

**ABIMAEEL ARANHA NETTO**

***VELOCIDADE DE FLUXO SANGÜÍNEO CEREBRAL,  
POR ULTRA-SONOGRAFIA DOPPLER NO PRIMEIRO  
DIA DE VIDA DE RECÉM-NASCIDOS  
POLICITÊMICOS***

*Tese de Doutorado apresentada ao Curso de  
Pós-Graduação em Pediatria da Faculdade de  
Ciências Médicas da Universidade Estadual de  
Campinas para obtenção do título de Doutor em  
Medicina, Área de Pediatria*

***ORIENTADOR: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria Aparecida Brenelli Vitali***

**Campinas**

**1998**

0800586

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	
TÍTULO	Polícitemia
V.	Ex.
TOMBO	BC/35331
PROD.	395/98
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	03/10/98
N.º CPO	

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP**

CM-00116653-7

Ar14v      Aranha Netto, Abimael  
 Velocidade de fluxo sanguíneo cerebral, por ultra-sonografia  
 doppler no primeiro dia de vida de recém-nascidos policitêmicos /  
 Abimael Aranha Netto. Campinas, SP : [s.n.], 1998.

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

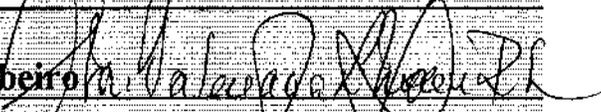
1. Policitemia. 2. Doppler. 3. Ultra-sonografia. 4. Recém-  
 nascido. I. Maria Aparecida Brenelli-Vitali. II. Universidade  
 Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

# Banca Examinadora da Tese de Doutorado

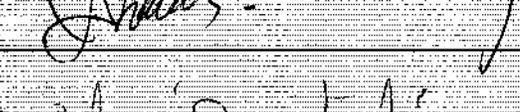
Orientador(a): Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Maria Aparecida Brenelli Vitali

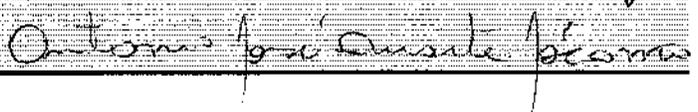
## Membros:

1. Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Aparecida Brenelli Vitali 

2. Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Valeriana Leme Moura Ribeiro 

3. Prof. Dr. Fernando Perazzini Facchini 

4. Prof. Dr. José Lauro de Araújo Ramos 

5. Prof. Dr. Antonio José D. Jácomo 

Curso de pós-graduação em Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 30/07/98

*Dedicatória*

*À Sibeke, Natália e Leticia*

*À meus pais, Alda e Cornélio*

## *AGRADECIMENTOS*

---

À Profª. Dra. Maria Aparecida Brenelli, pelo incentivo à minha carreira universitária, pela sua amizade e confiança em todas as horas e pela orientação para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Fernando Perazzini Facchini, mestre de todos nós e construtor do Serviço de Neonatologia do CAISM.

Ao Prof. Dr. Sergio Tadeu Martins Marba, amigo, pelo incentivo, pelos ensinamentos em ultra-sonografia e pelas valiosas sugestões.

Ao Prof. Francisco Mezzacappa Filho, pela sua amizade, pelo estímulo e apoio na elaboração deste trabalho.

Aos amigos da Neonatologia, Dr. Adriano Marques, Dra. Gisele Marafon, Dra. Izilda R.M. Rosa, Dra. Maria Aparecida S.M. Mezzacappa e Dra. Mônica A. Pessoto, que me apoiaram incondicionalmente durante todas as etapas do trabalho.

Aos médicos e amigos da Neonatologia, Dra. Ana Cristina Pinto, Dra. Andréa Eliana Lovato Casone, Dra. Elizete Aparecida P.P. de Andrade, Dr. Jamil Pedro Caldas, Dra. Jussara L. Souza, Dra. Lúcia H.L. Bueno, Dr. Luis Eduardo Vinagre, Dra. Roseli Calil e Dra. Sílvia M.M. Costa.

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

À toda equipe de Enfermagem do Serviço de Neonatologia, principalmente às enfermeiras, Maria de Fátima F. Leocádio, Maria Luiza de Carvalho, Mirtes Moreira G. Nogueira e Sonia Beatriz C. Centeno, pela colaboração na realização deste trabalho.

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

Ao Dr. Alfredo Vitali pelos ensinamentos e orientação nos conceitos de viscosidade e pelo incentivo no desenvolvimento deste trabalho.

À Seção de Apoio Didático da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, pela dedicação e empenho na revisão e editoração do trabalho.

Ao CEMICAMP, dirigido pelo Prof. Dr. Anibal Faúndes, pelo apoio de infraestrutura estatística.

*Este trabalho foi financiado pela Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP*

	PÁG.
<b>RESUMO</b> .....	<i>i</i>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	7
2.1. Policitemia neonatal.....	8
2.2. Viscosidade sangüínea.....	12
2.2.1. Definição.....	12
2.2.2. Comportamentos reológicos dos fluidos.....	13
2.2.3. Formas de avaliação da viscosidade.....	14
2.2.4. Propriedades reológicos do sangue.....	15
2.2.5. Viscosidade sangüínea no período neonatal.....	16
2.2.6. Viscosidade e fluxo sangüíneo.....	19
2.3. Fluxo sangüíneo cerebral.....	20
2.3.1. Fatores de auto-regulação.....	21
2.3.2. Comportamento do fluxo cerebral no período neonatal.....	29
2.4. Ultra-sonografia Doppler na avaliação do FSC em recém-nascidos.....	30
2.5. Policitemia neonatal e dano neurológico.....	34
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	39
3.1. Objetivo geral.....	40
3.2. Objetivos específicos.....	40

3.3. Objetivos a longo prazo.....	41
<b>4. CASUÍSTICA E MÉTODO.....</b>	<b>42</b>
4.1. Desenho do estudo.....	43
4.2. Seleção dos sujeitos.....	43
4.2.1. Critérios de inclusão.....	43
4.2.2. Critérios de exclusão.....	44
4.3. Alocação dos grupos de estudo.....	44
4.4. Tamanho amostral.....	44
4.5. Variáveis estudadas e conceitos.....	45
4.5.1. Análise de variância.....	45
4.5.1.1. Variáveis independentes.....	45
4.5.1.2. Variáveis dependentes.....	45
4.5.2. Análise de regressão.....	47
4.5.3. Variáveis descritivas.....	47
4.5.3.1. Patologia maternas.....	47
4.5.3.2. Perinatais.....	48
4.6. Método da coleta dos dados.....	49
4.7. Análise dos dados.....	52
4.7.1. Análise descritiva.....	52
4.7.2. Análise transversal da variáveis nos grupos de presença/ausência de policitemia.....	53
4.7.3. Análise longitudinal das variáveis nos grupos de presença/ausência de policitemia.....	53
4.7.4. Análise de regressão.....	53

4.8. Aspectos éticos.....	54
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>55</b>
5.1. Características gerais da população estudada.....	56
5.2. Análise transversal dos grupos estudados.....	59
5.2.1. Resultados do estudo da ultra-sonografia Doppler da artéria cerebral anterior.....	59
5.2.2. Resultados dos determinantes da hidrodinâmica cerebral.....	61
5.3. Análise longitudinal dos grupos estudados.....	65
5.3.1. Resultados da variação temporal da velocimetria Doppler da artéria cerebral anterior.....	65
5.3.2. Resultados da variação temporal dos determinantes da hidrodinâmica cerebral.....	69
5.4. Fatores associados à velocidade de fluxo sanguíneo cerebral.....	74
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>77</b>
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>95</b>
<b>8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>97</b>
<b>9. SUMMARY.....</b>	<b>99</b>
<b>10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>101</b>
<b>11. ANEXOS.....</b>	<b>130</b>

## *LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS*

---

ACA	Artéria cerebral anterior
ACM	Artéria cerebral média
AIG	Adequado para idade gestacional
c	Velocidade do som no tecido humano
CaO <sub>2</sub>	Conteúdo arterial de oxigênio
CAISM	Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher
cm	Centímetro
cm <sup>2</sup>	Centímetro quadrado
cm <sup>3</sup>	Centímetro cúbico
CO <sub>2</sub>	Gás carbônico
cp	Centipoise
CV	Coefficiente de variação
DP	Desvio-padrão
dl	Decilitro
DHEG	Doença Hipertensiva específica da gestação
DN	Data de nascimento
EP	Erro padrão
<i>Et al.</i>	E outros
F'	Tensão de cisalhamento

FC	Frequência cardíaca
FCV	Fluxo de células vermelhas
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FSC	Fluxo sanguíneo cerebral
fd	Frequência do Doppler desviada
ft	Frequência do Doppler transmitida
g	Gramas
g	Força centrífuga
h	Hora
HAC	Hipertensão arterial crônica
Ht	Hematócrito
Htz	Hertz
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
I.P.	Índice de pulsatilidade
I.R.	Índice de resistência
L	Comprimento
Kg	Quilograma
MHz	Megahertz

ml	Mililitro
mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de mercúrio
n	Número de casos
Nº	Número
ns	Não significativo
O <sub>2</sub>	Oxigênio
P	Pressão
P	Poise
p	p valor
PAM	Pressão arterial média
Pa.s	Pascal.segundo
pCO <sub>2</sub>	Pressão parcial de gás carbônico
PIG	Pequeno para idade gestacional
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandina E <sub>2</sub>
PGF <sub>2α</sub>	Prostaglandina F <sub>2α</sub>
PGI <sub>2</sub>	Prostaglandina I <sub>2</sub>
pO <sub>2</sub>	Pressão parcial de oxigênio
Q	Razão de fluxo
R	Resistência vascular
RCIU	Retardo de crescimento intra-uterino

RVC	Resistência vascular cerebral
r	Raio
r	Correlação
rad	Radianos
RN	Recém-nascido
RG	Registro Geral
rpm	Rotações por minuto
s	Segundo
s <sup>-1</sup>	1/10 segundo
S	Gradiente de velocidade
Sem	Semana
T	Torque
TXA <sub>2</sub>	Tromboxano A <sub>2</sub>
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
V	Varição máxima
VFC	Velocidade de fluxo cerebral
VMF	Velocidade média de fluxo
VFFD	Velocidade fluxo final diástole
VFPS	Velocidade de fluxo pico sistólico
X	Média
Z	Hindrance vascular

$\eta$	Viscosidade
%	Porcentagem
$^{\circ}\text{C}$	Grau centígrado
$\Delta$	Diferença
$\Delta P$	Diferença de pressão
$\pi$	pi
$\mu$	Micra
$\omega$	Velocidade angular
$\theta$	ângulo do cone ou ângulo entre o transdutor e o vaso
$\geq$	Maior ou igual
$\leq$	Menor ou igual
$>$	Maior
$<$	Menor

	PÁG.
Tabela 1: Características de idade gestacional, peso ao nascer, adequação peso/idade gestacional e proporcionalidade corporal da amostra de 42 recém-nascidos com e sem policitemia neonatal.....	57
Tabela 2: Características das condições de nascimento entre as crianças policitêmicas e normocitêmicas estudadas. Dados são expressos em média $\pm$ 1 DP e porcentagem.....	58
Tabela 3: Comparação das medidas de velocidade de fluxo cerebral: VFPS (cm/s), VFFD (cm/s), VFM (cm/s) e índice de resistência de Pourcelot (I.R.), entre recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos na 1ª hora de vida. Valores expressos em média e $\pm$ DP.....	59
Tabela 4: Comparação das medidas de velocidade de fluxo cerebral: VFPS (cm/s), VFFD (cm/s), VFM (cm/s) e índice de resistência de Pourcelot (I.R.), entre recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos na 2ª hora de vida. Valores expressos em média e $\pm$ DP.....	60
Tabela 5: Comparação das medidas de velocidade de fluxo cerebral: VFPS (cm/s), VFFD (cm/s), VFM (cm/s) e índice de resistência de Pourcelot (I.R.), entre recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos na 12ª hora de vida. Valores expressos em média e $\pm$ DP.....	60

Tabela 6: Comparação das medidas de velocidade de fluxo cerebral: VFPS (cm/s), VFFD (cm/s), VFM (cm/s) e índice de resistência de Pourcelot (LR), entre recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos na 24ª hora de vida. Valores expressos em média e $\pm$ DP.....	61
Tabela 7: Comparação das medidas calculadas de resistência vascular cerebral (RVC), “hindrance” vascular (Z), PAM (mmHg) e viscosidade sangüínea (cps) entre recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos na 1ª hora de vida. Valores expressos em média e $\pm$ DP.....	62
Tabela 8: Comparação das medidas calculadas de resistência vascular cerebral (RVC), “hindrance” vascular (Z), PAM (mmHg) e viscosidade sangüínea (cps) entre recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos na 2ª hora de vida. Valores expressos em média e $\pm$ DP.....	62
Tabela 9: Comparação das medidas calculadas de resistência vascular (RVC), “hindrance” vascular (Z), PAM (mmHg) e viscosidade sangüínea (cps) entre recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos na 12ª hora de vida. Valores expressos em média e $\pm$ DP.....	63
Tabela 10: Comparação das medidas calculadas de resistência vascular (RVC), “hindrance” vascular (Z), PAM (mmHg) e viscosidade sangüínea (cps) entre recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos na 24ª hora de vida. Valores expressos em média e $\pm$ DP.....	63
Tabela 11: Comparação das medidas de FCV entre recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos no primeiro dia de vida. Valores expressos em média e $\pm$ DP.....	64
Tabela 12: Análise de regressão múltipla na 1ª hora de vida, entre as variáveis predictoras: viscosidade sangüínea, FC, pCO <sub>2</sub> , pH, adequação peso/idade (AIG=0, PIG=1), policitemia (ausente=0, presente=1).....	75

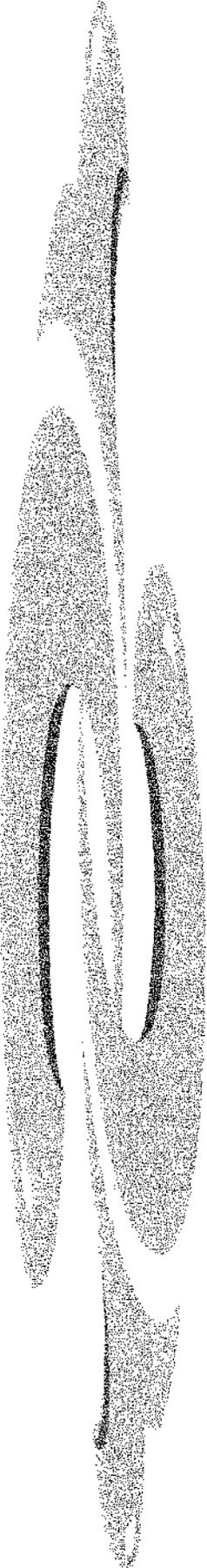
Tabela 13: Análise de regressão múltipla na 2ª hora de vida, entre as variáveis preditoras PAM, viscosidade sanguínea, FC, pCO <sub>2</sub> , pH, adequação peso/idade (AIG=0, FIG=1), policitemia (ausente=0, presente=1).....	75
Tabela 14: Análise de regressão múltipla na 12ª hora de vida, entre as variáveis preditoras PAM, viscosidade sanguínea, FC, pCO <sub>2</sub> , pH, adequação peso/idade (AIG=0, FIG=1), policitemia (ausente=0, presente=1).....	76
Tabela 15: Análise de regressão múltipla na 24ª hora de vida, entre as variáveis preditoras PAM, viscosidade sanguínea, FC, pCO <sub>2</sub> , pH, adequação peso/idade (AIG=0, FIG=1), policitemia (ausente=0, presente=1).....	76

## *LISTA DE FIGURAS*

---

	PÁG.
Figura 1: Sonograma de frequência do Doppler.....	32
Figura 2: Localização ecográfica da artéria cerebral anterior corte sagital.....	50
Figura 3: Planigrafia da onda espectral da artéria cerebral anterior.....	51

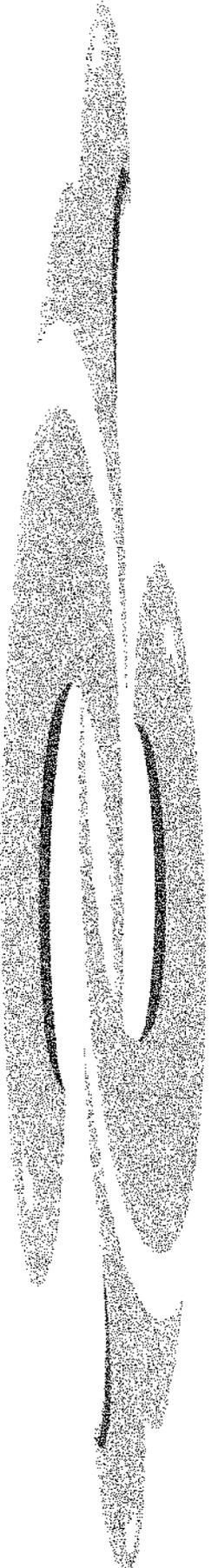
	PÁG.
Gráfico 1: Valores médios e DP da VFPS em recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos, no primeiro dia de vida.....	65
Gráfico 2: Valores médios e DP da VFFD em recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos, no primeiro dia de vida.....	66
Gráfico 3: Valores médios e DP da VMF em recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos, no primeiro dia de vida.....	67
Gráfico 4: Valores médios e DP do IR em recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos, no primeiro dia de vida.....	68
Gráfico 5: Valores médios e DP da resistência vascular em recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos, no primeiro dia de vida.....	69
Gráfico 6: Valores médios e DP da “hindrance” vascular em recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos, no primeiro dia de vida.....	70
Gráfico 7: Valores médios e DP da PAM em recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos, no primeiro dia de vida.....	71
Gráfico 8: Valores médios e DP da viscosidade sangüínea em shear rate de $11,5 \text{ s}^{-1}$ em recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos no primeiro dia de vida.....	72
Gráfico 9: Valores médios e DP do fluxo de células vermelhas em recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos no primeiro dia de vida.....	73



## ***RESUMO***

A policitemia e hiperviscosidade são morbidades de grande relevância no período neonatal, determinando manifestações clínicas e comprometimento neurológico em grande número de recém-nascidos. Os fatores envolvidos no desencadeamento das alterações neurológicas ainda não foram suficientemente esclarecidos, propiciando controvérsias sobre a oportunidade e eficácia do seu tratamento, principalmente em crianças assintomáticas. Recentemente tem sido investigada a influência do fluxo sanguíneo cerebral na sua fisiopatogenia, embora não existam resultados conclusivos, visto que a quantificação do fluxo cerebral em recém-nascidos é bastante complexa, por incorporar múltiplos elementos decorrentes da adaptação fisiológica propiciado pelo nascimento. Utilizando a ultra-sonografia Doppler, o objetivo do presente estudo foi avaliar a velocidade de fluxo sanguíneo cerebral em recém-nascidos policitêmicos assintomáticos e normocitêmicos e analisar a influência de algumas variáveis perinatais na hemodinâmica cerebral. Estudaram-se prospectivamente 42 recém-nascidos a termo atendidos no Serviço de Neonatologia do CAISM-UNICAMP, sendo 25 normocitêmicos e 17 policitêmicos. Com 1, 2, 12 e 24 horas de vida, foram realizadas mensurações da velocidade de fluxo cerebral através de ultra-sonografia Doppler em artéria cerebral anterior e calculados a resistência vascular periférica, a "hindrance" vascular e o transporte de células vermelhas. No mesmo período foram medidos hematócrito, viscosidade e  $pCO_2$  venosos. Através de monitorização não invasiva também foram determinadas a pressão arterial e frequência cardíaca. Os resultados demonstraram que as medidas de velocidade de fluxo cerebral foram significativamente mais baixas nos recém-nascidos policitêmicos, exceto o índice de resistência de Pourcelot, que não mostrou diferenciação entre os grupos. A resistência vascular cerebral foi aumentada nos policitêmicos, sem modificação relativa da geometria vascular, porém o transporte de células vermelhas não apresentou diferença significativa entre os grupos. Os valores de velocimetria Doppler aumentaram significativamente entre a 2ª e 24ª horas de vida, acompanhados por diminuição paralela da resistência periférica. Estas variações coincidiram com as modificações do hematócrito e da viscosidade sanguínea, que apresentaram diminuição significativa no mesmo período. A análise de regressão simples mostrou que os valores de viscosidade sanguínea foram inversamente relacionados ao fluxo em todos os tempos analisados. Os resultados da análise múltipla demonstraram resultados diferentes para cada tempo de vida, embora a relação adequação peso/idade e a

presença/ausência de policitemia tenham permanecido como as variáveis mais constantes como preditoras da velocidade de fluxo no período estudado, com os valores de viscosidade sendo incorporados ao modelo de predição somente a partir da 12ª hora de vida. Concluiu-se que no primeiro dia de vida houve uma variação significativa da velocidade de fluxo e da resistência vascular cerebral, tendo as medidas ultra-sonográficas de velocidade, exceto o I.R., apresentado diferenciação significativa entre recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos, embora o transporte de células vermelhas não tenha sido diferente entre eles. A predição de velocidade de fluxo cerebral seguiu um modelo complexo, sendo influenciado de maneira importante pela adequação peso/idade, pela presença/ausência de policitemia neonatal e tendo a variação da viscosidade sanguínea apresentado expressão apenas a partir da 12ª hora de vida.



## ***1. INTRODUÇÃO***

Policitemia neonatal apresenta alta incidência na população de recém-nascidos, determinando, muitas vezes, repercussões sistêmicas e neurológicas importantes (BLACK & LUBCHENCO, 1982; WISWELL, CORNISH, NORTHAM, 1986; DREW *et al.*, 1997). Entretanto, não existe concordância sobre a melhor metodologia para o seu diagnóstico, tampouco sobre o marcador clínico ou laboratorial que indique com segurança a ocorrência de dano tecidual, notadamente em relação ao sistema nervoso central. Como consequência os dados sobre a eficácia e efetividade de seu tratamento permanecem controversos (VAN der ELST, MOLTENO, MALAN, 1980; BADA *et al.*, 1992).

Conquanto a doença atinja grande número de crianças, a literatura brasileira registra poucos dados sobre sua incidência, características clínicas, modalidades de terapêutica e resultados precoces e tardios (DAHER *et al.*, 1988; ARANHA-NETTO *et al.*, 1994). Mesmo assim, valendo-se dos dados do último censo que revelam um número de nascimentos de perto de 2,5 milhões de crianças/ano (IBGE, 1994) e, considerando-se uma incidência de cerca de 5%, observada no Serviço de Neonatologia do CAISM-UNICAMP (FACCHINI *et al.*, 1988), pode-se estimar a ocorrência de aproximadamente 125.000 novos casos de policitemia em recém-nascidos, a cada ano, no Brasil.

Estes números refletem apenas uma projeção grosseira da incidência da doença. Localmente as taxas podem variar conforme a população estudada, sendo proporcional ao grau de risco dos recém-nascidos para patologias que produzam hipoxia fetal, embora, seja freqüentemente descrita em crianças aparentemente normais ou associada a outras condições mórbidas perinatais (OSKI & NAIMAN, 1984; SHOHAT, MERLOB, REISNER, 1984a; WERNER, 1995). Por isso, em nosso país, sua freqüência de aparecimento deve apresentar uma grande amplitude de variação regional, em função das condições socioeconômicas da população e da qualidade da assistência médica pré-natal oferecida.

Os dados estimados demonstram, portanto, que a doença no Brasil deve atingir uma fatia considerável da população neonatal, propiciando o aparecimento de grande número de complicações imediatas ou tardias, com custos financeiros e sociais elevados.

Policitemia neonatal, por outro lado, apesar de caracterizada como uma doença hematológica, está associada, na maior parte das vezes, com a elevação da viscosidade sanguínea (MACKINTOSH & WALKER, 1973; FISCHER & SUNSHINE, 1984). A hiperviscosidade e as características reológicas do sangue e, não apenas o hematócrito, têm sido consideradas, por muitos autores, como as responsáveis pela maior parte dos sinais e sintomas da chamada síndrome do sangue espesso (DREW *et al.*, 1991; WERNER, 1995). Em termos gerais, entretanto, é muito difícil separar as duas entidades, já que a relação entre os dois fatores é bastante estreita.

A doença atinge praticamente todos os sistemas; todavia o acometimento neurológico aparece como uma das suas manifestações mais marcantes e controversas, sobretudo em termos de seqüelas de desenvolvimento neuropsicomotor (BLACK *et al.*, 1982; GOLDBERG *et al.*, 1982; BLACK *et al.*, 1985a; BLACK *et al.*, 1989; RATRISAWADI *et al.*, 1994; DREW, 1997).

Neste sentido, alguns eventos fisiopatológicos da policitemia e hiperviscosidade neonatal foram delineados a partir de estudos realizados em animais (LeBLANC, KOTAGAL, KEINMAN, 1980). Entretanto, nos recém-nascidos humanos, os fatores envolvidos no desencadeamento dos problemas neurológicos ainda não foram suficientemente esclarecidos. Sob este ponto de vista, não está definido se os elementos determinantes da lesão neuronal são provocados diretamente pela doença ou se esses danos estão associados aos próprios fatores responsáveis pelo desencadeamento da doença como, por exemplo, os quadros de retardo de crescimento intra-uterino (CÁSARES & MANCILLA, 1988; FERNANDEZ *et al.*, 1989).

Algumas investigações mostram que as propriedades reológicas do sangue, em adultos, estão fortemente associadas a alterações hemodinâmicas (LINDERKAMP *et al.*, 1978). Já, em recém-nascidos, a influência exercida por esses fenômenos sobre a perfusão e oxigenação tecidual ainda é pouco descrita, embora, possam representar, ao lado das manifestações tromboembólicas, os determinantes fundamentais da estrutura fisiopatogênica da síndrome de hiperviscosidade.

Dessa forma, enquanto alguns autores determinaram associação entre a viscosidade do sangue e fluxo sanguíneo cerebral, outros não conseguiram demonstrá-la, principalmente quando se trata de crianças policitêmicas assintomáticas (MAERTZDORF *et al.*, 1989; BADA *et al.*, 1992). Por outro lado, também não se tem resposta se o distúrbio no fluxo cerebral encontrado em crianças policitêmicas e hiperviscosas provoca uma perfusão cerebral insuficiente ou se apenas reflete um mecanismo de adaptação ao aumento do transporte de oxigênio, pela elevação da massa de hemoglobina na circulação (JONES *et al.*, 1981).

Grande parte dos estudos recentes sobre policitemia está concentrada na análise da prevalência do déficit de desenvolvimento neurológico em crianças acometidas pela doença, submetidas ou não a tratamento. Também analisam os efeitos hemodinâmicos, especialmente em relação à circulação cerebral, proporcionados pela exsanguinotransfusão parcial. (MAERTZDORF *et al.*, 1989; BADA *et al.*, 1992; MAERTZDORF *et al.*, 1993; MANDELBAUM *et al.*, 1994).

Em geral, as conclusões desses estudos permitem suportar, por enquanto, o conceito de que as crianças policitêmicas sintomáticas, após a hemodiluição, apresentam reversão dos sinais de comprometimento clínico, provocados pela hiperviscosidade, inclusive com melhora dos parâmetros hemodinâmicos (BADA, KORONES, KOLNI, 1986; MANDELBAUM *et al.*, 1994). Contudo, os benefícios desse tratamento, na prevenção de seqüelas a longo prazo, nesses recém-nascidos ou em crianças assintomáticas, não estão comprovados (SINGH *et al.*, 1990a; BADA *et al.*, 1992). Além disso, alguns trabalhos indicam que a própria terapêutica pode precipitar uma deterioração clínica secundária, notadamente em trato gastrointestinal, tornando sua indicação extremamente questionável (BLACK *et al.*, 1985b; HEIN & LATHROP, 1987).

Como a relação entre a hemodinâmica e as alterações do hematócrito/viscosidade no sangue de recém-nascidos policitêmicos continua pouco esclarecida, assume grande importância o estudo do fluxo sanguíneo cerebral, notadamente em relação aos seus determinantes e conseqüências.

Mas, o aprimoramento dos conhecimentos sobre policitemia-hiperviscosidade e hemodinâmica cerebral, em recém-nascidos, requer o uso de metodologias sofisticadas para a avaliação do fluxo sanguíneo, ainda restritas a grandes centros, exigindo uma estrutura cara e complexa. Avaliações por ultra-sonografia Doppler, por outro lado, de menor custo e complexidade poderão tornar-se instrumentos clínicos extremamente úteis, porque podem ser usadas em monitoramento à beira do leito, permitindo sua utilização não somente em pesquisas clínicas, mas na assistência propriamente dita.

Nessa área, em especial, quanto ao estudo da circulação cerebral em policitemia, não se conhecem registros na literatura brasileira. Por outro lado, acredita-se na possibilidade dessa metodologia ser empregada, futuramente como preditora de prognóstico ou coadjuvante na indicação de terapêutica em hiperviscosidade ou outras patologias inerentes ao período perinatal como asfixia, hemorragia periintraventricular e hidrocefalia, da mesma maneira que se encontra atualmente disponível para avaliação rotineira da vitalidade fetal (BADA *et al.*, 1979).

A aplicação desses métodos de investigação passa pelo entendimento da complexidade da circulação cerebral em recém-nascidos pois, ainda que sejam conhecidos grande número de fatores controladores do fluxo sanguíneo em adultos, a transposição desses conceitos para o período neonatal deve levar em consideração as diferenças fisiológicas entre recém-nascidos, crianças e adultos e as significativas modificações decorrentes do nascimento e das adaptações fisiológicas após o parto (SONESSON *et al.*, 1987). Vários estudos têm mostrado que, provavelmente, esses mecanismos são extremamente complexos e multiformes, sujeitos a fatores inerentes ao período, como as condições de bem-estar fetal, maturidade, nutrição e às modificações temporais das concentrações de CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> e de resistência periférica (DEEG & RUPPRECHT, 1989; FENTON *et al.*, 1990; VOLPE, 1995a).

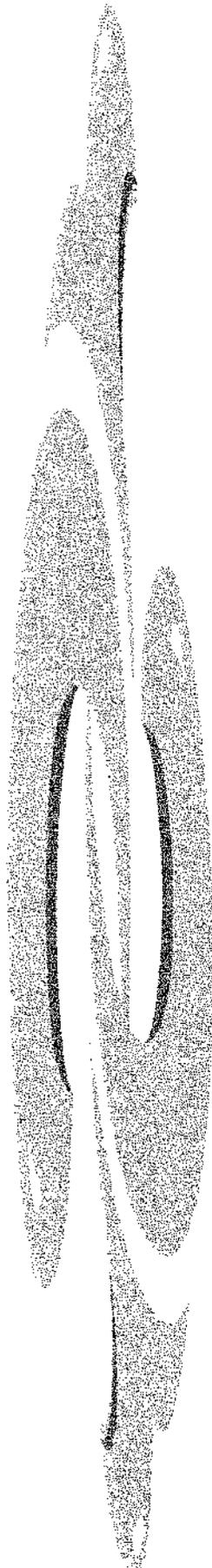
O entendimento sobre o comportamento do fluxo sanguíneo cerebral na policitemia neonatal deve considerar, em consequência, uma equação complexa que envolva esses elementos e aqueles que caracterizam a reologia sanguínea, o fluxo de células vermelhas e o transporte de oxigênio, bem como as alterações do débito cardíaco, da resistência e da geometria vascular. Neste aspecto, é importante realçar que, logo após o

nascimento, têm sido observadas modificações fisiológicas importantes nos valores da viscosidade e do hematócrito que, hipoteticamente, também podem provocar variações significativas na hemodinâmica cerebral. Essa variabilidade tem sido, inclusive, utilizada como balizadora de critérios de padronização de diagnóstico e acompanhamento de recém-nascidos policitêmicos (SHOHAT *et al.*, 1984a; RAMAMURTHY & BERLANGA, 1987).

