



Policitemia e hiperviscosidade no recém-nascido

Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria

Resumo

A policitemia é relativamente comum no período neonatal. A avaliação hematológica ao nascimento ou no primeiro dia de vida revela muitos casos, mas apenas uma fracção dos que desenvolvem sinais clínicos associados a hiperviscosidade sanguínea. Existe controvérsia em relação à necessidade de rastrear todos os recém-nascidos nas primeiras horas de vida e se medidas profiláticas em recém-nascidos de risco assintomáticos têm algum efeito na incidência de manifestações tardias, como alterações motoras e intelectuais.

É feita uma revisão teórica de policitemia e hiperviscosidade no recém-nascido e relembram-se alguns aspectos importantes no diagnóstico e tratamento desta síndrome.

Palavras-chave: hiperviscosidade, policitemia, recém-nascido.

Acta Pediatr Port 2006;3(37):113-7

Polycythaemia and hyperviscosity in the newborn

Abstract

Polycythaemia in the neonatal period is a relatively common occurrence. Blood counts at birth or on the first day of life reveal many cases, only a fraction of whom develops overt clinical signs attributed to hyperviscosity. Controversy centres on the need to screen all neonates within hours after birth and whether or not prophylaxis of symptomless babies considered as to be at risk has any effect on the incidence of late manifestations, such as cerebral defects affecting motor coordination and intellectual performance.

A theoretical review of polycythaemia and hyperviscosity in the newborn is presented and some important aspects for the diagnosis and treatment of this syndrome are also reminded.

Key-words: hyperviscosity; polycythaemia; newborn.

Acta Pediatr Port 2006;3(37):113-7

Introdução

A síndrome policitemia e hiperviscosidade (SPH) apesar de muito estudada e referida na literatura nas últimas décadas, permanece um “velho problema”, colocando frequentemente incertezas no diagnóstico e atitude terapêutica. Geralmente cursa com sintomatologia heterogénea e não específica, no entanto, nalguns casos, podem ocorrer consequências clínicas graves quer imediatas quer a longo prazo.

O feto adapta-se ao ambiente intra-uterino relativamente hipóxico aumentando a eritropoiese^{1,2}. Define-se policitemia (ou eritrocitose) como um aumento da massa eritrocitária superior a dois desvios padrão acima do valor normal para a idade². Assim, para o recém-nascido de termo, os limites superiores do normal são hemoglobina de 20 g/dl e hematócrito de 65%³.

Policitemia e hiperviscosidade

Policitemia e hiperviscosidade não são sinónimos, mas existe relação entre o valor do hematócrito e a viscosidade sanguínea. Nem todos os recém-nascidos com policitemia apresentam cinética anormal do fluxo sanguíneo, isto é, hiperviscosidade. Por outro lado, cerca de 23% dos RN com hematócrito venoso entre os 60% e os 64% mostraram hiperviscosidade *in vitro*, devido a outros factores⁴.

Devido à forte associação entre policitemia e hiperviscosidade, o diagnóstico da SPH é feito quando se combinam sinais clínicos com hematócrito venoso superior a 65%³.

Hiperviscosidade – Três factores principais determinam a viscosidade do sangue: hematócrito; deformabilidade dos glóbulos rubros e viscosidade plasmática (este último determinado por factores endoteliais, plaquetas, lipídeos e proteínas plasmáticas, das quais, o fibrinogénio e os principais dímeros resultantes do seu metabolismo são de maior importância)⁵. A policitemia é a principal causa de hiperviscosidade. A viscosidade sanguínea aumenta com o valor do hematócrito, registando-se uma relação quase linear até ao valor de 65%, e, exponencial acima desse valor⁶. A viscosidade do sangue traduz uma relação entre as forças de atrito existentes entre as partículas circulantes e a velocidade do fluxo sanguíneo num determinado raio.

