1984a).

O eritrócito maduro, por sua vez, difere de forma importante das outras células do organismo. Isto porque não possui núcleo e então não é capaz de se multiplicar. Da mesma forma, não apresenta mitocôndrias, nem ribossomos, não sintetiza o ácido ribonucléico ou desoxirribonucléico. Também não dispõe do ciclo de Krebs para o metabolismo intermediário, nem para o transporte de elétrons para a fosforilação oxidativa. Mesmo assim é uma célula complexa, metabolicamente ativa, com uma vida média, no adulto, de aproximadamente 120 dias. Durante este período, vai gradativamente envelhecendo; certas atividades enzimáticas diminuem; e, finalmente, é destruída por fagócitos no sistema reticuloendotelial (NELSON & DAVEY, 1984).

Os eritrócitos do feto humano, no entanto, diferem fundamentalmente das hemácias produzidas por lactentes mais velhos e pelos adultos. São diferentes sobretudo em relação às propriedades da sua membrana, ao tipo de hemoglobina incorporado, ao seu perfil metabólico e à sobrevida média, em geral mais baixa (OSKI & NAIMAN, 1984a).

Em síntese, pode-se considerar que o processo eritropoiético, envolvendo a diferenciação, produção e maturação dos glóbulos vermelhos, determina, em última análise, as características do quadro hematológico do recém-nascido, e como cita OSKI & NAIMAN (1984a): "O nascimento representa tão somente um acontecimento passageiro no desenvolvimento do lactente; por isso a interpretação do quadro hematológico do recém-nascido exige o conhecimento dos processos de maturação que precedem ao nascimento".

As cifras hematológicas no período perinatal tendem a manter um padrão geral de comportamento. Assim no início da gestação o número de eritrócitos, os níveis de hemoglobina e o volume celular total são muito baixos quando comparados a outras épocas da vida intra e extra-uterina. Com o passar do tempo estas cifras começam a aumentar, ao mesmo tempo que o tamanho médio das células, a hemoglobina corpuscular média, a porcentagem de células imaturas e a espessura média das hemácias tendem a diminuir (WINTROPE & SCHUMACKER, 1935; JAVERT 1939; WALKER & TURNBULL 1953; THOMAS & JOFREY 1962).

As maiores alterações ocorrem entre a 12ª e 34ª semana de gestação quando: a hemoglobina passa de 8,0g/dl para 15,0g/dl, o hematócrito eleva-se de 33% para 47%, a hemoglobina corpuscular média reduz de 60pg para 38pg e o volume corpuscular médio das hemácias diminui de 180fl para 118fl. A taxa de reticulócitos cai de 40% para valores entre 3% e 10% e do volume das hemácias em circulação, apenas 0,3% apresentam-se nucleadas, contra aproximadamente 8% do início da gravidez (OSKI & NAIMAN, 1984a; MCINTOSH, 1988). Alguns autores observaram aumento da hemoglobina nas últimas semanas de gestação, continuando a aumentar mesmo após a 40ª semana, atingindo valores médios em sangue de cordão de 18g/dl na 42ª semana (WALKER & TURNBULL, 1953). Hoje, no entanto, é consenso que a partir da

34ª semana os valores de todas as cifras tendem a se estabilizar, com discreta elevação apenas dos valores de hemoglobina e hematócrito (ZAIZOV et al., 1971; STOCKMAN, 1986). Nas meninas a termo e saudáveis, foi encontrada correlação linear entre o valor da hemoglobina de sangue de cordão e a idade gestacional, mas não se encontrou a mesma correlação em meninos que mantiveram valores estáveis a partir da 32ª semana (BURMAN & MORRIS, 1974).

Ao nascimento, em geral, os valores médios de hemoglobina obtidos em sangue de cordão variam de 15,7g/dl a 17,9g/dl (DOCHAIN et al., 1952; STURGEON, 1956), com uma média de aproximadamente 16,8g/dl e limite inferior de 13,5g/dl (SISSON, 1958; MOLLISON, 1961). No fim da primeira semana de vida, a hemoglobina tende a se manter no mesmo nível encontrado no cordão umbilical, diminuindo progressivamente após este período, com valores mínimos normais variando entre 13g/dl e 14,5g/dl na terceira semana, mas podendo atingir até 11g/dl entre a 8ª e 12ª semana pós-natal, durante o período de anemia fisiológica do lactente (MOLLISON, 1961; OSKI & NAIMAN, 1984a).

O hematócrito em sangue de cordão também tem valores que variam conforme o estudo, permanecendo em geral na faixa de 51% a 56%. O valor médio do final do primeiro dia situa-se entre 58% e 62%, diminuindo, no entanto, para 53% e 54% no final do sétimo dia de vida (GATTI, 1967; LASPLASAS, 1990; LASPLASAS et al., 1990).

2.1.6. Fatores que influenciam os valores eritrocitários no período neonatal

O perfil hematológico do recém-nascido foi objeto de interesse nas últimas décadas. As alterações fisiológicas decorrentes do nascimento, as mudanças biofísicas no período neonatal e as diferenças para com crianças mais velhas e adultos foram pontos primordiais para o estabelecimento de valores sanguíneos normais no período neonatal. O reconhecimento da importância da inter-relação placentó-fetal e dos fenômenos relacionados ao crescimento intra-uterino e suas implicações trouxeram ultimamente para este campo novas fontes de discussão e pesquisa.

Hoje, sabe-se que os valores eritrocitários, principalmente os níveis de hemoglobina e hematócrito, são modificados de forma significativa por uma série de fatores e eventos próprios do período neonatal, de tal forma que é necessário discuti-los, para entender suas implicações, inclusive no estabelecimento de definições de patologias de grande incidência no período perinatal, como as anemias e, em especial, a policitemia neonatal.

a) Local da coleta do sangue

Desde 1941, quando foi publicado o trabalho de VAHLQUIST², a literatura vem discutindo a importância do local da coleta de sangue na variabilidade dos valores de hematócrito e hemoglobina. Este primeiro autor encontrou níveis de hemoglobina mais elevados em sangue capilar colhido por punção cutânea do calcânhar quando comparados aos obtidos por punções venosas, realizadas simultaneamente. Ainda na

² VAHLQUIST apud OSKI, F. A. & NAIMAN, J. L. - Valores hematológicos normais no recém-nascido. In: OSKI, F.A. & NAIMAN, J. L., ed. - Hematologia do recém-nascido. 3. ed., São Paulo, Ed. Manole, 1984. p.1-32

década de 40, OETTINGER & MILLS , 1949³, verificaram que na primeira hora de vida estas diferenças podiam chegar a 8g/dl.

MOLLISON, em 1961, no entanto, observou diferenças menos significativas ao redor de 2,5% nas primeiras horas após o parto, enquanto OH & LIND (1966), estudando recém-nascidos com laqueadura precoce ou tardia de cordão umbilical, puderam demonstrar que as diferenças no quadro hematológico mantinham-se até o quinto dia de vida e eram maiores nas crianças que receberam transfusão placentofetal. Esta divergência foi explicada pela estase sangüínea local ou pelo aumento da concentração de hemoglobina nos capilares, pela transfusão. Em adição, estudaram sítios venosos periféricos diferentes: jugular externa, jugular interna, femural e couro cabeludo, sem encontrar diferenças significativas.

Em geral, a relação hematócrito capilar e venoso é superior a um. Este coeficiente relativo diminui progressivamente à razão inversa da idade gestacional, passando em média de 1,21 nos recém-nascidos de 26 a 30 semanas para 1,12 nos de idade gestacional entre 36 e 41 semanas. Além disso esta relação é ainda mais alterada naquelas crianças com pH sangüíneo abaixo de 7,20, em hipotensos ou com massa de glóbulos vermelhos abaixo de 35ml/kg, ou seja, nos indivíduos doentes e com provável alteração na microcirculação (LINDERKAMP et al., 1977).

Estudando prematuros pesando menos de 1500g, ZIPURSKY (1978) encontrou uma diferença média de 3,7% +/- 2,7% entre as duas técnicas de coleta, durante um período de seis semanas. Contudo, quando o calcânhar era previamente

³ MILLS apud OSKI, F. A. & NAIMAN, J. L. - Valores hematológicos normais no recém-nascido. In: OSKI, F.A. & NAIMAN, J. L., ed. - Hematologia do recém-nascido. 3. ed., São Paulo, Ed. Manole, 1984. p.1-32

aquecido, a diferença média caía para 1,9%, confirmando os achados anteriores sobre a pobreza de circulação e a estase sangüínea periférica.

RIVERA & RUDOLPH (1982) também demonstraram persistente diferença venoso/capilar em crianças prematuras e a termo. Porém, em prematuros, as diferenças eram maiores, chegando a aproximadamente 20%, levantando a hipótese de que haveria um processo de maturação no controle autônomo da circulação periférica justificando diferenças venosos/capilares consistentemente menores com o evoluir da gestação.

MOE, em 1970, estudando recém-nascidos com eritroblastose fetal e colhendo sangue de cordão umbilical e capilar, reconheceu anemia na maior parte das crianças pela amostra umbilical e apenas em 1/4 delas pelo sangue capilar, enquanto RAMAMURTHY & BRANS em 1981 detectaram a existência de uma considerável e não preditível diferença entre os hematócritos capilar, venoso periférico e venoso umbilical no mesmo recém-nascido. Sugeriram ainda que o valor do hematócrito e da viscosidade de sangue venoso umbilical correlacionava-se melhor com os sinais e sintomas de policitemia que o de outros sítios periféricos, determinando assim a veia umbilical como o local de eleição para o diagnóstico da síndrome.

Em síntese, o valor do hematócrito capilar é freqüentemente afetado pela qualidade da perfusão periférica, quantidade de tecido subcutâneo do local da coleta e pelo tipo de ordenha durante o procedimento. Embora com menor importância, o mesmo ocorre com o hematócrito venoso, que também pode variar com a perfusão periférica, o calibre das veias e com a facilidade de obtenção da amostra.

b) Tratamento dos vasos umbilicais e tempo de vida

Intra-uterinamente, o feto e a placenta mantêm um volume sangüíneo relativamente independente, cujo balanço estabiliza-se segundo um gradiente de pressão e resistência vascular. Sob circunstâncias normais, ao nascer, o recém-nascido recebe de 25% a 30% do volume total que poderia receber da placenta nos primeiros 15 segundos de vida, somente 10% adicionais nos próximos 30 segundos e, o restante do volume, se o cordão não for ligado pelos próximos 135 segundos. O ritmo de transfusão placentária ao longo do tempo segue uma curva exponencial e, desta forma, o volume sangüíneo da criança pode aumentar em até 61%, se for esperado o esvaziamento completo antes do pinçamento umbilical (DEMARSH et al., 1942; USHER et al., 1963; OH, BLANKSHIP, LIND, 1966; YAO, MOINIAN, LIND, 1969; OH et al., 1975).

Na maior parte da vezes, as artérias umbilicais contraem-se logo após o nascimento, impedindo a passagem de sangue do recém-nascido para a mãe, ao passo que a veia umbilical permanece dilatada, permitindo o fluxo do sangue sob a ação da gravidade. Caso não haja pinçamento do cordão, a criança continua a receber sangue, desde que mantida em nível inferior ao da placenta, resultando em elevação do hematócrito e da hemoglobina por hipervolemia.

Quando o recém-nascido é mantido cerca de 40cm abaixo da vulva materna, acelera-se a transfusão do sangue placentário, devido ao aumento da pressão hidrostática, de modo a estar a transfusão encerrada em 30 segundos (YAO et al, 1969). PINOTTI, em 1968, comparou a eficiência de quatro métodos distintos em transferir o "sangue de reserva" da placenta para o recém-nascido; concluindo que a elevação da placenta e a expressão corporal uterina eram transfusores mais eficientes que a ordenha ou expectativa da parada dos batimentos do cordão umbilical.

Os estudos a respeito das conseqüências da transfusão placentó-fetal ainda permanecem inconclusivos, já que os valores absolutos de volume plasmático e circulante total, os principais marcadores laboratoriais de transfusão de sangue placentó-fetal, variam dentro de limites relativamente amplos nos recém-nascidos, sendo muito difícil configurá-los quantitativamente. As diferenças são devidas, em parte, à técnica usada - azul de Evans ou albumina humana marcada -, à evolução ponderal do recém-nascido e à falta de definição do tempo da ligadura de cordão da maioria dos trabalhos. Em parte, porém, podem ser explicadas pelas diferentes épocas de coleta das amostras sangüíneas para as determinações e até pela dificuldade técnica de mensuração ao nascimento (OSKI & NAIMAN, 1984a).

O aumento brusco de volemia em crianças com transfusão placentó-fetal determina uma variabilidade nos valores do hematócrito nas primeiras 24 horas de vida, com um fenômeno de hemoconcentração por transudação, cujo ápice ocorreria na primeira meia hora e se reverteria lentamente entre 4 e 24 horas, adquirindo a partir daí estabilidade. Tal variabilidade seria dependente do volume de transfusão placentó fetal, de tal forma que só ocorreria nos indivíduos com ligadura tardia ou ordenha de cordão (USHER et al., 1963; OH & LIND, 1966; SAIGAL et al., 1972; INGOMAR et al., 1973).

Outros trabalhos, entretanto, mostraram que a variabilidade temporal do hematócrito não dependia do tempo de ligadura do cordão e, por suposição, do volume de transfusão de sangue, pois estudando crianças com ligadura precoce, observaram a mesma hemoconcentração ao redor da segunda hora de vida e retorno aos valores originais com 24 horas. Concluiu-se que o fenômeno era possivelmente universal, com um importante papel na determinação do quadro hematológico do recém-nascido e

portanto na definição das patologias eritrocitárias próprias do período neonatal (SHOHAT et al., 1984a; RAMAMURTHY & BERLANGA, 1987).

c) Vitalidade fetal e crescimento intra-uterino

Vários estudos têm sido publicados mostrando aumento na massa de células vermelhas em recém-nascidos com retardo de crescimento e asfixia intra-uterina. De tal forma, que é possível muitas vezes estabelecer correlação negativa entre o Apgar e o pH do sangue de cordão e o volume sangüíneo. O mecanismo fisiopatológico destas modificações não está bem definido, sugerindo que, no sofrimento fetal crônico, os períodos de hipóxia são intercalados por períodos de recuperação que podem resultar em vasodilatação, semelhante aos períodos de rubor que seguem as isquemias. Outra provável explicação são as alterações vasculares e pressóricas. A asfixia prolongada provoca aumento da resistência vascular placentária e constrição arterial umbilical. Isto transferiria o sangue da placenta para o feto em volumes que excederiam o fluxo feto-placentário pelas artérias. Finalmente, o aumento da eritropoiese, em situações de estresse hipóxico crônico, também deve ser considerado, como já visto nesta revisão (YAO, 1972; LINDERKAMP, 1978; CERVANTES, 1989).

2.2. Policitemia Neonatal

2.2.1. Histórico

A policitemia neonatal foi descrita apenas recentemente na literatura médica, surgindo a partir de 1955 com KLINGBERG et al., que a descreveram como um aumento anormal do hematócrito em consequência de transfusão entre gêmeos. Os

primeiros trabalhos referiam-se ao quadro clínico associando a doença à cianose e convulsões, pletora e insuficiência cardíaca em recém-nascidos policitêmicos (WOOD, 1959; MICHAEL & MAUER, 1961).

Cerca de dez anos mais tarde foi proposto um modelo no qual a hiperviscosidade sangüínea desempenharia um papel fundamental na gênese dos sinais e sintomas que acompanham a elevação do hematócrito (BAUM, 1966). No entanto, somente a partir do estabelecimento dos padrões matemáticos para a relação entre viscosidade e hematócrito é que pôde-se chegar mais perto da definição corrente de policitemia neonatal (HUMBERT et al., 1969; MACKINTOSH & WALKER, 1973; GROSS et al., 1973; LINDERKAMP et al., 1984a).

Apesar de WESENBERG et al., 1977 terem introduzido o termo "síndrome do sangue espesso" para discriminar a síndrome de hiperviscosidade sangüínea no período neonatal, passados quase 20 anos, mesmo com o aumento substancial da literatura sobre o assunto, policitemia e hiperviscosidade continuam sendo usados como sinônimos para descrever a mesma entidade patológica.

2.2.2. Diagnóstico

Tanto policitemia como hiperviscosidade constituem diagnósticos baseados essencialmente em dados laboratoriais. A definição dos níveis de anormalidade baseados em padrões e desvios tem sido habitualmente alvo de controvérsias e confusão. Há grandes desacordos no valor do hematócrito sugerido para estabelecer o diagnóstico, uma vez que os diferentes investigadores ao utilizarem técnicas, tempo de

vida e sítios diversos para obtenção de amostras sanguíneas, determinaram valores críticos diferentes.

Desse modo, há autores que propuseram como critério diagnóstico valores de hematócrito periférico tão altos como 75% ou 77% (DUNN, 1970). Entretanto, as definições mais comuns relacionam-se com os níveis do hematócrito venoso periférico que variam de 60% a 70% (GROSS et al., 1973; MACKINTOSH & WALKER, 1973; WIRTH et al., 1979; OSKI & NAIMAN, 1984b; OH, 1986).

Esses níveis de hematócrito são mencionados como valores de corte pelos seus respectivos autores, mas alguns não mencionam o sítio exato da coleta e outros usam sangue de veias periféricas ou centrais de forma indistinta, dificultando seriamente sua interpretação. A confiabilidade do próprio valor do hematócrito como marcador da doença tem sido questionada. Para alguns autores, a avaliação simultânea de amostras capilares, venosa periférica e umbilical mostra diferenças notáveis na viscosidade e hematócrito em sangue total. A viscosidade sérica seria um fator de predição melhor e mais confiável para a estimativa de espessamento sanguíneo e isquemia orgânica que os níveis de hematócrito (RAMAMURTHY & BRANS, 1981).

Como o microviscosímetro para avaliação de viscosidade sanguínea não se encontra disponível rotineiramente para o apoio diagnóstico na maioria das enfermarias neonatais, há uma tendência dos trabalhos em correlacionar os valores de viscosidade com o hematócrito. RAMAMURTHY & BRANS (1981) mostrou que 80% dos recém-nascidos com hematócrito venoso umbilical menor que 63% tinham viscosidade normal, tendo então lançado este nível de corte em veia umbilical como padrão de diagnóstico para a doença.

SHOHAT et al. (1984b) sugeriram uma definição dinâmica para a policitemia. Baseados na variabilidade do hematócrito e considerando o momento da obtenção da amostra, definiram a doença em função dos valores de média e desvio-padrão obtidos da sua população de estudo. Crianças com hematócrito superior a 70% na segunda hora de vida e acima de 68% com seis horas ou mais deveriam ser considerados policitêmicos.

Em outro estudo, RAMAMURTHY & BERLANGA (1987) determinaram o efeito das alterações pós-natais sobre a viscosidade e hematócrito de cordão umbilical e de sangue venoso periférico nas primeiras 18 horas de vida em 99 recém-nascidos a termo. Daqueles que apresentavam valores anormalmente altos na segunda hora, somente um 1/3 persistiu elevado depois da 12ª hora de vida. Os autores propuseram valores de hematócrito venoso periférico maiores que 70% nas primeiras 12 horas de vida e maior que 64% acima desta idade como o padrão diagnóstico ideal para a doença. Os dados foram baseados unicamente nos valores médios e de desvio-padrão do hematócrito, sem considerar o aumento da viscosidade sangüínea.

Apesar de muito pesquisada, as medidas de viscosidade sangüínea não tem sido utilizadas como critérios de diagnóstico ou padrão para a opção de tratamento na síndrome de sangue espesso. Tem sido advogado, no entanto, valores de referência de anormalidade com grande variabilidade, mais comumente acima de 15cps em gradientes de velocidade de $11,5s^{-1}$, relativos aos fluxos em arteríolas (BLACK & LUBCHENCO, 1982; OSKI & NAIMAN, 1984b).

A leitura dos diferentes trabalhos sobre o tema, portanto, não permite aplicar um critério único e clássico para a definição da morbidade, no entanto a maioria dos

investigadores ainda considera o hematócrito venoso de 65% ou mais como diagnóstico de policitemia no período neonatal (OSKI & NAIMAN, 1984b).

Apesar da falta de consenso, este critério ainda permanece atual, sendo utilizado em larga escala na maioria dos berçários, inclusive no Serviço de Neonatologia do CAISM/UNICAMP, onde se desenvolveu este trabalho (BLACK & LUBCHENCO, 1982; OSKI & NAIMAN, 1984b)

Por outro lado, mais recentemente tem sido postulado a possibilidade da utilização do sangue de cordão umbilical como método seguro de triagem, em substituição ao método de coleta capilar. Os pontos de corte tem sido relatados entre 54% e 56%, com alguns autores descrevendo correlação de até 0,9 com o sangue venoso de 2 horas de vida e valores preditivos negativos de 100%. Apesar do número pequeno de trabalhos sobre o assunto e das referências tratarem apenas de recém-nascidos normais e portanto de um relativo pouco risco para a doença, acredita-se que o método possa evoluir para um consenso de padronização muito rapidamente (SHOHAT et al., 1984b; CERVANTES et al., 1989; CARMÍ et al., 1992; RAMAMURTHY & BERLANGA, 1987; DAHER et al., 1988).