O primeiro dia de vida, portanto, apresenta-se como um período de modificações críticas dos aspectos reológicos e do fluxo sanguíneo cerebral, o que sugere ser um tempo favorável ao estudo das repercussões provocadas pela síndrome de hiperviscosidade neonatal na dinâmica da circulação cerebral.

Pretendeu-se assim, com este estudo, introduzir em nosso meio uma metodologia, relativamente recente, como instrumental que possa auxiliar no entendimento da gênese das possíveis seqüelas provocadas pela síndrome de hiperviscosidade/policitemia neonatal, em especial o dano cerebral e, como consequência, possibilitar a criação de novos mecanismos que possam minimizá-las.

O objetivo primordial foi avaliar os padrões de velocidade de fluxo sanguíneo cerebral no primeiro dia de vida de recém-nascidos a termo, normocitêmicos e policitêmicos assintomáticos, e analisar alguns fatores que possam influenciá-los, notadamente em relação ao estado nutricional, por sua forte associação com a doença. Algumas características hidrodinâmicas como resistência vascular e mudanças da geometria do vaso ou "*hindrance*" vascular também foram analisadas, no sentido de descrever o seu comportamento na doença e nas modificações fisiológicas do fluxo ao longo do tempo. Além disso, comparou-se o transporte de eritrócitos pela circulação para averiguar, ainda que grosseiramente, a interferência no transporte de oxigênio propiciado pela diferença quantitativa do fluxo entre os dois grupos. A longo prazo, a análise da associação entre estes resultados e a caracterização do desenvolvimento neurológico das crianças avaliadas, poderá contribuir para o aprimoramento das condutas médicas atualmente em uso nos quadros de policitemia neonatal, ainda sem consenso em sua formulação e aplicação.



## ***2. REVISÃO DA LITERATURA***

## 2.1. POLICITEMIA NEONATAL

Durante a vida intra-uterina, em virtude da baixa tensão sangüínea de O<sub>2</sub>, a manutenção de oxigenação adequada aos tecidos fetais determina uma intensa estimulação da eritropoietina, indução de proliferação do comitê de células precursoras e aumento da produção eritrocitária, propiciando que os recém-nascidos tenham valores de hematócrito e hemoglobina acima dos encontrados em qualquer outra faixa etária (THOMAS, 1983; OSKI & NAIMAN, 1984). Policitemia neonatal é definida como uma alteração hematológica decorrente do aumento da contagem eritrocitária, acima desses patamares fisiológicos elevados, sendo associada a uma série de manifestações clínicas e metabólicas importantes, que podem propiciar danos neurológicos permanentes em parte dos acometidos (BLACK & LUBCHENCO, 1982; OH, 1986; WERNER, 1995).

A primeira referência da doença foi feita em 1955 por KLINGBERG *et al.*, a partir de estudos de transfusões intra-uterinas entre gêmeos, seguindo-se descrições de pletora, insuficiência cardíaca e convulsões em recém-nascidos com hematócrito elevado (WOOD, 1959). Desde então, extensa bibliografia foi acumulada a respeito, sendo desenhado, em meados da década de 60, um modelo de fisiopatogenia que envolvia não somente o aumento eritrocitário, mas também a elevação da viscosidade sangüínea (BAUM, 1966; BAUM, 1967). Dez anos mais tarde, a partir desses princípios, introduziu-se uma denominação alternativa, a chamada síndrome do sangue espesso, englobando os dois conceitos, embora, fundamentalmente, não sejam patologias exatamente superponíveis (GROSS, HATHAWAY, McGAUGHEY, 1973; MACKINTOSH & WALKER, 1973; WESEMBERG, RUMACK, LUBCHENCO, 1977; FISCHER & SUNSHINE, 1984).

Ainda que a doença apresente múltiplas facetas, os fatores etiológicos mais importantes para o seu desencadeamento provêm, em grande parte, da insuficiência placentária e de quadros de hipoxemia intra-uterina e o conseqüente aumento da eritropoiese fetal. Embora a hipoxia seja o principal fator controlador da liberação da eritropoietina, outros hormônios ou fatores são descritos como coadjuvantes nesse processo, incluindo insulina, testosterona, estrógenos, hormônio tireoideano, prostaglandinas, vitamina E e lipoproteínas (CHRISTENSEN, 1989; VOUTILAINEN *et al.*, 1989). Isto explica a maior incidência da doença em casos de retardo de crescimento fetal, hipertensão e diabetes

materna, doenças tireoidianas, cardiopatias congênitas e algumas síndromes genéticas (WARNER & CORNBATH, 1969; WEMBERG & OLEINICK, 1970; BLACK & LUBCHENCO, 1982; SHANNON *et al.*, 1986; TERAMO *et al.*, 1987; WEINBLATT *et al.*, 1987; WISE *et al.*, 1987; KURLAT & SOLA, 1992; WERNER, 1995).

Pode-se observá-la também na transfusão feto-fetal, materno-fetal ou associada ao excesso de transfusão sangüínea nos episódios de sofrimento fetal agudo. Nesse caso, a asfixia determina o aumento da resistência vascular placentária e constrição arterial umbilical, causando transferência do sangue da placenta para o feto em volumes que excedem o fluxo feto-placentário pelas artérias. Além disso, no período pós-natal é descrita freqüentemente em associação com partos alternativos ou domiciliares, em razão da ligadura tardia de cordão umbilical (USHER, SHEPARD, LIND, 1963; OH & LIND, 1966; YAO & LIND, 1972; OH *et al.*, 1975; LINDERKAMP *et al.*, 1978; LINDERKAMP, 1981; CERVANTES, 1989; AUSTIN *et al.*, 1997).

A hiperviscosidade no período neonatal, por outro lado, está fundamentalmente associada ao aumento do hematócrito, porém, pode ser observada em outras condições que propiciem aumento ou mudanças de composição das proteínas séricas, como nos casos de hiperfibrinogenemia e elevação dos níveis de imunoglobulinas nas síndromes inflamatórias. Não raramente, também, tem sido descrita em associação com episódios de hipoxemia, hipotermia grave e choque por aumento da agregação celular. Por outro lado, ainda que os quadros de macroglobulinemia, doenças do colágeno, mieloma múltiplo, leucemias, hiperlipidemia e doença de células falciformes possam desencadear alterações na viscosidade sangüínea, são encontradas mais freqüentemente na criança mais velha ou no adulto (LARCAN & STOLTZ, 1983; FISCHER & SUNSHINE, 1984; OSKI & NAIMAN, 1984).

Em função da complexidade de fatores que envolvem os diversos aspectos da policitemia neonatal, como o padrão de diagnóstico, as características da população estudada, a maturidade e adequação peso/idade gestacional, são descritas incidências que variam em uma faixa muito ampla, desde 1,8% até 20% (HUMBERT, ABELSON, HATHAWAY, 1969; STEVENS & WIRTH, 1980; RAMAMURTHY & BRANS, 1981; SHOCHAT, MERLOB, REISNER, 1984a; FACHINI *et al.*, 1988; CARMÍ *et al.*, 1992),

enquanto que para hiperviscosidade, os números situam-se entre 2,9% a 6,7% do total de nascimentos (WIRTH, GOLDBERG, LUBCHENCO, 1979; STEVENS & WIRTH, 1980; DREW *et al.*, 1991).

Devido à vinculação do diagnóstico a um critério laboratorial estritamente numérico, a demarcação onde finda a condição de normalidade e começa a patologia é representada por linha imprecisa, de tal forma, que policitemia neonatal ainda permanece com grande número de definições. O marcador tradicionalmente mais utilizado refere-se ao hematócrito  $\geq 65\%$ , sendo, porém, descritos valores discriminatórios bastante heterogêneos, que variam de 60 a 77%, dependendo do estudo de referência (DUNN, 1970; GROSS *et al.*, 1973; BERGQVIST, 1974; CERVANTES *et al.*, 1989; DREW *et al.*, 1991). Esta heterogeneidade resulta, em grande parte, das diferenças nas metodologias das pesquisas, das características das populações estudadas e do próprio conceito matemático empregado sobre a associação entre a contagem de eritrócitos e a viscosidade sangüínea. Pode estar sujeito, igualmente, a inúmeros outros fatores que vão desde a técnica e o local escolhido para a coleta da amostra de sangue, o método de processamento do material e, até o tempo de vida, no momento do diagnóstico (GATTI, 1967; LINDERKAMP *et al.*, 1977; SHOHAT *et al.*, 1984a; RAMAMURTHY & BERLANGA, 1987).

Nesse sentido, deve-se ressaltar a importância fundamental do tempo de vida para a determinação do diagnóstico, já que a hemoconcentração observada entre 2 e 4 horas de vida, estabelece que os valores do hematócrito sejam significativamente mais elevados nesse período (ARANHA-NETTO & BRENELLI-VITALI, 1995). Com base na variabilidade do hematócrito, nas primeiras 24 horas de vida, SHOHAT *et al.* (1984a) propuseram uma definição dinâmica para a doença, com valores limites diferenciados em função do tempo de vida. RAMAMURTHY & BERLANGA (1987) confirmaram esses dados, descrevendo que apenas 1/3 das crianças da sua casuística que apresentavam elevação anormal do hematócrito na 2ª hora de vida, permaneciam com valores elevados ao final do primeiro dia de vida.

Frente a esses dados, torna-se difícil encontrar um critério diagnóstico único e definitivo para policitemia neonatal. A leitura das diferentes definições não se afasta muito

dos valores entre 65 e 70% que foram inicialmente descritos, na década de 50, e que até agora aparecem como os valores mais utilizados, tanto em pesquisa como em prática clínica diária (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1993).

Embora o hematócrito seja universalmente utilizado para determinar a ocorrência da doença, alguns autores entendem que a viscosidade apresenta-se como um marcador mais confiável para estimar a isquemia orgânica e, portanto, para predizer o dano tecidual. Como grande parte dos serviços de neonatologia não utiliza viscosímetro como método diagnóstico, RAMAMURTHY & BRANS (1981) descreveram uma relação entre pontos de corte de definição da doença pelo hematócrito e medidas seriadas de viscosidade, a fim de se poder considerar por um único determinante laboratorial (o hematócrito) a anormalidade dos dois determinantes fisiopatogênicos (hematócrito e viscosidade), tendo demonstrado que 80% dos recém-nascidos com hematócrito umbilical menor que 63% tinham viscosidade sanguínea normal.

Mesmo sendo amplamente conhecida a relação entre o aumento do hematócrito venoso e as diversas condições clínicas, na realidade, os seus valores absolutos apresentam pouca sensibilidade para predizer sinais e sintomas da doença, pois freqüentemente são descritos casos de crianças com hematócrito tão elevados como 70 ou 75% não apresentando nenhuma perturbação circulatória clinicamente evidente. Embora a sua especificidade pareça ser melhor, pode-se encontrar uma série de recém-nascidos com hematócrito abaixo de 65% com manifestações atribuíveis à hiperviscosidade. Portanto, principalmente do ponto de vista de pesquisas clínicas, além da poliglobulia, o estudo da viscosidade sanguínea reveste-se de suma importância, notadamente para algumas populações, onde a elevação de alguns componentes do plasma, em especial do fibrinogênio, ou a alteração das características de filtração, agregação e deformação dos eritrócitos, podem alterar de forma significativa as condições reológicas do sangue e suas condições hemodinâmicas. Esses estados podem ocorrer nos recém-nascidos com retardo de crescimento intra-uterino, filhos de mãe diabética, especialmente quando submetidos a condição de hipóxia, onde observa-se poliglobulia, aumento relativo da hemoglobina fetal e hiperfibrinogenemia, além diminuição da deformação celular (RIOPEL, FOURON, BARD, 1982; BARD & PROSMANNE, 1985),

enquanto na sepsis pode ocorrer aumento da agregação das células vermelhas e diminuição da capacidade de filtração dos leucócitos (LINDERKAMP *et al.*, 1984b).

## 2.2. VISCOSIDADE SANGÜÍNEA

Hemorreologia é o ramo da ciência que, primariamente, estuda as bases físicas da viscosidade sanguínea, bem como os fatores que a envolvem. Esses fenômenos são elementos importantes para o entendimento do fluxo através do sistema cardiovascular e, por consequência, da perfusão dos diferentes órgãos, em várias situações clínicas, notadamente na policitemia neonatal, onde praticamente representa a sua base fisiopatológica.

### 2.2.1. Definição

A fricção no interior de um fluido torna-se aparente, quando uma de suas lâminas move-se em relação a outra lâmina. A grandeza da fricção ou quantidade de força para causar o movimento entre as lâminas chama-se de cisalhamento ou, “shear” na literatura de língua inglesa. A força exercida, por unidade de área de uma lâmina de fluido para produzir uma determinada quantidade desta fricção (“shear”) denomina-se tensão de cisalhamento (“shear stress”), sendo expresso em dina por cm quadrado ( $\text{dina/cm}^2$ ), enquanto que a medida de velocidade com que as lâminas intermediárias movem-se entre si é chamada de gradiente de velocidade ou “shear rate”, representado em segundos recíprocos ( $\text{s}^{-1}$ ) (MINARD, 1959).

O conceito de viscosidade pode ser resumido como uma medida física da fricção interna de um fluido, causado pela atração entre suas moléculas, o que determina uma tendência de resistência ao seu fluxo natural. Por definição é a razão entre a tensão de cisalhamento (“shear stress”) e o gradiente de velocidade (“shear rate”), sendo usado como unidades de medida o *Poise* (P), ou mais freqüentemente o centipoise (cP) e o *Pascal.segundo* (Pa.s), simbolizado pela notação “ $\eta$ ” (OSKI & NAIMAM, 1984).

### 2.2.2. Comportamentos reológicos dos fluidos

Segundo ISAAC NEWTON<sup>1</sup>, todos os materiais apresentam, a uma dada temperatura, uma certa viscosidade, independente do gradiente de velocidade; por isso o tipo de fluido que verdadeiramente assume este comportamento é denominado de líquido newtoniano. São fluidos simples como a água, na qual a relação entre a tensão de cisalhamento (*shear stress*) e o gradiente de velocidade (*shear rate*) é permanentemente linear. Por outro lado, os líquidos não-newtonianos são mais complexos, compostos geralmente de substâncias macromoleculares ou suspensões coloidais, onde a razão entre o “shear stress” e o “shear rate” não é linear ou constante, determinando um comportamento de fluxo anômalo, com mudanças não lineares de viscosidade em função de aumento ou decréscimo do gradiente de velocidade (GELIN, 1961; VAN DER ELST, MALAN, HEES, 1977).

A razão deste comportamento deve-se provavelmente, às características mecânicas do fluido. Durante o fluxo, as partículas (moléculas grandes, partículas coloidais ou materiais em suspensão) movendo-se umas sobre as outras alteram seu tamanho, forma ou coesão, determinando alteração na força necessária para movê-las (“shear stress”). Da mesma forma, dependendo da velocidade (“shear rate”), o alinhamento das partículas pode ser diferente, ocasionando também alterações na força para movimentá-las. Neste sentido, a viscosidade de um determinado fluido pode ser alterada por uma série de fatores e atributos. A influência que cada um deles exerce sobre esse líquido caracteriza, em última análise, o seu comportamento reológico, que pode ser classificado frente à mudanças de tempo de mensuração (tixotrópico ou reotrópico), gradiente de velocidade (pseudoplástico ou dilatante ou plástico), temperatura ou até mesmo, pelas condições da mensuração (WELLS, DENTON, MERRIL, 1961; BARBEE, 1972).

Neste aspecto, o comportamento pseudoplástico representa uma característica fundamental na reologia sangüínea, pois refere-se às mudanças de viscosidade frente às condições circulatórias em diferentes vasos. Caracteriza-se principalmente pela redução da viscosidade aparente, à medida que ocorre aumento do gradiente de velocidade, ou mais precisamente, um processo de ‘afinamento’ do fluido pelo aumento da sua velocidade de

---

<sup>1</sup> USAMI, S. - Physiological significance of blood rheology. *Biorheology*, 19: 2046, 1982.

circulação. Desta forma, as medidas *in vitro* da sua viscosidade aparente, devem sempre se referir a uma determinada condição *in vivo* da velocidade de circulação sanguínea (LERCHE, KOCH, VLASTOS, 1993).

### 2.2.3. Formas de avaliação da viscosidade

A viscosidade pode ser mensurada, utilizando-se princípios e tecnologias bastante variadas. Primariamente pode ser obtida pelo uso de capilares de *OSTWALD*, através da mensuração do fluxo de um líquido, percorrendo capilares com diâmetro e comprimento conhecidos. Esta técnica utiliza a definição de viscosidade pela *Lei de POISEUILLE*<sup>2</sup> ou seja:  $\eta = \pi \cdot (\Delta P/L) \cdot r^4 / 8 \cdot Q$ , onde “Q” é a razão de fluxo, “ $\Delta P$ ” é a pressão exercida através do capilar, “r” é o raio do capilar e “L” é o comprimento do capilar.

Como líquidos biológicos apresentam comportamento não-newtoniano, esses capilares não são adequados para avaliar sua viscosidade, já que há necessidade deles serem submetidos a tensões de cisalhamentos e gradientes de velocidade diferentes para que os seus efeitos sejam estudados separadamente, o que não pode ser realizado através deste método (EVANS, KIRKWOOD, OPSAHL, 1971).

Para determinação de viscosidade absoluta em pequenas alíquotas de sangue ou outros líquidos, principalmente não-newtonianos, com precisão de tensão de cisalhamento e gradiente de velocidade, empregam-se instrumentos denominados viscosímetros, em particular aqueles do tipo cone/placa. As medidas de viscosidade são basicamente obtidas através da rotação de um cone liso sobre uma superfície plana, em diferentes velocidades de rotação (ou diferentes gradientes de velocidade), na qual se interpõe uma fina lâmina do fluido a ser mensurado. Um dispositivo de medida de torque (torção de mola) acoplado ao dispositivo de rotação do cone é o responsável pela medida de resistência ao fluxo do fluido. Desta forma, a colocação de uma pequena alíquota de sangue ou outro líquido entre o cone e a placa, vai oferecer resistência à rotação do cone e desenvolver uma variação no torque (força tangencial) proporcional à tensão de cisalhamento do fluido. Conhecendo a geometria

---

<sup>2</sup> USAMI, S. - Physiological significance of blood rheology. *Biorheology*, 19: 2046, 1982.

do cone, a velocidade de rotação (rpm) e o torque empregado, é possível determinar, separadamente, a tensão de cisalhamento e o gradiente de velocidade aplicados ao líquido e, portanto, realizar a configuração das suas características reológicas a partir da relação fricção (“shear stress”) / velocidade (“shear rate”) (WELLS *et al.*, 1961; RAND *et al.*, 1964). As determinações seguem algumas equações básicas que caracterizam o princípio físico do equipamento:

$$\text{Viscosidade: } \eta = F' / S$$

$$\text{Gradiente velocidade: } S \text{ (s}^{-1}\text{)} = \omega / \text{seno } \theta$$

$$\text{Tensão cisalhamento: } F' \text{ (dina/cm}^2\text{)} = T / 2/3 \pi \cdot r^3$$

onde:

$$T = \text{torque (dina/cm}^2\text{)}$$

$$r = \text{raio do cone (cm)}$$

$$\omega = \text{velocidade angular do cone (rad/s)}$$

$$\theta = \text{ângulo do cone (graus)}$$

#### 2.2.4. Propriedades reológicas do sangue

Do ponto de vista físico, o sangue humano é um fluido complexo, caracterizado como um sistema particulado, tipicamente não-newtoniano, com propriedades de comportamento reológico do tipo pseudoplástico. Deve-se este comportamento à natureza heterogênea das suas partículas, especialmente pela presença de células vermelhas, brancas e plaquetas, de proteínas plasmáticas, quilomícrons, eletrólitos e água, que causam mudanças na força de fricção interna e, por consequência, da viscosidade (GELIN, 1961).

O gradiente de velocidade, o hematócrito e a deformação do eritrócito são, provavelmente, os três principais fatores a influenciar na composição da viscosidade sanguínea. Entretanto, em função da complexidade da sua formação, também exercem grande influência o tamanho e a forma da hemácia, a presença de hemoglobinas anormais e

diferentes concentrações de proteínas plasmáticas, em especial fibrinogênio. Além disso, as variações de temperatura corporal, notadamente as condições de hipotermia grave, o pH sanguíneo, a pressão parcial de oxigênio no sangue e a concentração de lipoproteínas, exercem igualmente influência significativa (VAN der ELST *et al.*, 1977; CHIEN, 1981; RIOPEL *et al.*, 1982).

O plasma, sendo uma solução de cristalóides e proteínas em água, tem sua viscosidade primariamente determinada pela concentração de proteínas. O fibrinogênio, por ser uma molécula grande e assimétrica, representa o principal componente determinante da variação da viscosidade plasmática. O mecanismo básico desta influência refere-se às modificações que estas concentrações exercem no volume molecular e, conseqüentemente, nas propriedades hidrodinâmicas do fluido, determinando inclusive um comportamento reológico do tipo não-newtoniano (CERNY, COOK, WALKER, 1962). Estas condições são decisivas na microcirculação, onde a viscosidade sanguínea é fortemente dependente das características do plasma (VAN der ELST *et al.*, 1977).

Embora a concentração de células represente, sem dúvida, o principal componente determinante da viscosidade relativa do sangue, outros fenômenos intrínsecos e extrínsecos das células, especialmente dos eritrócitos, desempenham, da mesma forma, papel fundamental nessa configuração. Assim, a hidrodinâmica sanguínea pode ser modulada tanto por alterações na agregação das células como pelas modificações nas suas características de deformação, ocasionadas por alterações na sua geometria, na viscosidade da sua membrana ou meio interno, além das propriedades físicas da hemoglobina (LERCHE *et al.*, 1993).

### **2.2.5. Viscosidade sanguínea no período neonatal**

Em função da grande complexidade da inter-relação entre o hematócrito e a viscosidade e das dificuldades em serem extrapolados os resultados obtidos *in-vitro* para aquilo que ocorre *in-vivo*, ainda existem dúvidas sobre o real comportamento dos determinantes da viscosidade e dos fenômenos que a cercam, principalmente no período neonatal.

Na década de 70, vários autores estudaram a relação hematócrito-viscosidade em recém-nascidos (SOMMER & KONTRAS, 1971; GROSS *et al.*, 1973; BERGQVIST, 1974), com resultados variados e algumas vezes, diferentes daqueles encontrados em adultos. MACKINTOSH & WALKER (1973) descreveram correlação linear entre essas variáveis até valores limites de hematócrito entre 60 e 65%, com transformação para exponencial acima destes valores. Este modelo, mesmo com grande aceitação científica, foi contestado mais recentemente por outros autores que propuseram um modelo matemático alternativo, determinando uma relação permanentemente exponencial para qualquer valor do hematócrito (SHOHAT *et al.*, 1984b), semelhante ao encontrado por alguns trabalhos em adultos (THURSON, 1978), embora MERCHANT *et al.* (1992) tenha encontrado, em sua casuística, uma relação linear.

Esta complexidade estende-se, por sua vez, à própria composição do sangue, sendo as propriedades hemorreológicas do recém-nascido diferentes daquelas do adulto, além de variarem com a idade gestacional (BERGQVIST, 1974; ZILOW & LINDERKAMP, 1989). Estas diferenças são explicadas, de um lado, pelos altos valores de hematócrito e pela baixa concentração plasmática de proteínas, que exercem ações antagônicas na viscosidade sangüínea dos recém-nascidos (LINDERKAMP *et al.*, 1981; LINDERKAMP *et al.*, 1984a) e, de outro, pelas características das propriedades mecânicas das suas células vermelhas, ou seja, agregação e deformação (ANWAR *et al.*, 1994).

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. Em condições de elevado gradiente de velocidade há uma tendência de desagregação das células, mas em gradiente baixo, principalmente na microcirculação, a tensão de cisalhamento normalmente não é suficiente para quebrar as forças de atração do plasma, causando a elevação da viscosidade. Nos recém-nascidos, especialmente nos prematuros, a agregação e, por conseqüência, a formação de *rouleaux* é menor do que em adultos, o que implica em redução de viscosidade e até da capacidade de coagulação (LINDERKAMP *et al.*, 1984b).

A capacidade de deformação dos glóbulos vermelhos é outra propriedade importante na determinação do comportamento reológico do sangue. Em condições de baixa tensão de cisalhamento, os eritrócitos são discos bicôncavos que se orientam em relação ao fluxo de forma randômica. Porém, quando a tensão de cisalhamento é elevada, há uma tendência de deformação das células que se alinham em direção ao fluxo, determinando uma diminuição na viscosidade. Em algumas condições, quando a deformação da parede celular ou da fluidez do meio interno são alteradas, como na doença falciforme, ocorre um aumento substancial da viscosidade, muito acima daquele esperado para um determinado hematócrito (CHIEN, 1981).

Tem-se demonstrado menor capacidade de deformação celular nos prematuros em relação aos recém-nascidos a termo e, nestes, em relação aos adultos. São responsáveis por essa diferença o maior tamanho das hemácias, a presença de uma subpopulação de células rígidas, a alta contagem de leucócitos e eritroblastos, além de menor deformação dos leucócitos, embora os glóbulos vermelhos neonatais apresentem, compensatoriamente, uma menor resistência à deformação elástica (LINDERKAMP, HAMMER, MILLER, 1986a; LINDERKAMP *et al.*, 1986b). É importante salientar que com o aumento característico do hematócrito no período neonatal, a capacidade de deformação dos seus eritrócitos adquire importância crucial, visto que a viscosidade do sangue é inversamente proporcional a esta deformação (CHIEN, 1981; SCHMID-SCHÖNBEIN & GAEHTGENS, 1981).

No geral, pode-se concluir que, para um determinado hematócrito e em todos os gradientes de velocidade, o sangue do adulto tem viscosidade mais elevada que o do recém-nascido a termo, e bem superior à do prematuro. Esta diferença é causada essencialmente pela maior concentração de fibrinogênio em adultos, que influencia decisivamente os valores da viscosidade do plasma (RAMPLING *et al.*, 1989; RIOPEL *et al.*, 1982; ANWAR *et al.*, 1994). Entretanto, como o hematócrito é o principal determinante da viscosidade, a presença de maior contagem eritrocitária em recém-nascidos, confere a essa faixa etária, valores médios de viscosidade sangüínea mais elevados que aqueles encontrado em adultos.

## 2.2.6. Viscosidade e fluxo sanguíneo

A fórmula de *HAGEN-POISEUILLE*<sup>3</sup>, que define a relação entre fluxo, pressão e comprimento do vaso, expressa o conceito físico básico para o fluxo sanguíneo, e foi primariamente definida para líquidos newtonianos, em condições de vaso reto e sem turbulência. Entretanto, o sistema circulatório animal apresenta fluxo pulsátil, percorre uma arquitetura vascular complexa, com vasos de paredes distensíveis que se modificam constantemente, sendo preenchido por um fluido (sangue) cuja viscosidade apresenta grande variabilidade em função, não só dos seus componentes, como da velocidade do fluxo e do tamanho do vaso, especialmente em nível de microcirculação.

Como determina a equação de *POISEUILLE*, o fluxo é proporcional ao gradiente de pressão e à quarta potência do raio vascular e inversamente proporcional ao comprimento do vaso e à viscosidade do fluido, ou seja,  $Q = \pi Pr^4/8L\eta$ . Isto significa, basicamente, que as relações entre pressão e fluxo estão na dependência da geometria vascular e da viscosidade. Entende-se, desta forma, que o fluxo tanto na macrocirculação como na microcirculação tem relação íntima com as propriedades reológicas do sangue, pois elas desempenham papel fundamental na determinação da resistência ao fluxo (CERNY *et al.*, 1962).

O sangue, por sua vez, apresenta-se, dentro desta complexidade, como um líquido de características especiais, no qual o diâmetro vascular e as alterações de gradiente de velocidade do fluxo, como as que acontecem em relação à corrente sanguínea em grandes ou pequenos vasos, por alterarem o volume de partículas deformáveis, também influenciam decisivamente sua viscosidade e as características da sua fluidez (GAEHTGENS, 1980). Neste aspecto, os parâmetros *in vitro* utilizados nos viscosímetros são extrapolados das avaliações do fluxo de sangue *in vivo*, no interior de diferentes vasos sanguíneos, sendo comumente usados, tanto na clínica como em pesquisa, velocidades que correspondem a valores entre  $100s^{-1}$  a  $300s^{-1}$  para a aorta e  $1,5s^{-1}$  a  $25s^{-1}$  para pequenas artérias e arteríolas (OSKI & NAIMAN, 1984).

<sup>3</sup> USAMI, S. - Physiological significance of blood rheology. *Biorheology*, 19: 2046, 1982.

Em relação ao fluxo na microcirculação (vasos com diâmetro de 3 a 30  $\mu$ ) é importante observar que as características de viscosidade e propriedades físicas do sangue representam um fator decisivo no sentido de manter a perfusão tecidual dentro da normalidade. Os estudos de FAHRAEUS & LIDQVIST (1931) foram pioneiros neste campo, descrevendo a mudança paradoxal de comportamento da viscosidade relativa do sangue em função da diminuição do diâmetro de pequenos vasos, devido principalmente à paralela diminuição relativa do hematócrito no seu interior, com conseqüente aumento da velocidade axial da hemácia e diminuição do tempo de sua permanência no vaso. Recentemente foram descritos novos conhecimentos sobre esta dinâmica de fluxo na microcirculação, determinando que, além do fenômeno de *FAHRAEUS*, o fluxo nestes locais também deva ser controlado pela limitação da entrada da hemácia no capilar, por um processo de seleção mediado pelo próprio diâmetro do capilar e pelo efeito de seleção das hemácias pelo vaso alimentador (GAEHTGENS, 1980; LIPOWSKY, USAMI, CHIEN, 1980).

### 2.3. FLUXO SANGÜÍNEO CEREBRAL

Apesar de extensivamente estudado nas últimas décadas, a regulação da circulação cerebral, no período perinatal, ainda continua controversa em vários aspectos. O aprimoramento do seu conhecimento acelerou-se a com a introdução, em 1972, da técnica de microesferas marcadas, que permitiu uma avaliação direta e não invasiva do fluxo do sangue em animais de experimentação e humanos. Atualmente, dispõe-se de uma série de métodos não invasivos, como ressonância magnética, tomografia com emissão de fóton único ou pósitron, espectroscopia infravermelha e ultra-som Doppler, utilizados tanto em pesquisa como em atividades clínicas (VOLPE, 1995a).