Correspondência:

Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria
Serviço de Neonatologia / Unidade Autónoma de Gestão da Mulher e da Criança
Hospital de São João, Piso 2
Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4202-451 Porto
E-mail: gusrocha@oninet.pt

Recebido: 24.06.2006

A viscosidade aumenta à medida que diminui o raio. Na micro-circulação, o fluxo pode mesmo cessar quando o hematócrito ultrapassa os 65%. Quando a circulação diminui a ponto de originar disfunção orgânica com sinais clínicos, surge a SPH⁴.

Policitemia – Define-se pelo hematócrito venoso periférico superior a 65%, apesar de sinais raramente ocorrerem com valores de hematócrito inferior a 70%⁴. Pode ocorrer como resultado de um aumento do número de eritrócitos, diminuição do volume plasmático, ou ambos.

Nas primeiras horas e dias de vida ocorrem alterações significativas no hematócrito, bem como na concentração de hemoglobina e número de eritrócitos (Quadro I)⁷. O hematócrito atinge o pico pelas duas horas de vida (com limite superior normal de 65%), por transudação de líquido para fora do espaço intravascular, diminuindo depois progressivamente^{8,9}.

Quadro I – Valores hematológicos médios no recém-nascido de termo⁷.

	Sangue do cordão	D1	D3	D7	D14
Htc (%)	53	58	55	54	52
GR (10⁹/µl)	5,2	5,8	5,6	5,2	5,1
Hemoglobina (g/dl)	16,8	18,4	17,8	17,0	16,8
MCV (fl)	108	108	99	98	96
MCH (pg)	34	35	33	33	32
MCHC (g/dl)	31,7	32,5	33,0	33,0	33,0

Legenda: **D** - dia de vida; **GR** - glóbulos rubros; **Htc** – hematócrito; **MCV** – volume globular médio; **MCH** – hemoglobina globular média; **MCHC** – concentração de hemoglobina globular média; **RN** – recém-nascido.

Não dispondo as unidades de Neonatologia de instrumentos destinados à medição da viscosidade sanguínea (viscosímetro), o diagnóstico de hiperviscosidade é efectuado pela combinação de sinais clínicos sugestivos e um valor de hematócrito anormalmente elevado⁴. O hematócrito capilar obtido por microcentrifugação, habitualmente efectuado nas enfermarias ou unidades de Neonatologia, não permite fazer o diagnóstico de policitemia. O seu valor varia com a espessura do tecido subcutâneo, com alterações do fluxo sanguíneo periférico (no RN doente e/ou com vasoconstrição periférica o valor do hematócrito capilar diminui) e com a retenção de plasma no centrifugado. No entanto, a sua determinação utiliza pequenas amostras de sangue e é de fácil execução, constituindo um bom método de rastreio de policitemia^{10,11}.

Existe correlação entre o hematócrito venoso periférico e o hematócrito capilar. O valor do hematócrito venoso periférico é inferior ao capilar^{7,10,11} com diferenças que oscilam entre 5% e 15%¹². Quando o valor do hematócrito capilar é igual ou superior a 70%, deve ser efectuado um hematócrito venoso periférico.

O hematócrito venoso periférico determinado em analisador hematológico automatizado (método de Coulter), habitualmente existente no laboratório hospitalar, apresenta valores significativamente inferiores aos encontrados por microcentrifugação. Este método calcula electronicamente o volume da massa eritrocitária a partir do volume globular médio e número de eritrócitos por microlitro⁷. Devido à menor deformabilidade do eritrócito fetal, o cálculo do volume globular médio torna-se incorrecto¹³. No entanto, a evolução dos autoanalisadores,

desde 1987, permitiu a melhoria do diagnóstico de policitemia, sendo este o método mais utilizado na prática.

Segundo os estudos de Villalta e colaboradores, verificou-se uma melhor correlação entre o hematócrito venoso periférico superior a 65% determinado por microcentrifugação e hiperviscosidade sanguínea, do que quando determinado em analisador hematológico automatizado^{10,14}. Nas Unidades equipadas com aparelho de centrifugação, o diagnóstico de policitemia deve ser feito por avaliação do hematócrito venoso periférico por microcentrifugação.