2.2.3. Incidência

A incidência de policitemia neonatal em uma determinada população dependerá da prevalência de uma série de fatores relacionados à interação feto-materna (OH, 1986). Ela será proporcional ao número de gestações de risco, ao ambiente e tempo de ligadura do cordão umbilical e à própria prática obstétrica por ocasião do nascimento. Assim, em uma população com alta prevalência de gestações de alto risco, de bebês desnutridos ou sindrômicos, a incidência será mais elevada.

Pode-se citar como exemplo a influência da altitude, pois ao nível do mar, a incidência de policitemia é de aproximadamente 2,7% (STEVENS & WIRTH, 1980), enquanto em Denver, no Colorado, a altitude elevada, determina uma incidência também aumentada de 5% (WIRTH et al., 1979).

Em geral, a incidência de policitemia tem sido reportada na literatura como variando de 0,5 a 20% (MACKINTOSH & WALKER, 1973; OSKI & NAIMAN, 1984a; SHOHAT et al., 1984b; KURLAT & SOLA, 1992). No Brasil pouco tem sido publicado a respeito. No Serviço de Neonatologia do CAISM-UNICAMP, relatou-se a ocorrência de 2,8% em uma população de alto risco, constituída principalmente de desnutridos intra-uterinamente, filhos de mães hipertensas e diabéticas (FACHINI et al., 1988), enquanto DAHER et al. (1988), em uma triagem de partos consecutivos ocorridos em 1986, na cidade de Botucatu-SP, encontraram incidência de 1,8%, e para os partos ocorridos em 1987 a incidência se elevou para 8,3% dos recém-nascidos vivos.

Quando as gestações de alto risco são analisadas, verifica-se que a associação com crianças pequenas para idade gestacional é muito freqüente; entre os policitêmicos pode-se encontrar uma incidência de até 28% de desnutrição intra-uterina (SINGH, 1990b). Entretanto, em relação à idade gestacional, nota-se uma elevação do hematócrito com o progredir da maturidade, tornando a patologia caracteristicamente mais observada em recém-nascidos maduros e rara entre os prematuros menores que 32 ou 34 semanas (RAMAMURTHY & BRANS, 1981 e CARMÍ et al., 1992). Porém, recentemente, um estudo populacional, na Índia, descreveu 26% de crianças prematuras acometidas pela doença, valores elevados quando comparados aos publicados por outros autores (SINGH, 1990b).

2.2.4. Etiopatogenia

Policitemia e hiperviscosidade sangüínea são patologias diretamente associadas a diversos eventos ocorridos isoladamente ou em conjunto durante o período gestacional, intraparto ou pós-natal imediato.

Os fatores envolvidos na gênese desses fenômenos podem ser divididos em dois grandes grupos: ativo e passivo. A forma ativa responde principalmente pelos casos de hiperprodução de hemácias durante a vida fetal, em função principalmente de hipoxemia, enquanto a forma passiva compreende as diversas formas de transfusões sangüíneas para o feto (OSKI & NAIMAN, 1984b).

Há muito tempo é sabido que a insuficiência placentária com conseqüente hipóxia intra-uterina desempenha o principal papel na origem ativa da doença. Os indivíduos de maior risco, sem dúvida, são os fetos sujeitos à hipóxia crônica ou aguda, como os pequenos para a idade gestacional (HUMBERT, 1969; WIRTH et al, 1979; ALISTAIR, 1989), filhos de mulheres com diabetes mellitus, principalmente as mal controladas (WARNER & CORNBATH, 1969; SHANNON et al., 1986; GREEN & MIMOUNI, 1990; SALVESEN et al, 1992) ou hipertensas, com e sem toxemia e/ou retardo de crescimento (KURLAT & SOLA, 1992). Esses conceitos que apresentam, em geral, aumento dos níveis plasmáticos de eritropoietina (WIDNESS et al, 1981; WIDNESS et al., 1982) e intensa eritropoiese, representada pelo elevado número de reticulócitos e de hemácias nucleadas no sangue circulante (RAYNAUD, 1972).

Esses bebês, além da eritropoiese excessiva durante os episódios de asfixia prolongada intra-uterina ou intraparto, podem receber transfusões sangüíneas em função do desvio de sangue da placenta para o feto, secundário ao aumento da

resistência vascular placentária e à diminuição da pressão sistêmica fetal (LINDERKAMP, 1973). Nestas crianças, mesmo asfixias agudas podem determinar desvios hídricos do compartimento intravascular para o extravascular pela vasoconstrição, determinando hemoconcentração e conseqüentemente policitemia (OH et al., 1975).

A eritropoiese excessiva também representa o ponto central da fisiopatologia da policitemia neonatal em outras patologias. A mais freqüente delas é a Síndrome de Down, onde a incidência de síndrome de sangue espesso é quase 20 vezes maior que na população de recém-nascidos normais (WEINBERG & OLENICK, 1970). Pode-se completar o grupo de risco considerando-se as crianças com trissomia do 13 e do 18 (BAUM, 1967), além daquelas com tireotoxicose ou hipotiroidismo congênito e na hiperplasia congênita das supra-renais (WEINBLATT et al., 1987; WISE et al., 1987). Também tem sido descrita associação com uso de propanolol na gestação (OSKI & NAIMAN, 1984b) e tabagismo materno durante a gravidez (COLE et al., 1972; GARN & SHAW, 1978).

A forma passiva, representada pela ligadura tardia de cordão, responde pela causa mais freqüente de hiperviscosidade e policitemia entre os recém-nascidos a termo e normais. Este retardo de laqueadura é capaz de aumentar em até 60% o volume sangüíneo no período pós-natal imediato (USHER et al., 1963), com conseqüente aumento de até 10 pontos percentuais no hematócrito (OH et al., 1966; INGOMAR et al., 1973) e de 4% na viscosidade sangüínea (LINDERKAMP et al., 1992).

Também, as comunicações vasculares encontradas em grande parte das gestações gemelares monocoriônicas podem explicar, pelo mesmo mecanismo

passivo, os sinais clínicos de transfusão gêmeo-gêmeo que ocorrem em 4% a 26% destas crianças (FISK et al., 1990). A fisiopatologia não é bem conhecida, mas geralmente o gêmeo doador é anêmico, com retardo de crescimento intra-uterino e desenvolve oligoâmnio, enquanto o transfundido apresenta policitemia, hidropsia, cardiomegalia e polidrâmnio. Apesar da melhoria do atendimento neonatal nas últimas décadas, a mortalidade nestes casos é ainda bastante alta, com índices de 40% a 81% (BABBINGTON & WITTMANN, 1989).

Finalmente, a transfusão materno-fetal tem sido descrita como um importante fator na gênese de hematócritos anormalmente altos em recém-nascidos aparentemente normais, porém a sua real incidência não é conhecida, com alguns trabalhos descrevendo até 1% de acometimento (OSKI & NAIMAN 1984b).

2.2.5. Policitemia neonatal e viscosidade sangüínea

Ainda que usados indistintamente para definir a mesma situação clínica, hiperviscosidade e policitemia não são sinônimos, embora normalmente sejam condições superponíveis. A viscosidade do sangue, que é medida usualmente por um microviscosímetro, é influenciada por uma série de outros fatores, embora o mais importante deles, sem dúvida, seja o hematócrito. Segue-se o tamanho, forma e deformabilidade da hemácia, a presença de hemoglobinas anormais e diferentes concentrações de proteínas plasmáticas, em especial fibrinogênio. Em importância decrescente, pode-se citar também as variações de temperatura corporal, pH sangüíneo, pressão parcial de oxigênio no sangue e concentração de lipoproteínas (RIOPEL, FOURON, BARD, 1982).

Define-se a viscosidade como o produto da relação das forças de fricção no interior de um líquido, também chamada de tensão de cisalhamento, sobre o gradiente de velocidade, que corresponde, em última análise, à velocidade do fluxo do líquido em questão dentro de determinado raio; é expressa mais comumente em centipoise. Quando se trata em especial da reologia do sangue, os gradientes de velocidade mais utilizados referem-se ao fluxo de sangue no interior dos vasos sanguíneos; na aorta corresponde aproximadamente a $230s^{-1}$ e nas arteríolas a $11,5s^{-1}$ (OSKI & NAIMAN, 1984b).

Mesmo com importância clínica crescente em outras áreas da Medicina, é no estudo da policitemia que o conceito de viscosidade talvez tenha sua maior aplicabilidade. Assim sendo, a própria definição da doença passa pelo conceito de correlação dos valores do hematócrito com a viscosidade sanguínea. Desde que MACKINTOSH & WALKER (1973) demonstraram uma relação linear entre a viscosidade e o hematócrito até valores perto de 65%, e exponencial acima disso, este tem sido o valor de referência para o diagnóstico da patologia mais aceito pela maioria dos autores. Mesmo sendo um modelo reconhecido por quase toda a literatura, suas conclusões, segundo alguns, foram baseadas em impressões que não puderam ser matematicamente comprovadas (SHOHAT et al. 1984b).

SHOHAT et al. (1984b), refazendo esses cálculos, demonstraram a existência de uma relação sempre exponencial para valores de hematócrito acima de 42%. Como uma curva exponencial tem sempre progressão contínua, não haveria razão para considerar um determinado valor como marcador isolado de anormalidade na relação hematócrito/viscosidade. Sob esse ponto de vista, portanto, o hematócrito de 65% não faria nenhum sentido como ponto de corte para o diagnóstico. O assunto não está esgotado, muitas pesquisas serão necessárias para uma conclusão definitiva, dado

que essa interrelação se apresenta como um fenômeno de grande complexidade (THURSTON, 1978).

Há algum tempo sabe-se que as propriedades reológicas do sangue do recém-nascido são diferentes daquelas do adulto e variam com a idade gestacional (BERGQVIST, 1974; ZILOW & LINDERKAMP, 1989). Isto se deve, em parte, aos altos valores de hematócrito, que aumentam significativamente a viscosidade sangüínea e, por outro lado, à baixa concentração plasmática de proteínas, que reduz antagonicamente a viscosidade do plasma (LINDERKAMP et al., 1981; LINDERKAMP et al., 1984a). No entanto, outros fatores estão envolvidos nas diferentes características reológicas envolvendo crianças e adultos: os mais importantes talvez sejam as propriedades mecânicas das células vermelhas, ou seja, agregabilidade e deformabilidade.

A agregação das células vermelhas, isto é, a propriedade fisiológica que propicia aos glóbulos vermelhos arranjam-se em formações tridimensionais, denominadas "*rouleaux*", depende de fatores específicos do plasma, em geral da concentração de fibrinogênio e outras macromoléculas como IgM, IgA e IgG. Nos recém-nascidos e em especial nos prematuros, a agregabilidade e, como conseqüência, a formação de "*rouleaux*", é menor quando comparada aos valores encontrados em adultos, o que implica em redução de viscosidade e da capacidade de coagulação, principalmente em pequenos prematuros (LINDERKAMP et al., 1984b).

A deformabilidade, ou filtrabilidade dos glóbulos vermelhos, que representa um papel significativo na viscosidade sangüínea, também se apresenta diminuída nos prematuros em relação aos recém-nascidos a termo e nestes em relação aos adultos, sobretudo em função do maior tamanho das hemácias, da presença de uma

subpopulação de células rígidas no período neonatal, pela alta contagem de leucócitos e eritroblastos e, por fim, pela menor deformabilidade dos leucócitos. Estas desvantagens são parcialmente compensadas pela menor resistência dos glóbulos vermelhos neonatais à deformação elástica (LINDERKAMP et al, 1986a; LINDERKAMP et al., 1986b). Deve-se salientar que à medida que aumenta o hematócrito, fenômeno comum nos recém-nascidos, a deformabilidade vai adquirindo importância crucial, visto que a viscosidade do sangue total exibe um grande aumento à medida que diminui a deformabilidade das hemácias (CHIEN, 1981; SCHÖNBEIN & GAEHTGENS, 1981).

Em geral, pode-se concluir que, para um determinado hematócrito e em todos os gradientes de velocidade, o sangue total do indivíduo adulto tem viscosidade mais elevada que o recém-nascido a termo, e bem superior à do prematuro. Esta diferença é causada essencialmente pela concentração de fibrinogênio que determina primariamente a viscosidade plasmática (RAMPLING et al., 1989; RIOPEL et al., 1992; ANWAR et al. 1994).

2.2.6. Manifestações clínicas

Há grandes variações atinentes à incidência de manifestações clínicas da síndrome de policitemia e hiperviscosidade. Provavelmente estas diferenças devem ser atribuídas ao emprego de distintos critérios diagnósticos, assim como à aplicação de padrões diferenciados quanto à classificação dos casos nas categorias: sintomáticos e assintomáticos (OSKI & NAIMAN, 1984b).

A morbidade produzida pela policitemia está exaustivamente descrita nos últimos anos. Em muitas publicações têm sido descritas múltiplas manifestações

clínicas anormais e alterações bioquímicas, tais como: hipoglicemia, hipocalcemia e trombocitopenia (GROSS et al., 1973; VAN DER ELST, MOLTENO, MALAN, 1980; GOLDBERG et al., 1982). Os estudos não desenhados para avaliar freqüência de sinais e sintomas associados mostram que a maioria dos recém-nascidos são assintomáticos (HOST & ULRICH, 1982; SINGH, 1990a; CARMÍ et al., 1992), enquanto que outros encontram mais de 50% de crianças com sintomas sugestivos da doença (WIRTH et al., 1979; RAMAMURTHY & BRANS, 1981; BLACK & LUBCHENCO, 1982).

As manifestações clínicas descritas são extremamente polimórficas e incluem praticamente todos os órgãos e sistemas. Encontram-se em ordem decrescente de freqüência: problemas alimentares, pletora, letargia, cianose, dificuldade respiratória, tremores, hipotonia e sopro cardíaco. A falta de sintomas, todavia, é muito variável, modificando-se a prevalência de um autor para outro. Entre os achados laboratoriais, a hipoglicemia é o mais freqüente, seguido de hiperbilirrubinemia e trombocitopenia. A prevalência desses achados entre os pacientes também é variável e, em muitos pacientes, a única alteração encontrada é a elevação do hematócrito venoso (WISWELL, CORNISH, NORTHAN, 1986; SINGH et al., 1990).

É importante salientar, por outro lado, a dificuldade de análise da correlação entre a presença de sinais/sintomas e a doença. Parece não ser possível encontrar diferenças entre crianças normais e policitêmicas a partir de um único sinal clínico. A diferenciação, segundo alguns, só foi encontrada quando o recém-nascido apresentava dois ou mais sinais, cuja a freqüência foi, então, maior nos indivíduos doentes (RAMAMURTHY & BRANS, 1981).

No continente sulamericano, CERNADAS & GARBAGNATI (1988) encontraram 34% das crianças policitêmicas com algum sinal clínico anormal, sendo as manifestações neurológicas e respiratórias as mais frequentes. Comparando algumas variáveis, calcularam que o risco relativo de um recém-nascido desnutrido policitêmico apresentar sintomas é 2,2 vezes maior que o de peso adequado, da mesma forma que o Apgar menor que 6 aumenta em 2,8 vezes este mesmo risco.

Os efeitos da elevação do hematócrito ao nível dos capilares sanguíneos tem propiciado especulações a respeito do papel das alterações de perfusão e insuficiência da microcirculação como fatores responsáveis pela morbidade associada ao quadro de policitemia neonatal, principalmente no que se correlaciona ao sistema nervoso central (SWETNEN, YABEK, ALVERSON, 1987; MAERTZDORF et al., 1989; NORMAN, FAGRELL, HERIN, 1992; MAERTZDORF et al., 1993; MANDELBAUM et al., 1994).

É preciso ainda esclarecer, baseando-se particularmente em estudos sobre fisiopatogenia, que repercussões podem ocorrer em uma criança cuja única alteração é a elevação do hematócrito, pois comumente a policitemia acompanha outras condições clínicas anormais que, isoladamente, podem explicar uma série de sinais e sintomas também atribuíveis à patologia hematológica.

2.2.7. Tratamento

A técnica-padrão para a terapia da "síndrome de sangue espesso" tem sido, há muito tempo, a exsangüinotransfusão parcial com uso de plasma humano fresco congelado ou solução de albumina a 5% e, mais raramente, soluções cristalóides como solução salina isotônica ou solução de Ringer (LEVY et al., 1990). Sem dúvida, esta técnica decresce substancialmente o hematócrito e a viscosidade, mas se trata de uma terapêutica agressiva, não isenta de uma série de riscos, com vários trabalhos questionando as suas conseqüências, mormente no que se refere ao desencadeamento de enterocolite necrosante (ROSENKRANTZ & OH, 1982 ; LEBLANC, O'CRUZ, PATE, 1984; BLACK et al, 1985b), enquanto outros não mostraram qualquer tipo de complicação, especialmente a curto prazo (HEIN & LATHROP, 1987; ARANHA NETTO et al., 1994).

O problema mais complexo prende-se à decisão de qual criança deve ser tratada, sobretudo no grupo de recém-nascidos assintomáticos ou que apresentam sintomas irrelevantes. Idealmente, o tratamento instituído tem como alvo o alívio dos sintomas agudos e a prevenção de seqüelas tardias, especialmente do sistema nervoso central. Infelizmente ainda não há dados seguros a respeito da aplicação do tratamento em indivíduos assintomáticos, ou dados que demonstrem que este grupo se beneficia dele, principalmente na prevenção e diminuição das complicações e seqüelas neurológicas (GOLDBERG et al., 1982; BLACK et al., 1982a; FISHER & SUNSHINE, 1984; BLACK et al., 1985a; OH, 1986; RAMAMURTHY & BERLANGA, 1987; SINGH et al., 1990a).

Certos autores ponderam que nesses neonatos assintomáticos o tratamento deve ser individualizado e baseado no nível do hematócrito, em geral > 70%, na precisão e certeza da condição clínica e na idade do recém-nascido. Porém as

divergências em relação ao custo/benefício do procedimento ainda estão por ser melhor entendidas (CASTELLANOS & RAMIREZ, 1988).

2.2.8. Prognóstico

O prognóstico dos recém-nascidos com policitemia depende, pelo menos em parte, das conseqüências imediatas e tardias diretamente relacionadas com a causa primária da síndrome. O prognóstico em longo prazo pode ser dividido em dois grupos: os estudos de recém-nascidos que foram identificados como policitêmicos em razão dos seus sintomas revelam que aproximadamente 25% têm anormalidades neurológicas e evolutivas significantes (BLACK et al., 1982a); já aqueles identificados por triagem, em geral têm muito menos sintomas e, provavelmente por isso, têm prognósticos diferentes (VAN DER ELST et al., 1980).

É essencial assinalar também que o uso de exsangüinotransfusão não necessariamente modifica ou previne o dano neurológico e, até hoje, o consenso está longe de ser conseguido (BLACK et al., 1985a; FERNANDEZ-CARROCERA et al., 1989; BADA et al., 1992).

Em linhas gerais, no entanto, acredita-se que o prognóstico possa ser modificado favoravelmente mediante medidas de prevenção que tendam a evitar as situações obstétricas que favoreçam a policitemia, bem como estabelecendo-se diagnóstico precoce e tratamento adequado e oportuno quando a síndrome estiver presente.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Definir a variabilidade dos valores de hematócrito venoso nas primeiras 24 horas de vida, em recém-nascidos normais de termo, com boas condições de vitalidade e ligadura precoce de cordão umbilical, e sua implicação no diagnóstico de policitemia neonatal.

3.2. Objetivos específicos

- 3.2.1. Definir a variação do valor do hematócrito em função do tempo de vida nas primeiras 24 horas de vida.
- 3.2.2. Analisar a associação do sexo, cor, tipo de parto, peso de nascimento, tempo de ligadura de cordão umbilical e variação de peso no primeiro dia de vida com o valor do hematócrito nos tempos analisados.
- 3.2.3. Definir o tempo de vida ideal para a coleta de amostras sanguíneas para a realização de diagnóstico precoce de policitemia neonatal.

3.2.4. Definir o tempo de vida ideal para a coleta de amostras sanguíneas para a realização de rastreamento de policitemia neonatal.

4. CASUÍSTICA E MÉTODO

4. CASUÍSTICA E MÉTODO

Tratou-se de um estudo clínico prospectivo desenvolvido numa população de recém-nascidos da Maternidade do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

4.1. Casuística

Foram estudados 172 recém-nascidos a termo, entre 3.116 crianças nascidas vivas, na Maternidade do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher, em Campinas-SP, no período de julho de 1992 a junho de 1993. O estudo foi desenvolvido durante a internação do recém-nascido no Serviço de Neonatologia da instituição.

4.1.1. Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os recém-nascidos vivos, a termo, com peso adequado para a idade gestacional, sem patologia materna de base ou adquirida

durante a gravidez e cuja gestação tenha transcorrido sem intercorrências, apresentando tempo de ligadura do cordão ≤ 30 segundos.

4.1.2. Critérios de exclusão do estudo

Foram excluídos do estudo os recém-nascidos com sinais clínicos/laboratoriais de sofrimento fetal e/ou que apresentaram Apgar ao 1º e/ou 5º minuto < 7 ; os possuidores de anomalias ou circulares de cordão umbilical e aqueles com malformações ou patologias anemizantes no período neonatal. Também não foram incluídas as crianças cujo cordão umbilical foi ordenhado ou ligado após o 30º segundo de vida e os gemelares.