A partir desses métodos, entende-se hoje que o controle circulatório periférico é o produto de uma série de fatores metabólicos, químicos e neurais atuantes sobre os vasos, através de uma interação complexa, intimamente associados a mudanças da pressão arterial sistêmica e aos constituintes do sangue, de forma a permitir a sua manutenção dentro dos limites fisiológicos. Sob este princípio, o fluxo sangüíneo cerebral é controlado

primariamente por duas leis físicas. Pela *Lei de OHM*, onde o fluxo através de um vaso cilíndrico (Q) depende da resistência a jusante (R) e da queda de pressão ao longo do seu leito ( $\Delta P$ ) ou seja  $Q = \Delta P/R$ , e pela *Lei de POISEUILLE*, que descreve o fluxo (Q) sendo diretamente proporcional ao gradiente de pressão ( $\Delta P$ ) e ao raio do tubo (r) e variando inversamente com a viscosidade do líquido ( $\eta$ ) e com o comprimento do tubo (L), descrita pela equação:  $Q = \pi/8 \times \Delta P/L \times r^4/\eta$ . A superposição desses dois conceitos aplicados ao sistema vascular mostra, em resumo, que o fluxo sanguíneo aumenta proporcionalmente à pressão arterial e vasodilatação e diminui à medida do aumento da viscosidade do sangue. Neste modelo, a resistência ao fluxo é representada pela viscosidade ( $\eta$ ), pelo comprimento do tubo e o seu raio, através da notação  $L/r^4$ , mais precisamente designada por LAMPORT (1955) como “hindrance” vascular.

Assim, para o entendimento da circulação cerebral, torna-se imprescindível o conhecimento do papel dos vasos e das características físicas do sangue. Neste aspecto, embora conceitualmente as grandes artérias sejam consideradas vasos apenas condutores e, as arteríolas pré-capilares, as responsáveis pela regulação da resistência vascular, novos estudos mostraram que na circulação cerebral as grandes artérias são também importantes reguladoras da resistência e que podem, inclusive, estar dependentes da modulação de barorreceptores cerebrais (DRAYTON & SKIDMORE, 1987).

### 2.3.1. Fatores de auto-regulação

A auto-regulação é definida como a manutenção de um FSC (fluxo sanguíneo cerebral) constante dentro de uma faixa de pressão arterial sistêmica e resultante de modificações na resistência vascular cerebral. O intervalo de auto-regulação é bastante amplo em adultos, contrastando com os dados de recém-nascidos, onde esta margem é menor, variando entre 50 e 80 mmHg, o que coloca os indivíduos desta faixa etária em grupo de risco potencial para patologias vasculares cerebrais (CHEMTOB *et al.*, 1990; RAMAEKERS *et al.*, 1990).

Dentre estas, a hemorragia periintraventricular assume capital importância, pela alta prevalência e morbidade em recém-nascidos prematuros. Embora sua gênese seja atribuída à magnitude das pulsações cerebrais, alguns autores admitem que estas crianças são capazes de atenuar o impacto do aumento da pressão de pulso, na magnitude do fluxo cerebral, mudando a sua “hindrance” vascular, às custas de um controle da inervação simpática autônoma e de manter controle sobre seu FSC, mesmo após alterações agudas, como mudanças bruscas de posição corporal (PHILOBOS, SALIBA & HENNIEN, 1997).

No entanto, outros autores consideram que o equilíbrio circulatório cerebral, nos primeiros dias de vida do recém-nascido, apresenta relação com a idade gestacional (IPSIROGLU *et al.*, 1997), determinando que os prematuros doentes, especialmente aqueles ventilados artificialmente, apresentem mudanças significativas de fluxo, em decorrência de variações da pCO<sub>2</sub> e da pressão arterial acima do limite superior de auto-regulação do FSC. Em geral, essas situações podem resultar em rotura dos vasos da matriz germinal e desencadear hemorragia periintraventricular (ODDEN *et al.*, 1989; VOLPE, 1995b).

#### **a. Prostanóides**

Apesar de largamente discutidos, não há ainda conclusão absolutamente clara e certa sobre os mecanismos responsáveis pelo autocontrole circulatório. Descreve-se, contudo, que a estabilidade da circulação depende, em grande parte, da ação dos prostanóides, uma variedade de autacóides que exerce múltiplas ações fisiológicas e patológicas em praticamente todo o organismo. As maiores evidências da ação destas substâncias, no controle da circulação cerebral, são baseadas, por um lado, na capacidade dos inibidores da ciclooxigenase, como a indometacina, em diminuir a velocidade de fluxo cerebral e, por outro, no aumento da síntese de prostaglandinas nos tecidos cerebrais e retinianos, em resposta a estímulos relacionados ao aumento de pressão de perfusão e hipoxemia aguda (VAN BEL *et al.*, 1997).

As particularidades, em termos de quantidade e qualidade de síntese e acoplamento dos prostanóides com seus receptores específicos, embora permaneçam incertos, podem significar, na prematuridade, uma condição de pouca habilidade para enfrentar situações limite de desequilíbrio hemodinâmico. Isto porque, se em adultos o efeito

dos prostanóides mais importantes,  $PGE_2$ ,  $PGF_{2\alpha}$  e  $TXA_2$ , é a vasoconstrição e do  $PGI_2$  é a vasodilatação, em recém-nascidos essas substâncias mostram ações diferentes na modificação da geometria vascular. A  $PGE_2$  e a  $PGI_2$  provocam dilatação dos vasos piaais, ao passo que a  $PGE_2$  e  $PGF_{2\alpha}$  causam dilatação ou menor constrição em artérias cerebrais isoladas, quando comparadas com artérias de animais adultos. Além disso, os valores médios das prostaglandinas diminuem com a idade pós-natal, enquanto o número de receptores para todos os autacóides apresenta variação inversa. Estes fenômenos determinam uma diminuição na resposta constritora, razão, para alguns autores, da baixa capacidade de auto-regulação do fluxo cerebral no período neonatal e da tendência, sob certas condições, de torná-la pressão-passiva (CHEMTOB *et al.*, 1996).

### **b. Maturidade**

O fluxo cerebral apresenta diferenças importantes entre o feto, o recém-nascido e o adulto, ocorrendo mudanças substanciais em determinadas regiões do cérebro, devido às características de desenvolvimento em cada fase. Enquanto no período fetal predomina a circulação em tronco cerebral, após o nascimento a hierarquia regional prioriza a irrigação do córtex e cerebelo, se bem que permaneçam, através das fases, áreas de grande fluxo no núcleo caudato e no plexo coróide e de pouco fluxo na substância branca. Além destas características ontogenéticas do fluxo cerebral, demonstrou-se que este padrão de fluxo exacerba-se durante os períodos de hipoxia e desaparece com a hiperoxia (SZYMONOWICZ *et al.*, 1988).

Por outro lado, ao analisar-se a liberação regional de oxigênio, é possível observar um aumento progressivo de transporte de oxigênio para o córtex cerebral tanto no transcorrer da gestação como após o nascimento, enquanto que para tronco, cerebelo e substância branca o nascimento não provoca nenhuma modificação, embora, permaneça a variabilidade, em função da idade gestacional. Ainda que os mecanismos responsáveis permaneçam desconhecidos, a maturidade faz com que mais áreas cerebrais adquiram capacidade de responder compensatoriamente às mudanças no oxigênio disponível aos seus tecidos, promovendo modulação do fluxo, de modo a permitir que o metabolismo basal permaneça relativamente estável (BAEZINGER *et al.*, 1995).

Os estudos de DRAYTON & SKIDMORE (1987) mostraram, por outro lado, que recém-nascidos prematuros apresentavam velocidade de fluxo significativamente menor que crianças a termo, embora o volume de fluxo fosse semelhante entre os grupos. Entretanto, estudos com tomografia com emissão de pósitrons mostraram consumo de oxigênio significativamente mais baixo em recém-nascidos, principalmente nos prematuros, em relação ao indivíduo adulto. Outros estudos, adicionalmente determinaram que a característica temporal do volume de fluxo e o ritmo metabólico cerebral eram associados ao desenvolvimento cortical e a sinaptogenese (VOLPE, 1995a).

Portanto, as diferenças na maturidade cerebral são fatores importantes na interpretação de dados descritivos da circulação sanguínea, mesmo porque a maturidade determina o ritmo metabólico cerebral e, conseqüentemente, o fluxo cerebral basal e a magnitude das suas modificações em resposta a fenômenos fisiológicos de desenvolvimento.

### **c. Pressão parcial de oxigênio ( $pO_2$ )**

De maneira geral, define-se a ocorrência de hipoxia tecidual pelo decréscimo da pressão parcial de oxigênio e da concentração de hemoglobina, pelo fluxo sanguíneo inadequado, pela interferência no transporte de oxigênio pela hemoglobina ou pela incapacidade de uso do  $O_2$  pelos tecidos. Independente de qual desses mecanismos fisiopatogênicos esteja envolvido, em linhas gerais, a associação entre hipoxia e fluxo sanguíneo cerebral tende a apresentar um modelo relativamente padronizado.

Trabalhos com análise de fluxo em adultos humanos, observaram que a hipoxia provocou vasodilatação cerebral, enquanto estudos animais demonstram que o aumento do fluxo foi maior nos fetos do que em recém-nascidos e adultos. Entretanto, as diferenças desapareceram, quando a análise enfocou o transporte de oxigênio aos tecidos. Sob este prisma tem-se determinado muito freqüentemente que o conteúdo arterial de oxigênio ( $CaO_2$ ), mais do que a  $pO_2$ , representa o grande fator interveniente no FSC (ROSENKRANTZ & DIANA, 1985). Outros estudos, porém, não conseguiram demonstrar esta relação, principalmente em recém-nascidos e fetos de cordeiros e cachorros, nos quais o fluxo correlacionou-se unicamente com os valores de  $pO_2$  e saturação de oxigênio (SZYMONOWICZ *et al.*, 1988; ODDEN *et al.*, 1989). Embora apresentado pela literatura

com mecanismos ainda pouco precisos, o controle do fluxo cerebral nas situações de hipoxia, apresenta-se, em última instância, como uma resposta metabólica compensatória a um determinado nível de oxigênio disponível, de tal forma a manter o mesmo consumo de  $O_2$  pelas células cerebrais (JONES & HUDAK, 1992).

Diversos fatores, entretanto, têm contribuído para dar contornos particulares a este modelo. Um deles refere-se às características de afinidade pelo oxigênio que podem primariamente determinar variações de fluxo, em resposta a estados de hipoxia, já que a magnitude da queda da  $pO_2$  tissular é dependente tanto do  $CaO_2$  como da curva de dissociação da hemoglobina (ROSENBERG, HARRIS, JONES, 1985). Neste sentido, outros trabalhos demonstraram uma forte associação entre fluxo cerebral e nível de hemoglobina fetal (PRYDS & GREISEN, 1989; RAMAEKERS, DANIELS, CASAER, 1992), confirmando os dados que estabeleceram estreita ligação entre o fluxo sanguíneo e oxigenação tecidual (JONES *et al.*, 1981).

O tempo de hipoxemia, por outro lado, parece representar outro fator decisivo nesta resposta. A redistribuição de fluxo é um mecanismo compensatório importante na hipoxemia aguda, de forma a preservar o transporte de oxigênio para os órgãos vitais como cérebro e coração, em detrimento da circulação mesentérica e muscular. O fenômeno, conhecido durante a gestação como preservação cerebral ou centralização, parece relacionar-se mais com as mudanças agudas da tensão parcial de  $O_2$ , já que, quando investigado em cordeiros recém-nascidos com hipoxemia crônica não demonstrou modificações na circulação cerebral, embora tenha persistido a diminuição em circulação mesentérica e músculo-esquelética (BERNSTEIN *et al.*, 1987).

#### **d. Pressão parcial sanguínea de $CO_2$ ( $pCO_2$ ) e pH**

Vários estudos tem mostrado que a pressão parcial de  $CO_2$  é um dos maiores moduladores do fluxo sanguíneo cerebral. Sua ação na circulação cerebral é mediada através da barreira hemato-liquórica rebaixando o pH no líquido ao redor das arteríolas piiais. Desta forma, provocam um forte relaxamento da musculatura dos vasos cerebrais, causando aumento do fluxo cerebral tanto em adultos como em recém-nascidos, sendo esta resposta menor em prematuros, especialmente nos primeiros dias de vida. A reatividade ao  $pCO_2$  é

maior no tronco cerebral e cerebelo do que no córtex, independentemente da faixa de idade gestacional (GREISEN & TROJABORG, 1987).

Em adição, tem-se demonstrado que os vasos piais possuem o maior grau de resposta às mudanças na tensão de CO<sub>2</sub>, contrastando com os vasos do parênquima cerebral, que mostram modificações muito pequenas, de tal forma que a reatividade está provavelmente, na dependência dos pequenos vasos cerebrais (FENTON *et al.*, 1992).

#### **e. Óxido nítrico**

O óxido nítrico modula a resistência vascular em fetos de animais e parece ter atividade vasodilatadora neste período, mediando inclusive o fluxo em situações de hipoxemia (VAN BEL *et al.*, 1995). No período neonatal, tem-se atribuído alguma importância ao óxido nítrico na regulação do FSC, inclusive em prematuros, todavia a forma como este papel é exercido permanece incerta. O resultado de alguns estudos indicam que a sua produção pode desempenhar uma função específica na regulação do fluxo, apenas quando a pressão de perfusão é elevada ou atuar conjuntamente com as prostaglandinas, provocando vasodilatação, inclusive em situações infecciosas como a meningite neonatal por *streptococcus* grupo B (VAN BEL *et al.*, 1997).

#### **f. Atividade cerebral e metabolismo basal**

Demonstrou-se que a presença de convulsões induz um decréscimo de resistência em grandes e pequenos vasos podendo, em consequência, triplicar o fluxo cerebral basal. Provavelmente são responsáveis por isto, a ação de barorreceptores cerebrais e as mudanças na produção de fatores de relaxamento derivados do endotélio, cujo mecanismo de ação em grandes vasos e nas artérias piais ainda permanece relativamente obscuro (PERLMAN, HERSCOVITH, KREUSSER, 1985).

Propõe-se, igualmente, um atrelamento entre a atividade neuronal e os valores de FSC, baseado em estudos que demonstraram mudanças de fluxo basal em função de estados do sono e padrão respiratório, tanto em prematuros como em recém-nascidos a termo, embora persistam dúvidas sobre a maturidade do controle fisiológico e metabólico durante sono REM, especialmente em prematuros (REHAN *et al.*, 1996).

O nível glicêmico também tem sido implicado no controle da circulação cerebral do recém-nascido. Em prematuros a hipoglicemia pode provocar a duplicação de FSC, o que faz supor tratar-se de um mecanismo compensatório de energia neuronal, aumentando o transporte de glicose ao cérebro, em condições de desequilíbrio metabólico agudo. Entretanto a forma como se processa a modulação deste mecanismo ainda é incerto, supondo-se tratar de uma estimulação de receptores  $\beta$ -adrenérgicos pela secreção compensatória de epinefrina (PRYDS, GREISEN, HANSEN, 1988).

#### **g. Estímulos neurais**

Os vasos cerebrais são densamente inervados por terminações simpáticas, fibras colinérgicas, peptidérgicas, grande parte delas concentradas nos grandes vasos, especialmente nas artérias cerebral anterior e média. A estimulação, principalmente, da inervação simpática, provoca constrição desses grandes vasos e dilatação das arteríolas, por provável diminuição da pressão na microcirculação, exercendo, portanto, pouco efeito no FSC em estados de normotensão. Porém, em episódios de hipertensão aguda, grandes e pequenos vasos podem atuar de forma sinérgica, resultando em efeito protetor para a circulação cerebral (FARACI & HEISTAD, 1990).

#### **h. Hematócrito e viscosidade**

Em termos de princípio físico, a resistência ao fluxo é determinada pela geometria do vaso, ou "hindrance" vascular, e pela viscosidade do sangue (USAMI, 1982). Devido à forte associação entre viscosidade e hematócrito, a resistência vascular aumenta na mesma direção do aumento do hematócrito, sendo proporcionalmente mais importante na medida da diminuição do gradiente de velocidade (LIN *et al.*, 1995).

Vários estudos tem demonstrado, em animais de experimentação e humanos, o efeito do hematócrito na hemodinâmica do miocárdio, cérebro, rim e mesentério (FAN *et al.*, 1980; FUMIA, EDELSTONE, HOLZMAN, 1984; BAUER, LINDERKAMP, VERSMOLD, 1993; TU & LIU, 1995). Estes achados estão presentes tanto na circulação fetal, como em recém-nascidos e adultos (FAN *et al.*, 1980; HUDAK *et al.*, 1985), entretanto os investigadores tem proposto explicações diferentes para estas evidências.

Alguns tem demonstrado que a regulação do transporte de oxigênio ou mesmo a oxigenação tecidual pode ativar a vasodilatação do leito vascular e produzir aumento do fluxo regional (JONES *et al.*, 1981). Outros atribuem a mudança hemodinâmica ao efeito da alteração na resistência ao fluxo mediado pela viscosidade (HUMPHREY *et al.*, 1979), havendo, ainda, uma terceira via, com a junção dos dois mecanismos, onde o fluxo seria mediado tanto pelos fenômenos de manutenção do nível de O<sub>2</sub>, como pela viscosidade sanguínea (BORGSTROM, JOHANNSSON, SIESJO, 1979).

A associação hematócrito-fluxo cerebral foi bem delineada em adultos, principalmente para hematócritos maiores que 70% (THOMAS *et al.*, 1977), mas, em virtude das diferenças significativas de viscosidade, dos componentes do plasma e da deformidade celular entre recém-nascidos e adultos, este valor não pode ser extrapolado para o período neonatal (PRYDS & GREISEN, 1989). Mesmo assim, grande parte dos estudos, neste período, determinou uma relação inversa entre hematócrito-viscosidade e fluxo (HUDAK *et al.*, 1986; HOLZMAN, TABATA, EDELSTONE, 1986), embora alguns autores não tenham conseguido comprová-la (BERGQVIST & ZETTERSTROM, 1974). Esta dicotomia por estar na dependência das características extremamente complexas do fenômeno, que nem sempre são passíveis de interpretação, a partir de dados extrapolados de experiências *in-vitro*.

Neste sentido, por exemplo, CHIEN *et al.* (1981), demonstraram que o comportamento não-newtoniano do sangue, em hematócritos normais, era devido, principalmente, à interação célula-proteína (agregação), mais que à interação célula-célula, de tal forma a facilitar o fluxo em condições de gradiente de velocidade muito baixos, como a que ocorre em pequenos capilares.

Os estudos atuais ainda não conseguiram determinar com exatidão um modelo de controle hemodinâmico cerebral, entretanto, estes achados demonstram que o fluxo sanguíneo pode depender de fenômenos e características reológicas mais amplas do que aquele da correlação com a viscosidade ou hematócrito.

### 2.3.2. Comportamento do fluxo cerebral no período neonatal

O fluxo cerebral, imediatamente após o parto, reflete, em grande parte, as adaptações circulatórias à vida neonatal como a transição do tipo de circulação, o fechamento do ducto venoso e arterial, o início da respiração com a abertura do leito vascular pulmonar e conseqüentes modificações na tensão de O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> (VOLPE, 1995a).

Uma série de trabalhos tem avaliado o comportamento do FSC nas primeiras semanas de vida. A maioria mostra uma mudança significativa nas primeiras 24 horas, embora alguns observem mudanças em períodos mais prolongados de 48 a 72 horas. Após uma queda importante dos valores, em relação aos dados intra-uterinos, há uma tendência de aumento até a 24<sup>a</sup> hora, acompanhado geralmente de queda da resistência periférica (SONESSON *et al.*, 1987; DEEG & RUPPRECHT, 1989; FENTON *et al.*, 1990; ÖSEK *et al.*, 1995). Este fenômeno pode ser observado de forma indistinta entre os vasos cerebrais, ainda que os valores absolutos de medidas de velocidade por Doppler, em cada um deles, sejam significativamente diferentes.

Em recém-nascidos prematuros, os estudos de YANOWITZ *et al.* (1996) mostraram um processo de maturação e regionalização do fluxo sanguíneo, traduzido por aumento do débito cardíaco nos primeiros 14 dias de vida, elevação do fluxo cerebral médio até a 54<sup>a</sup> hora de vida e estabilização até o final da segunda semana, enquanto o aumento da circulação mesentérica aconteceu entre o 3<sup>o</sup> e 14<sup>o</sup> dias de vida. HORGAN *et al.* (1989) demonstraram, por sua vez, que os valores absolutos de velocidade sistólica e diastólica, em prematuros assintomáticos, progrediam com a idade gestacional, enquanto que o índice de resistência de POURCELOT (1974) tendia a decrescer com a idade.

Esses dados demonstram claramente que o processo de maturação influencia decisivamente não só na regionalização da perfusão, mas também nos próprios valores absolutos do FSC. Entretanto, as causas da variação do fluxo no período neonatal precoce ainda permanecem especulativas, devendo, provavelmente, relacionar-se com fatores como, atividade cerebral, estados de sono-vigília, níveis de O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>, tipo de hemoglobina e valores de viscosidade sanguínea (BAEZINGER, 1995).

## 2.4. ULTRA-SONOGRAFIA DOPPLER NA AVALIAÇÃO DO FSC EM RECÉM-NASCIDOS

As medidas de velocidade de fluxo sanguíneo, por ultra-som, tiveram início em 1979, com os estudos de NORNES, GRIP, WIKEBY porém foram utilizados plenamente três anos mais tarde, com a disponibilidade comercial dos equipamentos. O método utiliza o princípio descrito por CHRISTIAN DOPPLER<sup>4</sup>, em 1842, o qual determina que a frequência das ondas de som, refletidas por um objeto em movimento, é desviada em quantidade proporcional à velocidade do objeto. Assim, as ondas de som emitidas em direção a um determinado vaso pelo transdutor do ultra-som, são refletidas e desviadas pelos eritrócitos em movimento, em uma frequência diferente daquela emitida primariamente. O desvio da frequência sonora sendo proporcional à velocidade do movimento, ao retornar ao transdutor torna possível a mensuração de sua direção e velocidade (KCHOUK, 1991).

A medida do desvio de frequência sonora ou a velocidade do movimento das hemácias e, por consequência, do sangue no interior do vaso insonado é realizado tomando-se por base a fórmula da velocidade (do fluxo) que se expressa como:  $(c \times f_d) / (2 \times f_t \times \cos \theta)$ , onde  $c$  é a velocidade do som no tecido humano,  $f_d$  é a frequência do Doppler desviada,  $f_t$  a frequência transmitida e  $\theta$  o ângulo entre o transdutor e o vaso. Velocidade de fluxo, entretanto, não significa necessariamente volume de fluxo; este depende fundamentalmente da velocidade e do raio do vaso. Para grandes vasos, como a aorta, onde há facilidade de mensuração do raio vascular, isto não representa um problema significativo, ainda que pequenos erros possam levar a estimativas de fluxo bastante desviadas do real. Todavia, na circulação cerebral de recém-nascidos, em que, virtualmente, é impossível a estimativa do raio do vaso com a atual tecnologia de definição do ultra-som, a avaliação da velocidade de fluxo só pode ser utilizada como medida estimada do volume do fluxo, como pressuposto de estudos experimentais (RAJU, 1991; LUPETIN *et al.*, 1995).

FITZGERALD & DRUMM (1977) foram os primeiros autores a descreverem a aplicação do Doppler na avaliação da circulação fetal, principalmente como instrumento de vigilância. Em 1979, BADA *et al.*, descreveram pela primeira vez um estudo sobre fluxo

---

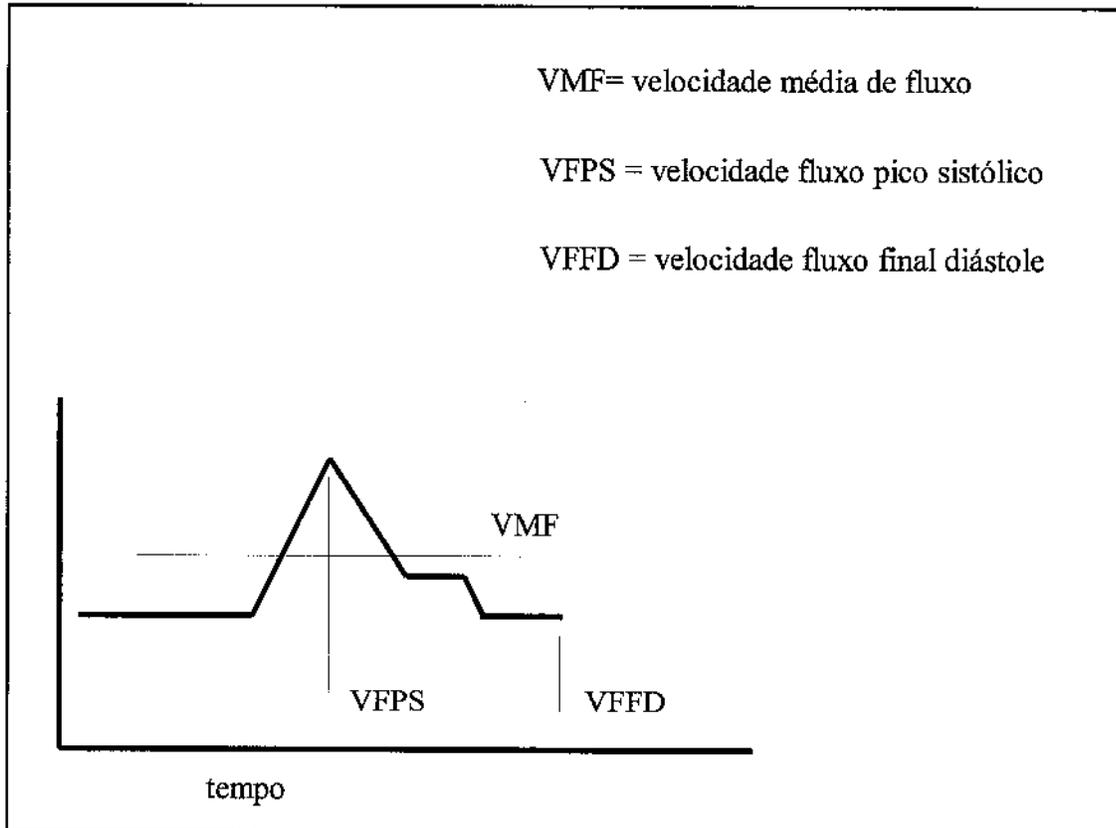
<sup>4</sup> FITZGERALD, D.E. & STUART, F. Fetoplacental and uteroplacental blood flow in pregnancy In: Hill, A & Volpe, J.J., eds. - *Fetal Neurology*, New York, Raven Press, 1989. P.121-137.

cerebral em recém-nascidos com asfixia e hemorragia intracraniana, utilizando esta tecnologia de imagem. Sua utilização, como método analítico de fluxo de sangue em recém-nascidos, sob diversas condições e patologias, apresenta vantagens sobre outros métodos, por não ser invasivo, apresentar baixo custo operacional e poder ser utilizado à beira do leito, inclusive, por tempo prolongado em esquema de monitorização (MAESEL *et al.*, 1994)

Muitos dispositivos tem sido empregados para este fim, tanto em recém-nascidos como em adultos. O sistema de ultra-som contínuo, foi utilizado nos primeiros estudos de avaliação de fluxo neonatal e ainda é usado em equipamentos para monitorização contínua, principalmente em artéria cerebral anterior. Embora o equipamento seja portátil e mais barato, por utilizar um feixe de ultra-som constante, propicia que todos os alvos, ou seja, hemácias em movimento dentro da amplitude do seu feixe, produzam desvio do Doppler. Daí ser chamado de 'cego', o que o torna pouco confiável no estabelecimento de fluxo em vasos isolados e definidos, além de apresentar piores resultados em termos de reprodução por desvios de ângulo. Por outro lado, o sistema pulsado, por emitir pequenos pulsos de ultra-som e esperar o seu retorno em um período de tempo definido, seleciona uma área específica e pré-determinada, de forma que apenas os alvos selecionados por um dispositivo denominado de registro de profundidade ("depth gated") contribuem para o sinal do Doppler. A aplicação conjunta das imagens do ecógrafo em modo-B, com as ondas pulsadas do sistema de Doppler, em um sistema designado de dúplex, permite ao examinador guiar o transdutor para um vaso específico, em tempo real e diminuir consideravelmente a margem de erro devido a desvios de ângulo. Este delineamento anatômico fica bastante facilitado pelos instrumentos de imagem colorida, que configuram a direção do fluxo, inclusive no sistema venoso (FITZGERALD & STUART, 1989; KCHOUK, 1991).

A avaliação da velocidade de fluxo é feita através de um sonograma que é o resultado visual de todas as frequências contidas no sinal do Doppler, dispostas graficamente de tal forma que as frequências ou velocidades estejam dispostas no eixo das ordenadas, enquanto o tempo é colocado nas abscissas (FIGURA 1). Assim, a forma e amplitude da onda de velocidade produzem algumas informações qualitativas, referentes à hemodinâmica vascular, tais como a medida da força de contração cardíaca, pela forma de atividade do

início da onda sistólica, ou a grandeza da resistência periférica, pelo tipo de patamar final da onda diastólica (EUROPEAN COMMITTEE ON DOPPLER TECHNOLOGY IN PERINATAL MEDICINE, 1989).



**Figura 1:** Sonograma das frequência do Doppler

As informações quantitativas, por outro lado, são processadas pela análise numérica da forma da onda do sonograma. Primariamente, são mensuradas o pico de velocidade na fase sistólica e o final da onda diastólica, além do cálculo da integração da área abaixo da curva, que traduz a velocidade média de fluxo. A partir destas mensurações básicas, foram propostas muitas outras medidas de análise, para designar principalmente a resistência vascular. A mais utilizada foi proposta por POURCELOT (1974) e designada de Índice de Resistência (I.R.) e refere-se à relação entre o pico de velocidade sistólica menos o pico do final da diastólica, dividido pelo pico de velocidade sistólica ( $I.R. = \frac{VFPS - VFFD}{VFPS}$ ). Este índice foi concebido, inicialmente, para resolver a dificuldade de manter-se o transdutor em ângulo zero com a artéria, fato este responsável por grande parte dos erros do

método. Com o passar do tempo, ele foi adotado como padrão de medida de resistência ao fluxo e até de quantificação do fluxo propriamente dito. O Índice de Pulsatilidade (I.P.), foi criado com a mesma finalidade (GOSLING, 1971), porém utiliza a equação pico sistólico menos pico no final da diástole, dividido pelo fluxo médio ( $I.P. = VFPS - VFFD / VMF$ ).

Apesar das vantagens de custo e operação sobre outros métodos, para determinação de fluxo sanguíneo no período neonatal, ainda não existe consenso sobre a exatidão e validade dessa metodologia. Vários estudos em animais encontraram boa correlação entre medidas de fluxo por ultra-som Doppler e aquelas medidas pelo método de esferas marcadas (HANSEN *et al.*, 1983). Em recém-nascidos, com canal arterial patente, também foi documentada boa relação entre fluxo médio e a magnitude do “shunt” esquerda-direita. Por outro lado, apesar da boa correlação da velocidade média de fluxo, alguns estudos mostraram que as outras medidas de velocimetria Doppler como, a velocidade de fluxo sistólico, diastólico ou I.R., são pobres preditores de mudança de fluxo.

