

Policitemia e Hiperviscosidade

Gustavo Rocha, Paula Cristina Fernandes, Ana Alexandrino, Teresa Tomé, M^a Felisberta Barrocas

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 heterogênea 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 idade (2). Assim, para o recém-nascido (RN) de termo, os limites superiores do normal são uma hemoglobina de 20 g/dl e um hematócrito de 65% (3).

Policitemia e Hiperviscosidade

Policitemia e hiperviscosidade não são sinónimos, existindo relação entre o valor do hematócrito e a viscosidade sanguínea. Nem todos os RN 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 factores. (4)

Diagnóstico da SPH - 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 valor. (6)

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. A viscosidade aumenta à medida que diminui o raio. Na microcirculação 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 SPH. (4)

Policitemia – Define-se como 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 (tabela 1). (7)

	Sangue do cordão	D1	D3	D7	D14
Htc (%)	53	58	55	54	52
GR (10 ⁶ /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

Tabela 1 - Valores hematológicos médios no RN de termo.
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.

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)

Não dispo de 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 elevado.(4)

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 a 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 do hospital, 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 microlitro (7). Devido à menor deformabilidade do eritrócito fetal o cálculo do volume globular médio torna-se incorrecto (13). 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 trabalhos de Villalta e colaboradores, verificou-se uma melhor correlação entre o hematócrito venoso periférico superior a 65% determinado por microcentrifugação e hiperviscosidade sanguínea, 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 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% (em RN de termo) a 12% (em RN 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 umbilical. (16)

Etiologia

A eritropoietina não atravessa a placenta humana (4). 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. Na **tabela 2** estão representadas as principais causas de policitemia primária e secundária.

CAUSAS DE POLICITEMIA PRIMÁRIA
<ol style="list-style-type: none"> 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
<ol style="list-style-type: none"> 1. atraso na laqueação do cordão umbilical (a) 2. transfusão feto-fetal (b) 3. transfusão materno-fetal 4. asfixia perinatal 5. desidratação (c)

Tabela 2 – Principais causas de policitemia neonatal.

(a) Há um aumento do hematócrito de cerca de 30% na laqueação tardia (entre 30seg. e 3 min., sendo recomendada aos 30-40 segundos colocando o RN ao nível do canal do parto).(4)

(b) Diferenças de mais de 5g/dl no valor da Hb entre os dois RN. Existe SPH em cerca de 75% dos receptores.(12)

(c) 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 6 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

Hiperplasia congénita da supra-renal

(como letargia e ligeira taquipneia) ocorrem em mais de 50% dos doentes (18).

Mais de 20% 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 rubiose (vermelha e não cianótica). Nos RN de mãe diabética coexistem policitemia e diminuição dos factores antagonistas da coagulação, aumentando o risco de trombose nos grandes vasos.

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).
Gaстрintestinais: intolerância alimentar (61% dos casos), enterocolite necrosante.
Hematológicos e coagulação: trombocitopenia (20 a 30% dos casos), aumento do consumo do fibrinogénio, alteração da síntese de prostaglandinas, trombose.
Alterações metabólicas: hiperbilirrubinemia, hipoglicemia (12 a 40%), hipocalcemia (1 a 11%), hipomagnesemia.

Tabela 3 - Sinais clínicos e alterações laboratoriais associados a SPH.

Complicações e Sequelas

sequelas neurológicas insuficiência cardíaca congestiva enfarte testicular priapismo retinopatia enterocolite necrosante íleus insuficiência renal aguda trombose da veia renal

Tabela 4 – Complicações e sequelas descritas na SPH.

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 controle (20). Outros factores perinatais poderão contribuir para o aparecimento de sequelas neurológicas. É importante ter em atenção que em grande número de casos de RN com SPH existem outros factores de risco, como

os associados a ACIU, 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.

Policitemia assintomática no período neonatal parece não estar associada a sequelas neurológicas (21). Por esse motivo, a maioria dos autores não considera indicada a **exsanguíneo-transfusão parcial** (ETP) preventiva, reservando-a para os casos sintomáticos (21). É de salientar também o facto de a execução de ETP por cateter venoso umbilical não ser isenta de riscos, nomeadamente a ocorrência de enterocolite necrosante (22).

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. Pelo contrário 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 RN apresentam frequentemente outros factores de risco, como ACIU, macrossomia, hipóxia perinatal, hipoglicemia, hipocalcemia ou outros factores perinatais aparentemente não relacionados, como prematuridade, taquipneia transitória, parto traumático entre outros.

Deve ser feita uma **avaliação do hematócrito capilar**:

- no **RN de risco (tabela 2)** nas primeiras seis a oito horas de vida se não houver hemograma prévio;

- em qualquer **RN com sinais clínicos** sugestivos de policitemia.