4.1.3. Critérios de descontinuação

Também foram excluídos do estudo os recém-nascidos que apresentaram qualquer patologia no período de estudo e que necessitaram de internação em terapia intensiva ou semi-intensiva, e aqueles impedidos de continuar por falta de autorização materna.

4.1.4. Tamanho amostral

O tamanho da amostra do estudo foi calculado em no mínimo 160 recém-nascidos, baseado na prevalência populacional de 3% de indivíduos com hematócrito \geq

65% nas primeiras 72 horas de vida, com uma variação absoluta de 0,02 (2%) e um intervalo de confiança de 95%.

4.2. Variáveis estudadas

4.2.1. Variáveis independentes

4.2.1.1. Neonatais

- **Sexo:** masculino e feminino, definido através de exame físico das características sexuais primárias.

- **Peso ao nascer:** peso da criança, em gramas, obtido logo após o nascimento, mensurado em balança eletrônica marca Filizola, modelo ID 1500, com precisão de 10 gramas e carga máxima de 15kg, aferida regularmente, conforme rotina do Serviço. Foram considerados nutridos ou com peso adequado para a idade gestacional os recém-nascidos com peso entre os percentis 10 e 90 da curva padrão de crescimento intra-uterino de Denver (LUBCHENCO et al., 1963).

- **Variação de peso nas primeiras 24h de vida:** o peso obtido com 1, 2, 6, 12 e 24 horas de vida. As pesagens ocorreram com uma tolerância máxima em relação ao tempo pré-estabelecido de +/- 10 minutos, em equipamentos com as mesmas características descritas acima.

4.2.1.2. Maternas e do parto

- **Cor:** definida mediante as características da cor de pele da mãe em: branca, não branca e amarela.

- **Número de consultas ao pré-natal:** definido em função da informação materna sobre o número de visitas ao pré-natal.

- **Tabagismo materno:** definido independentemente do número de cigarros fumados por dia, em fumante durante a gestação ou não fumante.

- **Tipo de parto:** forma de término da gestação e definido como parto vaginal, fórceps ou cesariana. Os recém-nascidos de parto fórceps foram englobados na categoria de parto vaginal, para efeito de análise estatística.

- **Tempo de ligadura de cordão umbilical:** tempo decorrido desde o delivramento total do recém-nascido até a ligadura do cordão e medido em segundos, com cronômetro de marca Casio, com precisão de décimos de segundo.

4.2.2. Variáveis dependentes

- **Valor do hematócrito ao longo do tempo nas primeiras 24 horas de vida:** valor do hematócrito de sangue misto de cordão umbilical ou hora zero e valores do hematócrito de veia periférica coletados com 1, 2, 6, 12 e 24 horas de vida. No modelo de estimação do valor do hematócrito nos diversos instantes, o tempo foi considerado uma variável independente.

- **Diagnóstico de policitemia neonatal:** definido como hematócrito de 65% ou mais nas primeiras 24 horas de vida.

4.2.3. Variáveis controladoras da normalidade do recém-nascido

- **Idade gestacional:** em semanas completas de gestação avaliada conforme método proposto por CAPURRO et al. (1978), tolerando-se uma diferença de mais ou menos duas semanas com o dado obtido através da amenorréia materna e/ou ultra-sonografia fetal em qualquer período da gestação. Considerou-se como de termo o recém-nascido com idade gestacional ao nascimento de 37 e 41 semanas (WHO, 1987).

- **Apgar ao 1º minuto:** definido segundo os critérios de APGAR (1952) ao 1º minuto de vida.

- **Apgar ao 5º minuto:** mesmo critério anterior no 5º minuto de vida.

4.3. Metodologia da coleta e processamento do material

4.3.1. Coleta da amostra sangüínea

A coleta das amostras sangüíneas foi realizada pela equipe médica da Neonatologia e pelos residentes do Departamento de Pediatria da FCM/UNICAMP, em estágio no Setor, previamente treinados e supervisionados pelo pesquisador.

Em sala de parto, cada recém-nascido, após ter sido expulso ou extraído cirurgicamente, permanecia amparado pela equipe obstétrica no mesmo nível da placenta ou intróito vaginal. O cordão umbilical era ligado com uma pinça, tipo Kelly, a uma distância de aproximadamente 40cm da parede abdominal fetal, dentro de um período máximo de 30 segundos do nascimento. Outro elemento da equipe fazia simultaneamente a laqueadura proximal do cordão, com grampo plástico, marca Cord-clamp^R, a uma distância de 2cm a 3cm da parede abdominal, obedecendo à rotina previamente estabelecida pelo Serviço de Neonatologia. Em seguida era realizada a coleta de sangue misto do segmento distal do cordão, pela abertura gradativa da pinça hemostática, com gotejamento direto em microcapilares heparinizados de vidro, conforme método descrito por SHOHAT et al. (1984a). Com o objetivo de diminuir o número de punções venosas por sujeito, as crianças foram alocadas, por ordem cronológica de nascimento, em dois grupos, A e B, de características idênticas.

- **Grupo A:** De cada recém-nascido foi colhida amostra sangüínea venosa da veia antecubital, com 1, 2, 6 e 24 horas de vida. Quando o hematócrito foi $\geq 65\%$ na 1^a, 2^a ou 3^a amostra, também foi coletado amostra na 12^a hora.

- **Grupo B:** De cada recém-nascido, as amostras sangüíneas venosas foram colhidas com 1, 2, 6 e 12 horas de vida. Quando o hematócrito foi $\geq 65\%$, em qualquer um dos tempos de coleta, foi coletada também amostra de 24 horas.

Ao final do estudo, os dois grupos foram unidos para formar a casuística estudada. A defasagem máxima entre os tempos propostos e os efetivamente realizados não excedeu 10 minutos. Quando não foi possível a coleta em um dos tempos propostos, a criança não foi excluída do protocolo; apenas permaneceu sem o valor do peso e hematócrito para o referido tempo, sendo computados todos os outros.

As amostras sanguíneas venosas periféricas foram colhidas em triplicata, de veia antecubital, de um dos membros superiores, escolhido aleatoriamente pelo pesquisador, em geral a que se mostrava de mais fácil palpação ou visualização. Em todas as coletas foi evitado o uso de torniquete. A venóclise foi realizada com agulha calibre 25 x 7, gotejando-se o sangue diretamente no microcapilar heparinizado. Após o parto todos os recém-nascidos do estudo ficaram por um período de duas horas em berço aquecido com monitorização de temperatura cutânea e após um período de até seis horas foram encaminhados ao alojamento conjunto, onde permaneceram até o final do estudo, sugando ao seio materno, exclusivamente, em regime de livre demanda. A ingesta alimentar não foi estimada.

4.3.2. Metodologia laboratorial

Os capilares utilizados no estudo foram microcapilares de vidro, previamente heparinizados com heparina seca, padronizados com comprimento de 75mm e diâmetro interno de 1mm, de marca Exata. Cada capilar foi preenchido com sangue total em aproximadamente 2/3 do seu comprimento e fechado em uma das extremidades com massa específica para vedação, produzida pela Fanem. Foram centrifugados por 5 minutos a 11500rpm, com uma força centrífuga de 14190g, em microcentrífuga de marca Fanem, modelo 211, regularmente aferida para rotação e tempo por técnicos do Centro de Engenharia Biomédica (CEB) da Universidade Estadual de Campinas. Imediatamente após a centrifugação, os capilares eram lidos por visão direta com ajuda de lupa de vidro, com aumento de dez vezes, em tabela de leitura-padrão, de tal forma que o valor do hematócrito seguisse a seguinte fórmula:

$$\text{Hematócrito} = \frac{\text{leitura da base das hemácias} - \text{leitura topo das hemácias}}{\text{leitura da base das hemácias} - \text{leitura do menisco de plasma}}$$

O hematócrito era avaliado de cada tubo da triplicata e o valor médio era então anotado em planilha. Não foi realizada correção para aprisionamento de plasma, e as amostras foram processadas no máximo em 30 minutos após a coleta. Preliminarmente ao início do trabalho, para apurar a acurácia do método proposto, várias leituras foram feitas em duas amostras diferentes de sangue. Na primeira amostra, seis elementos do grupo de pesquisa obtiveram, em leituras separadas do tipo duplo-cego, hematócrito médio de 55 +/- 1,26% com coeficiente de variação (C.V.) de 2,2. Na amostra seguinte, a média foi de 49,5 +/- 1,04% e o coeficiente de variação (C.V.) 2,1. O coeficiente de variação médio nas amostras foi de 2,15, um pouco acima do ideal de até 2. No entanto, este coeficiente foi considerado satisfatório para leitura de diferentes observadores, sem correção para aprisionamento do plasma. Além disso, foi utilizado o valor médio das amostras, para suavizar o efeito das diferenças entre elas (ANEXO 3).

4.4. Coleta de dados

Para a coleta de dados foi utilizada uma planilha pré-codificada desenvolvida para o estudo (ANEXO 1). Para cada um dos recém-nascidos foi preenchida uma destas planilhas, com as informações de identificação dos sujeitos e os dados referentes às variáveis dependentes e independentes.

4.5. Processamento de dados

Os dados foram revisados manualmente pelo pesquisador em relação à legibilidade e qualidade da informação. A seguir, foram inseridos duas vezes em um banco de dados, de formato DBase III PLUS, em microcomputador PC-386, utilizando-se o programa Epi-Info 5. Logo após foi realizado teste de consistência para avaliar possíveis erros de digitação e, em casos de inconsistências, foram corrigidos manualmente.

4.6. Análise dos dados

Para a análise dos objetivos do estudo, inicialmente foram montadas tabelas descritivas, com as variáveis sendo analisadas por frequência, média e desvio-padrão.

A variação do hematócrito em função do tempo foi analisada a partir de tabelas descritivas que incluíram média, desvio-padrão e comparação de médias através do teste T-Student para amostras emparelhadas e não emparelhadas, além da estatística F de Snedecor para comparação global das variáveis envolvidas.

A associação entre as variáveis independentes e controladoras da normalidade do recém-nascido e o hematócrito de cada um dos diversos tempos estudados foi determinada através de análise linear múltipla. Para a montagem da tabela de estimação do hematócrito em cada tempo, as variáveis independentes e controladoras foram introduzidas uma a uma no modelo e então realizado o cálculo de

associação. Nas tabelas foram descritas apenas as variáveis com associação significativa.

Para determinar o tempo ideal de diagnóstico de policitemia neonatal foi calculada a frequência relativa de hematócrito $\geq 65\%$ e $\geq 70\%$, em cada um dos tempos de coleta da amostra sanguínea. Para obter-se uma amostra homogênea, os grupos A e B foram analisados separadamente, considerando-se apenas as crianças com valores de hematócrito colhidos em todos os tempos.

Para definir o tempo de coleta de sangue para rastreamento de policitemia, inicialmente foram feitas análises de regressão linear simples entre o hematócrito de cordão e o hematócrito dos tempos posteriores. Finalmente foram montados modelos de predição diagnóstica de policitemia ou hematócrito venoso $\geq 65\%$ na 2ª hora de vida, a partir de alguns pontos de corte dos valores de sangue misto de cordão umbilical, sendo calculados sensibilidade, especificidade e valores preditivos, positivo e negativo.

Considerou-se em 5% ($p < 0,05$) o limite de significação estatística. Nas tabelas, só foram indicadas as diferenças que se apresentaram estatisticamente significativas (LEVIN, 1987).

Para desenvolvimento destes procedimentos estatísticos, utilizou-se o pacote "Statistical Package For Social Sciencies" para "Personal Computer" (SPSS/PC).

4.7. Aspectos éticos

Como toda pesquisa realizada em seres humanos, este estudo esteve em conformidade com as seguintes normas:

. Manteve o anonimato dos sujeitos incluídos, sendo identificados apenas por números.

. Foi realizado porque o conhecimento que se quis obter não pode ser obtido por outros meios.

. As probabilidades dos benefícios esperados superaram os riscos previsíveis.

. Contou com o consentimento, por escrito, do responsável legal (mãe ou pai), após ter sido convenientemente informado, conforme ANEXO 2.

. Foi realizado por profissionais de saúde com experiência mínima de dois anos na área específica, com conhecimento suficiente para garantir o bem-estar do indivíduo pesquisado.

. O procedimento técnico utilizado era de rotina para a equipe de pesquisa, com índices de complicações muito baixos, que, no entanto, não anulou, infelizmente, um pequeno desconforto no momento do procedimento.

. Foram cumpridas rigorosamente as disposições e os princípios da Declaração de Helsinkí, emendado em Veneza (1983).

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Descrição da amostra

Na amostra estudada foi encontrada uma discreta predominância de indivíduos do sexo masculino, com um diferencial de 7% em relação ao feminino. A distribuição ponderal mostrou uma média de peso de 3229g, com aproximadamente 50% dos casos situando-se na faixa entre 3000g e 3500g. Quase 80% das crianças tiveram idade gestacional entre 40 e 41 semanas, com média de 40 semanas. Como expressão de vitalidade, 62% dos recém-nascidos apresentaram Apgar de 1º minuto de 7 e 8, enquanto no 5º minuto perto de 96% apresentaram índice de 9 a 10 (TABELA 1).

TABELA 1

**CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DE 172 RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS
NO CAISM/UNICAMP**

Característica	n	%	X	DP
Sexo				
Masculino	92	53,5		
Feminino	80	46,5		
Peso ao nascer (g)			3229,1	333,3
< 3000	45	26,7		
3000 - 3499	83	48,3		
≥ 3500	44	25,0		
Idade gestacional (semanas)			40,0	1,0
37 - 39	33	19,2		
40 - 41	139	80,8		
Apgar 1º minuto			8,2	0,7
7 - 8	107	62,2		
9 - 10	65	37,8		
Apgar 5º minuto			9,2	0,5
7 - 8	7	4,1		
9 - 10	165	95,9		

Em relação às características maternas, houve ligeira predominância de indivíduos de cor branca (51,7%), tendo sido incorporado ao grupo não branco um indivíduo de cor amarela; 61% das mães fizeram entre seis e dez consultas de pré-natal, porém perto de 28% fizeram poucas consultas (zero a cinco). Também foi observada pequena frequência relativa (16%) de mães fumantes durante a gestação, e o parto vaginal ocorreu em cerca de 75% dos casos (TABELA 2).

TABELA 2

CARACTERÍSTICAS MATERNAS E DE PARTO DE 172 RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS NO CAISM/UNICAMP

Característica	n	%
Cor		
branca	90	51,7
não branca	82	48,3
Nº de consultas de pré-natal		
0 - 5	48	27,9
6 - 10	106	61,6
> 10	18	10,5
Tabagismo materno		
não	134	83,7
sim	38	16,3
Tipo de parto		
vaginal	96	59,8
fórceps	32	18,6
cesárea	44	25,6

O tempo de ligadura do cordão umbilical variou de 1 a 29 segundos, com tempo médio de 13 segundos, sendo que 47% dessas ligaduras ocorreram numa faixa bem precoce, de até 10 segundos do nascimento (TABELA 3).

TABELA 3

DISTRIBUIÇÃO DE ACORDO COM A ÉPOCA DA LIGADURA DO CORDÃO UMBILICAL EM SALA DE PARTO EM 172 RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS NO CAISM/UNICAMP

Tempo de vida (s)	n	%
< 6	25	14,5
6 - 10	56	32,6
11 - 20	66	38,4
≥ 21	25	14,5
Total	172	100,0
X = 13,0	DP = 7,0	V = 1 - 29

O peso dos recém-nascidos também variou no tempo durante o estudo, tendo apresentado queda constante desde o nascimento, com exceção do obtido na 2ª hora, quando houve um discreto aumento em relação ao peso anterior. Na sala de parto, o peso médio obtido foi de 3229g, atingindo o menor valor na 24ª hora, com 3162g. A variação entre o maior e o menor peso médio foi de apenas 67g, com queda constante após a 2ª hora. O ápice ocorreu no nascimento e o menor valor na 24ª hora de vida (TABELA 4 e GRÁFICO 1).

TABELA 4

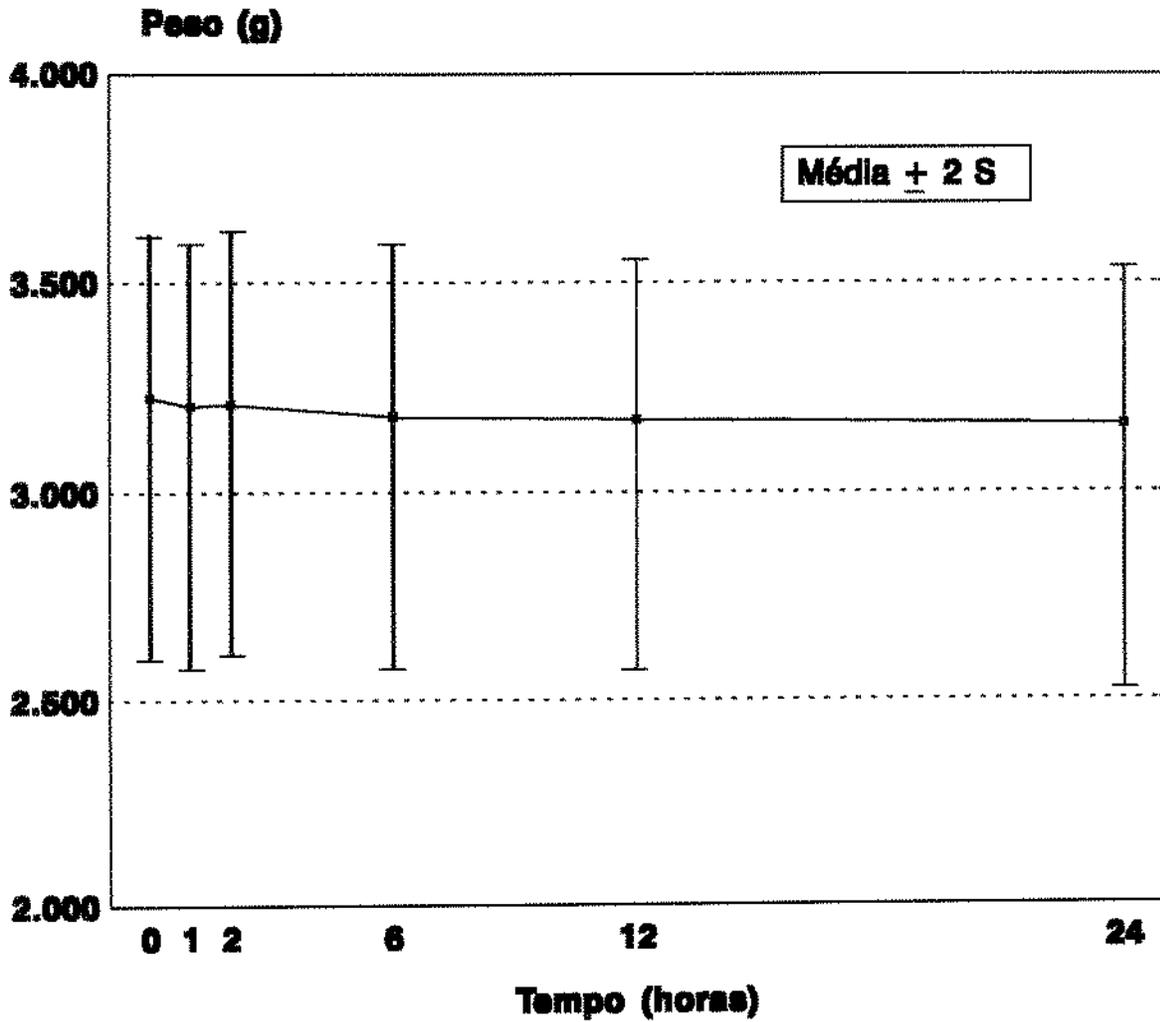
DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES MÉDIOS DE PESO(g) SEGUNDO O TEMPO DE COLETA DA AMOSTRA SANGUÍNEA DE 172 RECÉM-NASCIDOS NO CAISM/UNICAMP

Tempo de pesagem	n	X	DP
zero (nascimento)	172	3229,1	333,3
1 hora	144	3207,5	336,4
2 horas	156	3212,5	327,4
6 horas	172	3182,2	325,8
12 horas	107	3175,4	332,6
24 horas	115	3162,3	320,5

p < 0, 001

GRÁFICO 1

CURVA DE VARIAÇÃO TEMPORAL DO PESO NAS PRIMEIRAS 24 HORAS DE VIDA DE 172 RECÉM-NASCIDOS NO CAISM/UNICAMP



5.2. Avaliação da variabilidade temporal do hematócrito

O hematócrito variou significativamente no tempo, havendo um aumento nos seus valores de 51,4% em sangue de cordão para 54,9% na 1ª hora de vida, e atingindo o ápice na 2ª hora, com 56,1%. A partir daí, iniciou queda progressiva na 6ª e 12ª hora para atingir níveis muito próximos aos do cordão na 24ª hora. A maior variabilidade ocorreu entre o sangue de cordão, ou hora zero, e a 1ª hora. O valor do hematócrito em cada tempo, quando analisado em relação ao tempo imediatamente anterior ou posterior, mostrou diferença significativa (TABELA 5 e GRÁFICO 2).