Incidência

A policitemia é rara antes das 34 semanas de gestação e não se encontra hiperviscosidade sanguínea (existem diferenças nas proteínas plasmáticas, nomeadamente no fibrinogénio), pelo que não tem indicação o tratamento, mesmo com hematócritos superiores a 65%¹⁵. A policitemia tem uma incidência que varia de 0,4% (no recém-nascido de termo) a 12% (no recém-nascido de risco)¹⁶.

Crianças com atraso de crescimento intra-uterino, macrossomáticas, que sofreram hipóxia intra-uterina ou asfixia perinatal e filhos de mães com diabetes gestacional são mais afectados, provavelmente porque a hipóxia intra-uterina estimula a produção de eritropoietina. As crianças com crescimento adequado e sem hipóxia perinatal apresentam policitemia provavelmente secundária a excessiva transfusão placentária durante o trabalho de parto, habitualmente por atraso na laqueação do cordão umbilical¹⁶.

Etiologia

A eritropoietina não atravessa a placenta humana⁴. A policitemia primária é causada pela produção aumentada de eritropoietina e glóbulos rubros. A policitemia secundária indica transferência de glóbulos rubros para o feto (*in utero* ou durante o nascimento), ou diminuição do volume de plasma. No Quadro II são apresentadas as principais causas de policitemia primária e secundária.

Quadro II – Principais causas de policitemia neonatal⁴.

CAUSAS DE POLICITEMIA PRIMÁRIA

1. hipóxia intra-uterina; insuficiência placentária; atraso de crescimento intra-uterino; pré-eclampsia; hipertensão arterial materna; cardiopatia materna; tabagismo materno; diabetes materna insulino-dependente
2. tireotoxicose neonatal
3. hipotiróidismo congénito
4. hiperplasia suprarrenal congénita
5. elevada altitude
6. anomalias cromossómicas (ex: trissomias 21, 18 e 13)
7. hiperplasia visceral (S. Beckwith Wiedemann)

CAUSAS DE POLICITEMIA SECUNDÁRIA

1. atraso na laqueação do cordão umbilical
2. transfusão feto-fetal
3. transfusão materno-fetal
4. asfixia perinatal
5. desidratação

Há um aumento do hematócrito de cerca de 30% na laqueação tardia do cordão umbilical (entre 30 segundos e os três minutos, sendo recomendada aos 30-40 segundos colocando o recém-nascido ao nível do canal do parto) ⁴. Na transfusão feto-fetal existe diferença de mais de 5g/dl no valor da hemoglobina entre os dois recém-nascidos. Existe SPH em cerca de 75% dos receptores ¹². A desidratação é, na maioria das vezes, iatrogénica, por baixo suprimento hídrico e/ou perda excessiva de líquidos, geralmente após as primeiras 48 horas de vida, em crianças com perda de peso superior a 10% do peso à nascença, diminuição do débito urinário, densidade urinária elevada (>1015) e frequentemente com hipernatremia.

Clínica

A policitemia pode ser assintomática ou cursar com sinais agudos e/ou sequelas tardias.

Os sinais clínicos surgem habitualmente pelas seis horas de vida. Correlacionam-se mais com a hiperviscosidade que com o valor do hematócrito e por vezes são secundários a alterações metabólicas como a hipoglicemia e hipocalcemia ¹⁷. Os sinais clínicos mais frequentes são os cardio-respiratórios e os neurológicos. Sinais clínicos subtis (como letargia e ligeira taquipneia) ocorrem em mais de 50% dos doentes ¹⁸.

Mais de 20% dos recém-nascidos apresentam alterações laboratoriais como hiperbilirrubinemia (por aumento da destruição eritrocitária), hipoglicemia (por maior consumo no metabolismo eritrocitário) e hipocalcemia (por maior consumo no processo de coagulação na microcirculação) ¹⁹.