Inúmeros autores, no entanto, têm utilizado essa metodologia em diferentes situações fisiológicas e patológicas tanto na circulação cerebral, como na mesentérica e renal. É importante no entanto, ressaltar que a técnica, principalmente para análise circulatória em vasos pouco calibrosos, como aqueles encontrados na circulação encefálica, não oferece medidas quantitativas absolutas, mas demonstra informações sobre mudanças de velocidade de fluxo que, por sua vez, podem ser representativas da mudança de volume de fluxo, no território avaliado (THORENSEN, HAALAND, STEEN, 1994). Essas características são provenientes da incapacidade de estimar-se a área de secção do vaso, da dificuldade de se avaliar o ângulo de incidência do feixe de ultra-som e a ausência de uniformidade de insonação do vaso. Esses efeitos podem, em parte, ser minimizados pelo uso do Doppler colorido.

A circulação cerebral pode ser analisada em praticamente todos os vasos, inclusive venosos, comumente, entretanto, utiliza-se a artéria cerebral anterior (ACA), mais propriamente a artéria pericalosa, explorada através da janela transfontanelar anterior em corte sagital, e a artéria cerebral média (ACM) através do osso temporal, embora possam ser também analisadas as artérias cerebrais posteriores, vertebrais e carótidas internas. Nestas áreas, a insonação das artérias é feita, na maioria das vezes, em direção ao centro do vaso,

com o fluxo seguindo em direção ao transdutor, perfazendo ângulo zero. Desta forma minimiza-se os erros de cálculo da velocidade por desvios angulares, tendo em vista que desvios na angulação podem ocasionar erros grosseiros de avaliação do fluxo, inviabilizando o exame (RAJU, 1991).

## 2.5. POLICITEMIA NEONATAL E DANO NEUROLÓGICO

Policitemia neonatal, além da alta prevalência em recém-nascidos de risco, e até mesmo em crianças normais, tem sido descrita em associação direta com elevadas taxas de morbidade, existindo muitos trabalhos que assinalam a doença como fator determinante de múltiplas manifestações clínicas no período neonatal e seqüelas neurológicas permanentes.

Mesmo que boa parte das crianças não apresente sintomatologia detectável, desde as primeiras revisões sobre a doença reconhece-se que qualquer parte do organismo pode ser comprometida. As manifestações clínicas caracterizam-se pela sua multiplicidade, ocasionadas, provavelmente, por alterações regionais de fluxo sanguíneo. Descreve-se freqüentemente alterações metabólicas e hematológicas como hipoglicemia (LEAKE *et al.*, 1980), hipocalcemia (HUMBERT *et al.*, 1969), hiperbilirrubinemia (HERSON *et al.*, 1982) e plaquetopenia ( RIVERS *et al.*, 1975). Há, igualmente, uma série de sinais e sintomas sistêmicos ou localizados tais como os cardíacos, com cardiomegalia, hipertrofia miocárdica, insuficiência cardíaca e congestão vascular (GATTI *et al.*, 1966; VAN der ELST *et al.*, 1980); os pulmonares que podem ser acompanhados de taquipnéia, derrame pleural e até persistência da circulação fetal (SAIGAL, WILSON, USHER, 1977); os renais, reveladas através de insuficiência renal ou diminuição da filtração glomerular e da excreção de sódio (APERIA, BERGQVIST, BROBERG, 1974; KOTAGAL & KLEINMAN, 1982); os digestivos com distensão abdominal, vômitos, sinais de obstrução intestinal e mesmo enterocolite necrosante (LeBLANC, O'CRUZ, PATE, 1984; BLACK *et al.*, 1985b); os de extremidades com priapismo e gangrena (PAPAGEORGIU & STERN, 1972) e, principalmente, no sistema nervoso que podem ser manifestados através de hipotonia, hiperexcitabilidade ou convulsões (BLACK *et al.*, 1982; BLACK *et al.*, 1985a; WISWELL,

CORNISH, NORTHON., 1986; CERNADAS & GARBAGNATI, 1988; ARANHA-NETTO *et al.*, 1994).

Embora a sintomatologia neurológica seja de grande importância no período neonatal, vários estudos tem relatado a importância do acometimento cerebral, mesmo que assintomático inicialmente, na determinação de prejuízos neurológicos permanentes. As conclusões apresentadas pelos diversos trabalhos publicados, ainda são conflitantes e sujeitas a grandes dificuldades de interpretação, tanto na descrição da incidência de seqüelas tardias, como dos fatores a elas associados.

WEINBERGER & OLEINICK (1971), estudando 418 crianças policitêmicas em um universo de, aproximadamente 44000 recém-nascidos, observaram maior mortalidade neonatal e maior número de portadores de quociente intelectual rebaixado aos 4 anos de idade entre os doentes. Entretanto, neste grupo, os autores encontraram concomitância de condições perinatais anômalas como toxemia, idade materna avançada, períodos gestacionais mais longos, peso de nascimento mais baixo e placentas menores. Da mesma forma, BLACK *et al.*, em 1985a, descreveram maior freqüência de seqüelas neurológicas importantes aos 2 anos de idade, em um grupo de crianças policitêmicas, quando comparadas com crianças normais. Neste mesmo grupo, aos 7 anos, persistiu diferença significativa entre alguns escores intelectuais e de habilidade motora, tendo-se observado, ainda, pequenas diferenças entre os que receberam tratamento em detrimento daqueles cuja conduta foi expectante (BLACK *et al.*, 1989).

Na África do Sul, VAN der ELST *et al.* (1980) não conseguiram identificar qualquer anormalidade neurológica no acompanhamento de crianças policitêmicas, quer tenham apresentado sintomas ou não no período neonatal, tendo sugerido intervenção apenas naqueles indivíduos sintomáticos. Por outro lado, GOLDBERG *et al.* (1982) descreveram ocorrência de anormalidades neurológicas mais comumente em crianças doentes não submetidas a tratamento com exsanguinotransfusão parcial.

Recentemente, BADA *et al.* (1992), acompanhando grupos de recém-nascidos policitêmicos tratados com exsanguinotransfusão ou apenas observados e mais um grupo controle normal, não conseguiram demonstrar nenhum comprometimento a longo prazo, bem como nenhum benefício no tratamento comumente preconizado. DREW *et al.* (1997),

por outro lado, observaram três vezes mais alterações neurológicas nas crianças hiperviscosas em relação às normais, porém não conseguiu correlacionar os seus achados com policitemia isoladamente.

Resultados tão divergentes refletem as incertezas sobre a relação entre policitemia e dano neurológico e a efetividade da sua terapêutica. Esta divergência pode ser estendida, à associação entre a própria condição mórbida desencadeante da doença e a prevalência do dano neurológico, além, é claro, das diferenças entre as metodologias empregadas nos estudos, quer por se referirem a populações e critérios de diagnóstico distintos ou até pela carência de definição precisa de métodos de avaliação para detecção de seqüelas neurológicas (BLACK *et al.*, 1982; HOST & ULRICH, 1982; CASÁRES & MANCILLA, 1988; FERNANDEZ *et al.*, 1989).

Frente à indefinição das conseqüências futuras, as questões sobre tratamento da policitemia revestem-se de capital importância, pois 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, já que o tratamento ideal tem como alvo o alívio dos sinais e sintomas agudos e a prevenção de seqüelas tardias.

Neste sentido, existe consenso de que a exsangüineotransfusão parcial, com o uso de uma série de soluções, que vão do plasma humano até soluções cristalóides, promove diminuição significativa do hematócrito e da viscosidade sangüínea, bem como aumento da velocidade de fluxo sangüíneo mesentérico, renal e cerebral, além de reversão do quadro nos indivíduos sintomáticos (MURPHY *et al.*, 1985; LEVY *et al.*, 1990; DEORARI *et al.*, 1995). No entanto, trata-se de uma terapêutica invasiva e agressiva, não isenta de riscos e questionada, em certos estudos, sobre suas conseqüências, notadamente no que se refere ao desencadeamento de enterocolite necrosante (ROSENKRANTZ & OH, 1982; BLACK *et al.*, 1985b), ainda que descrita como segura por outros (HEIN & LATHORP, 1987; ARANHA-NETTO *et al.*, 1994).

Embora a dúvida sobre a oportunidade e a eficácia do uso de exsangüineotransfusão na síndrome da policitemia-hiperviscosidade, provavelmente, dependa de múltiplos fatores, é certo que grande parte deste problema resida na incerteza

sobre a fisiopatogenia da doença. Neste sentido, a literatura registra basicamente duas hipóteses prováveis a respeito, destacando-se em particular os dados sobre neoformação de trombos e redução do fluxo cerebral.

Alguns estudos procuraram justificar a elevada prevalência de seqüelas neurológicas, entre as crianças com policitemia neonatal, pela presença de trombose nas artérias cerebrais, secundária ao aumento da viscosidade (AMIT & CAMFIELD, 1980). Em adultos, tem sido descrito correlação entre fenômenos reológicos do sangue com trombogênese e tromboembolismo por alteração de mecanismos hemostáticos (WILLIAMSON, RUMLEY, LOWE, 1996; PEARSON, 1997) enquanto que, em recém-nascidos, apenas alguns estudos mostram associação entre policitemia e a ocorrência de áreas de infarto e hidrocefalia secundária (PESSOTO *et al.*, 1996). Entretanto, em estudos com animais, LeBLANC & EDWARDS (1986) demonstraram que a policitemia induzida por hipertransusão, provocou aumento de depósitos de fibrinogênio na maior parte dos tecidos corporais, exceto na pele, músculo e, especialmente, no sistema nervoso central, sugerindo ausência de desenvolvimento de trombose cerebral e de associação com danos neurológicos nesta casuística.

Por outro lado, desde a descrição dos primeiros casos de lesão cerebral vinculados à policitemia (ROSENKRANTZ & OH, 1982), tem-se assinalado que a redução da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral representa importante fator etiopatogênico no desencadeamento da lesão, visto que a relação entre a viscosidade sanguínea, contagem de eritrócitos e velocidade de fluxo sanguíneo na macro e microcirculação é conhecida desde a década de 70 (ROSENBLUM, 1972). Assim são justificados os resultados encontrados por LeBLANC *et al.* (1984) que, induzindo policitemia em animais de experimentação por intermédio de transfusões sanguíneas, obtiveram evidências de queda de perfusão tecidual e necrose nos intestinos. A repetição do estudo em suínos confirmou os achados da redução do fluxo de sangue e da queda real do aporte de oxigênio aos tecidos, mesmo com aumento do conteúdo arterial de O<sub>2</sub>, fenômeno que desencadeou o conceito de transporte ótimo de oxigênio (NOWICKI *et al.*, 1984).

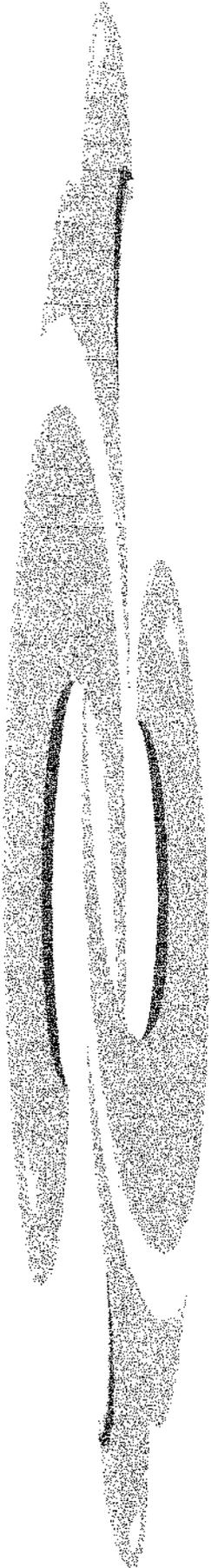
Todavia, MASSIK *et al.* (1987) utilizando transfusões de sangue com metahemoglobina, demonstrou que o principal fator envolvido na diminuição do fluxo

cerebral não era a variação do transporte de oxigênio e sim o aumento da viscosidade sangüínea e do hematócrito.

Baseados nestes conceitos, alguns autores mostraram evidências do benefício provocado pela hemodiluição de policitêmicos, no sentido de aumentar o fluxo cerebral e diminuir a prevalência de seqüelas neurológicas (MAERTZDORF *et al.*, 1989; MAERTZDORF *et al.*, 1993), confirmando os estudos que demonstraram forte correlação entre baixo fluxo sangüíneo cerebral, no período neonatal, e disfunção intelectual tardia (LOU, SKOV, PEDERSEN, 1979; LOU, SKOV, HENRIKSEN, 1989).

Porém, para outros autores, a redução do fluxo cerebral, em resposta ao aumento do hematócrito e da viscosidade, não significa necessariamente certeza de dano neuronal, sugerindo-se que possa tratar-se apenas de uma resposta fisiológica ao aumento do conteúdo cerebral de oxigênio, conservando-se inalterado o consumo nas células cerebrais, sem ocorrer prejuízo às suas funções essenciais (MANDELBAUM *et al.*, 1994). Neste sentido, os trabalhos de BADA *et al.* (1992), apesar de demonstrarem a melhora do fluxo cerebral, após a exsangüineotransfusão, não mostraram benefícios a longo prazo, considerando-se, por essa hipótese, uma alternativa pela qual o cérebro, em condições críticas, pode lançar mão de importantes mecanismos de defesa, aumentando, inclusive, a sua capacidade de extração de oxigênio.

Por todos esses fatores, ainda é difícil inferir a real influência da policitemia neonatal e da hiperviscosidade sangüínea sobre o fluxo sangüíneo cerebral, bem como, sobre as implicações que estes fenômenos possam exercer em termos de mecanismos de lesão cerebral. Além disso, no período neonatal ainda são escassas as publicações sobre valores de normalidade de fluxo sangüíneo, sabe-se pouco sobre os mediadores que interferem nestes valores ou mesmo se existe um padrão de comportamento que possa ser aplicado a todo recém-nascido.



### ***3. OBJETIVOS***

### **3.1. OBJETIVO GERAL**

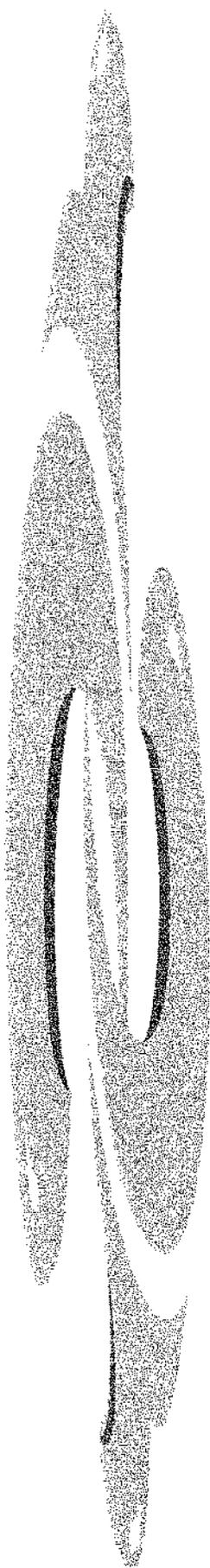
Estudar, por ultra-sonografia Doppler, a velocidade de fluxo sanguíneo cerebral e algumas características da hidrodinâmica vascular e do transporte de eritrócitos, em recém-nascidos a termo policitêmicos assintomáticos e normocitêmicos, nas primeiras 24 horas de vida. Analisar também a associação de algumas variáveis do recém-nascido com a velocidade de fluxo médio.

### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 3.2.1. Determinar e comparar os valores da velocimetria Doppler cerebral entre recém-nascidos normais e policitêmicos assintomáticos, durante o primeiro dia de vida.
- 3.2.2. Determinar e comparar os valores da pressão arterial média, da viscosidade sanguínea, resistência e da “hindrance” vascular entre recém-nascidos normais e policitêmicos assintomáticos nas primeira 24 horas de vida.
- 3.2.3. Calcular e comparar os valores do fluxo de células vermelhas na circulação cerebral, em recém-nascidos normais e policitêmicos assintomáticos no primeiro dia de vida.
- 3.2.4. Investigar a associação de algumas variáveis do recém-nascido com o valor da velocimetria Doppler cerebral.

### **3.3. OBJETIVOS A LONGO PRAZO**

- 3.3.1. Analisar a associação entre o comportamento temporal do fluxo sanguíneo cerebral e o prognóstico neurológico a longo prazo, em crianças policitêmicas e normocitêmicas.



## ***4. CASUÍSTICA E MÉTODOS***

#### **4.1. DESENHO DO ESTUDO**

Tratou-se de um estudo clínico prospectivo, desenvolvido no Setor de Neonatologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) e do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

#### **4.2. SELEÇÃO DOS SUJEITOS**

Os sujeitos do estudo corresponderam a uma amostra de 42 recém-nascidos a termo, com nascimento entre janeiro de 1997 a janeiro de 1998. A seleção das crianças foi feita mediante o preenchimento dos seguintes requisitos:

##### **4.2.1. Critérios de inclusão:**

- nascimento no Centro Obstétrico do CAISM-UNICAMP
- ligadura do cordão umbilical em menos de 30 segundos
- gestação de feto único
- idade gestacional entre 37 e 41 semanas
- permanência mínima de 24 horas no Setor de Neonatologia
- crianças assintomáticas, sem necessidade de cuidados especiais, exceto manutenção da estabilidade térmica

#### **4.2.2. Critérios de exclusão:**

- anomalias ou circulares de cordão umbilical
- ordenha acidental ou proposital de cordão umbilical
- malformações congênitas
- patologias anemizantes, no período neonatal
- desistência, por vontade dos pais
- aparecimento de sinais e sintomas agudos, compatíveis com policitemia neonatal, que justificassem o uso de exsanguinotransfusão parcial, conforme protocolo de assistência do serviço (ANEXO 1)

A participação no estudo foi voluntária, com a coleta dos dados iniciada após consentimento pós-informação de um dos pais, sendo as crianças alimentadas preferencialmente com leite materno, em regime de livre demanda. A idade gestacional foi determinada pela data da última menstruação e/ou ultra-sonografia e confirmada por avaliação clínica pelo método de CAPURRO *et al.* (1978), utilizando-se como referência, a curva de peso ao nascer, descrita por LUBCHENCO *et al.* (1963).

#### **4.3. ALOCAÇÃO DOS GRUPOS DE ESTUDO**

O diagnóstico da policitemia neonatal foi feito mediante o resultado do hematócrito venoso coletado com 2 horas de vida. Os grupos de estudo foram:

Grupo 1 - Recém-nascidos policitêmicos: hematócrito  $\geq 65\%$ .

Grupo 2 - Recém-nascidos normocitêmicos ou normais: hematócrito  $<65\%$

#### **4.4. TAMANHO AMOSTRAL**

O tamanho da amostra, no mínimo 17 recém-nascidos de cada grupo, foi definido através da diferença de média de viscosidade entre recém-nascidos policitêmicos e

normocitêmicos de pelo menos 1,0 centipoise, mensurada em “shear rate” de  $11,5s^{-1}$  (GOLDEBERG, WIRTH, HATHAWAY, 1982), considerando-se o erro beta de 0,20 e um erro alfa de 0,05.

## **4.5. VARIÁVEIS ESTUDADAS E CONCEITOS**

### **4.5.1. Análise de variância**

#### **4.5.1.1. Variáveis independentes**

- **Policitemia neonatal**

- a partir do valor do hematócrito venoso de 2ª hora de vida  $\geq 65\%$ , foi categorizada em:

- presente (policitêmico)

- ausente (normocitêmico).

- **Tempo de vida:**

- horas de vida, sendo considerados os tempos 1, 2, 12 e 24 horas.

#### **4.5.1.2. Variáveis dependentes**

- **Medidas de velocidade de fluxo cerebral:**

- análise da velocidade do fluxo em artéria cerebral anterior, medida por ultra-sonografia Doppler com 1, 2, 12 e 24 horas de vida nos seguintes parâmetros:

- velocidade de fluxo no pico sistólico (V.F.P.S.).

- velocidade de fluxo no final da diástole (V.F.F.D.).

- velocidade média de fluxo (V.M.F.).

- índice de resistência (I.R.), calculado a partir da fórmula de Pourcelot:  
(V.F.P.S. - V.F.F.D./ V.F.P.S.).

- **Valor da viscosidade sangüínea ao longo do tempo, nas primeiras 24 horas de vida:**
  - viscosidade sangüínea avaliada em “shear rate” de  $11,5s^{-1}$ , em sangue misto de cordão umbilical na hora zero e valores de viscosidade do sangue coletado em veia periférica com 1, 2, 12 e 24 horas de vida.
- **Resistência vascular ao fluxo (RVF):**
  - valor da resistência ao fluxo de sangue no território delimitado, calculado com 1, 2, 12 e 24 horas de vida, a partir da velocidade média de fluxo e pressão arterial média.
- **“Hindrance” vascular:**
  - valor relativo da alteração da geometria vascular, calculada com 1, 2, 12 e 24 horas de vida, a partir do valor medido da viscosidade em “shear rate” de  $11,5 s^{-1}$  e da resistência periférica calculada no tempo correspondente.
- **Pressão arterial média do recém-nascido:**
  - medida não invasiva, através de equipamento por impedância Dixtal modelo DX 2710 e expresso em mmHg, em cada um dos tempos de medida do fluxo.
- **Fluxo de células vermelhas (FCV):**
  - quantidade de células vermelhas aportadas no território vascular delimitado, calculada com 1, 2, 12 e 24 horas de vida, a partir do valor da velocidade média de fluxo e do hematócrito venoso.
- **Frequência cardíaca do recém-nascido:**
  - obtida a partir da frequência de pulso, medida em equipamento de impedância Dixtal modelo DX 2710 e expressa em batimentos por minuto, em cada um dos tempos de medida do fluxo.

- **pCO<sub>2</sub> venoso:**
  - medida da pCO<sub>2</sub> venosa de cordão umbilical e com 1, 2, 12 e 24 horas de vida, por punção venosa periférica. As amostras foram colhidas diretamente em capilar heparinizado e processadas em equipamento automatizado para micro amostra Profile 5 - Nova Biomedical, Waltham, Massachusetts.
- **Hematócrito:**
  - hematócrito coletado em sangue misto de cordão umbilical ou hora zero e coletado em veia periférica com 1, 2, 12 e 24 horas.
- **Adequação peso/idade gestacional:**
  - comparação do peso ao nascer, 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, com os valores de referência para cada idade gestacional (LUBCHENCO *et al.*, 1963) e categorizado em:
    - adequado (AIG): peso entre o percentil 10 e 90 do valor de referência.
    - pequeno (PIG): peso abaixo do percentil 10 do valor de referência.

#### 4.5.2. Análise de regressão

No estudo de regressão simples e multivariado a velocidade de fluxo médio (VFM) foi usada como variável dependente, sendo utilizados como variáveis preditoras: policitemia (ausente:0 / presente:1), viscosidade sangüínea, pressão arterial média (PAM), pCO<sub>2</sub>, frequência cardíaca e adequação peso/idade gestacional (AIG:0 / PIG:1).

#### 4.5.3. Variáveis descritivas

##### 4.5.3.1. Maternas:

- **Patologia crônica:**
  - presença de patologias anteriores à gestação, com dado obtido através do prontuário e de entrevista.

- **Doença intercorrente na gestação:**

- presença de patologias adquiridas durante a gestação atual, com o dado obtido através do prontuário da paciente e de entrevista.

- **Tabagismo materno:**

- definido pelo hábito de fumar durante a gestação em:
  - $\geq 1$  cigarro/dia: fumante.
  - 0 cigarros: não fumante.

#### 4.5.3.2. Perinatais:

- **Sofrimento fetal:**

- definido pela presença de sinais de sofrimento fetal intra-útero (bradicardia, dip II, líquido meconial espesso), identificados por tocografia ou exame clínico e categorizados em:
  - presente.
  - ausente.

- **Tipo de parto:**

- forma de término do parto e definido como:
  - vaginal.
  - cesárea.

- **pH umbilical venoso:**

- medida do pH venoso de cordão umbilical. As amostras foram colhidas diretamente em capilar heparinizado e processados em equipamento automatizado para micro amostra Profile 5 - Nova Biomedical, Waltham, Massachusetts.

- **Índice de Apgar ao 1º minuto:**

- segundo os critérios de APGAR (1953), no 1º minuto de vida.

- **Índice de Apgar ao 5º minuto:**

- mesmos critérios anteriores, no 5º minuto de vida.

- **Idade gestacional:**

- idade em semanas completas de gestação, avaliada conforme método proposto por CAPURRO *et al.* (1978), tolerando-se uma diferença de mais ou menos uma semana, com o dado obtido através da amenorréia materna e/ou ultra-sonografia fetal, realizada até 24 semanas de gestação. Considerou-se como de termo, o recém-nascido com idade gestacional ao nascimento, de 37 a 41 semanas.

- **Índice ponderal:**

- relação entre o peso e o comprimento ao nascer, calculado segundo a fórmula de Roher =  $\text{g} \cdot 100/\text{cm}^3$ , categorizado em:

- assimétricos: crianças com índice ponderal abaixo do P10, para a idade gestacional.

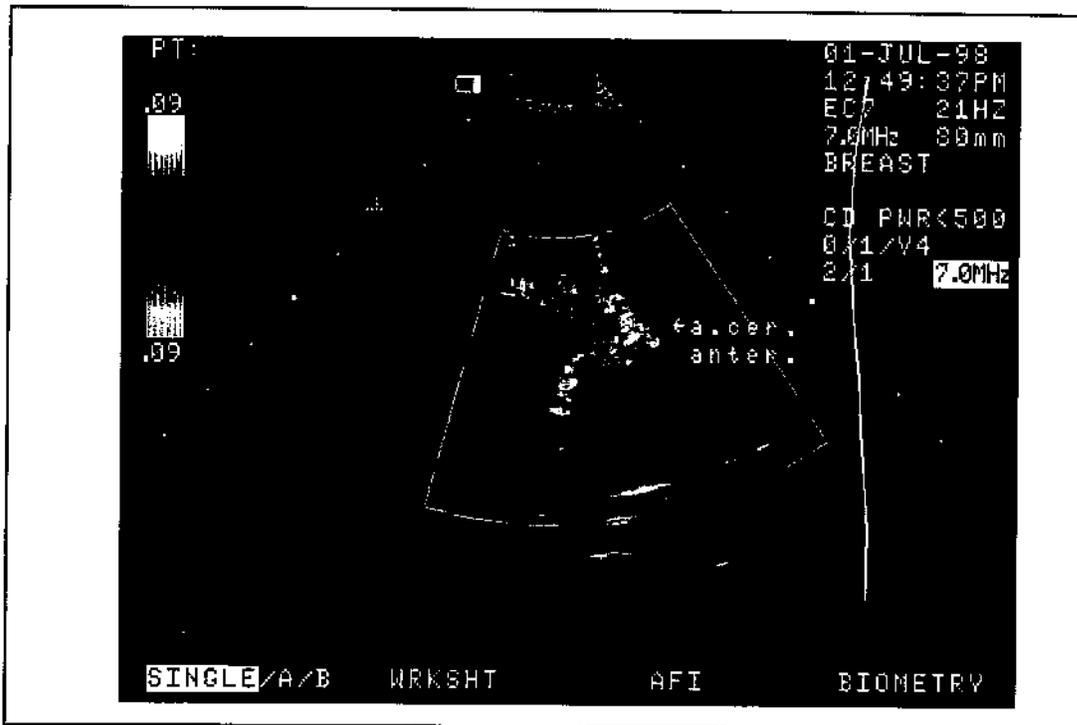
- simétricos: crianças com índice ponderal  $\geq$  P10.

#### 4.6. MÉTODO DA COLETA DOS DADOS

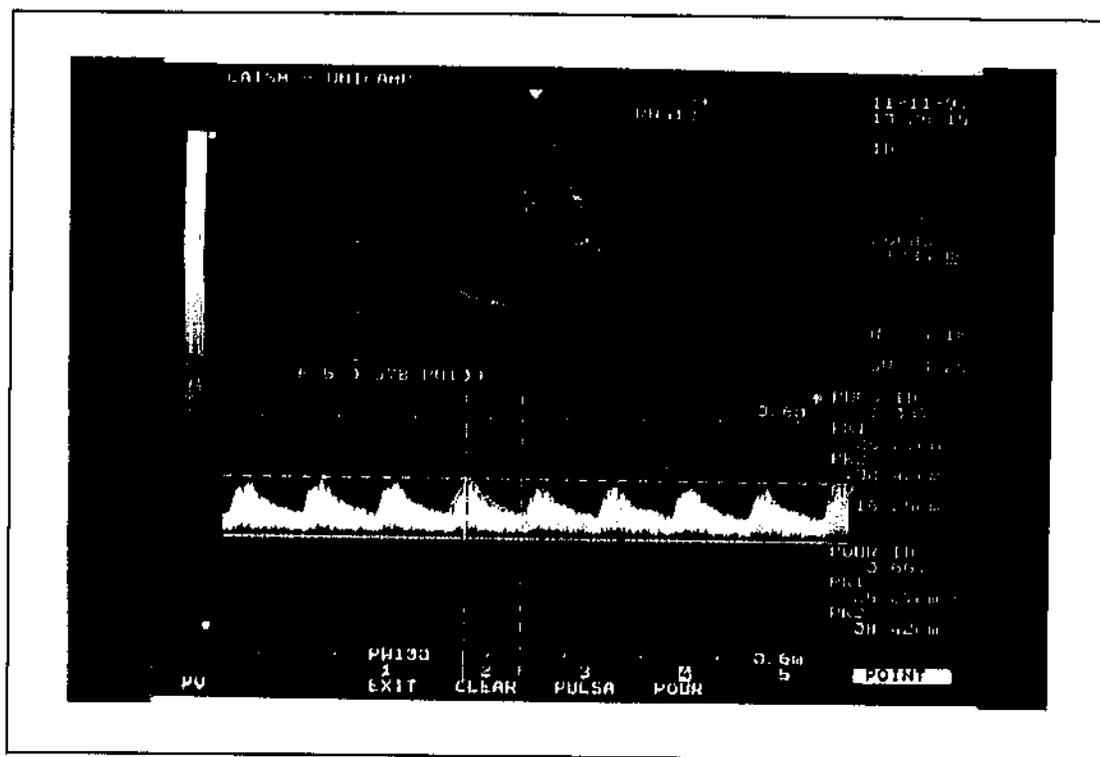
Ultra-sonografia Doppler do fluxo cerebral:

Realizaram-se as medidas do fluxo cerebral por velocimetria Doppler de precisão em artéria cerebral anterior, através da janela transfontanelar anterior no plano sagital. Utilizou-se um equipamento de ultra-som de marca Aloka, dotado de Doppler pulsado, transdutor de 5 MHz e filtro de 200 Hz. As ondas de fluxo sanguíneo foram analisadas pelo seu aspecto visual e sonoro em tempo real. Após a obtenção de 5 ondas estáveis consecutivas foi realizada a leitura do seu espectro planigráfico, diretamente na tela do ecógrafo, através de interface computacional interna (CHEUNG, LAM, YEUNG, 1994). Analisou-se a velocidade

de fluxo no pico sistólico (VFPS), a velocidade de fluxo no final da diástole (VFFD), a velocidade média do fluxo (VMF) e o índice de resistência (IR), conforme definido por Pourcelot:  $I.R. = (VFPS - VFFD) / VFPS$  (POURCELOT, 1974). Estudou-se cada criança com 1, 2, 12 e 24 horas de vida, em decúbito dorsal plano, preferencialmente em sono tranqüilo, sendo as medidas realizadas por um único investigador (AAN).