TABELA 5

DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES MÉDIOS DO HEMATÓCRITO SEGUNDO O TEMPO DE COLETA DA AMOSTRA SANGUÍNEA EM 172 RECÉM-NASCIDOS NO CAISM/UNICAMP

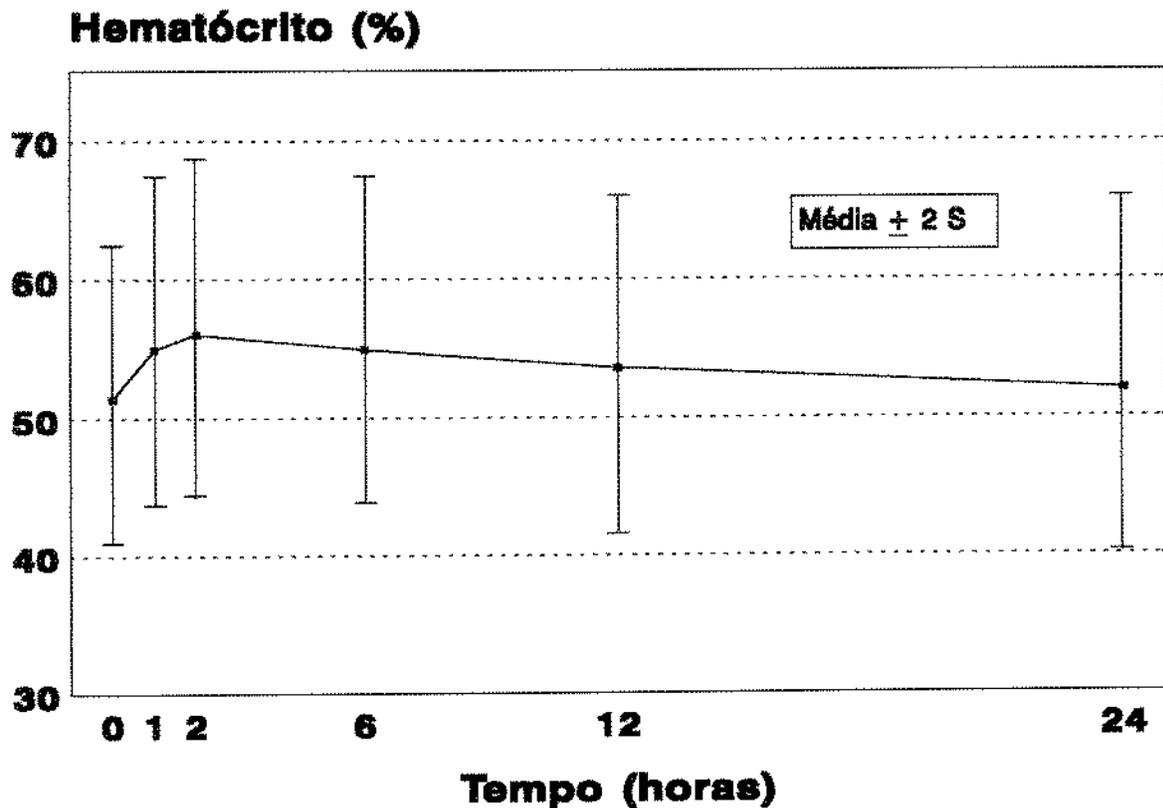
Tempo de vida	n	X	DP
Cordão umbilical	172	51,4	4,8
1 hora	144	54,9	5,4
2 horas	156	56,1	5,7
6 horas	172	54,9	5,4
12 horas	107	53,6	5,6
24 horas	115	52,0	5,7

p < 0,001

O valor do hematócrito, não apresentou, em nenhum dos tempos, através da somatória da média e de dois desvios-padrões valor igual ou superior a 70%. Da mesma forma, pela subtração de dois desvios-padrões da média, não resultou em valor menor que 40% (GRÁFICO 2).

GRÁFICO 2

CURVA DE VARIAÇÃO TEMPORAL DO HEMATÓCRITO NAS PRIMEIRAS 24 HORAS DE VIDA DE 172 RECÉM-NASCIDOS NO CAISM/UNICAMP



Ao se comparar de forma pareada a média do hematócrito em cada tempo com o tempo imediatamente anterior, observaram-se diferenças estatisticamente significativas desde o nascimento até a 24ª hora de vida. Devido ao número diferente de casos usados (n) para cada pareamento, as médias dos valores de hematócrito, num mesmo tempo de vida, não foram constantes nas várias comparações realizadas (TABELA 6).

TABELA 6

COMPARAÇÃO ENTRE AS MÉDIAS DOS VALORES DO HEMATÓCRITO NAS PRIMEIRAS 24 HORAS DE VIDA DE 172 RECÉM-NASCIDOS NO CAISM/UNICAMP

Tempo	n	X	Δ	DP	p
cordão	144	51,3		4,9	
1 hora	144	54,9	3,6	5,4	< 0, 001
1 hora	128	55,1		5,5	
2 horas	128	56,5	1,4	5,7	< 0,001
2 horas	156	56,1		5,7	
6 horas	156	55,0	-1,1	5,4	< 0,002
6 horas	107	55,6		5,6	
12 horas	107	53,6	-2,0	5,6	< 0,001
12 horas	50	55,3		5,3	
24 horas	50	53,6	-1,7	6,2	< 0,002

A observação da análise comparativa complementar entre todos os tempos estudados mostrou diferenças significativas entre a maior parte dos tempos. A exceção deu-se na comparação entre a 1ª e 6ª hora, com valores respectivamente de 54,9% e 55,2%, e entre o hematócrito de cordão e o da 24ª hora, com valores de 52% e 51,3%. (TABELA 6a).

TABELA 6A

COMPARAÇÃO ENTRE AS MÉDIAS DOS VALORES DO HEMATÓCRITO NAS PRIMEIRAS 24 HORAS DE VIDA EM 172 RECÉM-NASCIDOS NO CAISM/UNICAMP

Tempo	n	X	Δ	DP	p
cordão	156	51,6		4,7	
2 horas	156	56,1	4,5	5,7	< 0,001
cordão	172	51,4		4,8	
6 horas	172	54,9	3,5	5,4	< 0,001
cordão	107	51,8		4,7	
12 horas	107	53,6	1,8	5,6	< 0,002
cordão	115	51,3		5,2	
24 horas	115	52,0	0,7	5,7	0,176
1 hora	144	54,9		5,4	
6 horas	144	55,2	0,3	5,4	0,422
6 horas	115	55,3		5,6	
24 horas	115	52,0	-3,3	5,7	< 0,001
1 hora	84	55,6		5,8	
12 horas	84	53,9	-1,7	5,4	< 0,002
2 horas	102	56,2		5,8	
12 horas	102	53,5	-2,7	5,7	< 0,001
1 hora	105	55,1		5,5	
24 horas	105	52,0	-3,1	5,5	< 0,001
2 horas	102	57,0		5,9	
24 horas	102	52,0	-5,0	5,7	< 0,001

A análise global de variância demonstrou que a variabilidade do hematócrito, obtido pela análise de amostras emparelhadas, foi decorrência do tempo de vida (efeito principal) e não do valor absoluto do hematócrito de cada paciente da amostra observada (efeito de co-variância) (TABELA 7).

TABELA 7

COMPARAÇÃO GLOBAL (ANÁLISE DE VARIÂNCIA) DA MÉDIA DOS VALORES DO HEMATÓCRITO NAS PRIMEIRAS 24 HORAS DE VIDA DE 172 RECÉM-NASCIDOS NO CAISM/UNICAMP

Fonte de variação	F +	p
Efeito principal (tempo)	17,4	< 0,001
Efeito co-variância (paciente)	0,6	0,447

5.3. Análise da associação das variáveis independentes e o valor do hematócrito nas primeiras 24 horas de vida

As variáveis independentes: idade gestacional, peso de nascimento, sexo, Apgar de 1º e 5º minutos, tempo de ligadura de cordão, cor, tipo de parto, tabagismo materno, valor do hematócrito nos tempos anteriores e variação de peso nas primeiras 24 horas foram estudadas através de análise linear múltipla para avaliar a possível associação com o valor do hematócrito em cada um dos tempos de coleta após o nascimento. Nas TABELAS a seguir estão demonstrados apenas os fatores que

apresentaram associação estatisticamente significativa e apresentados em ordem decrescente de significância. Conferiu-se para a variável tabagismo materno o valor 0 para não-fumante e 1 para fumante e na variável sexo, 0 para feminino e 1 para masculino.

Na análise para o hematócrito da 1ª hora, observou-se que o hematócrito de cordão e o tabagismo materno mostraram associação significativa e direta, enquanto o sexo apresentou associação inversa (TABELA 8).

TABELA 8

FATORES ASSOCIADOS AO VALOR MÉDIO DO HEMATÓCRITO DE 1 HORA DE VIDA DE 172 RECÉM-NASCIDOS NO CAISM/UNICAMP

Variável	B	E.P.	p
Hematócrito cordão	0,6329	0,0729	< 0,0001
Tabagismo materno	2,1022	0,9040	0,0215
Sexo	-1,4916	0,7293	0,0427
Constante	22,8749	3,7838	< 0,0001

n = 144

Na análise para o valor do hematócrito de 2ª hora a associação mostrou-se significativa e direta, com o valor do hematócrito de 1ª hora e com o diferencial de peso entre o nascimento e o peso de 2 horas de vida (TABELA 9).

TABELA 9

FATORES ASSOCIADOS AO VALOR MÉDIO DO HEMATÓCRITO DE 2 HORAS DE VIDA DE 172 RECÉM-NASCIDOS NO CAISM/UNICAMP

Fatores	B	E.P.	p
Hematócrito 1 hora	0,8724	0,0469	< 0,0001
Peso 2 horas - peso nascimento	0,0102	0,0051	0,0462
Constante	8,0607	2,6039	0,0024

n = 128

Para o valor do hematócrito na 6ª hora de vida, a associação foi significativa e direta como o hematócrito de 2ª hora e inversa com o peso de nascimento (TABELA 10).

TABELA 10

FATORES ASSOCIADOS AO VALOR MÉDIO DO HEMATÓCRITO DE 6 HORAS DE VIDA DE 172 RECÉM-NASCIDOS NO CAISM/UNICAMP

Fatores	B	E.P.	p
Hematócrito 2 horas	0,7161	0,0506	< 0,0001
Peso ao nascer	- 0,0019	0,0009	0,0363
Constante	20,8315	3,8861	< 0,0001

n = 156

A associação com o valor do hematócrito na 12ª hora de vida foi significativa com o hematócrito da 6ª hora, e na 24ª hora apenas com o hematócrito de 12 horas de vida. Na última análise não houve significância estatística com a constante (TABELAS 11 e 12).

TABELA 11

FATORES ASSOCIADOS AO VALOR MÉDIO DO HEMATÓCRITO DE 12 HORAS DE VIDA DE 172 RECÉM-NASCIDOS NO CAISM/UNICAMP

Fatores	B	E.P.	p
Hematócrito 6 horas	0,8102	0,0573	< 0,0001
Constante	8,5361	3,2070	0,0090

n = 107

TABELA 12

FATORES ASSOCIADOS AO VALOR MÉDIO DO HEMATÓCRITO DE 24 HORAS DE VIDA DE 172 RECÉM-NASCIDOS NO CAISM/UNICAMP

Fatores	B	E.P.	p
Hematócrito 12 horas	0,9683	0,0087	< 0,0001

n = 51

5.4. Associação entre o tempo de coleta da amostra sangüínea e o diagnóstico de policitemia neonatal

A porcentagem de crianças com hematócrito $\geq 65\%$ variou com a idade dos recém-nascidos estudados. Considerando-se policitemia como hematócrito $\geq 65\%$, a freqüência máxima da doença foi encontrado na 2ª hora de vida, com queda de aproximadamente 50% em cada um dos tempos seguintes, permanecendo policitêmicas ao final da 24ª hora apenas 1,7% das crianças. Somente uma criança teve hematócrito $\geq 65\%$ na 6ª hora, com valores anteriores menores. Todos os outros recém-nascidos com policitemia na 6ª, 12ª ou 24ª hora apresentavam hematócrito $\geq 65\%$ na 2ª hora de vida. Apenas um recém-nascido apresentou Ht $\geq 70\%$ com 2 e 6 horas (TABELA 13).

TABELA 13

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DE CRIANÇAS COM HEMATÓCRITO $\geq 65\%$ E $\geq 70\%$ NAS PRIMEIRAS 24 HORAS DE VIDA EM 172 RECÉM-NASCIDOS NO CAISM/UNICAMP

Hematócrito (%)	Tempo de coleta (horas)					
	0	1	2	6	12	24
≥ 65	0	4,2	9,0	3,5	2,8	1,7
≥ 70	0	0	0,7	0,6	0	0
Total (n)	172	144	156	172	104	115

5.5. Análise da correlação entre o valor do hematócrito de cordão umbilical e o valor do hematócrito das 24 horas de vida subseqüentes.

Através de análise linear simples foi estudada a correlação entre o hematócrito de cordão e o dos tempos subseqüentes. Verificou-se correlação positiva e significativa com o hematócrito de 1, 2, 6, 12 e 24 horas de vida. A correlação, no entanto foi diminuindo à medida que houve afastamento no tempo de coleta em relação ao inicial, com exceção de um discreto aumento na 24^a hora: o maior coeficiente de correlação foi de 0,5857 e o mínimo de 0,4355 (TABELA 14).

TABELA 14

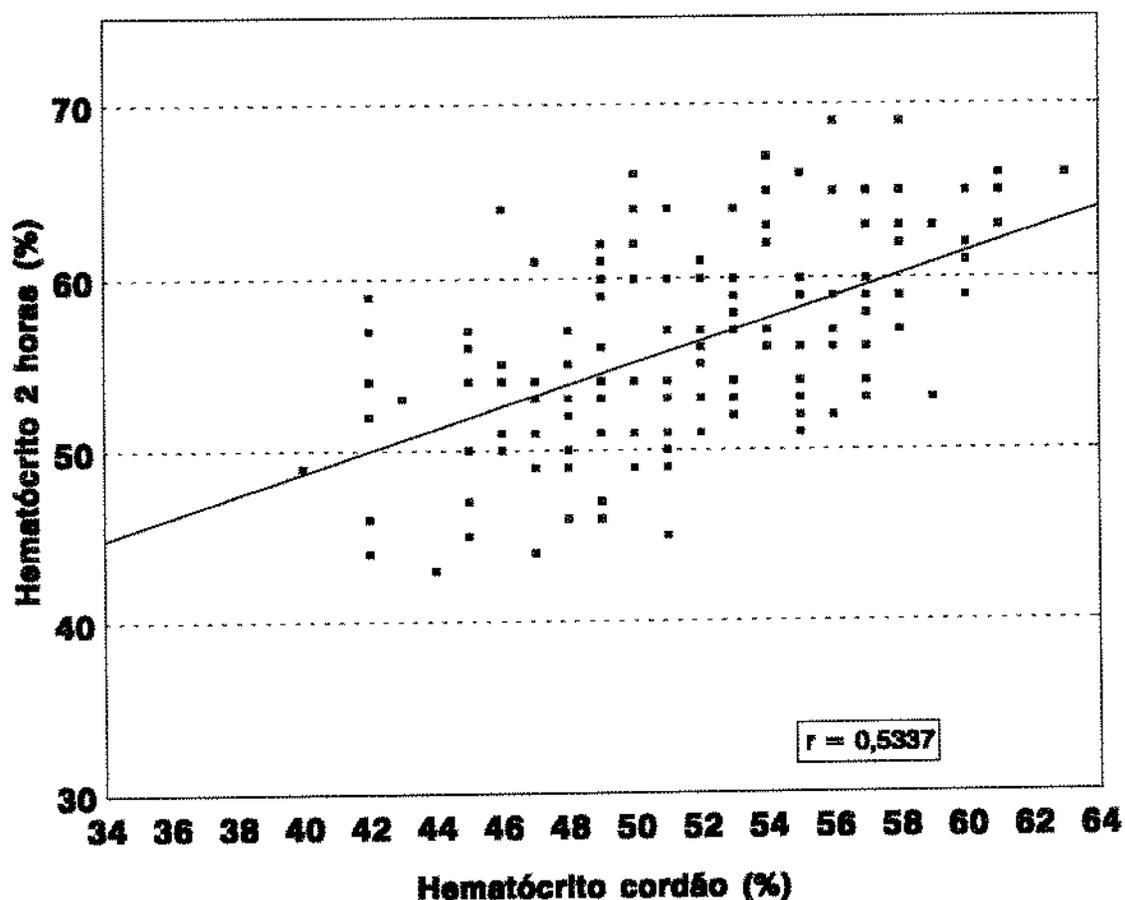
CORRELAÇÃO ENTRE O VALOR MÉDIO DO HEMATÓCRITO DE CORDÃO UMBILICAL E OS VALORES MÉDIOS DOS HEMATÓCRITOS DE 1, 2, 6, 12 E 24 HORAS DE VIDA DE 172 RECÉM-NASCIDOS NO CAISM/UNICAMP

Tempo da coleta da amostra	p	r
Hematócrito 1 hora	< 0,0001	0,5857
Hematócrito 2 horas	< 0,0001	0,5337
Hematócrito 6 horas	< 0,0001	0,5295
Hematócrito 12 horas	< 0,0001	0,4355
Hematócrito 24 horas	< 0,0001	0,4874

Na análise gráfica da relação entre o hematócrito de cordão umbilical e hematócrito venoso de 2ª hora de vida, onde ocorre o pico de hemoconcentração, observou-se a existência de correlação direta e positiva, com $r = 0,5337$ (GRÁFICO 3).

GRÁFICO 3

**DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE HEMATÓCRITO DE 2 HORAS DE VIDA
SEGUNDO O HEMATÓCRITO DE CORDÃO UMBILICAL DE 172 RECÉM-NASCIDOS
NO CAISM/UNICAMP**



A partir da análise de 4 valores de hematócrito de sangue de cordão, se procurou estabelecer o melhor ponto de corte para predição de hematócrito venoso $\geq 65\%$ na 2ª hora de vida. Com o estabelecimento do corte em 54% obteve-se um alto valor preditivo negativo na 2ª hora de vida, ou seja, apenas 1% dos recém-nascidos com hematócrito de cordão $< 54\%$ apresentaram policitemia neonatal na 2ª hora de vida. O valor preditivo positivo no entanto foi baixo, pois 25% das crianças com hematócrito de cordão $\geq 54\%$ apresentaram hematócrito de duas horas compatível com a doença (TABELA 15).

TABELA 15

VALORES DE SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E VALORES PREDITIVOS POSITIVO E NEGATIVO DE ALGUNS PONTOS DE CORTE DE HEMATÓCRITO EM SANGUE DE CORDÃO, PARA PROGNOSTICAR POLICITEMIA* COM 2 HORAS DE VI

Valor do corte de hematócrito de cordão	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Valor preditivo (+) (%)	Valor preditivo (-) (%)
52%	92,9	55,6	17,1	98,8
54%	92,9	72,5	25,0	99,0
55%	78,6	76,1	24,4	97,3
56%	71,4	81,7	27,8	96,7

* < 65 : (-) / ≥ 65 : (+)

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

O propósito deste estudo foi o de determinar o comportamento do hematócrito no 1^o dia de vida de recém-nascidos normais com ligadura precoce de cordão umbilical. Para isso, observou-se uma variabilidade temporal nos valores do hematócrito, caracterizada principalmente por um período de hemoconcentração iniciado logo após o parto, que teve o seu ápice na 2^a hora de vida e pelo retorno a valores muito próximos aos exibidos em cordão umbilical na 24^a hora, último tempo pesquisado.

Acompanhando a variação do hematócrito, verificou-se também uma mudança paralela nas taxas de incidência de policitemia neonatal ao longo do 1^o dia de vida entre os recém-nascidos estudados, fazendo surgir várias perspectivas para discussões de novas metodologias de triagem e diagnóstico da doença e, por conseqüência, de novos rumos para a definição de protocolos assistenciais.

Alguns aspectos deste trabalho permitem compreender melhor o significado dos resultados em questão e merecem uma discussão mais detalhada.

6.1. Características do estudo

O trabalho foi desenvolvido prospectivamente no Serviço de Neonatologia do CAISM/UNICAMP, instituição de ensino e pesquisa e centro de referência para gestantes de alto risco da região metropolitana de Campinas-SP, que possui uma população estimada em cerca de 2 milhões de habitantes (IBGE, 1990).

Com um volume de atendimento de mais de 4.600 partos/ano, esperava-se, a princípio, obter rapidamente o número de recém-nascidos estabelecido para a composição da casuística. No entanto, devido à falta de consenso quanto à realização de pesquisas em recém-nascidos, o início da coleta de dados foi bloqueado temporariamente pela Comissão de Ética Médica do Hospital, fazendo com que o trabalho se estendesse por praticamente um ano.

Além disso, como a metodologia proposta determinava que se trabalhasse com crianças normais e saudáveis, a clientela de eleição para o estudo, em função das características do Serviço, tornou-se relativamente pequena, já que o número de gestantes de alto risco e a incidência de prematuridade e baixo peso ao nascer foram consideravelmente elevados no período.