Se hematócrito capilar $\geq 70\%$, efectuar hematócrito venoso periférico (se possível por microcentrifugação).

Policitemia: hematócrito venoso $> 65\%$

Nos RN com policitemia deve ser feita **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 - efectuar **ecografia transfontanelar**.

Na presença de sinais cardio-respiratórios - efectuar **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 nos ACIU e desidratação). Controlar o hematócrito após 6 horas.
- Correção de alterações metabólicas.
- Correção de hipoxia.
- Fototerapia “precoce”.
- Pausa alimentar em caso de sinais gastrintestinais (reiniciar com leite materno).

2. Exsanguino-transfusão parcial

a) Efectuar se:

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

Se RN assintomático com 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 dos 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 ETP calcula-se pela seguinte fórmula:

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

O volume de sangue no RN é de 80 a 100 ml/Kg.

- Os fluidos utilizados na ETP têm sido solutos colóides, como o plasma fresco congelado (PFC) e a albumina a 5%, e produtos cristalóides, como o soro fisiológico (SF) e o *Lactato de Ringer*, com resultados sobreponíveis. (4)

As **soluções colóides** apresentam um efeito de hemodiluição mais sustentado que os cristalóides, por se manterem mais tempo no espaço intravascular, uma vez que possuem maior pressão oncótica. No entanto, associam-se ao risco 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 RN com asfixia que apresentam maior permeabilidade

capilar). A **albumina a 5%** é considerada um derivado seguro, o principal inconveniente é o preço. Por outro lado o **PFC** devido ao seu alto conteúdo em fibrinogénio, não apresenta vantagens quando se pretende diminuir a viscosidade sanguínea (sendo contra-indicado por alguns autores).

Por estes motivos, actualmente, a maioria dos autores prefere os solutos cristalóides, nomeadamente o Soro Fisiológico, que é também o mais barato. (21)

A albumina a 5%, por apresentar efeito hemodiluidor mais sustentado é também uma boa opção.

- Controlar valor do Htc seriadamente após a ETP.

O RN sintomático devido ao risco de sequelas neurológicas, deve ter seguimento e avaliação seriada do desenvolvimento psicomotor.

Bibliografia

- 1 - **Yoder MC.** Embryonic Hematopoiesis. In: *Christensen RD (ed). Hematologic Problems of the Neonate. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 3 - 19.*
- 2 - **Brugnara C, Platt OS:** The neonatal erythrocyte and its disorders: the neonatal erythrocyte. In: *Nathan DG, Oski FA (eds). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 19 - 41.*
- 3 - **Luchman-Jones L, Schwartz AL, Wilson DB.** Hematologic problems in the fetus and neonate. In: *Fanaroff AA, Martin RJ (eds). Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the fetus and Infant. St Louis: Mosby, 2002: 1183 - 249.*
- 4 - **Lindermann R, Haga P.** Evaluation and Treatment of Polycythemia in the Neonate. In: *Hematologic Problems of the Neonate. Christensen RD (ed). Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 171- 83.*
- 5 - **Linderkamp O, Versmold HT, Riegel KP, et al:** 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: *Hematologic Problems of the Neonate. Christensen RD (ed). Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 117-35.*
- 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, et al:** 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: 277 - 9.*
- 12 - **Kjeldsberg CR:** principles of hematologic examination. In: *Lee GR, Bithell TC, Foerster J, et al (eds); Wintrobe's Clinical Hematology, 9th ed. Philadelphia: Lea & Febrigen, 1993: 8 - 40.*
- 13 - **Gross GP, Hathaway WE.** Fetal erythrocyte deformability. *Pediatric Research 1972; 6 : 593 - 9.*
- 14 - **Letsky EA.** Polycythemia in the newborn. In: *Rennie JM,*

Hiperplasia congénita da supra-renal

Roberton NRC (eds). *Textbook of neonatology*, 3rd ed. London: Churchill Livingstone 2000: 834 – 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* 78; 1986: 26 - 30.

19 - Black VD, Lubchenco LO, Luckey DW, et al: Developmental

and neurologic sequelae of neonatal hyperviscosity syndrome. *Pediatrics* 1982; 69: 426 - 9.

20 - A Host , M Ulrich. Late prognosis in untreated neonatal polycythemia with minor or no symptoms. *Acta Ped Scand* 1982; 71: 629 - 33.

21 - Wiswell TE, Robertson CF, Jones TA, et al: necrotizing enterocolitis in full-term infants: a case control study. *Am J Dis Child* 1988; 142: 532 - 5.

22 - Wong W, Fok TF, Lee CH et al. Randomised 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.