**Figura 2:** Localização ecográfica da artéria cerebral anterior corte sagital



**Figura 3:** Planigrafia da onda espectral da artéria cerebral anterior

#### **Variáveis hematológicas e reológicas:**

O hematócrito e a viscosidade do sangue, de cada recém-nascido, foram mensurados a partir de amostras de sangue misto de segmento distal do cordão umbilical, em sala de parto, e de sangue do sistema venoso dorsal da mão, coletado com 1, 2, 12 e 24 horas de vida. Realizou-se o hematócrito em microcapilares heparinizados e centrifugados por 5 minutos, a 11500 rpm, com resultado expresso em porcentagem, sem correção para aprisionamento de plasma. A viscosidade sangüínea foi analisada em amostras de 0,5 ml de sangue total citratado, à temperatura de 37°C, utilizando-se para as mensurações um microviscosímetro digital, tipo cone/placa, marca Wells Brookfield (Brookfield Engineering Labs. Inc.), nos gradientes de velocidade (shear rate) de  $11,5 \text{ s}^{-1}$ ,  $23 \text{ s}^{-1}$ ,  $46 \text{ s}^{-1}$ ,  $115 \text{ s}^{-1}$  e  $230 \text{ s}^{-1}$ . Para análise dos dados e cálculo de outras variáveis utilizou-se apenas o “shear rate” de  $11,5 \text{ s}^{-1}$ , representativo de fluxo em pequenos vasos, com os valores expressos em centipoises (cps) (OH, 1986). Considerou-se como hiperviscosidade valores acima de 13,5 cps para esse “shear rate” (BADA *et al.*, 1992)

### **Variáveis hemodinâmicas:**

As medidas de resistência vascular cerebral (RVC) e a “hindrance” vascular (Z), que expressa o efeito da geometria do vaso na resistência ao fluxo, através de dilatação ou constrição, foram determinadas por derivação da fórmula de POUSEUILLE, para vasos circulares, através da notação  $R = P/Q = L/r^4 \cdot \eta$ , em que a “hindrance” foi caracterizada por  $L/r^4$ ;

- o cálculo da resistência vascular cerebral (RVC) foi feito pela fórmula  $R=P/Q$ , utilizando-se a medida de pressão arterial média (PAM) e a velocidade média de fluxo (VMF);

- a “hindrance” vascular (Z) foi obtida a partir da fórmula  $Z=R/\eta$ , considerando-se a resistência calculada e a viscosidade mensurada em “shear rate” de  $11,5s^{-1}$ . Valores mais elevados que a medida anterior ou posterior foram considerados tendência de vasoconstrição, enquanto que o oposto foi considerado tendência a vasodilatação;

- o fluxo de células vermelhas (FCV) foi calculado, multiplicando-se a velocidade de fluxo cerebral médio pelo hematócrito venoso do tempo correspondente (VMF versus HT).

Para a coleta de dados utilizou-se uma planilha pré-codificada, desenvolvida para o estudo (ANEXO 2), onde as informações de identificação dos sujeitos e os itens referentes às variáveis dependentes e independentes foram anotados.

Os dados foram revisados manualmente pelo pesquisador, em relação à legibilidade e qualidade de informação. A seguir, foram inseridos duas vezes em um banco de dados, em microcomputador, utilizando-se o programa Epi-Info 5, sendo posteriormente convertidos para o formato DBase.

## **4.7. ANÁLISE DOS DADOS**

### **4.7.1. Análise descritiva:**

Inicialmente foram montadas TABELAs descritivas das características da população, com as variáveis sendo analisadas por frequência relativa, média e desvio-padrão.

#### **4.7.2. Análise transversal das variáveis nos grupos de presença/ausência de policitemia:**

Os valores das medidas de: velocidade de fluxo sanguíneo (VFPS, VMF, VFFD, IR), viscosidade sanguínea e hematócrito, variáveis fisiológicas e de hidrodinâmica foram comparadas entre recém-nascidos normocitêmicos e policitêmicos pelo teste t de Student ou Mann-Whitney, para amostras independentes.

#### **4.7.3. Análise longitudinal das variáveis nos grupos de presença/ausência de policitemia:**

As diferenças na evolução temporal das variáveis de ultra-sonografia Doppler (VFPS, VMF, VFFD, IR), viscosidade sanguínea, "hindrance" e resistência vascular, pressão arterial, frequência cardíaca, pCO<sub>2</sub>, hematócrito e fluxo de células vermelhas, do primeiro dia de vida de cada grupo, foram analisadas pelo teste t de Student para amostras emparelhadas.

#### **4.7.4. Análise de regressão:**

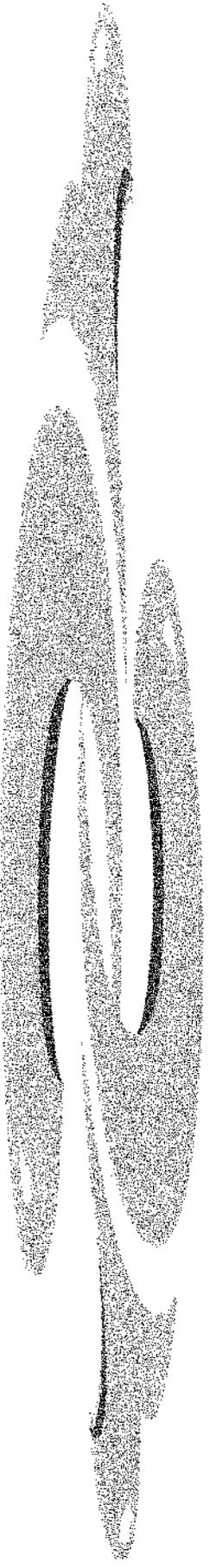
Para analisar a influência das variáveis independentes nos valores de velocidade de fluxo cerebral, para cada variável resposta de interesse, realizou-se uma análise de regressão univariada. A partir desta análise, as variáveis com nível de significância menor que 0,30 foram avaliadas conjuntamente através de regressão múltipla em cada tempo, sendo os resultados colocados nos modelos finais de predição da velocidade de fluxo médio.

O desenvolvimento destes procedimentos estatísticos foi feito através do pacote "Statistical Package For Social Sciences" para "Personal Computer" (SPSS/PC).

#### 4.8. ASPECTOS ÉTICOS

Como toda pesquisa realizada com 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 quer obter não pode ser obtido por outros meios.
- as probabilidades dos benefícios esperados superaram os riscos previsíveis.
- obteve-se o consentimento, por escrito, do responsável legal (mãe ou pai), após ter sido convenientemente informado, conforme ANEXO 3.
- foi realizado por profissionais de saúde, com experiência mínima de dois anos na área específica e conhecimento suficiente para garantir o bem-estar do indivíduo pesquisado.
- o procedimento técnico utilizado foi rotineiro para a equipe de pesquisa, com índices de complicações muito baixos, que não anulou, infelizmente, um pequeno desconforto.
- foram cumpridas rigorosamente as disposições e os princípios da Declaração de Helsinki, emendada em Veneza (1986).



## ***5. RESULTADOS***

## 5.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

A amostra analisada constituiu-se de 42 recém-nascidos a termo, com idade gestacional média de  $39,6 \pm 0,8$  semanas, sendo o peso médio de nascimento de  $3052 \pm 553$  gramas. De acordo com o hematócrito de 2 horas de vida, os grupos de policitêmicos e não policitêmicos foram formados por 17 (40,4%) e 25 (59,6%) indivíduos respectivamente. Qualificaram-se os policitêmicos de assintomáticos por não apresentarem qualquer manifestação física e neurológica compatível com a descompensação pela doença. Nenhuma criança apresentou anormalidades ecográficas estruturais durante o estudo.

Dos grupos, as principais características de idade gestacional, peso e nutrição intra-uterina estão listadas na Tabela 1. Pode-se observar que estas variáveis não exibiram diferença estatisticamente significativa, embora os policitêmicos tenham apresentado peso médio de nascimento mais baixo e maior frequência relativa de pequenos para idade gestacional (PIG). Na amostra, não se verificou a presença de nenhuma criança com crescimento assimétrico, quando avaliadas pelo índice de Roher, de proporcionalidade corporal.

**Tabela 1:** Características de idade gestacional, peso ao nascer, adequação peso/idade gestacional e proporcionalidade corporal da amostra de 42 recém-nascidos com e sem policitemia neonatal

Característica do RN	Policitêmicos (n=17)	Normocitêmicos (n=25)	p
peso (gramas)			
média	2912,9	3146,8	0,106 <sup>1</sup>
DP	567,5	533,8	
idade gestacional (semanas)			
média	39,4	39,8	0,222 <sup>1</sup>
DP	0,9	0,7	
adequação peso/idade (%)			
AIG	76,4	84	
PIG	23,6	16	0,693 <sup>2</sup>
proporcionalidade corporal *			
Proporcionado	17	25	NS
Desproporcionado	0	0	

<sup>1</sup> Mann-Whitney

<sup>2</sup> Teste exato de Fisher

\* Índice de Rober

Conforme Tabela 2, as condições de nascimento dos dois grupos também não foram significativamente diferentes, apesar de ter sido maior a proporção de sofrimento fetal e menores médias de pH de cordão e apgar de primeiro minuto entre os recém-nascidos policitêmicos. Três crianças apresentaram apgar de 1º minuto abaixo de 5, porém nenhuma mostrou pH de cordão abaixo de 7,0. Todas responderam rapidamente à reanimação com máscara e pressão positiva, apresentando, posteriormente, no 5º minuto, apgar variando entre 8 de 9 e não mostrando qualquer sinal ou sintoma compatível com síndrome hipóxico-isquêmica.

**Tabela 2:** Características das condições de nascimento entre as crianças policitêmicas e normocitêmicas estudadas. Dados são expressos em média  $\pm$  1 DP e porcentagem

Característica	Policitêmicos (n=17)	Normocitêmicos (n=25)	P
Sofrimento fetal agudo (%)			
Sim	23,6	16	
Não	76,4	84	0,693 <sup>1</sup>
tipo de parto (%)			
normal	52,9	56	
cesárea	47,1	44	0,904 <sup>2</sup>
pH cordão			
média	7,24	7,26	
DP	0,09	0,08	0,369 <sup>3</sup>
apgar 1 minuto			
média	7,52	7,92	
DP	2,1	1,35	0,739 <sup>3</sup>
apgar 5 minutos			
média	9,41	9,36	
DP	0,5	0,6	0,907 <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Teste exato de Fisher

<sup>2</sup> Qui-quadrado

<sup>3</sup> Mann-Whitney

Sobre as condições maternas avaliadas, praticamente 70% do grupo de recém-nascidos policitêmicos apresentaram antecedentes de patologias crônicas ou adquiridas durante a gestação, contra os 28% das mães das crianças normocitêmicas (ANEXO 4). Quanto aos fatores associados à policitemia, as patologias hipertensivas estiveram presentes em mais de 50% dos recém-nascidos (ANEXO 5), enquanto que sofrimento fetal agudo e retardo de crescimento intra-uterino também ocorreram em número expressivo de crianças

policitêmicas (53%).

## 5.2. ANÁLISE TRANSVERSAL DOS GRUPOS ESTUDADOS

### 5.2.1. Resultados do estudo da ultra-sonografia Doppler da artéria cerebral anterior

Foi possível constatar, pela análise de variância, que as velocidades de fluxo sanguíneo cerebral do pico sistólico (VFPS), do final da diástole (VFFD) e a velocidade média (VMF) apresentaram diferenças significativas entre as populações, em todos os tempos utilizados para sua mensuração, apresentando os policitêmicos velocidades consistentemente menores que os recém-nascidos normais. O I.R., por outro lado, não mostrou diferenças significativas entre os grupos estudados, em nenhuma oportunidade (Tabelas 3, 4, 5 e 6).

**Tabela 3:** Comparação das medidas de velocidade de fluxo cerebral: VFPS (cm/s), VFFD (cm/s), VFM (cm/s) e índice de resistência de Pourcelot (I.R.), entre recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos na 1ª hora de vida. Valores expressos em média e  $\pm$  DP

Velocidade de fluxo cerebral (cm/s)	Policitêmico (n = 17)		Normocitêmicos (n = 25)		p
	Média	D.P.	Média	D.P.	
VFPS	24,72	4,27	29,62	5,15	0,002 *
VFFD	6,21	1,75	8,19	2,11	0,002 *
VFM	13,03	3,11	16,81	3,60	0,003 *
I.R.	0,748	0,05	0,732	0,04	0,09 #

\* Teste t de Student para amostras independentes

# Teste de Mann-Whitney para amostras independentes

**Tabela 4:** Comparação das medidas de velocidade de fluxo cerebral: VFPS (cm/s), VFFD (cm/s), VFM (cm/s) e índice de resistência de Pourcelot (I.R.), entre recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos na 2ª hora de vida. Valores expressos em média e  $\pm$  DP

Velocidade de fluxo cerebral (cm/s)	Policitêmico (n = 17)		Normocitêmicos (n = 25)		p*
	Média	D.P.	Média	D.P.	
VFPS	22,98	3,42	27,61	4,00	0,005
VFFD	5,99	1,13	7,23	1,43	0,007
VFM	12,52	2,34	15,39	2,43	<0,001
I.R.	0,736	0,05	0,735	0,05	0,840

\*Teste t de Student para amostras independentes

**Tabela 5:** Comparação das medidas de velocidade de fluxo cerebral: VFPS (cm/s), VFFD (cm/s), VFM (cm/s) e índice de resistência de Pourcelot (I.R.), entre recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos na 12ª hora de vida. Valores expressos em média e  $\pm$  DP

Velocidade de fluxo cerebral (cm/s)	Policitêmico (n = 17)		Normocitêmicos (n = 25)		p*
	Média	D.P.	Média	D.P.	
VFPS	24,30	3,39	30,99	5,65	<0,001
VFFD	7,05	1,61	10,15	2,51	<0,001
VFM	13,96	2,62	18,70	3,55	<0,001
I.R.	0,711	0,04	0,671	0,06	0,079

\* Teste t de Student para amostras independentes

**Tabela 6:** Comparação das medidas de velocidade de fluxo cerebral: VFPS (cm/s), VFFD (cm/s), VFM (cm/s) e índice de resistência de Pourcelot (I.R.), entre recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos na 24ª hora de vida. Valores expressos em média e  $\pm$  DP

Velocidade de fluxo cerebral (cm/s)	Policitêmico (n = 17)		Normocitêmicos (n = 25)		P
	Média	D.P.	Média	D.P.	
VFPS	28,42	4,72	36,58	6,97	<0,001*
VFFD	9,29	2,30	11,82	2,34	<0,001*
VFM	17,29	3,66	21,71	3,79	<0,001*
I.R.	0,676	0,03	0,671	0,05	0,840#

\* Teste t de Student para amostras independentes

# Teste de Mann-Whitney para amostras independentes

### 5.2.2. Resultados dos determinantes da hidrodinâmica cerebral

As Tabelas 7, 8, 9 e 10 indicam que a resistência vascular calculada foi inversamente proporcional à velocidade de fluxo, com valores significativamente mais elevados nos policitêmicos, enquanto que a “hindrance” vascular não mostrou alterações significativas de vasodilatação ou vasoconstrição relativa quando são comparados os valores entre os grupos. A pressão arterial foi constantemente maior nas crianças policitêmicas, sem atingir níveis de significância estatística.

A viscosidade sanguínea também mostrou-se significativamente diferente entre os grupos de recém-nascidos. Seus valores foram maiores entre os policitêmicos desde a amostra de sangue da 1ª até a da 24ª hora de vida. No pico da hemoconcentração na 2ª hora a viscosidade foi de 10,7 cps para normocitêmicos e 15,3 cps para policitêmicos.

**Tabela 7:** Comparação das medidas calculadas de resistência vascular cerebral (RVC), “hindrance” vascular (Z), PAM (mmHg) e viscosidade sanguínea (cps) entre recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos na 1ª hora de vida. Valores expressos em média e  $\pm$  DP

Variáveis	Policitêmico (n = 17)		Normocitêmicos (n = 25)		p
	Média	D.P.	Média	D.P.	
RVC	3,99	1,36	2,87	0,99	<0,001*
Z	0,313	0,12	0,300	0,11	0,857#
PAM	49,8	10,26	46,6	10,10	0,326*
Viscosidade sanguínea	12,92	1,70	10,00	2,87	<0,001*

\* Teste t de Student para amostras independentes

# Teste de Mann-Whitney para amostras independentes

**Tabela 8:** Comparação das medidas calculadas de resistência vascular cerebral (RVC), “hindrance” vascular (Z), PAM (mmHg) e viscosidade sanguínea (cps) entre recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos na 2ª hora de vida. Valores expressos em média e  $\pm$  DP

Variáveis	Policitêmico (n = 17)		Normocitêmicos (n = 25)		p
	Média	D.P.	Média	D.P.	
RVC	4,06	1,47	2,92	1,05	0,002*
Z	0,284	0,09	0,282	0,11	0,918#
PAM	50,76	13,43	43,36	11,57	0,065
Viscosidade sanguínea	15,31	3,13	10,75	1,95	<0,001*

\* Teste t de Student para amostras independentes

# Teste de Mann-Whitney para amostras independentes

**TABELA 9:** Comparação das medidas calculadas de resistência vascular cerebral (RVC), “hindrance” vascular (Z), PAM (mmHg) e viscosidade sanguínea (cps) entre recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos na 12ª hora de vida. Valores expressos em média e  $\pm$  DP

Variáveis	Policitêmico (n = 17)		Normocitêmicos (n = 25)		p
	Média	D.P.	Média	D.P.	
RVC	3,64	0,95	2,67	0,91	<0,001*
Z	0,296	0,07	0,302	0,09	0,989#
PAM	49,35	8,86	47,48	9,57	0,525*
Viscosidade sanguínea	12,61	2,81	9,09	2,21	<0,001*

\* Teste t de Student para amostras independentes

# Teste de Mann-Whitney para amostras independentes

**Tabela 10:** Comparação das medidas calculadas de resistência vascular cerebral (RVC), “hindrance” vascular (Z), PAM (mmHg) e viscosidade sanguínea (cps) entre recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos na 24ª hora de vida. Valores expressos em média e  $\pm$  DP

Variáveis	Policitêmico (n = 17)		Normocitêmicos (n = 25)		p
	Média	D.P.	Média	D.P.	
RVC	3,19	1,14	2,42	0,78	0,048*
Z	0,272	0,10	0,276	0,07	0,440#
PAM	52,11	10,85	51,96	12,82	0,967*
Viscosidade sanguínea	12,02	2,41	8,99	1,97	<0,001*

\* Teste t de Student para amostras independentes

# Teste de Mann-Whitney para amostras independentes

Nos ANEXOS 6, 7, 8 e 9 estão valores de FC e de pCO<sub>2</sub>, os quais não demonstraram diferenças entre os grupos em nenhum dos tempos analisados, enquanto os valores do hematócrito venoso foram significativamente mais elevados entre os policitêmicos desde as amostras de cordão até a 24<sup>a</sup> hora de vida. Na 2<sup>a</sup> hora de vida as médias do hematócrito foram de 56% para os recém-nascidos normocitêmicos e 69% para o grupo de policitêmicos.

A avaliação do fluxo de células vermelhas, através da circulação cerebral, não apresentou diferença entre os grupos de policitêmicos e normocitêmicos, ainda que este último grupo tenha havido uma discreta elevação dos valores em todos os tempos avaliados (Tabela 11).

**Tabela 11:** Comparação das medidas de FCV entre recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos no primeiro dia de vida. Valores expressos em média e  $\pm$  DP

Variáveis	Policitêmico (n = 17)		Normocitêmicos (n = 25)		p*
	Média	D.P.	Média	D.P.	
FCV 1 <sup>a</sup> hora	850	211	940	208	0,489
FCV 2 <sup>a</sup> hora	870	175	889	158	0,969
FCV 12 <sup>a</sup> hora	866	146	970	192	0,133
FCV 24 <sup>a</sup> hora	1051	236	1118	191	0,343

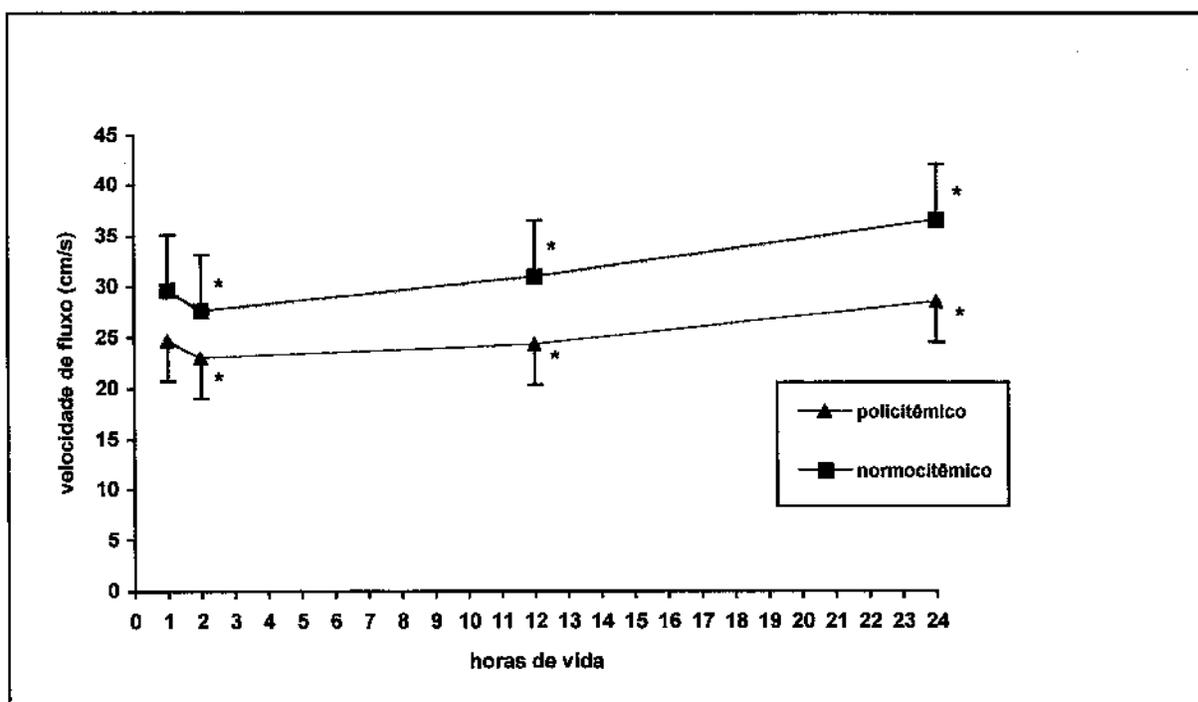
\* Teste t de Student para amostras independentes

### 5.3. ANÁLISE LONGITUDINAL DOS GRUPOS ESTUDADOS

#### 5.3.1. Resultados da variação temporal da velocimetria Doppler da artéria cerebral anterior

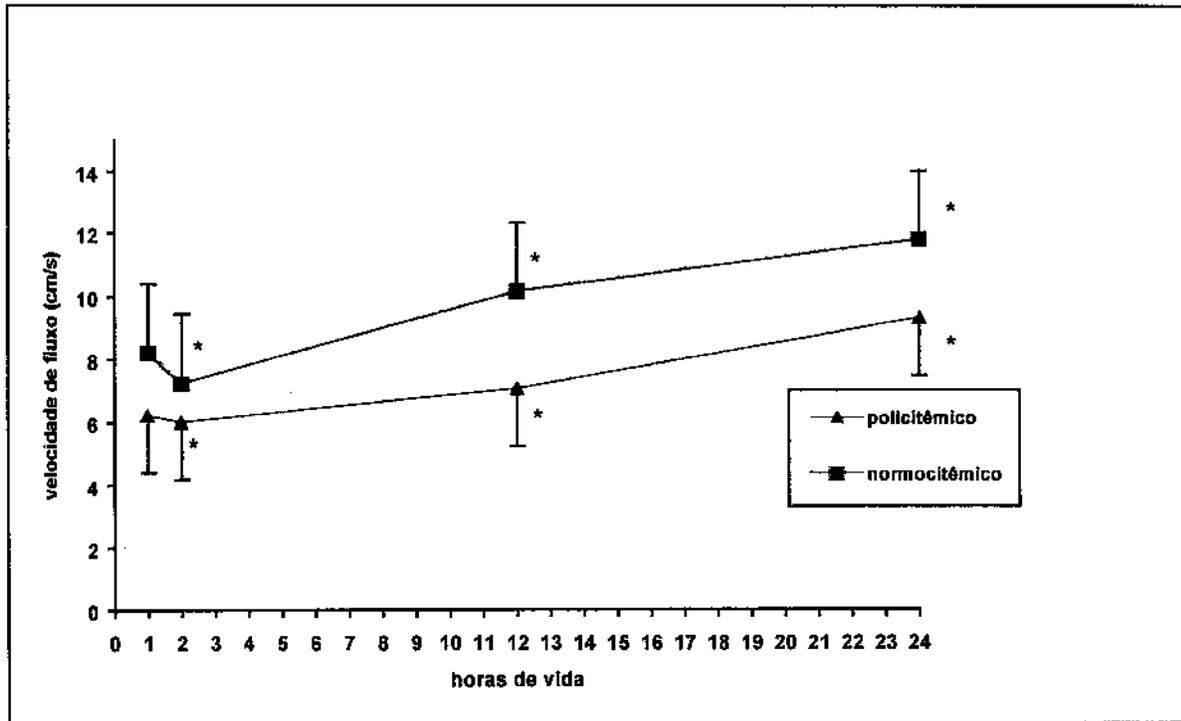
A análise temporal das medidas Dopplerfluxométricas revelou uma variabilidade significativa entre a 1ª e 24ª horas de vida, com menores valores na 2ª hora e maiores no último tempo analisado. Esta variabilidade pode ser observada nas duas populações e nas velocidades sistólica, diastólica e média (Gráficos 1,2 e 3). Quanto ao I.R., a variação dos valores nos diferentes tempos estudados ocorreu significativamente entre a 2ª e 12ª e 2ª e 24ª horas de vida para os dois grupos (Gráfico 4).

**Gráfico 1:** Valores médios e DP da VFPS em recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos, no primeiro dia de vida



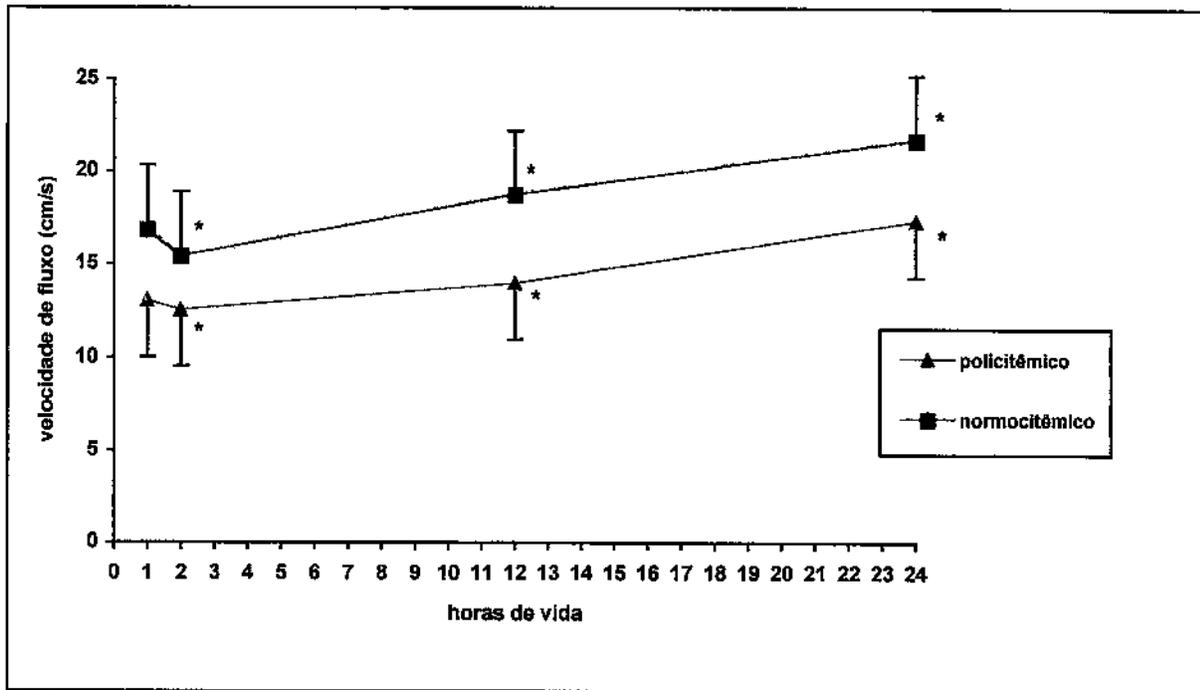
\*  $p < 0,05$  teste t - Student para amostras emparelhadas com o tempo imediatamente anterior

**Gráfico 2:** Valores médios e DP da VFFD em recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos, no primeiro dia de vida



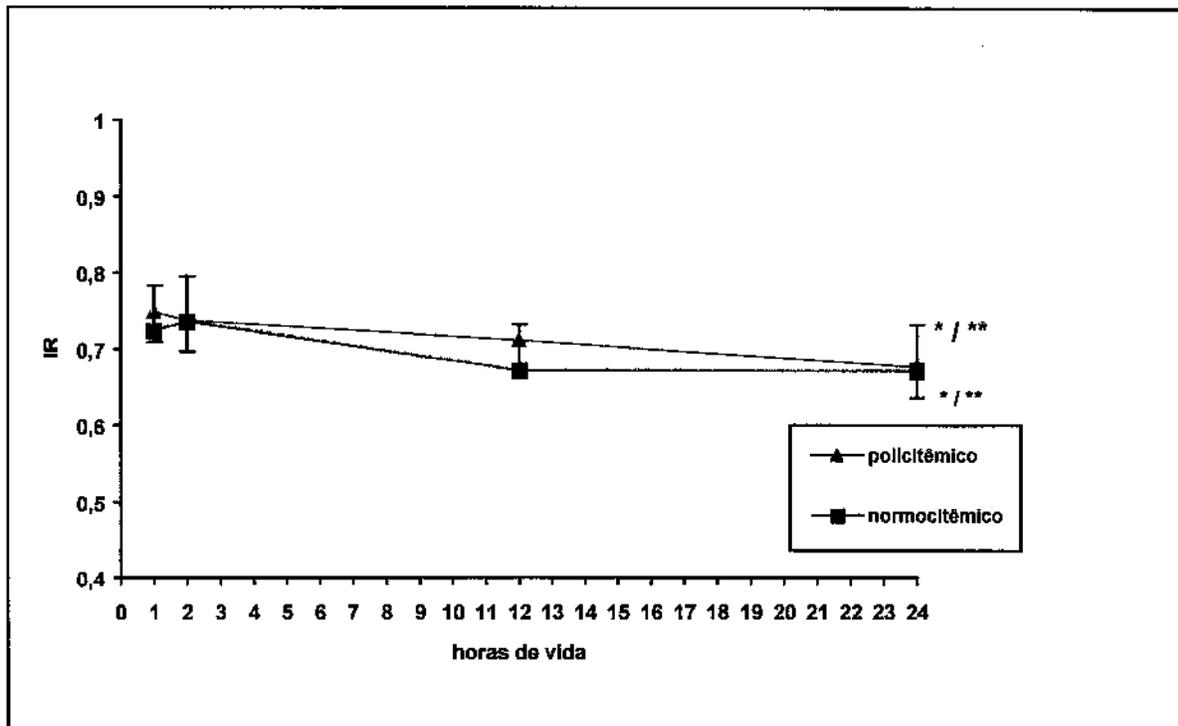
\*  $p < 0,05$  teste t - Student para amostras emparelhadas com o tempo imediatamente anterior

**Gráfico 3:** Valores médios e DP da VMF em recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos, no primeiro dia de vida



\*  $p < 0,05$  teste t - Student para amostras emparelhadas com o tempo imediatamente anterior

**Gráfico 4:** Valores médios e DP do IR em recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos, no primeiro dia de vida



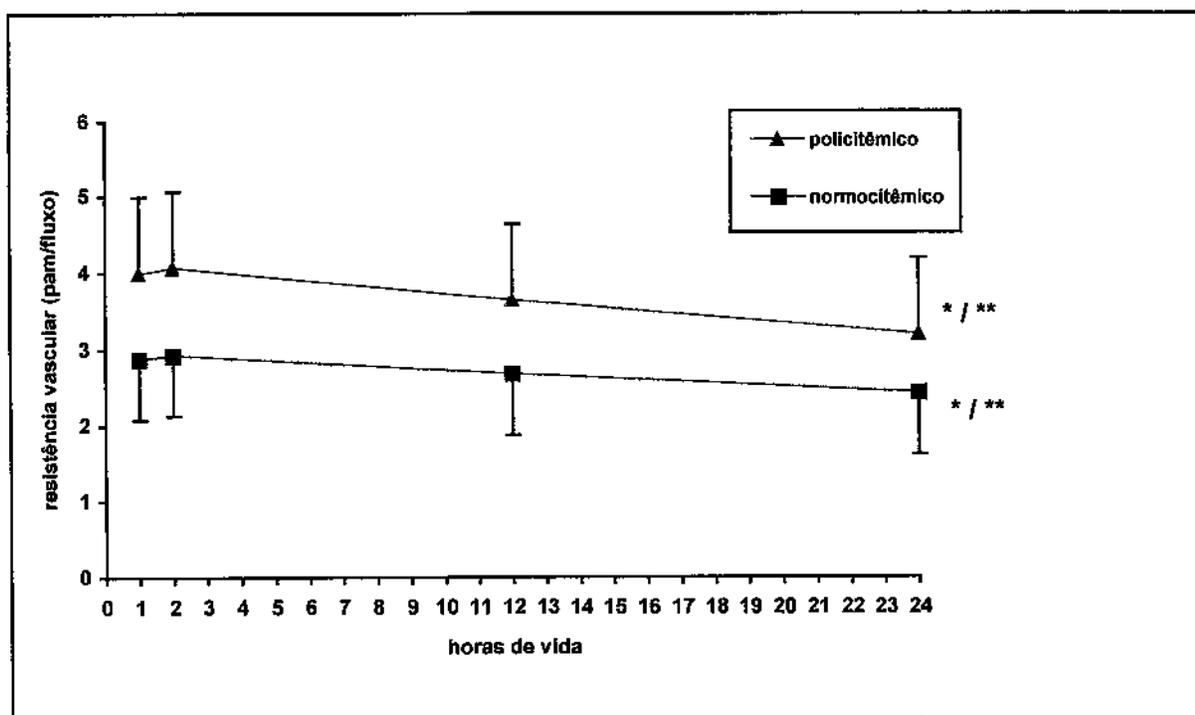
\*  $p < 0,05$  teste t-Student para amostras emparelhadas entre 2 e 12 horas

\*\*  $p < 0,05$  teste t-Student para amostras emparelhadas entre 2 e 24 horas

### 5.3.2. Resultados da variação temporal dos determinantes da hidrodinâmica cerebral

A variabilidade temporal da resistência vascular cerebral ocorreu desde a primeira hora de vida, sendo maior na 2ª hora e menor na 24ª hora, apresentando padrão inverso ao da velocidade de fluxo. Contudo, nem as diferenças entre a 1ª e 2ª horas de vida e tampouco as de 2ª e 12ª tiveram valor estatístico (Gráfico 5). A “hindrance” vascular, por sua vez, não apresentou variação significativa em relação ao tempo de vida, tanto em normais como em policitêmicos (Gráfico 6), embora a diferença entre a 1ª e 24ª hora tenha sido de 13%.