Durante a elaboração do protocolo de pesquisa, uma das principais preocupações foi minimizar o desconforto provocado pelo excesso de punções venosas em cada criança. Desta forma, mesmo com a perspectiva de dificuldades para a análise estatística posterior, optou-se por separar as crianças em dois grupos, de modo a diminuir a coleta de sangue para quatro punções por criança estudada. Foram então obtidas amostras de sangue no tempo 12 horas em um grupo e no tempo 24 horas no outro. A diminuição do número de punções, entretanto, pode ter beneficiado a

fidelidade dos resultados, pois o excesso de coletas em apenas dois locais, as veias antecubitais, foi reduzido e, com isso, também o extravasamento sangüíneo e a formação de hematomas, que, puncionados, alterariam o resultado do exame.

Para contornar o efeito da divisão dos recém-nascidos em grupos e o número desigual de coletas de sangue nos vários tempos e se obter homogeneização e consistência dos dados, as análises da variabilidade do hematócrito e incidência de policitemia no tempo foram realizadas utilizando-se pareamentos de subamostras com um número igual de crianças. Em função disso, foram geradas algumas falsas distorções nos resultados apresentados, como o aparecimento de valores médios diferentes de hematócritos para um mesmo tempo de coleta em análises pareadas diversas, além da diminuição considerável do número de casos disponíveis nos tempos finais de 12 e 24 horas. A análise estatística, no entanto, pôde ser realizada sem comprometer ou falsear os resultados apresentados.

Em termos laboratoriais, optou-se pela microtécnica para determinação dos hematócritos, pelo fato de utilizar tubos de diâmetro e capacidades reduzidas, requerendo pequenas alíquotas de sangue, o que, no caso de recém-nascidos, é uma necessidade imperiosa. A utilização de uma força centrífuga de aproximadamente 14.000g por cinco minutos é considerada, pela maior parte dos trabalhos, suficiente para resultar um hematócrito constante (ICSH, 1980). Contudo, mesmo com a facilidade de aplicação da técnica e da boa reprodutibilidade do exame, é impossível evitar-se a variação no tamanho dos tubos, na quantidade de selante, bem como no aprisionamento do plasma no interior do concentrado de hemácias.

A quantidade desse aprisionamento tem sido descrita variando de 1% a 4% em sangue de indivíduos normais, com média aproximada de 2%. Apesar do Comitê

Internacional para Padronização em Hematologia (1979) recomendar a utilização de um fator de correção de 2% a 3%, preferiu-se não utilizá-lo, em função da variabilidade do aprisionamento e da ausência de fatores de correção na maior parte dos trabalhos apresentados como fonte de referência, comparação e discussão (ENGLAND et al., 1972; ICSH, 1973; PEARSON et al., 1982).

A coleta e o processamento do material estiveram, portanto, sujeitos a alguns fatores de erro presentes no método, no material utilizado e, possivelmente, decorrentes de falhas humanas. Procurou-se minimizá-los com treinamentos e supervisão continuada dos elementos da equipe de pesquisa, determinação antecipada da acurácia do método (ANEXO 3), revisão freqüente dos equipamentos e do material de consumo, além da coleta em triplicata de cada amostra sangüínea. Não se considerou, portanto, que tenham causado alguma distorção grave dos resultados apresentados.

6.2. Características da população

O estudo foi delineado para uma amostra de recém-nascidos normais e que permaneceram sem evidência de patologia durante e até mesmo após o período de coleta de dados.

Para a obtenção de uma população de recém-nascidos normais, selecionaram-se inicialmente as gestantes sem história de doenças graves ou intercorrências durante o transcurso da gestação e parto. Estas informações foram

colhidas através de entrevista no periparto, da análise do cartão de pré-natal e do acompanhamento do trabalho de parto após a internação da paciente.

O resultado das entrevistas pôde ser considerado com reservas quanto à fidelidade dos dados, já que a população atendida pelo Serviço caracteriza-se, geralmente, por pessoas de nível socioeconômico restrito, não raras vezes com dificuldade de compreensão e expressão. Outro dado que poderia colocar em risco a informação quanto à normalidade da gestação foi o baixo número de consultas de pré-natal entre os casos estudados: 25% das mães freqüentaram apenas até cinco consultas, condição não adequada para detecção fiel das intercorrências gestacionais nesta parcela da casuística estudada. Estes números, entretanto, confirmam os dados de baixa cobertura de acompanhamento de pré-natal no Estado de São Paulo (PREMIN, 1988).

Não obstante, no estudo, como havia sido definida a inclusão de recém-nascidos sem anormalidades de vitalidade detectadas por tocografia fetal, com índice de Apgar maior que seis, nascidos a termo e com peso adequado para a idade gestacional, concluiu-se que a população poderia ser considerada de baixo risco. Isso pôde ser confirmado observando-se as médias do índice de Apgar acima de oito no 1º e 5º minuto, da idade gestacional de 40 semanas e do peso ao nascimento (3.229g) da população estudada (TABELA 1). Tratou-se também de um grupo aparentemente homogêneo, com números equidistantes em termos raciais e de sexo.

6.3. Valores do hematócrito no primeiro dia de vida

Os dados de sangue misto de cordão, obtidos através de centrifugação, não diferiram da maior parte dos trabalhos publicados na literatura, mesmo considerando-se tempos diversos de laqueadura do cordão umbilical, ou seja, aqueles praticados antes de 30 segundos de vida (precoce) ou após geralmente 3 minutos (tardio). O valor médio de 51%, com desvio-padrão de 4,8%, encontrado nesta amostra representa, em concordância com praticamente toda a literatura a respeito, a média real de hematócrito venoso/arterial/misto de cordão em recém-nascidos a termo e normais (ANEJA et al., 1979; OSKI & NAIMAN, 1984a; SHOHAT et al., 1984a; RAMAMURTHY & BERLANGA, 1987; CERVANTES, 1989; LINDERKAMP et al., 1992; CARMI et al., 1992).

Os valores de hematócrito obtidos de sangue de cordão umbilical em diferentes estudos são geralmente comparáveis porque, provavelmente, não sofrem os efeitos das mudanças hemodinâmicas das primeiras horas de vida do recém-nascido. As diferenças encontradas entre alguns autores podem advir de metodologias de avaliação diferenciadas, como a utilização de métodos automatizados de contagem do tipo "Counter", que, por avaliarem o hematócrito por estimativa indireta, podem mostrar valores consistentemente menores que os obtidos por centrifugação (VILLALTA et al., 1989).

Por outro lado, comparar valores de hematócrito em outros tempos após o nascimento não é tarefa das mais fáceis, pois fatores como transfusão sangüínea periparto, local da coleta da amostra sangüínea, tempo de laqueadura de cordão e tempo de coleta da amostra interferem diretamente nestes achados.

Grande parte dos trabalhos publicados tende a mostrar apenas valores hematológicos do primeiro dia de vida, não explicitando nem o tempo da coleta utilizado, tampouco o tipo de tratamento dado ao cordão umbilical, além de considerar sangue venoso e capilar de maneira similar (LOW et al., 1963; OH & LIND, 1966; MOSS & MONSET-COUCHARD, 1967; ANEJA et al., 1979; LASPLASAS et al., 1990b). Em função destas características, os resultados obtidos por esta pesquisa foram comparados apenas com os trabalhos que utilizaram metodologia semelhante.

Sobrepondo-se os resultados deste trabalho aos obtidos em outros estudos, onde foram praticadas laqueaduras precoces de cordão, não se observou praticamente nenhuma diferença, especialmente em relação ao publicado por RAMAMMURTHY & BERLANGA (1987); CERVANTES et al. (1989). Além disso, foi encontrado o mesmo padrão de variabilidade entre a primeira e a 24^a hora de vida mostrado por SHOHAT et al. (1984a); CARMI et al. (1992), porém os valores médios de 2 horas e 6 horas ficaram abaixo dos apresentados por estes autores.

Em relação aos estudos de USHER et al. (1963); LINDERKAMP et al. (1992), no entanto, a diferença se tornou bastante acentuada. Estes autores estudaram crianças submetidas à laqueadura precoce e tardia de cordão umbilical. Quando feita a comparação com os valores do grupo com laqueadura precoce, observaram-se, neste estudo, valores mais elevados em todos os tempos, enquanto que, na comparação com o grupo de laqueadura tardia, ocorreu fenômeno inverso, com os resultados deste trabalho sendo consistentemente mais baixos em todos os tempos de coleta, com diferencial chegando a 7%.

Estas diferenças não puderam ser explicadas satisfatoriamente, principalmente no que se refere ao grupo de crianças com o mesmo tipo de tratamento do cordão umbilical praticado neste estudo, ou seja, precoce.

A expectativa de volemia nesses estudos foram idênticas, tanto pela provável sobreposição de características de normalidade nas populações estudadas, como pelo tempo de ligadura do cordão umbilical observado nos trabalhos que variaram entre 5 e 13 segundos.

6.4. Variabilidade temporal do hematócrito

Os resultados do trabalho demonstraram a variabilidade do hematócrito nas primeiras 24 horas de vida de recém-nascidos a termo e livres de complicações periparto, com a ligadura de seu cordão umbilical tendo sido realizada precocemente após o parto, ou seja, dentro dos primeiros 30 segundos de vida. De tal forma que foi possível obter uma curva de comportamento do hematócrito no primeiro dia de vida, onde se encontraram valores crescentes desde o nascimento até a segunda hora de vida, e retorno aos níveis de cordão na 24^a hora (GRÁFICO 2).

Inicialmente, a média dos valores obtidos em cada um dos tempos foi comparada ao tempo imediatamente anterior, observando-se uma modificação significativa e continuada do hematócrito desde o nascimento até o final do estudo na 24^a hora (TABELA 5). A análise pareada e homogeneizada complementar mostrou resultados semelhantes, com diferenças significativas entre praticamente todos os tempos, com exceção da comparação entre a primeira hora e a sexta hora e o nascimento e a 24^a hora de vida (TABELAS 6 e 6A).

Esta variabilidade pode ser inicialmente explicada pela saída de plasma da circulação nas primeiras horas de vida. Os estudos sobre a variabilidade temporal do hematócrito no primeiro dia de vida do recém-nascido iniciaram-se há mais de 30 anos, quando se descreveu que, após o nascimento, parte do plasma deixava a circulação, fenômeno conhecido como "fuga transcáпилar". O fenômeno descrito por USHER et al., em 1963, traduzia-se na perda de plasma para o espaço extravascular, proporcional ao volume de transfusão placentária. Naquele estudo, crianças com ligadura precoce e tardia apresentaram o mesmo volume plasmático na primeira meia hora de vida, enquanto na quarta hora este volume decresceu acentuadamente no grupo de ligadura tardia, voltando a aumentar significativamente na 24ª hora de vida. Considerando-se um volume constante de células vermelhas e um aumento paralelo do hematócrito, estas variações refletiram possivelmente a perda de plasma nas primeiras quatro horas de vida. Além disso, o aumento do volume plasmático observado entre 4 e 24 horas foi interpretado como a reversão do processo, ou a volta do plasma para a circulação.

Em síntese, há algum tempo tem sido descrita a variabilidade nos valores do hematócrito nas primeiras 24 horas de vida como um fenômeno de hemoconcentração por transudação, cujo ápice ocorre na primeira meia hora e que se reverte lentamente entre 4 e 24 horas, adquirindo, a partir daí, estabilidade. Tal variabilidade seria dependente do volume de transfusão placentária fetal, de tal forma que só ocorreria nos indivíduos com ligadura tardia ou ordenha de cordão (USHER et al., 1963; OH et al., 1966; SAIGAL et al., 1972; INGOMAR et al., 1973).

Quando o resultado apresentado no atual trabalho foi comparado aos de USHER et al. (1963); OH & LIND (1966); LINDERKAMP et al. (1992), observou-se comportamento temporal muito diferente. Na população aqui estudada, onde foi realizada ligadura de cordão precoce, já que ocorreu em média com 13 segundos de

vida, foi encontrada uma variabilidade muito próxima da descrita naqueles trabalhos para crianças com grande volume de transfusão sangüínea por ordenha ou demora na ligadura de cordão umbilical (TABELA 3).

Esses resultados, entretanto, assemelharam-se aos encontrados por outros autores que mostraram que a variabilidade temporal do hematócrito não dependia do tempo de ligadura do cordão e, por suposição, do volume de transfusão de sangue. Esses autores, estudando crianças com ligadura precoce, observaram a mesma hemoconcentração ao redor da segunda hora de vida, estabilidade até a quarta hora e retorno ao valores originais de cordão com 24 horas (SHOHAT et al., 1984a; RAMAMURTHY & BERLANGA, 1987).

As diferenças encontradas no comportamento do hematócrito entre os vários estudos são muito difíceis de serem explicadas e a metodologia empregada deve sempre ser levada em consideração. O trabalho inicial de USHER et al. (1963) não apresentou dados de sangue de cordão umbilical para comparação com os hematócritos futuros e, nos recém-nascidos com ligadura precoce, demonstrou valor de hematócrito de 4 horas de vida igual a 48%, muito abaixo daquele encontrado neste estudo na segunda hora (56%) e dos publicados por SHOHAT et al. (1984a); RAMAMURTHY & BERLANGA (1987), respectivamente 60% e 54%. Enquanto isso, OH & LIND (1966), além de não apresentarem valores de cordão, consideraram valores de tempos distantes, como 2 horas e 6 horas, de forma indistinta.

O estudo de LINDERKAMP et al. (1992), no entanto, mostrou valores de sangue de cordão muito parecidos com os apresentados neste trabalho, sem apresentar diferenças significativas entre o grupo de laqueadura precoce e tardia do cordão. Assim, crianças em ambos os grupos e trabalhos apresentaram hematócrito

médio de 51%, observando-se, no entanto, diferenças significativas após a 2ª hora de vida.

Apesar da discrepância no comportamento dos valores de hematócrito em crianças com ligadura precoce e tardia observada nestas comparações, sabe-se que uma variedade de relações entre plasma, sangue e volume de glóbulos vermelhos tem sido descrita. O nível de hematócrito e o volume de sangue correlacionam-se direta e linearmente quando os níveis de hematócrito situam-se entre 10% e 77%. Da mesma forma, enquanto se observa uma relação linear inversa entre volume de plasma e hematócrito, quando este se situa entre 40% e 75%, a relação entre volume de glóbulos vermelhos e valores de hematócrito deve variar positiva e linearmente (LINDERKAMP et al., 1981).

No período neonatal, o aumento anormal do hematócrito ocorre por hipoxemia intra-útero ou excesso de transfusão sangüínea perinatal. Na transfusão excessiva, que pode acontecer antes ou durante o processo de nascimento, ocorre no sangue de cordão umbilical elevação proporcional do volume de plasma, sangue e células vermelhas, mas não do hematócrito, pois esta transfusão é realizada com sangue total (BRANS, 1981). Desta maneira, em teoria, seria esperado encontrar em sangue de cordão, valores de hematócrito não relacionados ao volume transfundido, por se tratar de sangue total. Por outro lado, a variação dos valores de hematócrito nas horas seguintes de vida deve depender fundamentalmente deste volume, em função da intensidade da contração da fração plasmática.

Isto pode ser melhor entendido à luz de uma série de estudos sobre o volume sangüíneo e seus componentes, em crianças com grandes volemias, os quais mostraram que o volume plasmático diminui acentuadamente após o parto, de tal forma

a se situar ao redor de 40ml/kg de peso, entre o 30^o e 120^o minuto de vida, independentemente do volume de sangue e de plasma encontrados ao nascimento, provavelmente devido à passagem de plasma para o espaço extravascular (USHER et al., 1963; YAO et al., 1968; YAO & LIND, 1969; YAO et al., 1969; SAIGAL et al., 1972; LINDERKAMP et al., 1978).

Neste estudo, considera-se que não ocorreu transfusão sangüínea, tendo em vista o fato dos recém-nascidos não terem sido mantidos em nível inferior à placenta, dos tempos médios de ligadura terem sido muito precoces e também de não ter havido ordenha de cordão. Conseqüentemente, a variabilidade encontrada não pôde ser explicada de forma satisfatória, face ao conhecimento teórico apresentado e disponível até o momento, principalmente no que tange ao fenômeno de contração plasmática.

Na tentativa de se encontrar uma solução alternativa para o viés dos resultados encontrados pela pesquisa, foi realizada uma análise multivariada para estudar a associação de alguns fatores perinatais ao valor do hematócrito em cada um dos tempos estudados. A análise para cada um desses tempos de coleta de sangue mostrou que, dentre os fatores envolvidos, a única associação significativa constante foi a do hematócrito do tempo imediatamente anterior ao analisado. Algumas outras variáveis, como peso de nascimento e tabagismo materno, foram significativas na primeira análise, mas com significância estatística pequena, desaparecendo nas análises seguintes (TABELAS 8, 9, 10, 11 e 12).

Teoricamente, na ausência de outras anormalidades, o tipo de parto poderia afetar os valores do hematócrito pela possibilidade de alterar o volume de sangue em função da posição do recém-nascido em relação à placenta. O fluxo de sangue através

dos vasos umbilicais em direção ao recém-nascido deve variar em proporção direta à pressão hidrostática exercida sobre o concepto. Em partos normais, mantendo-se o recém-nascido abaixo do nível placentário, haveria tendência de aumento da passagem de sangue em direção à criança, resultando em transfusão placentó-fetal e conseqüente aumento de volemia e tendência de fuga transcápilar do plasma no período pós-parto imediato. Em partos operatórios, pode ocorrer um fluxo inverso, com transfusões feto-maternas quando a criança é mantida em posição acima da linha placentária, resultando, inclusive, em anemia para alguns recém-nascidos (YAO, MOINIAN, LIND, 1969; PINOTTI, 1968). Também tem sido descrito, em crianças nascidas por cesariana, um aumento na média de água corporal, quando comparadas àquelas nascidas por via vaginal. Todavia, este acréscimo de volume está limitado ao compartimento intracelular, permanecendo constante o extracelular, com poucos efeitos ao nível da volemia plasmática e total (BRANS, 1992).

A análise dos resultados encontrados não mostrou nenhuma correlação entre o tipo de parto e os valores de hematócrito nos tempos pesquisados. Como já foi dito, na população estudada, o recém-nascido foi mantido no mesmo nível da placenta, independentemente do tipo de parto. Conseqüentemente, a falta de relação estatística com o tipo de parto pôde ser explicada pela pequena probabilidade de ocorrência de alteração no fluxo placentó-fetal.

Os valores do hematócrito nos diferentes tempos estudados também não se correlacionaram com o índice de Apgar. As crianças estudadas provavelmente não passaram por sofrimento fetal crônico ou agudo, devido às restrições estabelecidas pela metodologia para sua inclusão no trabalho, o que tornou o grupo homogeneamente normal, aliás, objetivo do autor na montagem do protocolo, e ponto de partida para tornar os resultados referência da normalidade. Logicamente estas

restrições não garantiram a não ocorrência de hipoxemia intra-uterina, porém reduziram a probabilidade de que o sofrimento tenha ocorrido.

Os recém-nascidos com história de sofrimento fetal e asfixia apresentam, em geral, volume sangüíneo e plasmático elevados, com características de transfusão placentó-fetal similares às encontradas em ligaduras tardias de cordão (YAO & LIND, 1972). A asfixia intraparto aguda normalmente não está associada a estas transfusões, no entanto o tempo de duração, extensão e reversibilidade da hipoxemia e sua relação com a movimentação sangüínea ainda não está determinado, dificultando as análises de associação entre sofrimento fetal e transfusão placentó-fetal (LINDERKAMP et al., 1978; GONZALEZ et al., 1991; BRACE, 1992). Provavelmente, futuras investigações com a aplicação de técnicas mais sofisticadas, como ultra-som em tempo real e medidas de fluxo sangüíneo através de "doppler", permitirão melhores avaliações destas relações.

Quanto a outra variável perinatal estudada - o peso ao nascer, os valores de hematócrito nos diferentes tempos estudados não mostraram qualquer correlação. Entretanto, o comportamento temporal do hematócrito da casuística foi semelhante ao que hipoteticamente seria esperado de crianças com peso excessivo. Isto porque estudos em fetos de cordeiro mostraram que a média dos valores de volume plasmático, de células vermelhas e de sangue depende do peso até 4kg. Acima deste limite, observou-se um volume desproporcionalmente alto de plasma e células vermelhas; a causa disso permanece obscura e não existe, atualmente, nenhum estudo em recém-nascidos humanos para demonstrar a teoria. Estes achados podem sugerir que a criança com peso elevado, notadamente o grande para idade gestacional, pode ter um comportamento do hematócrito semelhante ao dos indivíduos com grande transfusão placentó-fetal (BRACE, 1992). Por outro lado, BRANS et al. (1981)

demonstraram que, para crianças a termo, o volume de plasma, sangue e células vermelhas era diretamente proporcional ao peso e que a qualidade de crescimento intra-uterino não afetava a relação volume intravascular/peso, nem a distribuição do volume entre células vermelhas e plasma.

No atual trabalho, foram estudadas apenas crianças com peso adequado para a idade gestacional, sendo o peso médio de 3.229g. Em função disto, provavelmente não foi encontrada nenhuma relação dos valores dos hematócritos nos diversos tempos de coleta com esta variável.