Nos casos graves (hematócrito $\geq 75\%$), a criança apresenta rubeose (vermelha e não cianótica). Nos recém-nascidos de mãe diabética coexistem policitemia e diminuição dos factores antagonistas da coagulação, aumentando o risco de trombose nos grandes vasos.

Quadro III – Sinais clínicos e alterações laboratoriais associados à síndrome policitemia hiperviscosidade ⁴.

Sistema Nervoso Central: letargia, hipotonia, alterações da sucção, irritabilidade, trémulo, convulsões, hemorragia intracraniana, alterações neurológicas permanentes e tardias.

Cardio-respiratórios: taquipneia, acrocianose, taquicardia, hipertensão arterial, cardiomegalia (50% dos casos), congestão vascular pulmonar, derrame pleural.

Renais: alterações da taxa de filtração glomerular, alterações do sedimento urinário (hematúria, proteinúria).

Gastrintestinais: intolerância alimentar (61% dos casos), enterocolite necrosante.

Hematológicos e coagulação: trombocitopenia (20 a 30% dos casos), aumento do consumo de fibrinogénio, alteração da síntese de prostaglandinas, trombose.

Alterações metabólicas: hiperbilirrubinemia, hipoglicemia (12 a 40%), hipocalcemia (1 a 11%), hipomagnesemia.

Complicações e sequelas

O aspecto mais importante é a possibilidade de ocorrerem lesões irreversíveis do sistema nervoso central. Diplegia

espástica, hemiparésia e atraso no desenvolvimento psicomotor ocorreram em 38% dos afectados, contra 11% no grupo controlo ²⁰. Outros factores perinatais poderão contribuir para o aparecimento de sequelas neurológicas. É importante ter em atenção que em grande número de casos de recém-nascidos com SPH existem outros factores de risco, como os associados a atraso de crescimento intra-uterino, macrossomia, hipoxia perinatal, entre outros, que podem ser os responsáveis pelas consequências observadas a longo prazo nalgumas crianças, tornando-se difícil saber qual o contributo da SPH.

A policitemia assintomática no período neonatal parece não estar associada a sequelas neurológicas. Por esse motivo, a maioria dos autores não considera indicada a exsanguíneo-transfusão parcial preventiva, reservando-a para os casos sintomáticos. É de salientar também o facto de a execução de exsanguíneo-transfusão parcial por catéter venoso umbilical não ser isenta de riscos, nomeadamente a ocorrência de enterocolite necrosante ³.

Quadro IV – Complicações e sequelas descritas na síndrome policitemia hiperviscosidade ⁴.

- Sequelas neurológicas.
- Insuficiência cardíaca congestiva.
- Enfarte testicular.
- Priapismo.
- Retinopatia.
- Enterocolite necrosante.
- Íleus.
- Insuficiência renal aguda.
- Trombose da veia renal.

Abordagem do doente

– Exame clínico

É importante excluir a existência de sinais de desidratação, que surge habitualmente após as primeiras 48 horas de vida, enquanto a SPH surge no primeiro dia de vida. É importante detectar os sinais de “verdadeira” policitemia, como plétora, sinais cardiopulmonares e neurológicos. Torna-se difícil poder atribuir com certeza os sinais clínicos encontrados à SPH, uma vez que a maioria dos recém-nascidos apresenta frequentemente outros factores de risco, como atraso de crescimento intra-uterino, macrossomia, hipoxia perinatal, hipoglicemia, hipocalcemia ou outros factores perinatais aparentemente não relacionados, como prematuridade, taquipneia transitória, parto traumático, entre outros.

– Avaliação laboratorial

Deve ser feita uma avaliação do hematócrito capilar no recém-nascido de risco (Quadro II) nas primeiras seis a oito horas de vida, se não houver hemograma prévio, e em qualquer recém-nascido com sinais clínicos sugestivos de policitemia.

Se o hematócrito capilar for $\geq 70\%$, deve ser efectuado um hematócrito venoso periférico (se possível, por microcentrifugação).