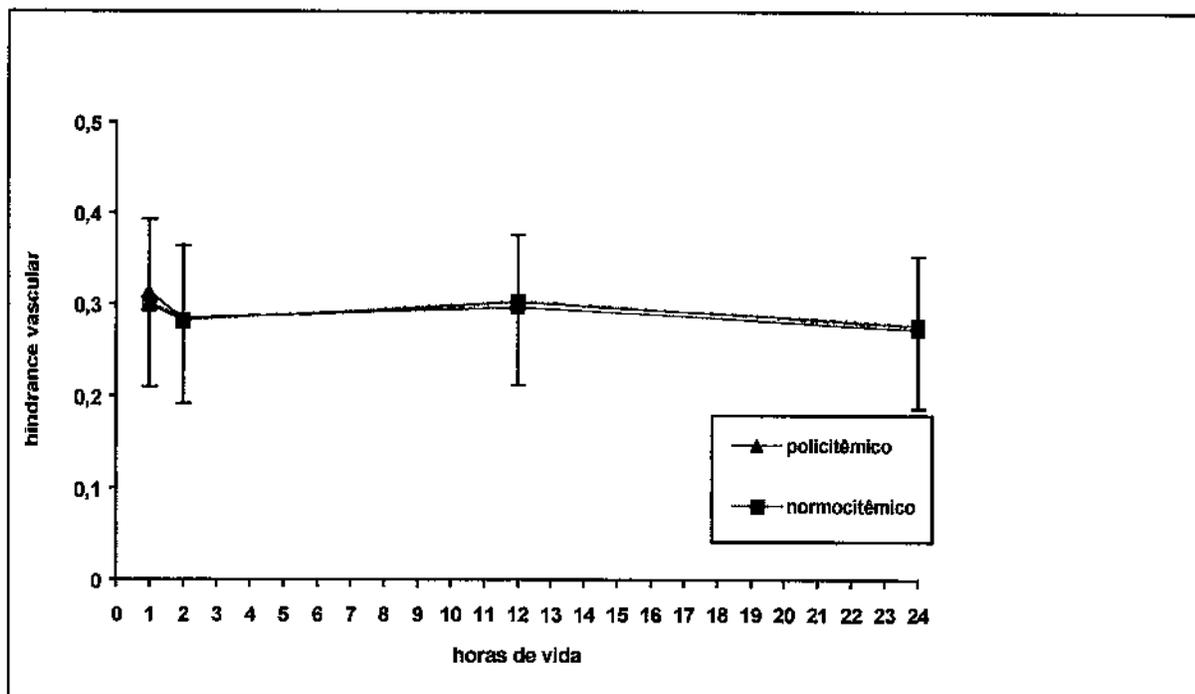
**Gráfico 5:** Valores médios e DP da resistência vascular em recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos, no primeiro dia de vida



\*  $p < 0,05$  teste t - Student para amostras emparelhadas entre 2 e 24 horas

\*\*  $p < 0,05$  teste t - Student para amostras emparelhadas entre 12 e 24 horas

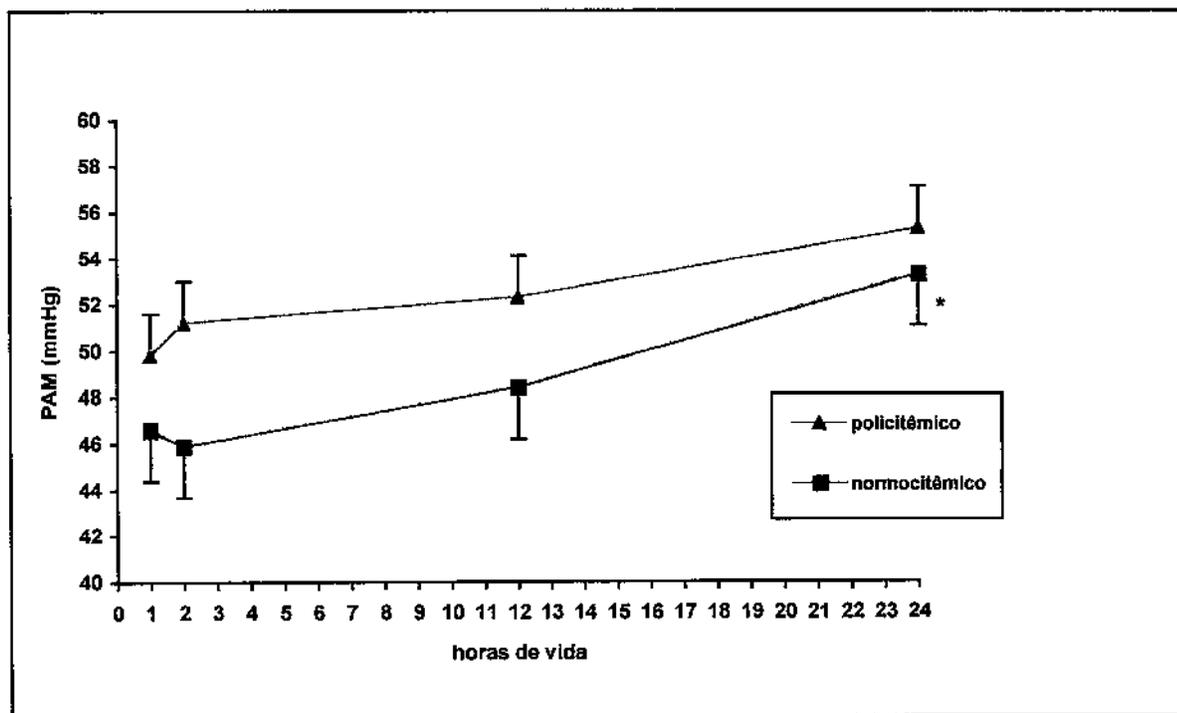
**Gráfico 6:** Valores médios e DP da “hindrance” vascular em recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos, no primeiro dia de vida



Teste t - Student para amostras emparelhadas - NS em nenhum tempo

A PAM nos dois grupos apresentou diferentes comportamentos nas primeiras horas de vida (Gráfico 7). Enquanto nos policitêmicos houve pequeno aumento nos valores, estes decresceram nos normocitêmicos sem haver, no entanto, expressão estatística. Após o período inicial, de maneira concordante, deu-se aumento nos valores da PAM, significativo, porém, apenas entre a 2ª e 24ª hora de vida, nos recém-nascidos normais.

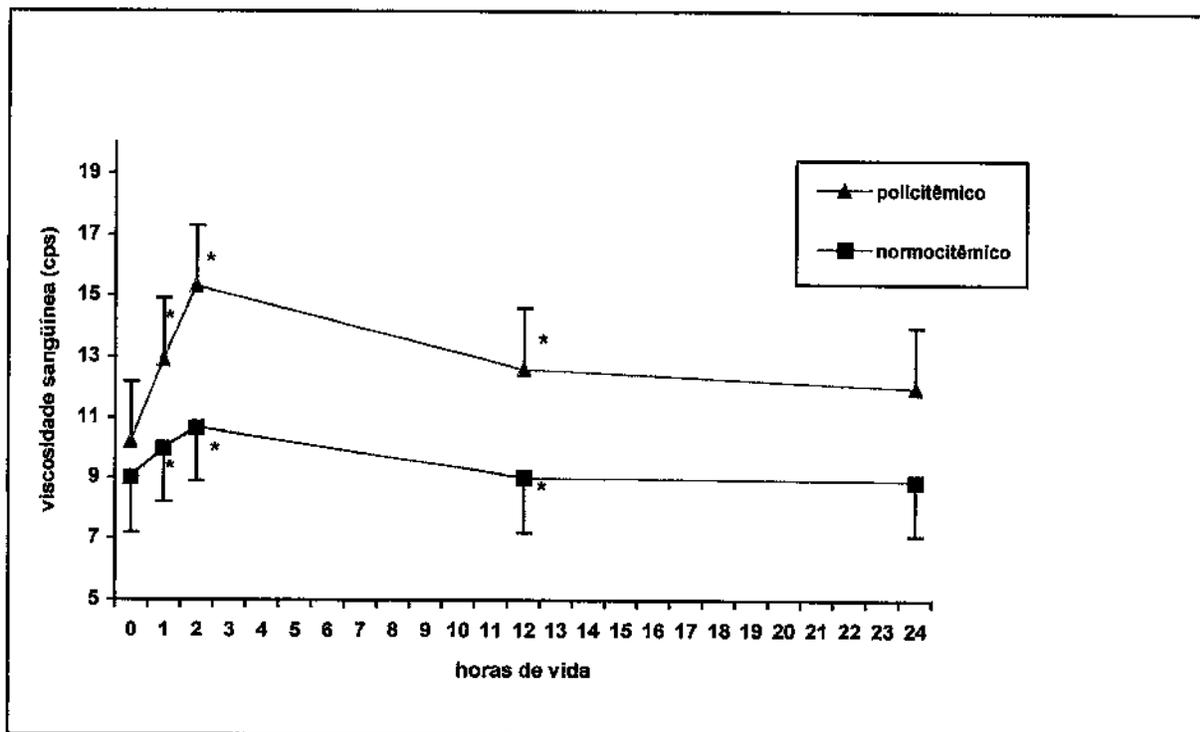
**Gráfico 7:** Valores médios e DP da PAM em recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos, no primeiro dia de vida



\*  $p < 0,05$  teste t - Student para amostras emparelhadas entre a 2 e 24 horas

Quanto à viscosidade, sua variação foi muito semelhante à do hematócrito, com maiores valores na 2ª hora de vida, tanto para pacientes policitêmicos, como para crianças normais. No entanto, após a 12ª hora de vida, os valores tenderam a se estabilizar, não sendo estatisticamente significativa a diferença apresentada com os valores referentes à 24ª hora (Gráfico 8).

**Gráfico 8:** Valores médios e DP da viscosidade sanguínea em shear rate de  $11,5 \text{ s}^{-1}$  em recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos no primeiro dia de vida



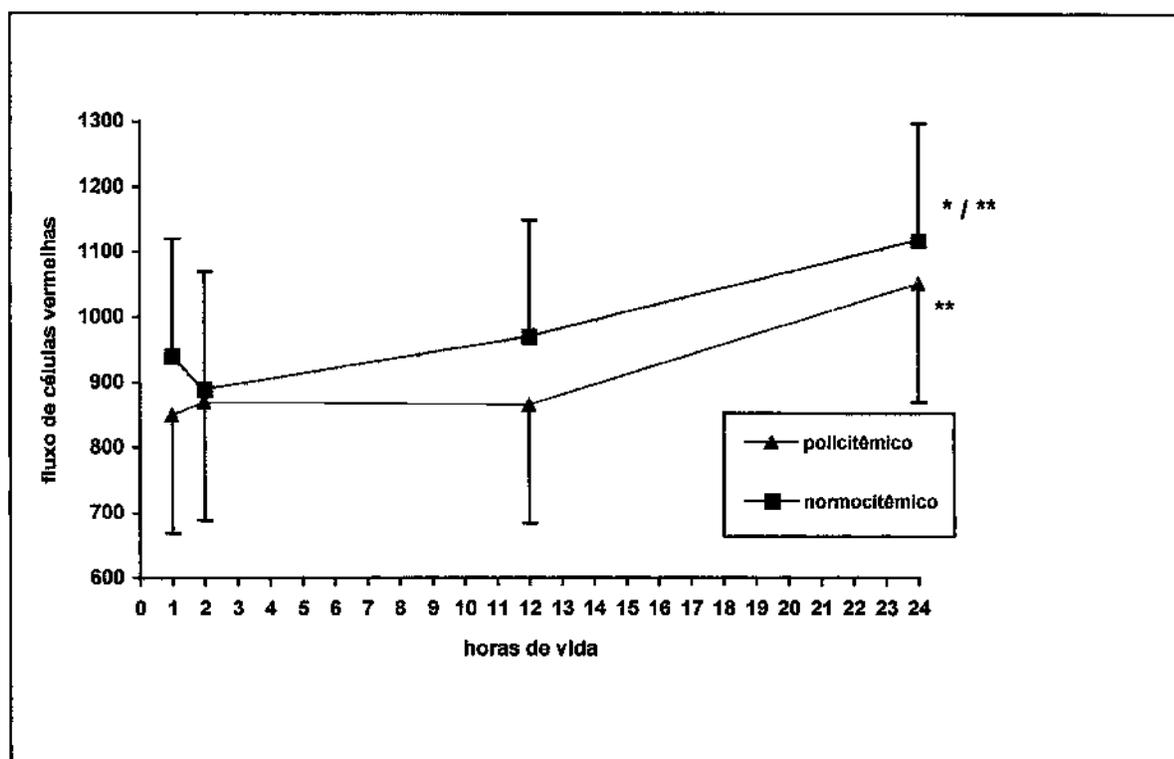
\*  $p < 0,05$  teste t - Student para amostras emparelhadas com o tempo imediatamente anterior

O comportamento temporal do hematócrito, durante o primeiro dia de vida, foi idêntico para os dois grupos de crianças estudadas, conforme pode ser observado no ANEXO 9. A partir do nascimento, houve elevação nos seus valores atingindo pico de hemoconcentração na 2ª hora de vida, quando ocorreu decréscimo significativo até a 24ª hora, sem entretanto, retornar aos níveis iniciais.

A frequência cardíaca diminuiu de forma importante entre a 1ª e 2ª horas de vida, estabilizando-se a seguir (ANEXO 10), enquanto a pCO<sub>2</sub>, embora com tendência de queda constante, apresentou variação significativa entre os valores de cordão e a 1ª hora e entre a 2ª e 12ª hora de vida (ANEXO 11)

O fluxo de células vermelhas, após a 2ª hora de vida, acompanhou a tendência de aumento da velocidade fluxo avaliado pelo ultra-som (Gráfico 9). A variação temporal foi significativa entre 2,12 e 24 horas nas crianças normais e apenas entre 12 e 24 horas nos policitêmicos.

**Gráfico 9:** Valores médios e DP do fluxo de células vermelhas em recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos no primeiro dia de vida



\* P < 0,05 teste t - Student para amostras emparelhadas entre a 2 e 12 horas

\*\* p < 0,05 teste t - Student para amostras emparelhadas entre a 12 e 24 horas

#### **5.4. FATORES ASSOCIADOS À VELOCIDADE DE FLUXO SANGÜÍNEO CEREBRAL**

A análise de regressão simples envolvendo as variáveis PAM, FC, pCO<sub>2</sub>, viscosidade sangüínea, adequação peso/idade gestacional (AIG/PIG) e presença/ausência de policitemia neonatal como preditoras de velocidade média de fluxo sangüíneo cerebral mostrou diferentes resultados em cada tempo estudado (ANEXOS 13, 14, 15 e 16)

Também foram desiguais, para cada hora de vida analisada, os modelos finais de predição de fluxo sangüíneo cerebral construídos por regressão linear múltipla (Tabelas 12, 13, 14, 15).

Além da policitemia, que se mostrou fator significativamente associado à velocidade de fluxo em todos os tempos, na 1<sup>a</sup> e 24<sup>a</sup> hora de vida esta velocidade foi, da mesma forma influenciada pela adequação do peso à idade gestacional, apresentando os PIG menores valores de fluxo médio. A pCO<sub>2</sub> foi uma variável preditora significativa, apenas na 1<sup>a</sup> hora de vida e a viscosidade sangüínea, por sua vez, apesar de significativamente associada ao fluxo, em todos os tempos da análise de regressão simples, interferiu nos resultados somente na 12<sup>a</sup> e 24<sup>a</sup> hora de vida.

**Tabela 12:** Análise de regressão múltipla na 1ª hora de vida, entre as variáveis predictoras: viscosidade sangüínea, FC, pCO<sub>2</sub>, pH, adequação peso/idade (AIG=0, PIG=1), policitemia (ausente=0, presente=1)

Variável	Estimativa	E.P. coeficiente	p valor
Constante	5,1823	5,9469	0,000
Viscosidade	-0,2706	0,2054	0,196
FC	0,0440	0,0300	0,151
pCO <sub>2</sub>	<b>0,2118</b>	<b>0,0928</b>	<b>0,028</b>
<b>Adequação peso/idade (PIG)</b>	<b>-2,6072</b>	<b>1,2328</b>	<b>0,041</b>
<b>Policitemia presente</b>	<b>-3,0736</b>	<b>1,1827</b>	<b>0,013</b>

R<sup>2</sup> = 44,26

p = 0,0006

**Tabela 13:** Análise de regressão múltipla na 2ª hora de vida, entre as variáveis predictoras PAM, viscosidade sangüínea, FC, pCO<sub>2</sub>, pH, adequação peso/idade (AIG=0, PIG=1), policitemia (ausente=0, presente=1)

Variável	Estimativa	E.P. coeficiente	p valor
Constante	16,7917	2,1813	0,0000
Viscosidade	-0,0821	0,1485	0,5835
PAM	-0,0049	0,0331	0,8828
<b>Adequação peso/idade (PIG)</b>	<b>-1,8930</b>	<b>1,0234</b>	<b>0,0724</b>
<b>Policitemia presente</b>	<b>-2,3155</b>	<b>-2,2539</b>	<b>0,0302</b>

R<sup>2</sup> = 35,09

p = 0,0025

**Tabela 14:** Análise de regressão múltipla na 12<sup>a</sup> hora de vida, entre as variáveis predictoras PAM, viscosidade sanguínea, FC, pCO<sub>2</sub>, pH, adequação peso/idade (AIG=0, PIG=1), policitemia (ausente=0, presente=1)

Variável	Estimativa	E.P. coeficiente	p valor
Constante	27,29	5,0658	0,0000
pCO <sub>2</sub>	-0,0286	0,1152	0,8047
PAM	-0,0534	0,0519	0,3101
Adequação peso/idade(PIG)	-1,2726	1,2073	0,2989
Viscosidade	-0,5297	0,1979	0,0111
Policitemia presente	-2,5889	1,1927	0,0366

R<sup>2</sup> = 49,59

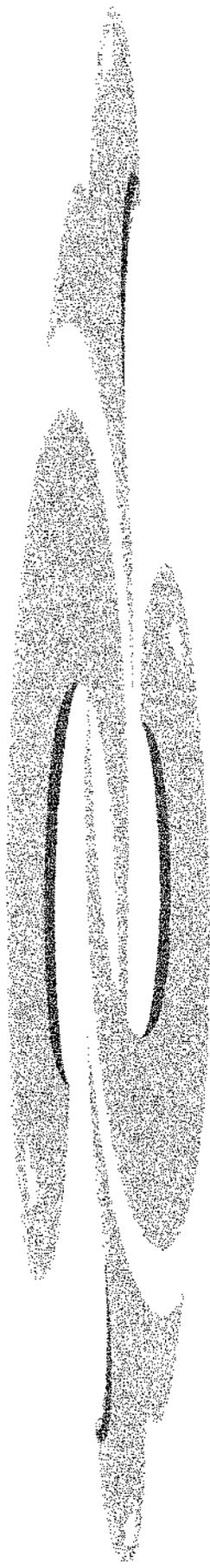
p = 0,0001

**Tabela 15:** Análise de regressão múltipla na 24<sup>a</sup> hora de vida, entre as variáveis predictoras PAM, viscosidade sanguínea, FC, pCO<sub>2</sub>, pH, adequação peso/idade (AIG=0, PIG=1), policitemia (ausente=0, presente=1)

Variável	Estimativa	E.P. coeficiente	p valor
Constante	28,8151	5,2501	0,0000
pCO <sub>2</sub>	-0,01853	0,1202	0,8784
FC	-0,0000	0,0122	0,9771
Viscosidade	-0,6629	0,2711	0,0195
Adequação peso/idade (PIG)	-2,8339	1,3749	0,0466
Policitemia presente	-2,1268	1,3996	0,0374

R<sup>2</sup> = 43,102

p = 0,0008



## ***6. DISCUSSÃO***

Ainda que o uso da ultra-sonografia Doppler seja seguro, de baixo custo operacional e próprio para determinação não invasiva de fluxo sanguíneo à beira do leito, sua utilização em recém-nascidos é recente, sendo inicialmente concentrada na determinação de valores de normalidade (HAYASHI, 1992).

Progressivamente, este método vem tornando-se promissor na demonstração de alterações do fluxo cerebral em diversas condições clínicas associadas com dano neuronal e mau prognóstico tardio, como hemorragia periintraventricular na prematuridade, acidente vascular cerebral, hidrocefalia, asfixia severa (RAJU, 1991).

O estudo piloto do presente trabalho, com uma amostra de 10 crianças avaliadas por um único examinador (AAN) mostrou que o exame apresentava uma alta reprodutibilidade. Da mesma forma, alguns estudos também demonstram que o método da velocimetria Doppler é bastante confiável (KONTOS, 1989; BADA *et al.*, 1979), embora outras pesquisas tenham encontrado diferenças significativas no valor de fluxo, comparados com medidas obtidas por fluxometria eletromagnética, em situações críticas de vasodilatação ou vasoconstrição (THORENSEN, HAALAND, STEEN, 1994).

Apesar da velocimetria Doppler permitir avaliar a velocidade de fluxo médio, as velocidades no pico sistólico e no final da diástole e alguns índices calculados a partir desses parâmetro, como o índice de resistência de Pourcelot e o de pulsatilidade, vários estudos utilizam preferencialmente em suas análises apenas a velocidade de fluxo médio e o índice de Pourcelot.

Entretanto, por ter sido descrito como o parâmetro mais confiável (HANSEN *et al.* 1983), optou-se neste estudo, pela velocidade de fluxo médio para a realização do cálculo das variáveis associadas à hidrodinâmica vascular cerebral, como a resistência periférica e a "hindrance" vascular e também para a montagem do modelo dos fatores preditores de fluxo.

A partir da análise dos dados obtidos, pode-se demonstrar a existência de diferenças significativas de velocidade de fluxo sanguíneo, na artéria cerebral anterior, entre os recém-nascidos policitêmicos assintomáticos e os normais, utilizados como controle. Não

foram observadas modificações no IR, restringido-se as diferenças aos valores de fluxo médio, sistólico e diastólico, indicando uma alta probabilidade destas últimas medidas significarem modificações no fluxo absoluto de sangue, no território vascular analisado.

Neste sentido, mesmo que a velocimetria Doppler, pela ausência de mensuração do diâmetro vascular, não permita medir precisamente o fluxo absoluto de sangue em vasos pequenos, as diferenças na hemodinâmica da circulação cerebral, encontradas neste estudo, são idênticas às obtidas em outros trabalhos que utilizaram microesferas marcadas com xenônio em adultos e animais de experimentação (THOMAZ *et al.*, 1977; JONES *et al.*, 1981).

A comparação dos valores absolutos com outras publicações, ainda que utilizando o mesmo método, é muito difícil pela diferença dos equipamentos, dos filtros utilizados para eliminar o efeito da movimentação da parede vascular e também pela variabilidade de sítios vasculares de medida. Assim, embora exista uma forte correlação entre os valores de velocidade das artérias cerebrais, elas não são idênticas, variando inclusive em relação à área de amostragem de uma mesma artéria (OSEK *et al.*, 1995).

A redução no fluxo sanguíneo cerebral e aumento da resistência vascular em recém-nascidos policitêmicos, também foi demonstrada na maior parte dos estudos com ultra-sonografia Doppler, nos primeiros dias de vida. Esse padrão foi igualmente determinado em análises da circulação intestinal, pulmonar e sistêmica, tanto em recém-nascidos, como em animais adultos (KOTAGAL *et al.*, 1977; ROSENKRANTZ & OH, 1982; SWETNAM, YABEK, ALVERSON 1987; MAERTZDORF *et al.*, 1989).

Outros autores, todavia, não conseguiram determinar nenhuma associação entre fluxo sanguíneo e viscosidade ou hematócrito no período neonatal (BERGQVIST & ZETTERSTRÖM, 1974), enquanto os estudos de BADA *et al.* (1992) observaram diminuição significativa do fluxo, unicamente entre crianças policitêmicas sintomáticas, com uma subpopulação de assintomáticos mostrando a mesma velocidade de fluxo cerebral que crianças normais, a despeito de diferenças significativas de hematócrito e viscosidade entre os grupos.

Alterações de fluxo cerebral, em resposta às diferenças de viscosidade sanguínea, também não foram vistas por autores que estudaram sítios vasculares diversificados. MAETZDORF *et al.* (1993), após exsanguinotransusão parcial em recém-nascidos policitêmicos, não encontraram mudanças de velocidade de fluxo em grandes artérias de membros superiores e inferiores, embora tenham observado grande variação em vasos cerebrais. Alguns estudos, mensurando fluxo na pele e ossos (HOLSMAN, TABATA, EDELSTONE, 1986; SWETNAM, YABEK, ALVERSON, 1987), demonstraram que a atividade vasomotora, em sistemas vasculares de diferentes locais, pode responder às mudanças do hematócrito e da viscosidade de forma diferenciada e específica, propiciando que a alteração da perfusão tecidual, provocada por fenômenos reológicos, tenha efeitos quantitativos diferentes, dependendo do local de avaliação.

A razão das modificações do fluxo, na policitemia neonatal, é alvo de inúmeras controvérsias, tendo sido correlacionadas a uma série de fatores e, não raramente, a uma associação deles. Entretanto, ainda não há consenso se a redução é resultado do aumento do conteúdo arterial de oxigênio, provocado pela elevação do hematócrito (ROSENKRANTZ *et al.*, 1984; MANDELBAUM *et al.*, 1994) ou, como demonstrado experimentalmente através do uso de transfusões de sangue com metahemoglobina, produto do aumento da viscosidade do sangue (HUDAK *et al.*, 1985; MASSIK, 1987) ou do hematócrito (HUDAK *et al.*, 1986).

Quanto ao estudo da policitemia, embora grande parte das publicações utilizem o hematócrito como marcador da doença, muitos pesquisadores descrevem que, provavelmente, o fator mais importante na diminuição da velocidade de fluxo e no aumento da resistência periférica é a elevação concomitante da viscosidade sanguínea.

No atual estudo, o aumento do volume de eritrócitos também foi acompanhado de elevação significativa da viscosidade sanguínea entre as crianças policitêmicas, como era esperado. É importante lembrar que esta alteração da viscosidade, apesar de associada ao hematócrito, depende fortemente de outros fatores reológicos do sangue, como a alteração da concentração de proteínas, principalmente aquelas com alto peso molecular como o fibrinogênio; da agregação e também da deformação celular. Por outro lado, embora os recém-nascidos, quando comparados com adultos, apresentem propriedades reológicas que

favorecem o fluxo, principalmente em pequenos vasos (Efeito Fahreus); nos estados de policitemia, a redução acentuada do fluxo acarreta uma diminuição da capacidade de deformação celular dos eritrócitos, podendo alterar desproporcionalmente a viscosidade sangüínea (LINDERKAMP *et al.*, 1984a; LINDERKAMP *et al.*, 1984b; LINDERKAMP *et al.*, 1986a; LINDERKAMP *et al.*, 1986b).