Efetivamente, observou-se uma associação significativa entre o valor do hematócrito coletado na segunda hora de vida e a variação de peso, porém a associação não se mostrou significativa nos tempos seguintes. O aumento do hematócrito encontrado na 2ª hora de vida poderia ser explicado pela perda de líquido corporal. Em função do excesso de fluido fisiológico em comparação com crianças mais velhas, há uma tendência do recém-nascido diminuir o seu volume de água corporal total e intracelular. Com isso, freqüentemente observa-se perda de até 10% do peso nos primeiros dias de vida. De fato foi observada uma perda de peso nos recém-nascidos estudados. Em parte, o fenômeno de hemoconcentração encontrado na 2ª hora de vida seria explicado, porém o retorno dos valores do hematócrito aos níveis mais baixos na 24ª hora não acompanhou a variação do peso, que continuou diminuindo durante o restante do estudo (TABELA 4 e GRÁFICO 1).

A idade gestacional dos recém-nascidos da amostra, da mesma forma que os fatores anteriores, não se relacionou significativamente com os valores dos hematócritos. Os dados obtidos de idade gestacional, por outro lado, foram limitados, pois variaram entre 37 e 41 semanas, tornando o grupo homogêneo, fato que

isoladamente pode explicar a não correlação, porém poderá servir como fator de balizamento da normalidade para futuras pesquisas na área. CARMI et al. (1992) obtiveram o mesmo comportamento temporal observado neste trabalho em crianças a termo e prematuras entre 32 e 36 semanas de idade gestacional, enquanto LINDERKAMP et al. (1978) não encontraram qualquer diferença em termos de volume sanguíneo, células vermelhas e plasma, concluindo que os eventos que afetaram a transfusão placentó-fetal foram similares nos dois grupos.

Neste estudo, ainda que tenha havido associação entre o tabagismo materno e o hematócrito na primeira análise, ela desapareceu nos tempos posteriores. Poderia ser esperada uma associação mais consistente, já que GARN & SHAW (1978) descreveram uma associação entre o número de cigarros fumados durante a gestação e o aumento do valor do hematócrito do recém-nascido, refletindo provavelmente o grau de privação de oxigênio durante a gravidez, com conseqüente aumento da eritropoiese, do volume de transfusão intra-uterina, o que poderia também repercutir na variabilidade pós-natal do hematócrito, no entanto, efetivamente isto não pode ser demonstrado.

Por fim, o comportamento da associação em relação ao sexo foi muito semelhante ao encontrado com o tabagismo, ou seja, apresentou-se de forma razoavelmente significativa na primeira análise e depois desapareceu, dando espaço apenas ao valor dos hematócritos anteriores ao estudado na análise. Ainda, não existe nenhuma referência disponível a respeito de alterações de comportamento do hematócrito no período neonatal relacionadas ao sexo, o que, por enquanto, confirma os achados de falta de correlação entre os dois fatores encontrados nesta pesquisa.

6.5. Variabilidade da incidência de policitemia neonatal

A incidência de policitemia neonatal na população estudada, quando se toma como critério diagnóstico um hematócrito venoso periférico $\geq 65\%$, variou amplamente com o tempo da coleta de sangue considerada. Não foi observado nenhum caso na pesquisa em sangue de cordão, porém a incidência subiu rapidamente, atingindo, na 2ª hora, o ápice com 9% das crianças, com o diagnóstico caindo progressivamente, de tal forma a restar apenas 1,7% na 24ª hora de vida. Estes tempos, excluindo-se o nascimento, representaram respectivamente a incidência máxima e mínima encontradas dentro do primeiro dia de vida dos recém-nascidos estudados. Por outro lado, ao ser considerado como 70% ou mais o nível de hematócrito para o diagnóstico, somente uma criança ou 1,6% da casuística pôde ser catalogada como policitêmica na 2ª hora de vida, não havendo nenhum caso após a 6ª hora.

Essa variação seguiu uma curva nitidamente normal, e a tendência foi mantida constante tanto para a população total de recém-nascidos (TABELA 13) como para as duas amostras homogêneas contendo um número igual de crianças (ANEXO 5 - TABELAS 18 e 18a, GRÁFICOS 4 e 5). A única criança com hematócrito normal na 2ª hora e elevado na 6ª hora, logo a seguir, na 12ª hora de vida, teve o valor do hematócrito diminuído para um valor bem abaixo do anterior. Provavelmente isto representou um erro de leitura da amostra de seis horas, porém não se pode afastar a possibilidade do erro ter ocorrido na leitura da 2ª hora.

Os estudos da literatura apresentam uma incidência de policitemia neonatal muito variada, com faixa de variação entre 0,5% e 31% (WIRTH et al., 1979; STEVENS & WIRTH, 1980; REISNER et al., 1980; SHOHAT et al., 1984b; WISWELL, CORNISH,

NORTHAN, 1986; CARMI et al., 1992). Esta variabilidade pode ser devida a diferenças na definição da doença, no local da coleta de sangue para o diagnóstico, na prevalência de risco para a patologia na população usada para o estudo e no tempo de ligadura do cordão umbilical. Mais recentemente, porém, chamou-se a atenção para o efeito do tempo de coleta da amostra sanguínea.

A variação de incidência de policitemia de acordo com a hora de vida no momento da coleta da amostra estudada assemelhou-se aos resultados descritos por SHOHAT et al. (1984a); CARMI et al. (1992). Contudo, na 2ª hora de vida, os 9% encontrados nesta pesquisa foram muito inferiores aos valores de 20% e 31% apresentados por aqueles autores, respectivamente. No Brasil, DAHER et al. (1988) encontraram incidência de 8,8%, com coletas realizadas entre duas e quatro horas de vida, praticamente a mesma do atual trabalho, enquanto, ESCOBEDO & LAVALE (1988), no México detectaram 12% de crianças com policitemia na 12ª hora e 6,5% na 24ª hora de vida.

Os dados apresentados nesta pesquisa mostraram claramente que o tempo de coleta da amostra sanguínea interferiu de forma importante e decisiva no diagnóstico de policitemia neonatal, de tal forma que a sua incidência foi seis vezes maior na segunda hora em comparação à encontrada na 24ª hora de vida. Contudo, os valores absolutos de incidência encontrados por esses autores e neste trabalho, na 2ª hora de vida, quando se considera policitemia um hematócrito $\geq 65\%$, parecem desproporcionalmente altos em relação à literatura geral consultada, sugerindo que o ponto de corte para o estabelecimento do diagnóstico da doença nesta hora de vida deva ser elevado. SHOHAT et al. (1984b); CARMI et al. (1992) propuseram uma definição dinâmica para a patologia, levando em conta o tempo de vida. Consideraram para a segunda hora um hematócrito venoso periférico de 70% ou mais, critério

baseado em seus valores médios. Os valores médios e dois desvios-padrões deste estudo remetem a um valor de 68,5%, muito próximo do valor proposto. Considerando-se esta padronização, observou-se uma frequência relativa de 1,6%, que se assemelhou aos dados daqueles autores.

Após a 12ª hora de vida, 95% dos hematócritos encontrados, tanto neste trabalho como nos de SHOHAT et al. (1984b); RAMAMURTH & BERLANGA (1987), situaram-se abaixo de 65%, o que estabeleceria este valor como padrão de diagnóstico nesta hora. Sob este aspecto foi encontrado por este trabalho uma incidência de 2,4% após a 12ª hora e 1,7% na 24ª hora, bem próxima daquela descrita pela maior parte da literatura, quando não se leva em consideração o fator tempo de vida.

Apesar de não ser objetivo do presente trabalho definir policitemia, tornou-se inevitável discutir estes critérios. Os dados desta pesquisa suportaram as propostas anteriores de que o diagnóstico neonatal deve levar em consideração valores diferentes de hematócrito, correlacionando-os ao tempo de vida. Assim, definiria-se a doença na 2ª hora de vida mediante um hematócrito $\geq 70\%$ e após a sexta ou 12ª hora quando os valores atingissem 65% ou mais.

Por outro lado, partindo do ponto de vista de que o hematócrito de 65% ainda é relevante para o diagnóstico na maior parte dos trabalhos publicados e que se observou neste estudo um grande número de crianças policitêmicas sob este critério, deve-se questionar a oportunidade do tratamento a ser instituído nestas crianças. Se por um lado a precocidade de tratamento pode ser desejável para evitar os danos causados pela patologia, por outro lado, tendo em vista a dificuldade de estabelecimento do risco/benefício real da exsangüíntansfusão, principalmente nos recém-nascidos assintomáticos, aguardar até 12 ou 24 horas para o estabelecimento

do diagnóstico deve ser considerado, já que aproximadamente 2/3 das crianças "policitêmicas" na 2ª hora deixaram de sê-lo após 12 ou 24 horas de vida.

É interessante assinalar que nenhum dos recém-nascidos do estudo apresentou qualquer sinal ou sintoma que se pudesse correlacionar com a policitemia, conseqüentemente não foi utilizado em nenhum momento do trabalho a exsangüintransfusão parcial para diminuir o hematócrito nas crianças policitêmicas, mesmo nos indivíduos que apresentaram hematócrito maior que 70%, de acordo com a padronização terapêutica do Serviço.

Espera-se que esses resultados contribuam para a viabilização de novos estudos, objetivando esclarecer os benefícios do tratamento precoce ou tardio e a relação entre o valor do hematócrito que define o diagnóstico e a incidência de manifestações fisiológicas anormais e seqüelas tardias.

6.6. Hematócrito de cordão: diagnóstico e triagem de policitemia neonatal

Não existe ainda consenso sobre a melhor forma de triagem diagnóstica de policitemia neonatal, pois não se dispõe de um método que seja, ao mesmo tempo, sensível, econômico e aplicável a um grande número de recém-nascidos.

A análise linear simples revelou que o hematócrito de cordão umbilical mostrou-se significativamente associado aos hematócritos de todos os outros tempos pesquisados. O coeficiente de correlação, entretanto foi relativamente baixo, tendo sido obtido o melhor resultado na 1ª hora, com r de 0,5857. A partir daí, este coeficiente foi decrescendo de tal forma a se obter resultados de correlação cada vez menores (TABELA 14).

Esses resultados contrastaram com aqueles obtidos por SHOHAT et al. (1984a), que obtiveram correlação entre cordão e o hematócrito de 2 horas de 0,8631, mas estiveram muito próximos da maior parte dos textos que apresentam coeficientes entre 0,4 e 0,63 (RAMAMURTHY & BERLANGA, 1987; CERVANTES et al., 1989; CARMI et al., 1992).

Contudo, quando foram estabelecidos alguns valores de hematócrito de cordão como ponto de corte para estimar a possibilidade de ocorrência de policitemia neonatal na 2ª hora de vida, considerando-se para este fim um hematócrito venoso \geq 65%, observou-se, para o valor de 54%, um valor preditivo negativo de 99% (TABELA 15). Este valor é bastante alto, significando que apenas 1% dos recém-nascidos com hematócrito de cordão abaixo de 54% poderão apresentar policitemia neonatal na 2ª hora de vida. Os valores de 55% e 56%, apesar de apresentarem valores preditivos positivos e especificidades maiores, apresentaram valores preditivos negativos decrescentes.

Os valores de ponto de corte para triagem têm sido publicados variando entre 54% e 56%, correlacionados com os hematócritos entre 65% e 70% na 2ª hora de vida. Para estes pesquisadores os valores preditivos negativos estão próximos de 100%, o que demonstra a grande possibilidade do uso do hematócrito de cordão como triagem precoce da doença, em substituição ao do sangue capilar, utilizado na quase totalidade dos serviços de Neonatologia, que, há muito, se sabe apresentar pequena correlação com os valores de hematócrito venoso (SHOHAT et al., 1984b; CERVANTES et al., 1989; CARMI et al., 1992; RAMAMURTHY & BERLANGA, 1987; DAHER et al., 1988).

Na casuística estudada, considerando-se apenas o valor do hematócrito em sangue de cordão, foi possível descartar a possibilidade da presença de policitemia neonatal em cerca de 70% (ANEXO 6) da população, com um teste de grande sensibilidade (92%) e boa especificidade (73%). Infelizmente não foi possível estabelecer um ponto de corte em sangue de cordão para predição de hematócritos de 70% ou mais na 2ª hora de vida, pelo pequeno número de crianças.

Acredita-se, no entanto, que o método seja bastante seguro, de baixo custo e de fácil aplicabilidade, tornando-o de eleição para a triagem precoce de policitemia neonatal, podendo ser aplicado na totalidade dos berçários, com vantagens sobre a triagem capilar, inclusive por sua segurança e conforto para o recém-nascido.

Ficou demonstrado que os valores do hematócrito de crianças normais, mesmo com laqueadura precoce de cordão umbilical, variam com o passar das horas, sendo o maior valor o das 2 horas de vida. Este comportamento assemelhou-se ao das crianças com excesso de transfusão placentó-fetal, relatados em outros estudos. Contudo, não se conseguiu saber o motivo desta variação. Os valores de hematócrito nos tempos estudados não se relacionaram com os fatores perinatais propostos. Ocorreu, portanto, em crianças nitidamente normais, um fenômeno de variabilidade do hematócrito, frequentemente observado em crianças com algum tipo de anormalidade, geralmente relacionado à hipoxemia intra-uterina, submetidas a laqueadura tardia ou ordenha de cordão umbilical.

Observando essa variação não explicada, abre-se a perspectiva de estudos posteriores, para avaliar o comportamento do hematócrito em outros grupamentos de crianças, como os desnutridos intra-útero, os grandes para a idade gestacional, asfixiados ou filhos de mães diabéticas, onde, teoricamente, deve haver o maior

volume de transfusão placentó-fetal e onde residem os maiores grupos de risco para o desenvolvimento de policitemia neonatal.

Questões vitais sobre a policitemia neonatal ainda permanecem sem resposta. Este trabalho pretendeu, entre outras coisas, reiniciar as discussões desses aspectos tão complexos e colocar na ordem do dia dos neonatologistas uma patologia de grande repercussão para o futuro dos nossos recém-nascidos.

7. CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

- 7.1. O hematócrito variou significativamente ao longo do tempo nas primeiras 24 horas de vida de recém-nascidos a termo e normais, com ligadura precoce de cordão umbilical.
- 7.2. Existiu na variabilidade temporal do hematócrito um pico de hemoconcentração na segunda hora de vida, com retorno aos mesmos valores de sangue de cordão na 24ª hora.
- 7.3. A variabilidade do hematócrito não foi associada significativamente a nenhum dos fatores perinatais estudados.
- 7.4. A frequência relativa de policitemia neonatal, isto é, um hematócrito venoso $\geq 65\%$, variou com o tempo de coleta da amostra sangüínea. A maior frequência relativa de policitemia neonatal foi obtida na segunda hora de vida, com 9%. Houve posteriormente uma queda progressiva até a 24ª hora, onde se obteve uma frequência de 1,7%.
- 7.5. A pequena correlação entre o valor do hematócrito de cordão umbilical e o valor nos tempos seguintes, não permitiu que se pudesse usá-lo com segurança como modelo preditivo do diagnóstico de policitemia neonatal.

7.6. Foi possível estabelecer-se a partir de pontos de corte de hematócrito em sangue de cordão um modelo de triagem para policitemia. Hematócrito de cordão de valor igual a 54%, representa o melhor ponto de corte obtido; recém-nascidos com hematócrito de cordão umbilical $< 54\%$ têm probabilidade muito pequena de apresentarem policitemia neonatal.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS - Routine evaluation of blood pressure, hematocrit, and glucose in newborns. **Pediatrics**, **92**: 475-6, 1993.

ANEJA, S.; MARCHANDA, R.; PATWARI, A.; SAGREIYA, K.; BHARGAVA, S.K. - Normal hematological values in newborns. **Indian Pediatrics**, **16**:781-6, 1979

ANWAR, M.A.; RAMPLING, M.W.; BIGNALL, S.; RIVERS, R.P. - The variation with gestational age of the rheological properties of the blood of the newborn. **Br. J. Haematol.**, **86**:163-8, 1994.

APGAR, V. - A proposital for new method of evaluation of the newborn infant. **Curr. Res. Anest. Analg.**, **32**:260-7, 1953.

ARANHA-NETTO, A.; BUENO, L.H.L.; DIAS, N.O.; MEZZACAPPA F^o, F. - Associação entre acometimento gastrointestinal e exsangüíneotransfusão parcial em recém-nascidos a termo policitêmicos. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PERINATOLOGIA, XIV; REUNIÃO DE ENFERMAGEM PERINATAL, XI, 26, São Paulo, 1994. **Temas Livres**. São Paulo, 1994. p.01 (Resumo, 2)

BABBINGTON, M.V. & WITTMANN, B.K. - Fetal transfusion syndrome: antenatal factors predcting outocome. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **160**:913-5, 1989.

BADA, H.S.; KORONES, S.B.; POURCYROUS, M.; WONG, S.P.; WILSON III, W.M.; KOLNI, H.W.; FORD, D.L. - Asymptomatic syndrome of polycythemic hyperviscosity: effect of partial plasma exchange transfusion. **J. Pediatr.**, **120**:579-85, 1992.

BARD, H.; MAKOWSKI, E.L.; MESCHIA, G.; BATTAGLIA, F.C. - The relative rates of synthesis hemoglobins A and F in immatured cells of newborn infants. **Pediatrics**, **45**:766-72, 1970.

BARD, H. - The effect of placental insufficiency on fetal and adult hemoglobin synthesis. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **120**:67, 1974.

BARD, H. & PROSMANNE, J. - Relative rates of fetal hemoglobin and adult hemoglobin synthesis in cord blood of infants of insulin-dependent diabetic mothers. **Pediatrics**, **75**:1143, 1985.

BAUM, R.S. - Viscous forces in neonatal polycythemia. **J. Pediatr.**, **69**:975, 1966.

BAUM, R.S. - Hyperviscous blood and perinatal pathology. **Pediatr. Res.**, **1**:288, 1967.

BERGQVIST, G. - Viscosity of the blood in the newborn infant. **Acta Paediatr. Scand.**, **63**:858-64, 1974.

BLACK, V.D. & LUBCHENCO, L.O. - Neonatal polycythemia and hyperviscosity. **Pediatr. Clin. North Am.**, **29**:1137-48, 1982.

BLACK, V.D., LUBCHENCO, L.O., LUCKEY, D.W., KOOPS, B.L., MCGUINNESS, G.A., POWELL, D.P.; TOMLINSON, A.L. - Developmental and neurologic sequelae of neonatal hyperviscosity syndrome. **Pediatrics**, **69**:426-31, 1982.

BLACK, V.D.; LUBCHENCO, L.O.; KOOPS, B.L.; POLAND, R.L.; POWELL, D.P.- Neonatal hyperviscosity: Randomized study of effect of partial plasma exchange transfusion on long-term outcome. **Pediatrics**, **75**:1048-53, 1985a.

BLACK, V.D.; RUMACK, C.M.; LUBCHENCO, L.O.; KOOPS, B.L.- Gastrointestinal Injury in polycythemic term infants. **Pediatrics**, **76**:225-31, 1985b.

BRACE, R.A. - Fetal blood in the fetus and the methods for its measurements. In: NATHANIELSZ, P.W. (ed) - **Animal models in fetal medicine**. Ithaca, NY, Perinatology Press, 1984, p.19-36.

BRACE, R.A. - Fluid distribution in the fetus and neonate. In: PELIN, R.A.; FOX, W.W. (eds) - **Fetal and Neonatal Physiology**. W.B. Saunders, 1992. p.1288-97.

- BRANS, Y.W. - Fetal and neonatal body fluid composition with reference to growth and development. In: PELIN, R.A.; FOX, W.W. (eds) - **Fetal and neonatal physiology**. W.B. Saunders, 1992. p.1299-311.
- BURMAN, D. & MORRIS, A.F. - Cord Haemoglobin in low birthweight infants. **Arch Dis Child**, **49**:382-3, 1974.
- CAPURRO, H.; KONICHEZKY, S.; FONSECA, D.; CALDEYRO-BARCIA, R. - A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. **J. Pediatr.**, **93**:120-2, 1978.
- CARMI, D.; WOLACH, B.; DOLFIN, T.; MERLOB, P. - Polycythemia of the preterm and full-term newborn infant: relationship between hematocrit and gestational age, total blood solutes, reticulocyte count, and blood pH. **Biol. Neonate**, **61**:173-8, 1992.
- CÁSARES-CASTELLANOS, R. & MANCILLA-RAMIREZ, J. - Policitemia e hiperviscosidad en el recién nacido. **Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.**, **45**:692-3, 1988
- CENTRO DE ATENÇÃO INTEGRAL À SAÚDE DA MULHER:
CAISM/UNICAMP - **Dados Estatísticos no período de 1988 a 1992**.
Campinas, 1992.
- CERNADAS, J.M.C. & GARBAGNATI, C. - Frecuencia de las manifestaciones clínicas asociadas a policitemia neonatal y su correlación con algunas variables perinatales. **Arch. Arg. Pediatr.**, **86**:10-16, 1988

CERVANTES, F.J.; REAL, R.G.; RODRIGUES, J.A.; JIMENEZ, A. - Policitemia en el recién nacido. II. Hematócritos del cordón y capilares. **Ginecol. Obstet. Mexico**, **57**:8-15, 1989.

CHIEN, S. - Determinants of blood viscosity and red cell deformability. **Scand. J. Clin. Lab. Invest.**, **40**(suppl. 156):7-12, 1981.

CHRISTENSEN, R.D. - Hematopoiesis in the fetus and neonate. **Pediatr. Res.**, **26**:531-5, 1989.

COLE, P.V., HAWKINS, L.H.; ROBERTS, D. - Smoking during pregnancy and its effects on the fetus. **J. Obstet. Gynecol. Brit. Comm.**, **79**:782-7, 1972.