No recém-nascido com policitemia, deve ser feita uma avaliação laboratorial, incluindo: glicose, bilirrubina total, cálcio, ureia e sódio séricos (aumentam na desidratação), gases do sangue, contagem de plaquetas e densidade urinária. Na presença de alterações neurológicas, deve ser efectuada uma ecografia transfontanelar. Na presença de sinais cardio-respiratórios, deve ser efectuada uma radiografia de tórax.

Tratamento

1. Medidas gerais de suporte

- hidratação adequada, aumentando o suprimento hídrico, oral ou endovenoso, em 20 a 40 ml/Kg/dia (mais importante no recém-nascido com atraso de crescimento intra-uterino e desidratação). Controlar o hematócrito após 6 horas.
- correcção de alterações metabólicas.
- correcção de hipoxia.
- fototerapia “precoce”.
- pausa alimentar em caso de sinais gastrintestinais (reiniciar com leite materno).

2. Exsanguíneo-transfusão parcial

a) Efectuar se:

- hematócrito venoso > 65% em RN sintomático.
- hematócrito venoso > 75% em RN assintomático.

Se o recém-nascido está assintomático, mas apresenta um hematócrito venoso entre 70% e 75%, ponderar caso a caso, valorizando também outros factores de risco para complicações, sobretudo neurológicas.

b) Objectivos:

- diminuir o valor do hematócrito para cerca de 55% - 60%.
- diminuir a congestão pulmonar.
- normalizar a taxa de filtração glomerular.
- diminuir a taxa de utilização da glicose.
- normalizar a velocidade do fluxo sanguíneo cerebral.

c) Método:

O volume repostado na exsanguíneo-transfusão parcial calcula-se pela seguinte fórmula:

$$\text{Volume (ml)} = \frac{(\text{hematócrito observado} - \text{hematócrito desejado})}{\text{hematócrito observado}} \times \text{volume de sangue}$$

O volume de sangue no recém-nascido é de 80 a 100 ml/Kg.

Os fluidos utilizados na exsanguíneo-transfusão parcial têm sido solutos colóides, como o plasma fresco congelado ou a albumina a 5%, e produtos cristalóides, como o soro fisiológico e o Lactato de Ringer, com resultados sobreponíveis⁴.

As soluções colóides apresentam um efeito de hemodiluição mais sustentado do que os cristalóides, por se manterem mais tempo no espaço intravascular, uma vez que possuem maior pressão oncótica. No entanto, apresentam risco potencial de transmissão de infecções e, na criança doente, a sua extravasão para o espaço extravascular pode resultar em edema

intersticial e pulmonar (devem ser evitados nos recém-nascidos com asfixia, que apresentam maior permeabilidade capilar). A albumina a 5% é considerada um derivado seguro, sendo o preço o seu principal inconveniente. Por outro lado, o plasma fresco congelado, devido ao seu alto conteúdo em fibrinogénio, não apresenta vantagens quando se pretende diminuir a viscosidade sanguínea (sendo contra-indicado por alguns autores)²¹.

Por estes motivos, actualmente, a maioria dos autores prefere os solutos cristalóides²¹, nomeadamente o soro fisiológico, que é também o mais barato. A albumina a 5%, por apresentar efeito hemodiluidor mais sustentado, é também uma boa opção.

O recém-nascido sintomático devido ao risco de sequelas neurológicas deve ter seguimento e avaliação seriada do desenvolvimento psicomotor.

Consenso aprovado nas XXXI Jornadas de Neonatologia da Secção de Neonatologia da SPP - Consensos Nacionais de Neonatologia - Guimarães, 27 a 29 de Novembro de 2003.

Relatores:

Gustavo Rocha - Serviço de Neonatologia, Unidade Autónoma de Gestão da Mulher e da Criança, Hospital de São João, Porto.

Paula Cristina Fernandes - Serviço de Cuidados Intensivos Neonatais e Pediátricos, Hospital Geral de Santo António, Porto.

Ana Margarida Alexandrino - Serviço de Neonatologia, Maternidade Júlio Dinis, Porto.