Aqui, esses aspectos não foram considerados, porém algumas patologias perinatais, como o retardo de crescimento intra-uterino e condições que alterem a síntese de hemoglobina fetal e afinidade pelo oxigênio podem da mesma forma influenciar estas relações, determinando situações particulares na associação de fluxo e viscosidade, com conseqüentes alterações na hidrodinâmica do recém-nascido. Merecem, por isso, pesquisas futuras para elucidar as suas reais influências no processo.

Por outro lado, em todas as circunstâncias em que o aumento do hematócrito e da viscosidade se relacionaram com a diminuição de fluxo, foi observado um concomitante aumento da resistência vascular sistêmica e pulmonar (ARCILA *et al.*, 1967; FOURON & HEBERT, 1970; MANDELBAUM *et al.*, 1994). Em alguns estudos, estas observações foram relacionadas ao aumento do volume circulante provocado pelo tipo de parto ou pela presença de transfusões placentárias excessivas; outros, porém, têm atribuído o fenômeno exclusivamente ao aumento da viscosidade sangüínea (NELLE *et al.*, 1996; YAO & LIND, 1972).

O grupo de crianças policitêmicas, ora estudado, apresentou aumento significativo da resistência vascular cerebral. Esta diferença não foi acompanhada de nenhuma alteração importante na geometria vascular, pois as medidas de "hindrance" não variaram entre os grupos pesquisados. Como a resistência vascular aumenta com a elevação da viscosidade sangüínea e com o decréscimo do diâmetro vascular, segundo a Lei de Poiseuille, pode-se concluir que as diferenças, na resistência vascular observadas, devem estar na dependência dos valores da viscosidade, que foram acentuadamente maiores nos policitêmicos.

Não foi possível descartar, por outro lado, que no grupo de policitêmicos tenha havido um maior volume de sangue circulante. Na literatura, descreve-se que crianças

policitêmicas freqüentemente apresentam maior volemia que grupos controle, notadamente no caso de ligaduras tardias de cordão, asfixia aguda ou nos casos de retardo de crescimento intra-uterino (USHER, SHEPARD, LIND, 1963; OH & LIND, 1966; LINDERKAMP *et al.*, 1992a). Neste trabalho, teve-se o cuidado, na seleção de pacientes, em restringir-se a casuística a crianças com tempo de ligadura do cordão até 30 segundos após o parto; entretanto é muito difícil prever as suas volemias, principalmente porque entre os casos de policitemia do estudo foi mais freqüente o sofrimento fetal e retardo de crescimento, embora estes dados não tenham alcançado um nível significativamente diferente do grupo controle normal.

Quanto as modificações na resistência vascular em resposta ao aumento da viscosidade, em geral, estão relacionadas à variação da “hindrance” vascular, representando uma tentativa de manutenção de fluxo e perfusão constantes, durante os estados de policitemia. Nesta amostra, como já descrito, não se conseguiu observar nenhuma variação da “hindrance” vascular, seja entre os grupos amostrados ou na análise longitudinal, em relação à idade pós-natal.

Esse fenômeno de viscodilatação tem sido descrito, em estudos animais, como fator de proteção tecidual no cérebro, coração e supra-renais (FAN *et al.*, 1980; FUMIA *et al.*, 1984) e também na circulação renal de cachorros (KOTAGAL & KLEINMAN, 1982). Em humanos, modificações na geometria vascular em resposta a alterações hemorreológicas do sangue foram observadas em adultos e recém-nascidos anêmicos e policitêmicos (WADE, 1981; MANDELBAUM *et al.*, 1991; TAYLOR & HUDAK, 1994). Seu mecanismo de ação permanece relativamente obscuro, sendo atribuído à ação passiva da pressão arterial, atividade miogênica simpática ou secundário a alterações do conteúdo arterial do oxigênio. Além disso, a viscodilatação foi, recentemente, descrita como resultado da ação do aumento da viscosidade no endotélio vascular, provocando liberação de óxido nítrico na circulação de recém-nascidos policitêmicos (TAYLOR & HUDAK, 1994; WILCOX *et al.*, 1993).

Outra teoria descreve que essa atividade vasomotora está associada ao estágio de maturidade e de nutrição do recém-nascido, variando sua ação em diferentes sítios do sistema vascular (MAERTZDORF *et al.*, 1993), evidenciado também pelos estudos de LEY

& MARSAL (1992), que relataram uma baixa capacidade de vasodilatação da artéria cerebral anterior, em crianças com retardo de crescimento intra-uterino.

A causa da ausência de vasodilatação, em resposta à policitemia observada neste estudo não pôde ser definida, embora, MANDELBAUM *et al.* (1994) tenham encontrado resultados similares. As respostas podem estar hipoteticamente ligadas ao estado nutricional, pela grande proporção de PIG na amostra ou mesmo ao sítio de amostragem, que foi restrita à artéria cerebral anterior. Tais hipóteses devem ser objeto de futuras pesquisas.

Por outro lado, estes achados talvez possam justificar algumas discrepâncias de resultados, encontrados na literatura, em relação aos valores de fluxo sanguíneo em resposta a variações do hematócrito e da viscosidade, principalmente pelo uso de diferentes sítios de análise da velocidade de fluxo (BERGQVIST & ZETTERSTRÖM, 1974; SWETNAM, YABEK, ALVERSON, 1987; NORMAN *et al.*, 1988). O trabalho de KOTAGAL & KLEINMAN (1982) apresentou, neste sentido, uma importante contribuição, pois observou diminuição do fluxo aórtico em animais com policitemia induzida, mas vasodilatação e manutenção de valores normais de fluxo em artérias renais.

Apesar da diminuição do fluxo na policitemia estar fortemente ligado à fenômenos da circulação periférica, também tem sido atribuído grande importância aos seus efeitos no rendimento cardíaco (KOTAGAL *et al.*, 1977). Na presença dessa morbidade foi demonstrado decréscimo do débito cardíaco que, no entanto, aumentou significativamente com a hemodiluição (MANDELBAUM *et al.*, 1994). Também medidas de intervalos de tempo sistólico demonstraram que o aumento da resistência vascular pode deteriorar a performance do ventrículo esquerdo e propiciar o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (LINDERKAMP *et al.*, 1978; MURPHY *et al.*, 1986). Os resultados do presente estudo não puderam confirmar esses dados, porém a diminuição significativa do fluxo sistólico e o aumento da resistência vascular são comparáveis aos estudos que observaram alterações do débito cardíaco. A frequência cardíaca, por outro lado, não apresentou diferenças entre os grupos, porém a interpretação do seu significado é muito difícil nesses casos pois não existiu nenhuma avaliação do débito cardíaco. Enquanto isso, da mesma maneira que os estudos de ARCILLA & OH (1967), observou-se aumento da PAM nos policitêmicos durante todo o período de estudo, fato esse também descrito em

condições de hipervolemia e aumento do hematócrito e da resistência, no sentido de manutenção das condições de perfusão periférica.

Por outro lado, embora nos policitêmicos os valores de velocidade de fluxo tenham sido significativamente menores e a resistência vascular maior, o índice de resistência de Pourcelot (I.R.) não apresentou diferença entre os grupos. Grande parte da literatura, como os estudos de KOLNI *et al.* (1982), correlacionaram os valores deste índice com achados de diminuição do fluxo ou aumento da resistência ao fluxo. No entanto, MAERTZDORF *et al.* (1989) trabalhando com crianças policitêmicas não encontraram nenhuma diferença nos valores do I.R. antes e depois de hemodiluição, embora os outros valores de velocidade de fluxo tenham aumentado significativamente.

Esta aparente incongruência, em relação ao I.R., confirma os dados de alguns autores que determinaram falta de correlação do índice de Pourcelot com a velocidade de fluxo, pois a mudança simultânea e proporcionada dos valores sistólicos e diastólicos podem, aditivamente ou em direção oposta, afetar o índice, diferentemente da direção do fluxo real (HANSEN *et al.*, 1983). Na amostra de recém-nascidos policitêmicos pode-se observar este fenômeno, provavelmente porque as modificações circulatórias periféricas de aumento da resistência, provocadas pelo aumento da viscosidade sanguínea, provocaram isoladamente ou em associação com um provável aumento da volemia, diminuição do débito cardíaco e, portanto, alterações simultâneas nos dois parâmetros de velocidade fluxométrica.

Estes dados demonstraram que a VFPS, a VFFD e a VMF foram úteis para avaliar as diferenças de velocidade de fluxo sanguíneo cerebral na amostra, enquanto que o I.R. de Pourcelot não foi válido para a diferenciação de fluxo da população policitêmica, embora seja freqüentemente utilizado na demonstração de alteração de bem-estar fetal, de alterações decorrentes de hidrocefalia ou até mesmo de repercussões da persistência do canal arterial (VOLPE, 1995a).

Por fim, apesar da diferença na velocidade de fluxo cerebral, os valores do transporte de células vermelhas ao cérebro permaneceram iguais entre policitêmicos e crianças normais. Estes resultados podem revelar que embora tenha ocorrido queda significativa do fluxo sanguíneo cerebral entre os recém-nascidos policitêmicos, a elevação

concomitante dos valores do hematócrito não alterou significativamente o transporte de células vermelhas ao sistema nervoso central. Isto determinou uma provável compensação no aporte de oxigênio aos tecidos nervosos, embora a medida de transporte de eritrócitos represente apenas uma medida indireta da oxigenação cerebral, que pode estar sujeita a várias fontes de erro.

Em adultos, estudos determinaram justamente o contrário ao mostrar que o fluxo e transporte de células vermelhas tenderam a decrescer à medida que o hematócrito elevava-se acima de 55%. A razão dessa diferença pode estar nas características do próprio vaso (SCHMID-SCHOENBEIN, 1983) ou nas propriedades hemorreológicas mais favoráveis do recém-nascido (LINDERKAMP, STADLER, ZILOW, 1992). Vários trabalhos, comparando crianças policitêmicas submetidas à exsanguinotransfusão, relataram o mesmo comportamento do aqui apresentado (MANDELBAUN *et al.*, 1994; LIEM *et al.* 1997), enquanto outros autores descreveram que o transporte de células vermelhas elevou-se após a hemodiluição (WADE, 1983; SWETNAM *et al.*, 1987; MAERTZDORF *et al.*, 1989).

Um dado interessante refere-se aos resultados de NELLE *et al.* (1994) e RAMEAKERS *et al.* (1988), que, após transfusão de sangue em recém-nascidos prematuros anêmicos, verificaram aumento do transporte de oxigênio pela carótida interna, sem variação na artéria cerebral anterior, sugerindo, desta forma, uma variação regional dos efeitos da relação entre o fluxo e o transporte de oxigênio.

Por outro lado, as variações observadas no fluxo cerebral e sua associação com as modificações da hemodinâmica e dos fatores reológicos apresentaram algumas características especiais nos recém-nascidos deste estudo.

Demonstraram-se as mudanças cronológicas importantes, durante o período de estudo, que se estenderam significativamente da primeira à 24ª hora de vida. Estas alterações têm sido extensivamente discutidas pela literatura (ANDO *et al.*, 1983; ARCHER, EVANS, LEVENE, 1985; SONESSON, WINBERG, LUNDELL, 1987; HSU *et al.*, 1993) e associadas a grande número de modificações locais e sistêmicas.

Pelo fato de não ser demonstrado, na literatura, modificação na pressão intracraniana, nem tampouco alteração significativa do débito cardíaco e da PAM nas primeiras horas de vida, apesar da queda significativa de FC observada, pode-se questionar

que o decréscimo inicial nas medidas de velocidade de fluxo sanguíneo do presente estudo ocorreram, sobretudo devido ao aumento na resistência ao fluxo a jusante do ponto mensurado. No entanto, os trabalhos sobre hemodinâmica em recém-nascidos são extremamente controversos nesse aspecto, já que alguns autores não observaram modificação no débito cardíaco no período neonatal precoce, enquanto outros demonstraram sua diminuição progressiva nos primeiros dias de vida (AGATA *et al.*, 1994; TAMURA *et al.*, 1996).

Os dados demonstrados de elevação precoce e posterior queda significativa até a 24<sup>a</sup> hora de vida da resistência vascular, estão de acordo com o conceito de modificação da resistência vascular nas primeiras horas de vida, descrito tanto em animais de experimentação, como em trabalhos clínicos com recém-nascidos (ANDO *et al.*, 1983; ARCHER, EVANS, LEVENE, 1985; CHEUMG, LAM, YEUNG, 1994). Atribui-se a gênese destas alterações principalmente à súbita queda da pCO<sub>2</sub> e aumento da pO<sub>2</sub>, no período de pós-parto. Pode-se observar, neste estudo, uma queda importante no valor médio da pCO<sub>2</sub> na primeira hora de vida, sem variação significativa até a 2<sup>a</sup> hora. Desta forma, se como descrita por alguns autores, a queda da pressão parcial de CO<sub>2</sub> é suficiente para explicar a variação entre o fluxo no período imediatamente anterior ao parto e aquele encontrado após o nascimento, não parece ser o principal mediador no período após a 1<sup>a</sup> hora de vida. Para muitos autores, esta variação deve fazer parte de um fenômeno mais amplo de estabilização do fluxo no período pós-parto, envolvendo, possivelmente, a síntese de catecolaminas e hormônios, a queda da temperatura, modificações no metabolismo cerebral e da glicose, bem como as características da própria atividade cerebral no período peri parto (MAESEL *et al.*, 1994)

Entretanto, algumas alterações hemorreológicas encontradas nesse período pós-parto coincidiram com as modificações precoces de fluxo cerebral dos recém-nascidos. A queda da VFSC na 2<sup>a</sup> hora foi acompanhada por aumento significativo do hematócrito, da viscosidade sanguínea e da resistência vascular, enquanto sua posterior elevação foi seguida de diminuição, também significativa destas variáveis. Efeito semelhante foi observado, por outros autores, na variabilidade do fluxo em recém-nascidos prematuros (PRYDS & GREISEN, 1989) e animais de experimentação (FRANKLIN *et al.*, 1985), sendo

considerados, nesses estudos, o hematócrito e a viscosidade os mais importantes determinantes do fluxo cerebral, imediatamente após o nascimento.

O aumento dos valores de viscosidade e hematócrito entre a 2ª e 4ª hora de vida e sua posterior queda e estabilização entre 12 e 18 horas, já extensamente descrito na literatura (SHOHAT *et al.*, 1984a), traduz movimento de extravasamento capilar e conseqüentemente hemoconcentração, com diminuição do volume circulante e, possivelmente, aumento do conteúdo arterial de oxigênio que, sozinhos ou em associação, podem produzir aumento da resistência periférica e diminuição do fluxo sanguíneo. Não obstante o crédito atribuído ao hematócrito e à viscosidade na mediação dos valores de fluxo cerebral, existem autores que admitem ser maior o papel desempenhado pelo conteúdo arterial de oxigênio e pela sua liberação aos tecidos (JONES *et al.*, 1981). Estas variáveis, pela coleta venosa do sangue, não puderam ser avaliadas no presente estudo.

Simultaneamente ao aumento do fluxo cerebral encontrado após a 2ª hora de vida, pôde ser observada queda da resistência periférica e aumento da PAM, sugerindo ação reguladora adicional de outros fatores. Neste período, o I.R. apesar de não mostrar a diferença de resistência periférica entre os grupos policitêmicos e normais, refletiu a queda progressiva da resistência vascular. As modificações do índice, principalmente entre a 2ª e 12ª hora, foram devidas principalmente ao aumento dos valores de velocidade diastólica, proporcionalmente maior do que o aumento observado na velocidade sistólica, como referido nos estudos de HORGAN *et al.*, 1989. A causa destas alterações pode residir nas modificações da circulação do recém-nascido, proporcionadas pelo fechamento do canal arterial e um conseqüente maior fluxo através do território aórtico.

Embora neste estudo, a época do fechamento do canal arterial não tenha sido controlada cardioecograficamente, vários autores têm descrito que as modificações hemodinâmicas dependentes da queda do “shunt” esquerda-direita através do canal arterial, acompanhada por aumento do volume sanguíneo na aorta e recrutamento de capilares distais, podem estar associadas ao aumento da velocidade de fluxo cerebral, observada neste período (CONNORS *et al.*, 1991).

A despeito de não haver descrição na literatura do comportamento temporal do fluxo cerebral em crianças policitêmicas, os resultados deste trabalho são idênticos àqueles que se basearam em crianças normais (FENTON *et al.*, 1990; HAYASHI *et al.*, 1992). Ocorreu variação significativa entre os tempos pesquisados, com menor velocidade na 2ª hora e maior na 24ª hora de vida, com o grupo de recém-nascidos policitêmicos, como já extensamente demonstrado, apresentando velocidade de fluxo significativamente inferior ao grupo normal, em todos os tempos.

A presença do mesmo padrão de modificação temporal entre os dois grupos estudados parece determinar que os mecanismos de controle de fluxo estejam intactos nas crianças policitêmicas assintomáticas e a, termo da amostra, do mesmo modo como descrito nos trabalhos de MAERTZDORF *et al.* (1993).

No entanto, a análise de regressão múltipla mostrou que as variáveis neonatais avaliadas tiveram relativamente pouca capacidade de predizer o fluxo nos diversos tempos analisados. Exceção feita ao valor do  $pCO_2$ , na 1ª hora de vida, os outros dados fisiológicos adotados no modelo deste estudo, tiveram pequena influência na velocidade de fluxo. Diversos estudos, contudo, têm demonstrado a importância da PAM, do  $pCO_2$ , da  $pO_2$  e do  $CaO_2$  no período de transição após o parto, com resultados não coincidentes, com conclusões opostas, dependendo da metodologia de análise ou da amostra estudada (MAESEL *et al.*, 1994), embora recentemente MEEK *et al.* (1998), tenham observado a mesma variabilidade temporal do fluxo no primeiro dia de vida, sem encontrar associação com a PAM,  $pCO_2$  e hematócrito em recém-nascidos prematuros extremos.

Por outro lado, os dados da análise de regressão simples, em cada tempo do presente estudo, demonstrou que a viscosidade, isoladamente, foi uma boa preditora do fluxo, entretanto, quando analisada conjuntamente com outros fatores, sua importância reduziu-se drasticamente, nas primeiras horas de vida. Ainda que as condições de policitemia ou hiperviscosidade tenham determinado valores médios de fluxo diferenciados, como demonstrado na análise de variância entre os grupos, isto provavelmente significa que os outros fatores analisados exerceram uma influência mais decisiva sobre a velocidade de fluxo, que a viscosidade sanguínea, neste intervalo de tempo, embora, outros fatores não mensurados, como o início da respiração, aumento da  $pO_2$ , liberação de catecolaminas,

atividade neuronal, entre outros, também possam ter exercido grande influência. Após a 12ª hora de vida, talvez pelo fim do período de transição pós-parto, a análise múltipla mostrou que a viscosidade sanguínea assumiu um papel relevante como preditora de fluxo.

Também, esta mesma análise identificou que a adequação peso/idade gestacional foi um fator preditor de fluxo na 1ª e 24ª hora de vida, estando a condição de PIG associada a menores valores de velocidade de fluxo. A explicação para este achado deve ser buscada em outras bases fisiológicas que não a hemorreologia, tendo em vista que os valores médios de hematócrito e viscosidade de crianças PIG estudadas não foram diferentes das AIG (ANEXO 17).

A grande frequência de desnutrição intra-uterina em nosso país torna sua interferência na velocidade de fluxo em recém-nascidos de suma importância.

A associação inversa da condição de PIG com velocidade de fluxo cerebral é paradoxal em relação a maior parte dos estudos em desnutridos intra-uterinos que mostraram, mesmo para o período após nascimento, a continuidade do fenômeno de 'preservação cerebral', portanto aumento do fluxo, encontrado no período fetal (SCHERJON *et al.*, 1994; VAN BEL *et al.*, 1986). Esses achados baseiam-se principalmente nos dados de diminuição dos índices de resistência nos desnutridos intra-útero, ainda que alguns autores (VAN BEL *et al.*, 1986) também tenham observado valores de VFPS ou de fluxo médio, menores nos AIG.

No período neonatal, enquanto algumas publicações (SCHERJON *et al.*, 1994; KEMPLEY *et al.*, 1991) mostraram, nas primeiras horas de vida, uma diminuição nos valores dos índices Dopplerfluxométricos de resistência entre PIG, outras não encontraram diferenças significativas (MAESEL *et al.*, 1996; MARTINUSSEN *et al.*, 1997) ou, contrariamente, até valores mais elevados (SCHERJON *et al.*, 1992).

Entretanto, as crianças pequenas para idade gestacional da população aqui estudada tiveram padrão proporcionado de retardo de crescimento, característico de países em desenvolvimento onde a pesquisa foi conduzido (MUSSI-PINHATA *et al.*, 1994), sendo

possível ser este o fundamento das diferenças observadas entre os resultados do estudo e os descritos na literatura.

Pode-se presumir que o feto simétrico está adaptado às condições que determinaram o seu retardo de crescimento, enquanto os assimétricos estão em situação de hipoxemia crônica, hipercarbica e acidose, com baixa reserva de substrato metabólico e, portanto, com risco aumentado de desenvolvimento de hipóxia, traduzida, em termos circulatórios, pelos fenômenos de centralização da circulação ou proteção cerebral (WALTHER & RAMAEKERS, 1982).

Portanto, a variabilidade de resultados descritos na literatura, talvez possa ser explicada pela diversidade de população estudada e pelos fatores que originam a desnutrição fetal que, grosseiramente, pode ser traduzido pelo tipo de crescimento intra-útero. Nestas circunstâncias, alguns autores (SCHERJON *et al.*, 1994) tem postulado o uso de dopplerfluxometria intra-útero para definir o retardo de crescimento em bases hemodinâmicas, diferenciando crianças com restrição ao crescimento intra-útero daquelas apenas pequenas para idade gestacional ou mesmo crianças com retardo de crescimento intra-uterino mas sem alterações que comprometam o seu bem estar intra-útero.

Por outro lado, sabe-se que a perfusão cerebral e o ritmo metabólico cerebral são intimamente acoplados. Foi demonstrado que os índices de resistência têm comportamento parabólico durante a gestação (MARI & RUSSEL, 1992), provavelmente associados aos períodos de incremento de síntese de ácido desoxirribonucleico cerebral, refletindo a multiplicação celular e o requerimento metabólico, igualmente observado em relação à maturação funcional do cérebro na infância (ALTMAN *et al.*, 1988). O transporte deste conceito para o período pós-natal imediato poderia subsidiar a hipótese de diferenciação de massas cerebrais para explicar a diferença de fluxo entre recém-nascidos pequenos com crescimento simétrico e adequados para idade. Sob este ponto de vista, os requerimentos metabólicos entre essas crianças poderiam ser diferentes, caracterizando um fenômeno adaptativo de acoplamento entre o requerimento metabólico e o fluxo e não um estado de diminuição anormal do fluxo sanguíneo cerebral.

Outros estudos que utilizaram medidas seriadas de velocidade de fluxo, tanto em artéria cerebral média como em artéria cerebral anterior, mostraram respostas diferentes à desnutrição intra-uterina (LEY & MARSAL, 1992). Em recém-nascidos PIG, evidenciaram vasodilatação e aumento do fluxo na artéria cerebral média, mas incapacidade de vasodilar da artéria cerebral anterior, que pode justificar a predileção para fenômenos isquêmicos na região frontal, nos recém nascidos com RCIU, suprida, em geral, por esta artéria.

Por fim, entre as hipótese possíveis, relata-se a associação entre a desnutrição intra-uterina e alterações na estrutura e fisiologia de vários órgãos, incluindo o leito vascular arterial, que provocaria modificações na complacência vascular, dando início ao processo patológico que se manifestaria clinicamente na fase adulta (BARKER, 1997).

Com os resultados do comportamento do fluxo cerebral em crianças com desnutrição intra-uterina, encontrados neste estudo, pode-se retornar ao questionamento se os elementos determinantes de possível lesão neuronal na policitemia neonatal são provocados diretamente pela doença ou se esses danos estão associados aos próprios fatores responsáveis pelo desencadeamento da doença, como os quadros de retardo de crescimento intra-uterino aqui discutidos (CÁSARES & MANCILLA, 1988; FERNANDEZ *et al.*, 1989).

Os dados deste trabalho, demonstram claramente uma associação entre as propriedades reológicas do sangue e as modificações hemodinâmicas cerebrais, quando comparados recém-nascidos policitêmicos e aqueles do grupo normal. Entretanto é muito difícil vincular estes achados a qualquer manifestação clínica, pois os recém-nascidos avaliados não apresentaram nenhuma anomalia estrutural ecográfica ou sintomatologia somática e neurológica durante o estudo. Mesmo assim, a maior parte dos autores tem associado as manifestações clínicas, especialmente neurológicas, decorrentes da policitemia neonatal à redução da velocidade do fluxo sanguíneo (KOTAGAL *et al.*, 1977; LeBLANC, KOTAGAL, KEINMAN, 1980; HUMPHREY *et al.*, 1979; GROTTA, ACKERMAN, CORREIA, 1982; ROSENKRANTZ & OH, 1982).

Baseados nisso, alguns estudos têm apontado evidências do benefício da hemodiluição, no aumento do fluxo cerebral (MAERTZDORF *et al.*, 1989; MAERTZDORF *et al.*, 1993) e na diminuição da prevalência de seqüelas da policitemia (GOLDBERG *et al.*,

1982; BLACK *et al.*, 1985a). Outros não conseguiram demonstrar qualquer modificação nos resultados neurológicos, embora tenham conseguido observar aumento da velocidade de fluxo cerebral com o procedimento (BADA *et al.*, 1992). Essas discrepâncias levaram a uma grande controvérsia quanto à utilidade do tratamento de crianças assintomáticas (BLACK *et al.*, 1982; HOST & ULRICH, 1982; CASÁRES & MANCILLA, 1988; FERNANDEZ *et al.*, 1989).

Infelizmente, a maior parte desses trabalhos não discriminou o momento do diagnóstico ou do tratamento. Apenas MAERTZDORF *et al.* (1993) padronizaram a realização da hemodiluição entre 3 e 4 horas de vida e BADA *et al.* (1992) ao redor da 12ª hora de vida. Isto permite supor que as divergências encontradas podem estar na dependência não só das populações analisadas e de suas características clínicas, mas também do momento do tratamento, dado a variabilidade de valores de fluxo, nas primeiras horas de vida, demonstrada no presente estudo.

Pode ser que, devido ao aumento do hematócrito e da viscosidade na 2ª hora de vida e à diminuição significativa da velocidade do fluxo nesse mesmo período, este seja o momento mais crítico de diminuição de perfusão cerebral nos recém-nascidos policitêmicos e, talvez, o intervalo de maior risco para o desenvolvimento de fenômenos isquêmicos ou de geração de alterações tromboembólicas.

A partir desta hipótese, autores como DREW *et al.* (1997) têm recomendado a utilização de avaliação da viscosidade em sangue de cordão e o estabelecimento do tratamento o mais precoce possível, visando diminuir a prevalência de manifestações neurológicas precoces ou a longo prazo.

Infelizmente, mesmo em estudos com animais, não se conseguiu a dimensão exata da influência das mudanças do hematócrito, da viscosidade e do FSC na habilidade dos tecidos manterem os requerimentos normais de oxigênio (HOLZMAN, TABATA, EDELSTONE, 1986), embora LOU, SKOV, HENRIKSEN (1989) tenham apresentado um estudo de associação entre baixo fluxo cerebral e distúrbios intelectuais em prematuros. ROSENKRANTZ *et al.* (1992) por seu turno, demonstraram que animais com policitemia induzida mantinham intacta sua capacidade de aumento da extração de oxigênio e glicose.

Em adultos, por outro lado, alterações dos fatores reológicos como policitemia vera ou hiperfibrinogenemia podem desencadear isquemia secundária ao decréscimo de perfusão cerebral, com comprometimento da atividade neuronal e, secundariamente, déficit neurológico. Nestes indivíduos, embora a diminuição do hematócrito por hidratação ou exsanguinotransusão provoque queda do conteúdo de oxigênio arterial, o procedimento causa elevação da capacidade de transporte de O<sub>2</sub> (WOOD & KEE 1985). Entretanto, têm sido descritos casos de recém-nascidos com fluxo consideravelmente mais baixo que o limite de viabilidade para adultos, sem demonstração de nenhum déficit neurológico (VOLPE, 1995a).

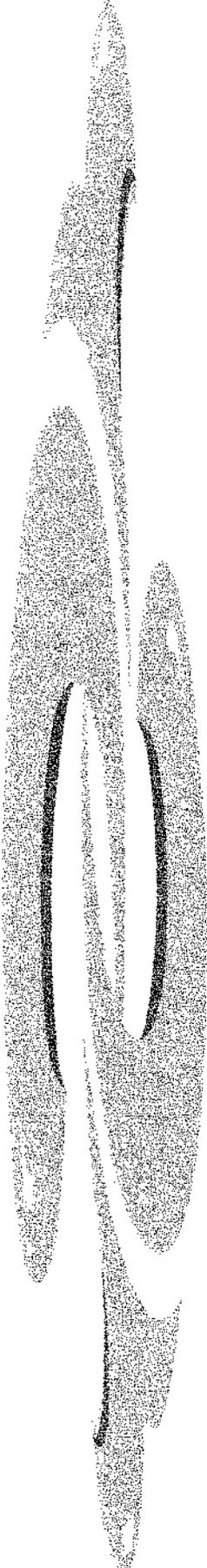
Na hipótese da diminuição da velocidade de fluxo cerebral representar, verdadeiramente, o principal determinante da maior prevalência de alterações neurológicas tardias na policitemia-hiperviscosidade neonatal, o quadro de variabilidade temporal da velocidade de fluxo encontrado neste estudo, leva a alguns novos questionamentos sobre a relação fluxo e dano. Será preciso, nessas condições, esclarecer se esse mecanismo fisiopatogênico pode estar na dependência ou da diminuição da velocidade de fluxo por um período prolongado de tempo, ou do valor absoluto da velocidade no período de tempo em que permanece criticamente mais baixo, ou ainda, da associação de um desses fatores com outras variáveis determinantes de risco, inerentes ao próprio recém-nascido ou à sua gestação.

Por outro lado, os resultados encontrados na análise de regressão múltipla indicaram que o valor da viscosidade sangüínea, nas primeiras 2 horas de vida não prediz o valor do fluxo cerebral, de tal forma que podemos ter crianças com viscosidade elevada mas com valores de fluxo normais e crianças normoviscosas ou com elevações moderadas da viscosidade, mas com valores de fluxo muito baixos. Estas variações podem estar na dependência de uma série de outros fatores, entre eles a condição de ser pequeno para idade gestacional e a idade pós-natal, conforme as observações de diminuição da reatividade vascular cutânea em crianças com policitemia assintomática, nas primeiras 12 horas de vida (NORMAN *et al.*, 1991; NORMAN, FAGRELL, HERIN, 1992).

Estes dados parecem muito importantes, porque a presença de múltiplos mecanismos envolvidos na diminuição da perfusão cerebral, além do hematócrito e da

viscosidade sangüínea, de certa forma, podem representar uma explicação para a falta de acoplamento entre a policitemia/hiperviscosidade e a presença de dano cerebral.

Por fim, em que extensão as diferenças de fluxo cerebral e resistência vascular encontradas neste estudo, são indicativas de isquemia na circulação cerebral e possibilidade de dano tecidual ainda precisam ser melhor investigadas.