DAHER, S.R.; MASCARENHAS, M.G.; SCHIMITH, D.R.; BONATTO, R.C.; RUGDO JR., A.; RUGOLO, L.M.S.S.; TRINDADE, C.E.P.; ZULIANI, A. - Importância do hematócrito de cordão no diagnóstico de policitemia neonatal. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PERINATOLOGIA, XI; CONGRESSO LATINO-AMERICANO DE PERINATOLOGIA, IV; ENCONTRO DE ENFERMAGEM PERINATAL, VIII, 14, Porto Alegre, 1988. p. 93.

DALMAN, P.R.: Erythropoietin and the anemia of prematurity. **J. Pediatr.**, **105**:756, 1984.

DECLARACION DE HELSINKI: RECOMENDACIONES PARA GUIAR A LOS
MEDICOS EN LA INVESTIGACION BIOMEDICA EM SERES HUMANOS.

In: Colégio Médico de Chile (A.G.). Ética Médica: Graphos, 1986.

DeGOWIN, R.L. - Erythroid differentiation during stem cell proliferation. **J. Lab. Clin. Med.**, **70**:23-35, 1967.

DEMARSCH, Q.B.; WINDLE, W.F.; ALT, H.L. - Blood volume of newborn infant in relation to early and late clamping of umbilical cord. **Am. J. Dis. Child.**, **63**:1123-5, 1942.

DOCHAIN, J.; LEMAGE, L.; LAMBRECHTS, - Principales données
hématologiques chez le nouveauné normal. **Arch. Franc. Pédiatr.**,
9:274, 1952.

DUNN, P.M. - Neonatal polycythemia. **Arch. Dis. Child.**, **45**:273, 1970.

EAVES, A.C. & EAVES, C.J. - Erythropoiesis in culture. **Clin. Haematol.**,
13:371, 1984.

ENGLAND, J.M.; WALFORD, D.M.; WATERS, D.A.W. - Re-assessment of the reliability of the haematocrit. **Br. J. Haematol.**, **23**:247-56, 1972.

ESCOBEDO-CHAVEZ, E. & LAVALLE-VILALOBOS, A. - Frecuencia de
policitemia neonatal en un hospital rural del Estado de Mexico. **Rev. Mex. Pédiatr.**, **55**:45-6, 1988.

FACHINI, F.P.; VITALI, M.A.B.; MEZZACAPPA F^o, F.; NETO, A.A.; MARBA,
S.T.; MEZZACAPPA, M.A.; ROSA, I.R.; PESSOTO, M.A.; MARQUES, A. -

- Policitemia no recém-nascido - resultado do rastreamento numa população de alto risco dentre 4748 partos consecutivos-Caism/Unicamp. In: XI CONGRESSO BRASILEIRO DE PERINATOLOGIA, XI; CONGRESSO LATINO-AMERICANO DE PERINATOLOGIA, IV; ENCONTRO DE ENFERMAGEM PERINATAL, VIII, 14, Porto Alegre, 1988. p. 93.
- FERNÁNDEZ-CARROCERA, L.A.; BAPTISTA-GONZÁLEZ, H.; VENTA-SOBERO, J.A.; BRAVO-CABRERA, Z.; UDAETA-MORA, E. - Seguimiento neurológico de neonatos policitémicos. **Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.**, **46**:259-60, 1989.
- FINNE, P.H. & HALVORSEN, S. - Regulation of erithropoiesis in the fetus and newborn. **Arch. Dis. Child.**, **47**:683-87, 1972.
- FISCHER, A.F. & SUNSHINE, P. - The thick blood syndrome. **Perinatology Neonatology**, 39-40, 1984.
- FISK, N.M.; BORRELL, A.; HUBINONT, C.; TANNIRANDORN, Y.; NICOLINI, U.; RODECK, C.H. - Fetofetal transfusion syndrome: do the neonatal criteria apply in utero? **Arch. Dis. Child.**, **65**:657-61, 1990
- FORESTIER, F.; DAFFOS, F.; CATHERINE, N.; RENARD, M.; ANDREUX, J.P. - Developmental Hematopoiesis in Normal Human Fetal Blood. **Blood**, **77**:2360-3, 1991.
- GARN, S.M. & SHAW, H.A. - Effect of maternal smoking on hemoglobins and hematocrits of the newborn. **Am. J. Clin. Nutr.**, **31**:557-8, 1978.

- GATTI, R.A. - Hematocrit values of capillary blood in the newborn infant. **J. Pediatr.**, **70**:117-8, 1967.
- GOLDBERG, M.S.; WIRTH, F.H.; HATHAWAY, W. - Neonatal hyperviscosity II, effect of partial plasma exchange transfusion. **Pediatrics** **69**:419-25, 1982.
- GONZALEZ, F.J.C.; TRUJILLO, J.R.; URBINA, H.; JOFFRE, G. - Policitemia en el recién nacido. III: Volume sanguíneo en asfixia y meconio. **Ginecol. Obstet. México**, **59**:184-91, 1991.
- GREEN, D.W. & MIMOUNI, F. - Nucleated erythrocytes in healthy infants and in infant of diabetic mothers. **J. Pediatr.**, **116**:129-30, 1990.
- GROSS, G.P.; HATHAWAY, W.E.; McGAUGHEY, H.R. - Hyperviscosity in the neonate. **J. Pediatr.**, **82**:1004-12, 1973.
- HEIN, H.A. & LATHROP, S.S. - Partial exchange transfusion in term, polycythemic neonates: absence of association with severe gastrointestinal injury. **Pediatrics**, **80**:75-8, 1987.
- HENRIKSSON, P. - Hyperviscosity of the blood and haemostasis in the newborn infant. **Acta Paediatr. Scand.**, **68**: 701-4, 1979.
- HOST, A.; ULRICH, M. - Late prognosis in untreated neonatal polycythaemia with minor or no symptoms. **Acta Paediatr. Scand.**, **71**:629-33, 1982.
- HUMBERT, J.R.; ABELSON, H.; HATHAWAY, W.E. - Polycythemia in small for gestational age infants. **J. Pediatr.**, **75**:812, 1969.

INGOMAR, C.J.; KLEBE, J.G; BAEKGAARD, P. - The transcapillary escape rate of T-1824 in healthy newborn infants. The influence of the placental transfusion. **Acta Paediatr. Scand.**, **62**:617-20, 1973.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - **Anuário estatístico do Brasil**. Rio de Janeiro, IBGE, 1990. v.50.

INTERNATIONAL COMMITTEE FOR STANDARDIZATION IN HEMATOLOGY:
Standard Techniques for the measurement of red-cell and plasma volume.
Brit. J. Hematol., **25**:801-16, 1973.

INTERNATIONAL COMMITTEE FOR STANDARDIZATION IN HAEMATOLOGY
EXPERT PANEL ON BLOOD CELL SIZING: Recommendation for reference method for determination by centrifugation of packed cell volume of blood.
J. Clin. Pathol., **33**:1-2, 1980.

JACOBSEN, L.O. - The effect of transfusion-induced polycythemia in the mother of the fetus. **Blood**, **14**:694, 1959.

JAVERT, C.T. - The occurrence and significance of nucleated erythrocytes in the fetal vessels of the placenta. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **37**:184-7, 1939.

KALPAKTSOGLU, P.K.; EMERY, J.L. - The effect of birth on the haemopoietic tissue of the human bone marrow. **Brit. J. Haematol.**, **11**:453-6, 1965.

KELEMEN, E. E JANOSSA, M. - Macrophages are the first differentiated blood cells formed in human embryonic liver. **Exp Hematol**, **8**:996-1000, 1980.

- KIVIVUORI, S.M.; JÄRVENPÄÄ, A.L.; SALMENPERÄ, L.; VIINIKKA, L.;
SIIMES, M.A. - Erythropoiesis of very low birth weight infants dependent
on prenatal growth rate and protein status. **Acta Paediatr.**, **83**:13-8, 1994.
- KLINNGBERG, W.G.; JONES, B.; ALLEN, W.M. - Placental parabiotic
circulation of single ovum human twins. **Am. J. Dis. Child.**, **90**:519, 1955.
- KURLAT, I. & SOLA, A. - Neonatal polycythemia in appropriately grown infants
of hypertensive mothers. **Acta Paediatr.**, **81**:662-4, 1992.
- LASPLASAS, M.B. - Valores hematológicos normales durante el primer año de
vida, medidos con sistemas automatizados de contaje, en niños nacidos a
término. **Rev. Esp. Pediatr.**, **46**:223-7, 1990.
- LASPLASAS, M.B.; ARAMBURU, J.J.O.; AULESA, C.; PIZARRO, J.L.A.;
DIOGNENE, E.; CATALA, A.G. - Valores hematológicos normales en el
prematuro con sistemas automatizados de contaje durante el primer año
de vida. **Rev. Esp. Pediatr.**, **46**:219-22, 1990.
- LeBLANC, M.H.; O'CRUZ, C.; PATE, K. - Necrotizing enterocolitis can be
caused by polycythemic hyperviscosity in the newborn dog. **J. Pediatr.**,
105:804-9, 1984.
- LEVIN, J. - Estatística Aplicada a Ciências Humanas. 2ª ed., São Paulo. Ed.
Harba Ltda., 1987. p.174-312.

- LEVY, I; MERLOB, P.; ASHKENAZI, S.; REISNER, S.H. - Neonatal polycythaemia: effect of partial dilutional exchange transfusion with human on whole blood viscosity. **Eur. J. Pediatr.**, **149**:354-5, 1990.
- LINDERKAMP, O.; VERSMOLD, H.T.; STROHHACKER, I.; MESSOW-ZAHN, K.; RIEGEL, K.P.; BETKE, K. - Capillary-venous hematocrit differences in newborn infants. **Eur. J. Pediatr.**, **127**:9-14, 1977.
- LINDERKAMP, O.; VERSMOND, H.T.; MESSOW-ZAHN, K.; MULLE-HOLVE, W.; RIEGEL, K.P.; BETKE, K. - The effect of intra-partum and intra-uterine asphyxia on placental transfusion in premature and full-term infants. **Eur. J. Pediatr.**, **127**:91-9, 1978.
- LINDERKAMP, O. - Placental transfusion: determinants and effects. **Clin. Perinatol.**, **9**: 559-63, 1981.
- LINDERKAMP, O.; MEISELMAN, H.J.; WU, P.Y.K.; MILLER, F.C. - Blood and plasma viscosity and optimal hematocrit in the newborn infant. **Clin. Haematol.**, **1**:575-84, 1981.
- LINDERKAMP, O.; VERSMOLD, H.T.; RIEGEL, K.P.; BETKE, K. - Contributions of red cells and plasma to blood viscosity in preterm and full-term infants and adults. **Pediatrics**, **74**:45-51, 1984a.
- LINDERKAMP, O.; OZANNE, P.; WU, P.Y.K.; MEISELMAN, H.J. - Red blood cell aggregation in preterm and term neonates and adults. **Pediatr. Res.**, **18**:1356-60, 1984b.

- LINDERKAMP, O.; NASH, G.B.; WU, P.Y.K.; MEISELMAN, H.J. - Deformability and intrinsic material properties of neonatal red blood cells. **Blood**, **67**:1244-50, 1986a.
- LINDERKAMP, O.; HAMMER, B.J.; MILLER, R. - Filterability erythrocytes and whole blood in preterm and full-term neonates and adults. **Pediatr. Res.**, **20**:1269-73, 1986b.
- LINDERKAMP, O.; NELLE, M.; KRAUS, M.; ZILOW, E.P. - The effect of early and late cord-clamping on blood viscosity and other hemorheological parameters in full-terms neonates. **Acta Paediatr.**, **81**:745-50, 1992.
- LOW, J.A.; KERR, N.D.; COCHON, A.R. - Plasma and blood volume of the normal newborn infant and patterns of adjustment in initial 24 hours of neonatal period. **Am. J. Obst. & Gynec.**, **86**:886-92, 1963.
- LUBCHENCO, L.O.; HANSMAN, C.; DRESSLER, M; BOYD, E. - Intrauterine growth as estimated from liveborn birth weight data at 24 to 42 weeks of gestation. **Pediatrics**, **32**:793-800, 1963.
- MACKINTOSH, T.F. & WALKER, C.H.M. - Blood viscosity in the newborn. **Arch. Dis. Child.**, **48**:547-53, 1973.
- MAERTZDORF, W.J.; TANGELDER, G.J.; SLAAF, D.W.; BLANCO, C.E.- Effects of partial exchange transfusion on cerebral blood flow velocity in polycythaemic preterm, term and small for date infants. **Eur. J. Pediatr.**, **148**:774-78, 1989.

- MAERTZDORF, W.J.; TANGELDER, G.J.; SLAAF, D.W.; BLANCO, C.E. -
Effects of partial plasma exchange transfusion on blood flow velocity in
large arteries of arm and leg, and in cerebral arteries in polycythaemic
newborn infants. **Acta Paediatr.**, **82**:12-8, 1993.
- MANDELBAUM, V.H.A.; GUAJARDO, C.D.; NELLE, M.; LINDERKAMP, O. -
Effects of polycythaemia and hamodilution on circulation in neonates.
Arch. Dis. Child., **71**:53-4, 1994.
- McINTOSH, N.; KEMPSON, C.; TYLER, R.M. - Blood counts in extremely low
birthweight infants. **Arch. Dis. Child.**, **63**:74-6, 1988.
- METCALF, D. - Hemopoietic Colonies. Berlin, New York, Springer-Verlag, 1977.
- MIALE, J.B. - The reticuloendothelial system. I. Hemopoiesis and cell
destruction. In: MIALE, J.B., ed. - **Laboratory Medicine: Hematology**. 4.
ed. Saint Louis, C.V. Mosby Company, 1972. p.1-22.
- MICHAEL, A.F. & MAUER, A.M. - Maternal-fetal transfusion as a cause of
plethora in the neonatal period. **Pediatrics**, **28**:458, 1961.
- MIGLIACCIO, G.; MIGLIACCIO, A.R.; PETTI, S.; MAVILIO, F.; RUSSO, G.;
LAZZAROT, D.; TESTA, L.; MARINUCCI, M.; PESCHLE, C. - Human
embryonic hemopoiesis: Kinetics of progenitors and precursors underlying
the yolk sac-liver transition. **J. Clin. Invest.**, **78**:51-60, 1986.

- MOE, P.J. - Hemoglobin, hematocrit and red blood cell count in "capillary" (skin-prick) blood compared to venous blood in children. **Acta Paediat. Scand.**, **59**:49-51, 1970.
- MOLLISON, P.L. - Blood transfusion in clinical medicine. 3. ed. Oxford, Blackwell, 1961. p. 614.
- MOSS, A.J. & MONSET-COUCHARD, M. - Placental transfusion: early versus late clamping of the umbilical cord. **Pediatrics**, **40**:109-26.
- NELSON, D.A. & DAVEY, F.R. - Hematopoiesis. In: TODD, J.C.; SANFORD, A.H.; DADIDSOHN, I., eds. - **Clinical diagnosis and management by laboratory methods**. N. Y., W.B. Saunders, 1984. p.626-49.
- NORMAN, M.; FAGRELL, B.; HERIN, P. - Effects of neonatal polycythemia and hemodilution on capillary perfusion. **J. Pediatr.**, **121**:103-8, 1992.
- OGAWA, M. - Effects of hemopoietic growth factors on stem cells in vitro. **Hematol. Oncol. Clin. North Am.**, **3**:453-64, 1989.
- OH, W.; BLANKENSHIP, W.; LIND, J. - Further study of neonatal blood volume in relation to placental transfusion. **Acta Paediatr.**, **207**:147-59, 1966.
- OH, W. & LIND - Venous and capillary hematocrit in newborn infants and placental transfusion. **Acta Paed. Scand.**, **55**: 38-40, 1966.
- OH, W.; OMORI, K.; EMMANOUILIDES, G.C. ; PHELPS, D.L. - Placenta to lamb fetus transfusion in utero during acute hypoxia. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, **122**:316-22, 1975.

- OH, W. - Policitemia e hiperviscosidade neonatais. **Clin. Pediat. Am. Norte**, 3:539-49, 1986.
- OSKI, F.A. & NAIMAN, J.L. - Valores hematológicos normais no recém-nascido. In: **OSKI, F. & NAIMAN, J.L.**, eds. - **Hematologia do Recém-nascido**. 3. ed., São Paulo, Ed. Manole, 1984a. p.1-32.
- OSKI, F.A. & NAIMAN, J.L. - Policitemia e hiperviscosidade do sangue no período neonatal. In: **OSKI, F. & NAIMAN, J.L.**, eds. - **Hematologia do Recém-nascido**. 3. ed., São Paulo, Ed. Manole, 1984b. p.90-9.
- PEARSON, T.C.; PATH, M.R.C.; GUTHRIE, D.L. - Trapped plasma in the microhematocrit. **Am. J. Clin. Pathol.**, 78:770-2, 1982.
- PERRINE, S.P.; GREENE, M.F.; FALLER, D.V. - Delay in the fetal globin switch of infants of diabetic mothers. **N. Engl. J. Med.**, 312:334-8, 1985.
- PHILIP, A.G.S. & TITO, A.M. - Increased nucleated red blood cell counts in small for gestational age infants with very low birth weight. **AJDC**, 143:164-9, 1989.
- PINOTTI, J.A. - **Distribuição do volume sanguíneo entre a placenta e o recém-nascido. Estudo de alguns aspectos de quatro métodos que a modificam**. Campinas, 1968. [Tese - Doutorado - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas].
- PROGRAMA DE ASSISTÊNCIA INTEGRAL À SAÚDE DA MULHER NO ESTADO DE SÃO PAULO - **Resultado da área metropolitana e do interior do estado:**

informações relativas ao pré-natal, parto e revisão do parto. Relatório II.
Campinas, CEMICAMP, 1988.

RAMAMURTHY, R.S. & BERLANGA, M. - Postnatal alteration in hematocrit and viscosity in normal and polycythemic infants. **J. Pediatr.**, **110**:929-34, 1987.

RAMAMURTHY, R.S. & BRANS, Y.W. - Neonatal polycythemia: I. Criteria for diagnosis and treatment. **Pediatrics**, **68**:168-9, 1981.

RAMPLING, M.W.; WHITTINGSTALL, P.; MARTIN, G.; BIGNALL, S.; RIVERS, R.P.A.; LISSAUER, T.J.; BAILEY, P.C. - A comparison of the rheologic properties of neonatal and adult blood. **Pediatr. Res.**, **25**:457-60, 1989.

RAYNAUD, E.J. - Les polyglobules néonatales. Etude clinique et physiopathologique de 44 observations. **Ann. Pédiatr.**, **19**:803, 1972.

RIOPEL, L.; FOURON, J.C.; BARD, H. - Blood viscosity during the neonatal period: The role of plasma and red blood cell type. **J. Pediatr.**, **100**:449-53, 1992.

RIVERA, L.M. & RUDOLPH, N. - Postnatal persistence of capillary-Venous differences in hematocrit and hemoglobin values in low-birth-weight and term infants. **Pediatrics**, **70**:956-7, 1982.

ROSENKRANTZ, T.S. & OH, W. - Cerebral blood flow velocity in infants with polycythemia and hyperviscosity: effects of partial exchange transfusion with plasmanate. **J. Pediatr.**, **101**:94-8, 1982.

- RUTH, V.; AUTTI-RÄMMÖ, I.; GRANSTRÖM, M.L.; KORKMAN, M.; RAVIO, K.O. - Prediction of perinatal brain damage by cord plasma vasopressin, erythropoietin and hypoxanthine values. **J. Pediatr.**, **113**:880-5, 1988.
- RUTH, V.; WIDNESS, J.A.; CLEMONS, G.; RAVIO, K.O. - Postnatal changes in serum immunoreactive erythropoietin in relation to hypoxia before and after birth. **J. Pediatr.**, **116**:950-4, 1990.
- SAIGAL, S.; O'NEILL, A.; SURINDER, Y.; CHUA, L.B.; USHER, R. - Placental transfusion and hyperbilirubinemia in the premature. **Pediatrics**, **49**:406-19, 1972.
- SALVESEN, D.R.; BRUDENELL, M.J.; NICOLAIDES, K.H. - Fetal polycythemia and thrombocytopenia in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. **Am. J. Obst. Gynecol.**, **166**:1287-93, 1992.
- SCHMID-SCHÖNBEIN, H. & GAEHTGENS - What is cell red deformability?. **Scand J Clin Lab Inves** **41**(Suppl. 156):13-26, 1981
- SCHWARTZ, E. & GILL, F.M. - Hematology of the newborn. In: WILLIAMS, J.W.; BEUTLER, E.; ERSLEV, A.J.; RUNDLES, R.W., eds - **Hematology**. 2. ed., McGraw-Hill Book Company, New York, 1977. p.37-48.
- SHANNON, K.; DAVIS, J.C.; KITZMILLER, J.L.; FULCHER, S.A.; KOENIG, H.M. - Erythropoiesis in infants of diabetics mothers. **Pediatr. Res.**, **20**:161-5, 1986.