Teresa Tomé - Serviço de Neonatologia, Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Lisboa.

Maria Felisberta Barrocas - Serviço de Pediatria 2, Hospital de Dona Estefânia, Lisboa.

Referências

1. Yoder MC. Embryonic Hematopoiesis. In: Christensen RD, editor. *Hematologic Problems of the Neonate*. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000; p3-19.
2. Brugnara C, Platt OS. The neonatal erythrocyte and its disorders: the neonatal erythrocyte. In: Nathan DG, Oski FA, editors. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998; p19-41.
3. Luchman-Jones L, Schwartz AL, Wilson DB. Hematologic problems in the fetus and neonate. In: Fanaroff AA, Martin RJ, editors. *Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the fetus and Infant*. St Louis: Mosby; 2002; p1183-249.
4. Lindermann R, Haga P. Evaluation and Treatment of Polycythemia in the Neonate. In: Christensen RD, editor. *Hematologic Problems of the Neonate*. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000; p171-83.
5. Linderkamp O, Versmold HT, Riegel KP. Contribution of red blood cells and plasma to blood viscosity in pre-term and full-term infants and adults. *Pediatrics* 1984;74:45-51.
6. Macintosh TF, Walker CHM. Blood viscosity in the newborn. *Arch Dis Child* 1973;48:537-41.

7. Christensen RD. Expected Hematologic Values for Term and Preterm Neonates. In: Christensen RD, editor. *Hematologic Problems of the Neonate*. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. p117-35.
8. Shoart M, Merlob P, Reisner SH. Neonatal polycythemia. I. Early diagnosis and incidence relating to time of sampling. *Pediatrics* 1984;73:7-12.
9. Shoart M, Reisner SH, Mimouni F. Neonatal polycythemia. II. Definition related to time of sampling. *Pediatrics* 1984;73:11-5.
10. Villalta IA, Pramanik AK, Blanco JD, Herbst JJ. Clinical and laboratory observations. Diagnostic errors in neonatal polycythemia based on method of hematocrit determination. *J Pediatr* 1989;115:460-2.
11. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE. Polycythemia. In: *Neonatology, a Lange clinical manual*. 4th ed. Stamford Connecticut: Appleton and Lange; 1999; pp277-9.
12. Kjeldsberg CR: principles of hematologic examination. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, editors; *Wintrobe's Clinical Hematology*. 9th ed. Philadelphia: Lea & Febrigen; 1993; pp8-40.
13. Gross GP, Hathaway WE. Fetal erythrocyte deformability. *Pediatric Research* 1972;6:593-9.
14. Letsky EA. Polycythaemia in the newborn. In: Rennie JM, Robertson NRC, editors. *Textbook of neonatology*. 3rd ed. London: Churchill Livingstone; 2000; pp834-8.
15. Wirth FH, Goldberg KE, Lubchenco LO: Neonatal hyperviscosity.I. Incidence. *Pediatrics* 1979;63:833-6.
16. Ramamurthy RS, Brans YW. Neonatal Polycythemia: I. Criteria for Diagnosis and Treatment. *Pediatrics* 1981;68:168-74.
17. Gross GP, Hataway WE, Mc Gaughey HR: Hyperviscosity in the neonate. *J Pediatr* 1973;82:1004-12.
18. Wiswell TE, Cornish MJD, Northam RS. Neonatal polycythemia: frequency of clinical manifestations and other associated findings. *Pediatrics* 1986;78:26-30.
19. Black VD, Lubchenco LO, Luckey DW. Developmental and neurologic sequelae of neonatal hyperviscosity syndrome. *Pediatrics* 1982;69:426-9.
20. Host A, Ulrich M. Late prognosis in untreated neonatal polycythemia with minor or no symptoms. *Acta Ped Scand* 1982;71:629-33.
21. Wong W, Fok TF, Lee CH. Randomized controlled trial: comparison of colloid or crystalloid for partial exchange transfusion for treatment of neonatal polycythemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal ed* 1997;77:F115-8.