- SHOHAT, M.; MERLOB, P.; REISNER, S.H. - Neonatal Polycythemia: I. Early diagnosis and incidence relating to time of sampling. **Pediatrics**, **73**:7-10, 1984a.
- SHOHAT, M.; REISNER, S.H.; MIMOUNI, F.; MERLOB, P. - Neonatal Polycythemia: II. Definition Related to time of Sampling. **Pediatrics**, **73**:11-3, 1984b.
- SINGH, M.; SINGHAL, P.K.; PAUL, V.K.; DEORARI, A.K.; SUNDARAM, K.R. - Polycythemia in the newborn: do asymptomatic babies need exchange transfusion. **Indian Pediatr.**, **27**:61-5, 1990a.
- SINGH, S.; NARANG, A.; BHAKOO, O.N. - Polycythemia in the newborn. **Indian Pediatr.**, **27**:349, 1990b.
- SISSON, T.R.C. - Blood Hemoglobin levels in the neonatal period. **Quart. Rev. Pediatr.**, **13**:124, 1958.
- SOMMER, A. & KONTRAS, S.B. - Studies of blood viscosity in the newborn. **Biol. Neonate**, **17**: 441- 44, 1971.
- STEVENS, K. & WIRTH, F.H. - Incidence of neonatal hyperviscosity at sea level. **J. Pediatr.**, **97**:118-9, 1980.
- STOCKMAN III, J.A.; GRAEBER, J.E.; CLARK, D.A.; McCLELLAN, K.; GARCIA, J.F.; KAVEY, R.E.W. - Anemia of prematurity: determinants of erythropoietin response. **J. Pediatr.**, **105**:786-92, 1984.

- STOCKMAN III, J.A. - Anemia of prematurity: Current concepts in the issue of when to transfuse. **Pediatr. Clin. North Am.**, **33**:111-28, 1986.
- STOCKMAN III, J.A. & DeALARCON, P.A. - Hematopoiesis and granulopoiesis. In: PELIN, R.A. & FOX, W. W., eds. - **Fetal and Neonatal Physiology**. W.B. Saunders, 1992. p.1327-29.
- STURGEON, P. - Iron metabolism. A review with special consideration of iron requirement during normal infancy. **Pediatrics**, **18**:267, 1956.
- SWETNAN, S.M.; YABEK, S.M.; ALVERSON, D.C. - Hemodynamic consequences of neonatal polycythemia. **J. Pediatr.**, **110**:443-7, 1987.
- TERAMO, K.A., WIDNESS, J.A.; CLEMONS, G.K.; VOUTILAINEN, P.; McCKINLAY, S.; SCHWARTZ, R. - Amniotic fluid erythropoietin correlates with umbilical plasma erythropoietin in normal and abnormal pregnancy. **Obstet. Gynecol.**, **69**:710-5, 1987.
- THOMAS, D.B.; YOFREY, J.M.: Human foetal haematopoiesis. I. The cellular composition of foetal blood. **Brit. J. Haemat.**, **8**:290, 1962 .
- THOMAS, D.B. & YOFREY, J.M.: Human foetal haematopoiesis. II. Hepatic haematopoiesis in the human foetus. **Brit. J. Haemat.**, **10**:193-197, 1964.
- THOMAS, R.M. - Erythropoietin in cord blood hemoglobin and the regulation of fetal erythropoiesis. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, **90**:795, 1983.

- THURSTON, G.B. - Effects of hematocrit on blood viscoelasticity and in establishing normal values. **Biorheology**, **15**:239-49, 1978.
- USHER, R.; SHEPHARD, M.; LIND, J. - The blood volume of the newborn infant and placental transfusion. **Acta Paediatr.**, **52**:497-512, 1963.
- VAN DER ELST, E.W.; MALAN, A.F.; HEES, H. - Hematocrit values and blood viscosity in the newborn infant. **S. Afr. Med. J.**, **53**:494-7, 1978.
- VAN DER ELST; MOLTENO, C.D.; MALAN, A.F. - The management of polycythemia in the newborn infant. **Early Hum. Dev.**, **4**:393, 1980.
- VILLALTA, I.A., et al: Diagnostic errors in neonatal polycythemia based on method of hematocrit determination. **J. Pediatr.** **115**: 460-1, 1989.
- VOUTILAINEN, P.E.J.; WIDNESS, J.A.; CLEMONS, G.K.; SCHWARTZ, R.; TERAMO, K.A. - Amniotic fluid erythropoietin predicts fetal distress in Rh-immunized pregnancies. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **160**:429-34, 1989.
- WALKER, J.L. & TURNBULL, E.P.N. - Haemoglobin and red cells in the human fetus and their relation to the oxygen content of the blood in the vessels of the umbilical cord. **Lancet**, **2**:312, 1953
- WARRNER, R.A. & CORNBATH, M. - Infants of gestational diabetic mothers. **Am. J. Dis. Child.**, **117**:678-83, 1969.
- WEINBERGER, M.M. & OLEINICK, A. - Congenital marrow dysfunction in Down's syndrome. **J. Pediatr.**, **77**:273-9, 1970.

- WEINBLATT, M.E. ; FORT, P.; KOCHEN, J.; DIMAYIO, M. - Polycythemia in hypothyroid infants. **AJDC**, **141**:1121-3, 1987.
- WEISS, L. - The blood cells and hematopoietic tissues. In: WEISS, L. & GREEP, R.O., eds. - **Histology**. 4. ed. New York, McGraw-Hill Book Co., 1977. p.70-90.
- 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 Gynecol. Scand.**, **56**:247-50, 1977.
- WIDNESS, J.A.; SUSAN, J.B.; GARCIA, J.F. - Increased erythropoiesis and elevated erythropoietin infants born to diabetic mothers and in hyperinsulinemic rhesus fetuses. **J. Clin. Invest.**, **67**:637, 1981.
- WIDNESS, J.A.; GARCIA, J.A.; OH, W. - Cord serum erythropoietin values and disappearance rates after birth in polycythemic newborns. **Pediatr Res.**, **16**: 218A, 1982.
- WINTROPE, M.M. & SCHUMACKER, H.B. - Comparison of hematopoiesis in the fetus and during recovery from pernicious anemia. **J Clin Invest** **14**:837, 1935.
- WINTROPE, M.M. - Clinical Hematology. 5. ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1961. p.32.
- WIRTH, F.H.; GOLDBERG, K.; LUBCHENCO, L.O. - Neonatal hyperviscosity: I. Incidence. **Pediatrics**, **63**:833-6, 1979.

WISE, J.E.; SAUNDER, S. E.; WEISS, A.E. - Increased fetal hemoglobin production in a child with congenital hyperinsulinism. **J. Pediatr.**, **110**:912-4, 1987.

WISWELL, T.E., CORNISH, J.D., NORTHAN, R.S. - Neonatal polycythemia:
Frequency of clinical manifestations and other associated findings.
Pediatrics, **78**:26-30, 1986.

WOOD, J.L. - Plethora in the newborn infant associated with cyanosis and convulsions. **J. Pediatr.**, **54**:143, 1959.

YAO, A.C. & LIND. J. - Effect of gravity on placental transfusion. **Lancet**, **11**:505-8, 1969.

YAO, A.C.; MOINIAN, M.; LIND, J. - Distribution of blood between infant and placenta after birth. **Lancet**, **2**:871-3, 1969.

YAO, A.C. & LIND.J. - Blood volume in the asphyxiated term neonate. **Biol. Neonate**, **21**:199-209, 1972.

ZAIZOV, R., MATOTH, Y. ; VARSANO, I.: Postnatal Changes in some red cell parameters. **Acta Paed. Scand.**, **60**:317-23, 1971.

ZANJANI, E.D. & ASCENSAO, J.L. - Erythropoietin. **Transfusion**, **29**:46-57, 1989.

ZILOW, E.P. & LINDERKAMP, O. - Viscosity reduction of red blood cells from preterm and full-term neonates and adults in narrow tubes. **Pediatr. Res**, **25**: 5959-9, 1989.

ZIPURSKY, A. & BLACHETTE, V. - Hematologia Neonatal. In: GORDON, A.,
ed. - **Neonatologia-Fisiologia e Cuidados do Recém-Nascido**. Ed.
Artes Médicas, São Paulo, 1978. p.

* HERANI, M.L.G. - Normas para a apresentação de dissertações e teses.
São Paulo. BIREME, 1990.

ANEXOS

ANEXO 1

FICHA DE PROTOCOLO DE POLICITEMIA NEONATAL

FICHA Nº _____

GRUPO _____

HC Nº _____

1 - Identificação

RN: _____ sexo: _____ cor: _____

D.N: _____ hora: _____ peso: _____

Apgar 1º minuto: _____ 5º minuto: _____

Idade gestacional: (Capurro) _____ sem. (Amenorréia) _____ sem. (Eco) _____ sem.

Estado Nutricional: _____ / _____

Parto (tipo): _____

Patologia de cordão umbilical: _____

Sofrimento fetal agudo: _____

Intercorrências na gestação: _____

2 - Dados Neonatais

a - Tempo de ligadura de cordão: _____ (segundos)

b - Ht de cordão umbilical: _____ / _____ / _____ %

c - Ht com 1h de vida: venoso _____ / _____ / _____ %

peso: _____ hidratado | | sim | | não

sintomas/sinais policitemia | | sim | | não Qual ? _____

d - Ht com 2h de vida: venoso _____ / _____ / _____ %

peso: _____ hidratado | | sim | | não

sintomas/sinais policitemia | | sim | | não Qual ? _____

e - Ht com 6h de vida: venoso _____ / _____ / _____ %

peso: _____ hidratado | | sim | | não

sintomas/sinais policitemia | | sim | | não Qual ? _____

f - Ht com 12h de vida: venoso _____ / _____ / _____ %

peso: _____ hidratado | | sim | | não

sintomas/sinais policitemia | | sim | | não Qual ? _____

g - Ht com 24h de vida: venoso _____ / _____ / _____ %

peso _____ hidratado | | sim | | não

sintomas/sinais policitemia | | sim | | não Qual ? _____

h - Exsanguineotransfusão parcial | | sim | | não

Justificativa: _____

Hematócrito veia umbilical: _____ / _____ / _____ %

Intercorrências: _____

| | Incluso | | Excluído/Causa _____

ANEXO 2

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Efeito do tempo de vida da coleta da amostra sangüínea sobre o valor do hematócrito.

Responsável pela pesquisa: Dr. Abimael Aranha Netto

Eu, _____, estou ciente de que este serviço está estudando uma doença chamada policitemia, que deixa o sangue da criança mais grosso, e que conhecer melhor esta doença pode evitar muitos problemas causados por ela, nos bebês.

Para isso, será preciso colher pequenas quantidades de sangue do meu filho com 1h, 2h, 6h, 12h e 24h de vida. Sei também que isto não causará nenhum mal à criança, pois a quantidade de sangue é muito pequena. Ela sentirá apenas uma pequena dor da picada da agulha.

Minha participação não é obrigatória e poderá ser interrompida a qualquer momento, sem prejudicar o atendimento que estamos recebendo.

Dr. Abimael Aranha Netto

Responsável pelo Paciente

Paciente: RN de: _____ HC: _____

Endereço: _____

Responsável: _____ RG: _____

Data: _____ / _____ / _____

ANEXO 3

Na avaliação da acurácia do método de determinação do hematócrito, observamos que o coeficiente de variação (CV) médio das duas amostragens foi de 2,1, considerado aceitável pela literatura (TABELA 16).

TABELA 16

ACURÁCIA DA DETERMINAÇÃO DO HEMATÓCRITO EM DUAS AMOSTRAS SANGÜÍNEAS DIFERENTES DE SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL

Amostra	n	Hematócrito (%)	
		X	DP
A	5	55,5	1,2
B	5	49,5	1,0

CV MÉDIO = 2,1

ANEXO 4

As crianças distribuíram-se de forma equilibrada entre os dois subgrupos propostos pela metodologia para a colheita de amostras sangüíneas, com ligeira predominância para o subgrupo A, de 50,5% do total (TABELA 17).

TABELA 17

**DISTRIBUIÇÃO DOS 172 RECÉM-NASCIDOS NOS SUBGRUPOS
HOMOGÊNEOS DE COLETA DE AMOSTRAS SANGÜÍNEAS**

Grupo	n	%
A	87	50,5
B	85	49,5
TOTAL	172	100,0

ANEXO 5

Ao nascimento, não encontrou-se nenhuma criança com hematócrito $\geq 65\%$. A porcentagem, no entanto, subiu a partir da 1ª hora, para atingir o ápice de frequência relativa na 2ª hora de vida e cair continuamente até o final do estudo na 24ª hora. Apenas uma criança no subgrupo B apresentou hematócrito $\geq 70\%$ (TABELAS 18, 18A e GRÁFICOS 4 e 5).

TABELA 18

**PORCENTAGEM DE CRIANÇAS COM HEMATÓCRITO $\geq 65\%$ E $\geq 70\%$
NAS PRIMEIRAS 24 HORAS DE VIDA NO SUBGRUPO A**

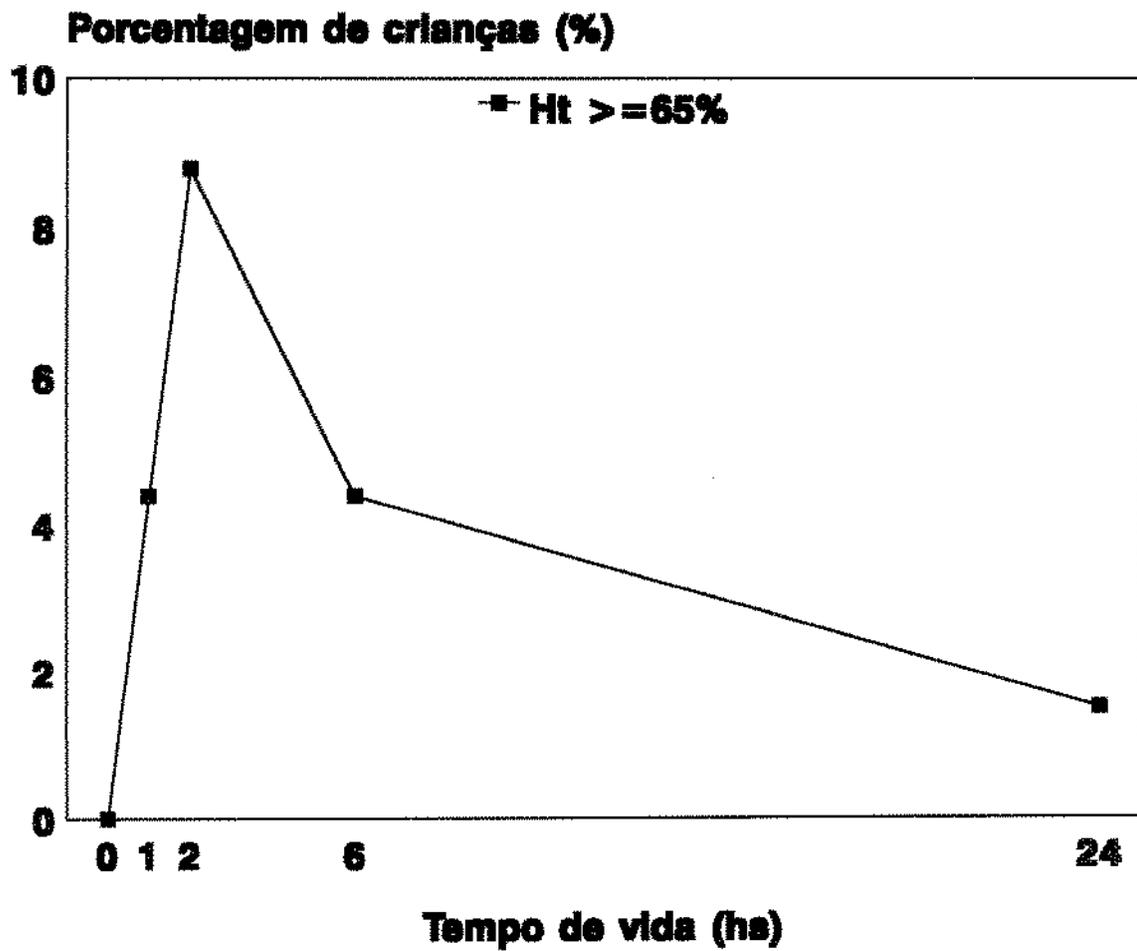
Hematócrito (%)	Tempo de coleta (horas)				
	0	1	2	6	24
≥ 65	0	4,4	8,8	4,4	1,5
≥ 70	0	0	0	0	0
TOTAL (n)	68	68	68	68	68

TABELA 18A**PORCENTAGEM DE CRIANÇAS COM HEMATÓCRITO $\geq 65\%$ E $\geq 70\%$
NAS PRIMEIRAS 24 HORAS DE VIDA NO SUBGRUPO B**

Hematócrito (%)	Tempo de coleta (horas)				
	0	1	2	6	12
≥ 65	0	4,8	12,9	4,8	3,2
≥ 70	0	0	1,6	1,6	0
TOTAL (n)	62	62	62	62	62

GRÁFICO 4

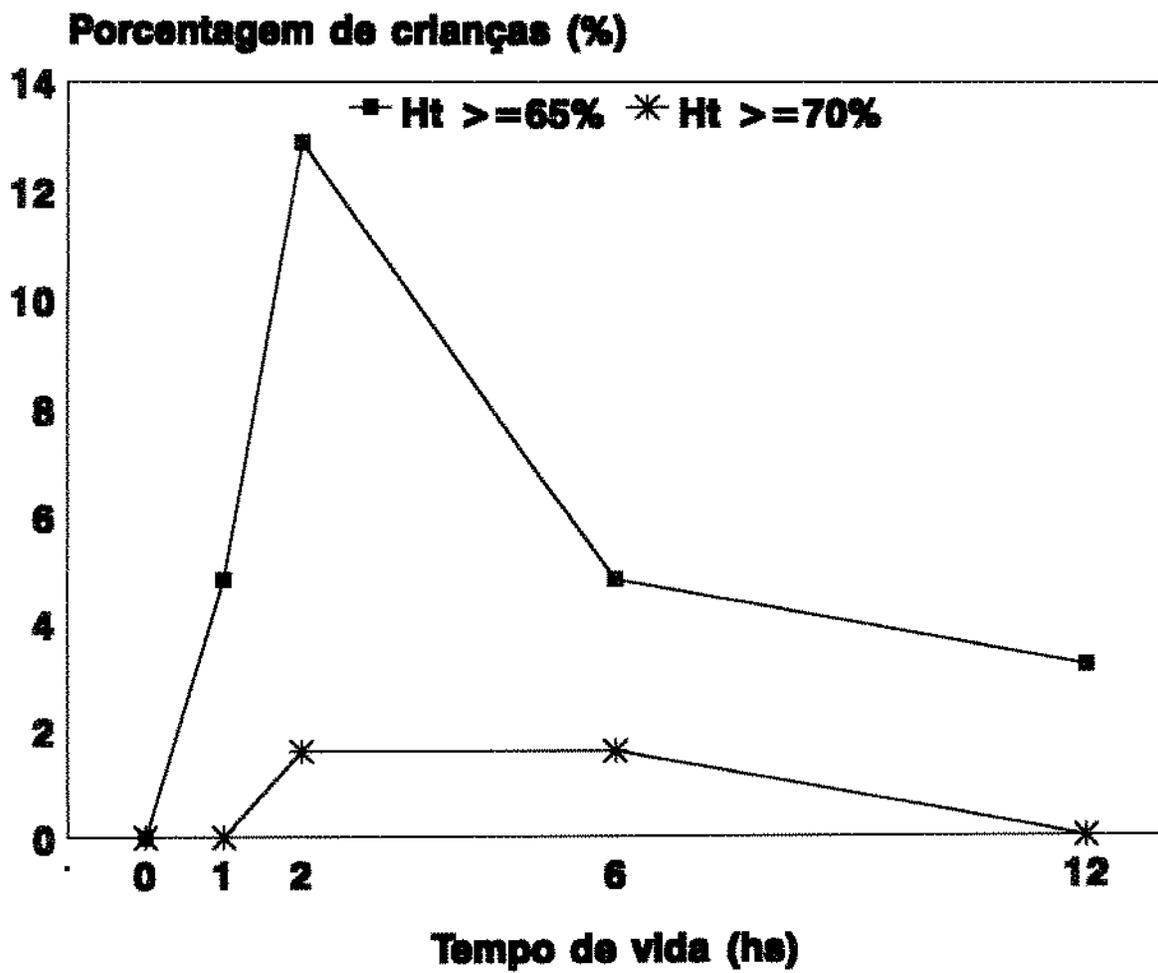
PORCENTAGEM DE CRIANÇAS COM HEMATÓCRITO $\geq 65\%$ NAS PRIMEIRAS 24 HORAS DE VIDA NO SUBGRUPO A*



* Nenhuma criança apresentou hematócrito $\geq 70\%$

GRÁFICO 5

PORCENTAGEM DE CRIANÇAS COM HEMATÓCRITO $\geq 65\%$ E $\geq 70\%$ NAS PRIMEIRAS 24 HORAS DE VIDA NO SUBGRUPO B



ANEXO 6

TABELA 19

**FREQÜÊNCIA ACUMULADA DOS VALORES DE
HEMATÓCRITO DE CORDÃO NOS PONTOS DE CORTE
PROPOSTOS PARA TRIAGEM DE POLICITEMIA NEONATAL**

Hematócrito (%)	n	%
< 52	89	51,7
< 54	116	67,4
< 55	124	72,1
< 56	135	78,5