## ***7. CONCLUSÃO***

A ultra-sonografia Doppler demonstrou-se útil na diferenciação da velocidade de fluxo cerebral em artéria cerebral anterior, entre recém-nascidos policitêmicos assintomáticos e normais, durante o primeiro dia de vida.

Os recém-nascidos policitêmicos assintomáticos estudados mostraram VFPS, VMF e VFFD significativamente menores que os recém-nascidos normais. O I.R. de Pourcelot não se apresentou diferente nas duas populações.

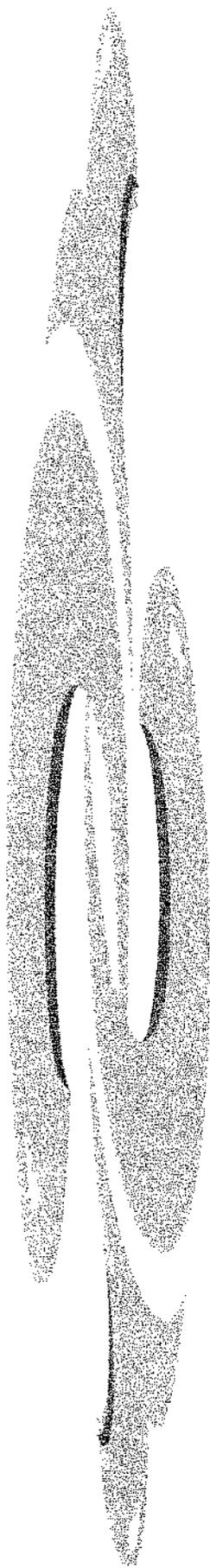
Os valores de velocidade de fluxo sanguíneo, em artéria cerebral anterior de recém-nascidos a termo, variaram significativamente no primeiro dia de vida, assumindo, na 2ª e na 24ª hora, o menor e o maior valor, respectivamente.

A viscosidade sanguínea e a resistência vascular cerebral foram significativamente mais elevadas nos recém-nascidos policitêmicos e variaram inversamente com a velocidade de fluxo cerebral no período estudado.

Não houve diferença significativa dos valores de pressão arterial média e “hindrance” vascular entre recém-nascidos dos dois grupos. A “hindrance” não apresentou variação temporal de seus níveis, enquanto a PAM aumentou significativamente no primeiro dia de vida.

Recém-nascidos policitêmicos, mesmo com velocidade de fluxo significativamente menor, apresentaram o mesmo transporte de células vermelhas que as crianças normais, em território perfundido pela artéria cerebral anterior.

Na amostra estudada, os valores de velocidade de fluxo cerebral, nas primeiras horas de vida, não puderam ser preditos a partir de um modelo exclusivamente reológico, embora na análise univariada a viscosidade sanguínea, em todos os tempos analisados, estivesse inversamente correlacionada com o fluxo. A predição do fluxo seguiu um modelo complexo, com influência importante da adequação peso/idade e tendo a variação da viscosidade sanguínea significância apenas a partir da 12ª hora de vida.

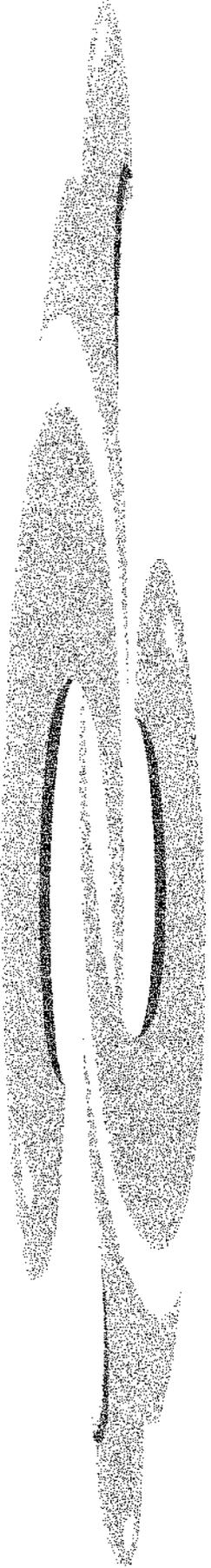


## **8. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os resultados encontrados, embora significativos, não autorizam o uso da velocimetria Doppler como instrumento de indicação de tratamento da policitemia-hiperviscosidade neonatal assintomática. Embora os estudos com fluxo ofereçam subsídios sobre a fisiologia cerebrovascular, ainda não permitem determinar em que medida a diminuição do fluxo pode refletir isquemia cerebral. Assim, a relação precisa entre VFC e dano cerebral ainda necessita de maiores investigações.

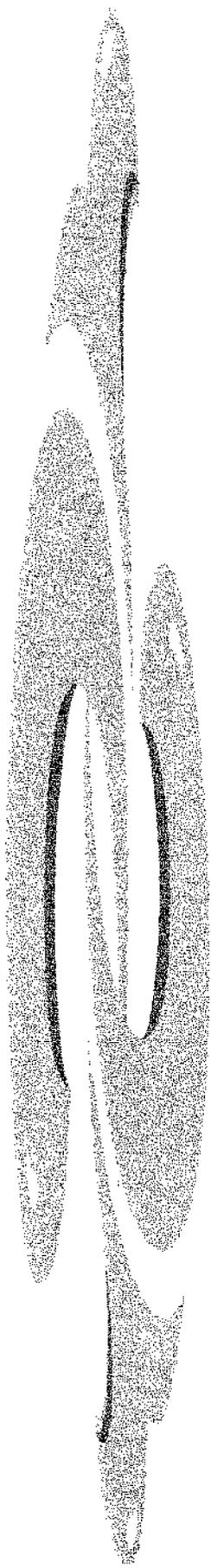
Neste sentido, parecem de grande utilidade estudos futuros controlados, para analisar a associação dos valores de velocidade de fluxo cerebral com o desempenho neuropsicomotor e as características de riscos perinatais, principalmente quanto à adequação peso/idade gestacional. Da mesma forma, podem ser importantes os estudos sobre acompanhamento neurológico de grupos randomizados de recém-nascidos policitêmicos para tratamento precoce, tardio e de observação clínica.

Trabalhos que se utilizam de outras técnicas como ressonância magnética ou espectroscopia infravermelha, também poderão fornecer informações adicionais sobre consumo de oxigênio ou glicose no período neonatal e na infância de crianças policitêmicas, podendo determinar, com mais exatidão, a relação entre redução de fluxo cerebral e isquemia tecidual nestas crianças.



## ***9. SUMMARY***

Polycythemia and hyperviscosity are morbidity of high relevance during the neonatal period, leading to clinical events and neurological problems in a great number of newborns. The involved triggering effects on these alterations are not yet well clarified leading to controversies about the opportunity and efficacy of its treatment. Recent studies have investigated the influence of cerebral blood flow in, but until now the results are not conclusive due to the complexity in dealing with multiple elements arising from the delivery physiological adaptation. The objective of this study was to evaluate the cerebral blood flow, using Doppler ultrasound, in normocytemic and asymptomatic polycytemic newborns and to analyze the influence of some neonatal variables in the brain hemodynamics. Forty two term newborn delivered at the Neonatology Service of CAISM-UNICAMP where investigated, being twenty five normocytemic and seventeen polycytemic. The cerebral blood flow velocity was measured in the anterior cerebral artery at 1, 2, 12 and 24 hours of life and from these measurements the vascular cerebral resistance, the vascular "hindrance" and the red cells transport were calculated. At the above mentioned time schedule were collected venous blood samples and measured hematocrit values, viscosity and pCO<sub>2</sub>. Using non-invasive techniques were also evaluated the mean blood pressure and the cardiac frequency. There was no difference of weight and gestational age between the groups and the blood flow velocities were significantly lower in the polycytemic newborn group, except for the resistance index that did not show difference between the groups. In the group of polycytemics the mean blood pressure and the vascular cerebral resistance were increased without relative modification in the vascular geometry, while the red cells transport did not present significant difference. The blood flow velocity increased significantly from the 2nd until the 24th hours of life for the two groups followed by the parallel decrease of the peripheral resistance. These changes matched with variations in hematocrit and blood viscosity that presented significant decrease. As a conclusion, there is a time significant variation of the blood flow velocity and the cerebral vascular resistance in first day of life and that these values present significant difference between the normo and polycytemic newborns, but the prediction of flow follows a complex model, with important influence from the adequate weight/gestational age and having the variation of blood viscosity influence only after the 12th hour of life.



## ***10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

- AGATA, Y.; HIRAISHI, S.; MISAWA, H.; HIROTA, H.; NOWATARI, N.; HIURA, K.; FUJINO, N. - Regional blood flow distribution and left ventricular output during early neonatal life: A quantitative ultrasonographic assessment. **Pediatr. Res.**, **36**:805-10, 1994.
- ALTMAN, D.I.; POWERS, W.J.; PERLMAN, J.M.; HERSCOVICH, P; VOLPE, S.L.; VOLPE, J.J. - Cerebral blood flow requirement for brain viability in newborn infants is lower than in adults. **Ann. Neurol.**; **24**:218-26, 1988.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS - Routine evaluation of blood pressure, hematocrit, and glucose in newborns. **Pediatrics**, **92**:475-6, 1993.
- AMIT, M.; CAMFIELD, P.R. - Neonatal polycythemia causing multiple cerebral infarcts. **Arch. Neurol.**, **37**:109, 1980.
- ANDO, Y.; TAKASHIMA, S.; TAKESHITA, K. - Postnatal changes of cerebral blood flow velocity in normal term neonates. **Brain Dev.**, **5**:525-8, 1983.
- 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.
- APERIA, A.; BERGQVIST, G.; BROBERGER, O. - Renal function in newborn infants with high hematocrit values before and after isovolemic hemodilution. **Acta Paediatr. Scand.**, **63**:878-884, 1974.
- 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<sup>o</sup>, F. - Associação entre acometimento gastrointestinal e exsangüineotransfusão parcial em recém-nascidos a termo policitêmicos. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PERINATOLOGIA, XIV; REUNIÃO DE ENFERMAGEM PERINATAL, XI, São Paulo, 1994. **Temas Livres**. p.01 (Resumo, 2).

- ARANHA-NETTO, A.; VITALI, M.A.B. - Variação do hematócrito em função do tempo de vida em recém-nascidos a termo no primeiro dia de vida. In: XXIX CONGRESSO BRASILEIRO DE PEDIATRIA, XXIX; CONGRESSO GOIANO DE PEDIATRIA, V, Goiânia, 1995. **Temas Livres**. p.151 (Resumo,1)
- ARCHER, L.N.J.; EVANS, D.H.; LEVENE, M.I. - Doppler ultrasound examination of the anterior cerebral arteries in normal newborn infants: the effect of posnatal age. **Early Hum. Dev.**, 10:255, 1985.
- ARCILLA, R.A.; OH, W.; WALLGREN, G.; HANSON, J.S.; GESSNER, I.H.; LIND, J. - Quantitative studies of the human neonatal circulation. **Acta Paediatr. Scan.**, 56:23, 1967.
- AUSTIN, T.; BRIDGES, N.; MARKIEWICZ, M.; ABRAHAMSON, E. - Severe neonatal polycythaemia after third stage of labour underwater. **Lancet**, 350:1445, 1997.
- BADA, H.S.; HAJJAR, W.; CHUA, C.; SUMMER, D.S.- Non-invasive diagnosis of neonatal asphyxia and intraventricular hemorrhage by Doppler ultrasound. **J. Pediatr.**, 95:775-9, 1979.
- KOLNI, H.W.; BADA, H.S.; KORONES, S.B.; FITCH, C.W.; FORD, D.L. - Cerebral arterial pulsatile flow changes in neonatal polycythemia and hyperviscosity. **Pediatr. Res.**, 16:295A, 1982.
- BADA, H.S.; KORONES, S.B.; KOLNI, H.W. - Partial plasma exchange transfusion improves cerebral hemodynamics in symptomatic neonatal polycythemia. **Am. J. Med. Sci.**, 29:157-63, 1986.
- 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.

- BAENZIGER, O.; JAGGI, J.L.; MUELLER, A.C.; MORALES, C.G.; LIPP, A.E.; DUC, G.;  
BUCHER, H.U. - Regional differences of cerebral blood flow in the preterm infant.  
**Eur. J. Pediatr.**, **154**:919-24, 1995.
- BARBEE, J.H. - The effect of temperature on relative viscosity of human blood.  
**Biorheology**, **10**:1-5, 1973.
- 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.
- BARD, H. - The effect of placental insufficiency on fetal and adult hemoglobin synthesis.  
**Am. J. Obstet. Gynecol.**, **120**:67, 1974.
- 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.
- BARKER, D.J.P. - Fetal nutrition and cardiovascular disease in later life. **British Medical  
Bulletin**, **53**:96-108, 1997.
- BATAGLIA, F.; LUBCHENCO, L. - A practical classification of new born infants, by  
weight and gestational age. **J.Pediatr.**, **71**:159-62, 1967.
- BAUER, K.; LINDERKAMP, O.; VERSMOLD, H.T. - Short term effects of blood  
transfusion on blood volume and resting peripheral blood flow in preterm infants.  
**Acta Paediatr.**, **82**:1029-33, 1993.
- 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. & ZETTERSTROM, R. - Blood viscosity and peripheral circulation in  
newborn infants. **Acta Paediatr. Scand.**, **63**:865-68, 1974.

- BERGQVIST, G. - Viscosity of the blood in the newborn infant. **Acta Paediatr. Scand.**, **63**:858-64, 1974.
- BERNSTEIN, D.; TEITEL, D.; SIDI, D.; HEYMANN, M.A.; RUDOLPH, A.M. - Redistribution of regional blood flow and oxygen delivery in experimental cyanotic heart disease in newborn lambs. **Pediatr. Res.**, **22**:389-93, 1987.
- 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.
- BLACK, V.D.; CAMP, B.W.; LUBCHENCO, L.O; SWANSON, C.; ROBERTS, L.; GAHERTY, P.; SWANSON, B. -Neonatal hyperviscosity association with lower achievement and IQ scores at school age. - **Pediatrics**, **83**:662-667, 1989.
- BORGSTROM, L.; JOHANNSSON, H.; SIESJO, B.K. - The influence of acute normovolemic anemia on cerebral blood flow and oxygen consumption of anesthetized rats. **Cardiovasc. Res.**, **13**:459-68, 1979.
- BRANS, Y.W.; SHANNON, D.L.; RAMAMURTHY, R.S. - Neonatal polycythemia II. Plasma, blood and red cell volume estimates in relation to hematocrit levels and quality of intrauterine growth. **Pediatrics**, **68**:175-82, 1981.
- BRASHEAR, R.E. - Effects of acute plasma for blood exchange in experimental polycythemia. **Respiration** **40**:297, 1980.

- 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
- 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.
- CERNY, L.C.; COOK, F.B.; WALKER, C.C. - Rheology of blood. **Am. J. Physiol.**, 202:1188-94, 1962.
- 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.
- CHEMTOB, S.; BEHARRY, K.; REX, J.; VARMA, D.R.; ARANDA, J.V. - Changes in cerebrovascular prostaglandins and thromboxane as function of systemic blood pressure: cerebral blood flow autoregulation of the newborn. **Circ. Res.**, 67:674-82, 1990.
- CHEMTOB, S.; LI, D.; ABRAN, D.; HARDY, P.; PERI, K.; VARMA, D.R. - The role of prostaglandin receptors in regulating cerebral blood flow in the perinatal period. **Acta. Paediatr.** 85:517-24, 1996.

- CHEUNG, Y.F.; LAM, P.K.L.; YEUNG, C.Y. - Early postnatal cerebral Doppler changes in relation to birth weight. **Early Hum. Dev.**, 37:57-66, 1994.
- 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.
- CONNORS, G.; GILLIS, S.; HUNSE, C.; GAGNON, R.; RICHARDSOSON, B. - The interaction of behavioral state, heart rate and resistance index in human fetus. **J. Dev. Physiol.**, 15:331-6, 1991.
- 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. **Temas livres**. p. 93.
- 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.
- DEEG, K.H.; RUPPRECHT, T. - Pulsed Doppler sonographic measurement of normal values for the velocities in the intracranial arteries of healthy newborns. **Pediatr. Radiol.**, 19:71-81, 1989.
- DEORARI, A.K.; PAUL, V.K.; SHRESHTA, L.; SINGH - Symptomatic neonatal polycythemia: comparasion of partial exchange transfusion with saline versus plasma. **Indian Pediatr.**, 32:1167-71, 1995.
- DRAYTON, M.R. & SKIDMORE, R. - Vasoativity of the major intracranial arteries in newborn infants. **Arch. Dis. Child.**, 62:236-40, 1987.

- DREW, J.H. ; GUARAN, R.L.; GRAWER, S.; HOBBS, J.B. - Cord whole blood hyperviscosity: Measurement, definition, incidence and clinical features. **J. Pediatr. Child. Health**, 27:363-5, 1991.
- DREW, J.H. ; GUARAN, R.L.; CICHELO, M.; HOBBS, J.B. - Neonatal whole blood hyperviscosity: the important factor influencing later neurologic function is the viscosity and not the polycythemia. **Clin. Hemorheol. Microcirc.**, 17:67-72, 1997.
- DUNN, P.M. - Neonatal polycythemia. **Arch.Dis.Child.**, 45:273, 1970.
- ESCOBEDO-CHAVEZ, E. & LAVALLE-VILALOBOS, A. - Frecuencia de policitemia neonatal en un hospital rural del Estado de Mexico. **Rev. Mex. Pediatr.**, 55:45-6, 1988.
- EUROPEAN ASSOCIATION OF PERINATAL MEDICINE - Regulation for use of Doppler technology in perinatal medicine. Consensus of Barcelona. Report of European Committee on Doppler technology in perinatal medicine. Barcelona 27-29 Sept. 1989, pg 41-60.
- EVANS, R.L.; KIRKWOOD, R.B.; OPSAHL, D. - The dynamic viscosity of some human blood. **Biorheology**, 8:125-28, 1971.
- FACCHINI, F.P. ; VITALLI, M.A.B.; MEZZACAPPA F<sup>o</sup>, 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, Porto Alegre, 1988. **Temas livres**. p. 93.
- FAN, F., CHEN, R.Y.Z.; SCHUESSLER, G.B. - Effects of hematocrit variations on regional hemodynamics and oxygen transport in the dog. **Am.J.Physiol.** 238 (Heart Circ. **Physiol.**)7:H545-50, 1980.

- FAHRAEUS, R.; LINDQVIST, T. - Viscosity of blood in narrow capillary tubes. **Am. J. Physiol.**, **96**:562-68, 1931.
- FARACI, F.M. & HEISTAD, D.D. - Regulation of large cerebral arteries and cerebral microvascular pressure. **Circ. Res.**, **66**:8-17, 1990.
- FENTON, A.C.; SHORTLAND, D.B.; PAPHOAMMA, E., EVANS, D.H. - Normal range for blood flow velocity in cerebral arteries of newly born term infants. **Early Hum. Dev.**, **22**:73-79, 1990.
- FENTON, A.C.; WOODS, K.L.; EVANS, D.H.; LEVE, M.I. - Cerebrovascular carbon dioxide reactivity and failure of regulation in preterm infants. **Arch. Dis. Child.**, **67**:835-39, 1992.
- 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.
- FISCHER, A.F. & SUNSHINE, P. - The thick blood syndrome. **Perinatology Neonatology**, 39-40, 1984.
- FITZGERALD, D.E. & DRUMM, J.E. - Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. **Br. Med. J.**, **2**:1450-1, 1977.
- FITZGERALD, D.E. & STUART, F. - Fetoplacental and uteroplacental blood flow in pregnancy In: **Hill, A. & Volpe, J.J.**, eds. - **Fetal Neurology**, New York, Raven Press, 1989. p.121-137.
- FOURON, J.C., HERBERT, F. Cardiovascular adaption of newborn lambs hipervolemia with polycythemia. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, **48**:312, 1970.
- FUMIA, F.D.; EDELSTONE, D.I.; HOLZMAN, I.R. - Blood flow and oxygen delivery to fetal organs as functions of fetal hematocrit. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **150**:274-82, 1984.

- GAEHTGENS, P. - Flow of blood through narrow capillaries: reological mechanisms determining capillary hematocrit and apparent viscosity. **Biorheology**, 17:183-89, 1980.
- GATTI, R.A. - Hematocrit values of capillary blood in the newborn infant. **J. Pediatr.**, 70:117-8, 1967.
- GELIN, L.E. - Disturbance of the flow properties of blood and its counteraction in surgery. **Acta Chirurg. Scand.**, 122:287-293, 1961.
- GOLDBERG, K.; WIRTH, F.H.; HATHAWAY, W.E. - Neonatal hyperviscosity. II. Effect of partial plasma exchange transfusion. **Pediatrics**, 69:419-25, 1982.
- GOSLING, R.G.; DUNBAR, G.; KING, D.H.; NEWMAN, D.L.; SIDE, C.D.; WOODCOCK, J.P.; FITZGERALD, D.E.; KEATES, J.S. - The quantitative analysis of occlusive peripheral arterial disease by a non-intrusive ultrasound technique. **Angiology**, 22:52-5, 1971.
- GREISEN, G. - Cerebral blood flow in preterm infants during the first week of life. **Acta Paediatr. Scand.**, 75:43-51, 1986.
- GREISEN, G. ; TROJABORG, W. - Cerebral blood flow, PaCO<sub>2</sub> changes and visual evoked potentials in mechanically ventilated preterm infants. **Acta Paediatr. Scand.**, 76:394-400, 1987.
- GROSS, G.P.; HATHAWAY, W.E.; MCGAUGHEY, H.R. - Hyperviscosity in the neonate. **J. Pediatr.**, 82:1004-12, 1973.
- GROTTA, J.; ACKERMAN, R.; CORREIA, J. - Whole blood viscosity parameters and cerebral blood flow. **Stroke**, 13:296-301, 1982.
- GUAJARDO, C.D.; MANDELBAUM, V.; LINDERKAMP, O. - Cardiac output and cerebral blood flow velocity in small for gestational age infants during the first 5 days after birth. **Early Hum. Dev.**, 37:187-93, 1994.

- HANSEN, N.B.; STONESTREET, B.S.; ROSENKRANTZ, T.S.; OH, W.: Validity of Doppler measurements of anterior cerebral artery blood flow velocity: correlation with brain blood flow in piglets. **Pediatrics.**, 72:526-30, 1983.
- HANSEN, N.B.; STONESTREET, B.S.; ROSENKRANTZ, T.S.; OH, W.: Validity of Doppler measurements of anterior cerebral artery blood flow velocity: correlation with brain blood flow in piglets. **Pediatrics**; 72:526-30, 1983.
- HAYASHI, T.; ICHIYAMA, T.; UCHIDA, M.; TASCHIRO, N.; TANAKA, H. - Evaluation by colour Doppler and pulsed Doppler sonography of blood flow velocities in intracranial arteries during the early neonatal period. **Eur. J. Pediatr.**, 151:461-65, 1992.
- 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.
- HERSON, V.C.; RAYE, J.R.; ROWE, J.C. - Acute renal failure associated with polycythemia in a neonate. **J. Pediatr.**, 100:137, 1982.
- HILL, A.; VOLPE, J.J. - Decrease in pulsatile flow in the anterior cerebral artery in infantile hydrocephalus. **Pediatrics**; 69:4-7, 1982.
- HOLZMAN, I.R.; TABATA, B.; EDELSTONE, D.I. - Blood flow and oxygen delivery to the organs of the neonatal lambs as a function of hematocrit. **Pediatr. Res.**, 20: 1274-79, 1986.
- HOST, A.; ULRICH, M. - Late prognosis in untreated neonatal polycythaemia with minor or no symptoms. **Acta Paediatr. Scand.**, 71:629-33, 1982.
- HORGAN, J.G.; RUMACK, C.M.; HAY, T.; MANCO-JOHNSON, M.L.; MERENSTEIN, G.B.; ESOLA, C. - Absolute intracranial blood-flow velocities evaluated by duplex Doppler sonography in asymptomatic preterm and term neonates. **A.J.R.**, 152: 1059-64, 1989.

- HUDAK, M.L.; KOEHLER, R.C.; ROSENBERG, A.A.; TRAYSTMAN, R.; JONES JR.; M.D. - Viscosity regulates cerebral blood flow independently of arterial oxygen content. **Pediatr. Res.**, **19**:346A, 1985.
- HUDAK, M.L.; KOEHLER, R.C.; ROSENBERG, A.A.; TRAYSTMAN, R.; JONES JR.; M.D. - Effect of hematocrit on cerebral blood flow. **Am. J. Physiol.**, **251** (**Heart Circ. Physiol.** **20**):H63-70, 1986.
- HUMBERT, J.R.; ABELSON, H. ; HATHAWAY, W.E. - Polycythemia in small for gestational age infants. **J. Pediatr.**, **75**:812, 1969.
- HUMPHREY, P.R.D.; MARSHALL, J., ROSS-RUSSELL, R.W.; WETHERLEY-MEIN, G.; BOULAY, G.H.; PEARSON, T.C.; SYMON, L.; ZILKJA, E. - Cerebral blood flow and viscosity in relative polycythemia. **Lancet**, **2**:873, 1979.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - **Anuário estatístico do Brasil**. Rio de Janeiro, IBGE, 1994. v.50.
- IPSIROGLU, O.S.; KOHLER, J.; MEGER, B.; HELDIGE, G.; WENINGER, M.; POLLAK, A. - A non-invasive cerebrovascular autoregulation test by tilting and transcranial Doppler sonography in term infants. **Pediatr. Res.**, **41**:155A, 1997.
- JONES, M.D.; TRAYSTMAN, R.J.; SIMMONS, M.A.; MOLTENI, R.A. - Effects of changes in arterial O<sub>2</sub> content on cerebral blood flow in the lamb. **Am. Physiol.** **240** (**Heart Circ. Physiol.** **9**):H209, 1981.
- JONES, M.D. & HUDAK, M.L. - Regulation of fetal cerebral circulation. In: **Pelin, R.A.; Fox, W.W.** (eds) - **Fetal and neonatal Physiology**. W.B. Saunders, 1992. p.682-690.
- JORGENSEN, L.G. - Transcranial Doppler ultrasound for cerebral perfusion. **Acta Physiol. Scand. Suppl.**, **625**:1-44, 1995.
- KCHOUK, H. - Efeet Doppler. **Médecine Foetale Échographie en Gynécologie**, **7**:42-46, 1991.

- KEMPLEY, S.T.; GAMSU, H.R.; VYAS, S.; NICOLAIDES, K. - Effects of intrauterine growth retardation on postnatal visceral and cerebral blood flow velocity. **Arch. Dis. Child.**, **66**:1115 - 8, 1991.
- KLINGBERG, W.G.; JONES, B.; ALLEN, W.M. - Placental parabiocirculation of single ovum human twins. **Am. J. Dis. Child.**, **90**:519, 1955.
- KONTOS, H.A. - Validity of cerebral arterial blood flow calculations from velocity measurements. **Stroke**, **20**:1-3, 1989.
- KOTAGAL, U.R. & KLEINMAN, L.I. - Effect of acute polycythemia on newborn renal hemodynamics and function. **Pediatr. Res.**, **16**:148-51, 1982.
- KOTAGAL, U.R.; KEENAN, W.J.; REUTER, J.H.; STEICHEN, J.J.; KLEINMAN, L.L. - Regional blood flow in polycythemia and hypervolemia. **Pediatr. Res.** **11**:394, 1977.
- KURLAT, I. & SOLA, A. - Neonatal polycythemia in appropriately grown infants of hypertensive mothers. **Acta Paediatr.**, **81**:662-4, 1992.
- LAMPORT, H. - Hemodynamics. In: **Fulton, J.F.**, ed. - **Textbook of physiology**. Philadelphia, Saunders Co., 1955. p. 589-609.
- LARCAN, A. & STOLTZ - Blood hyperviscosity syndromes. Classification and physiopathological understanding. **Therapeutic deductions. Ann. Med. Interne**, **134**:395-410, 1983.
- LEAKE, R.D.; CHAN, G.; ZAKAUDDEN, S. - Glucose perturbation in experimental hyperviscosity. **Pediatr. Res.**, **14**:1320, 1980.
- LeBLANC, M.H.; KOTAGAL, U.R.; KEINMAN, L.L. - The physiologic effects of hypervolemic polycythemia in newborn dogs. **Pediatr. Res.** **14**:457, 1980.
- 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.

- LeBLANC, M.H.; EDWARDS, J.D. - Acute polycythemia increases the disappearance rate of clottable fibrinogen in the newborn dog. **Pediatr. Res.**, **20**:151-54, 1986.
- LERCHE, D.; KOCH, B.; VLASTOS, G. - Flow behaviour of blood. **Rheology**, **93**:105-12, 1993.
- 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.
- LEY, D. ; MARSAL - Doppler velocimetry in cerebral vessels of small for gestational age infants. **Early Hum. Dev.**, **31**:171-80., 1992.
- LIEN, K.D.; HOPMAN, J.C.W.; OESEBURG, B.; HAAN, A.F.J.; KOLLEE, L.A.A. - The effect of blood transfusion and haemodilution on cerebral oxynation and haemodynamics in newbor infants investigated by near infrared spectrophotometry. **Eur.J.Pediatr.**, **156**:305-10, 1997.
- LIN, S.; CHIOU, T.; CHIANG, Y.; SONG, W. - Hemodilution accelerates the passage of plasma throught cerebral microvessels in rats. **Stroke**, **26**:2166-71, 1995.
- 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, 1992a.
- LINDERKAMP, O.; STADLER, A.; ZILOW, E.P. - Blood viscosity and optimal hematocrit in preterm and full term neonates in 50-to-500 $\mu$ m tubes. **Pediatr. Res.**, 32:97-102, 1992b.
- LIPOWSKY, H.H.; USAMI, S.; CHIEN, S. - In vivo measurement of apparent viscosity and microvessel hematocrit in the mesentery of cat. **Microvascular Res.**, 19:297-319, 1980.
- LOU, H.C.; SKOV, H.; HENRIKSEN, L.: Intellectual impairment with regional cerebral dysfunction after low neonatal cerebral blood flow. **Acta Paediatr. Scand. Suppl.**, 360:72-82, 1989.

- LOU, H.C.; SKOV, H.; PEDERSEN, H.- Low cerebral blood flow: A risk factor in the neonate. **J. Pediatr.**, **95**:606-9, 1979.
- 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.
- LUBCHENCO, L.O.; HANSMAN, C.; BOYD, E. - Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. **Pediatrics**, **37**:403-8, 1966.
- LUPETIN, A.; DAVIS, D.A.; BECKMAN, I.; DASH, N. - Transcranial Doppler sonography. **Radiographics**, **15**:179-81, 1995.
- 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.
- MAESEL, A.; SLADKEVICIUS, P.; GUDMUNDSSON, S.; MARSAL, K. - Mode of delivery and perinatal cerebral blood flow. **Early Hum. Dev.**, **44**:179-85, 1996.

- MAESEL, A.; SLADKEVICIUS, P.; VALENTIN, L.; MARSAL, K. - Fetal cerebral blood flow velocity during labor and early neonatal period. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, 4:372-76, 1994.
- MANDELBAUM, V.H.A.; ALVERSON, D.C.; KIRCHGESSNER, A.; LINDERKAMP, O. - Postnatal changes in cardiac output and hamorrhology in normal neonates born at full term. **Arch. Dis. Child.**, 66:391-94, 1991.
- 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.
- MARI, G.; RUSSEL, L. D. - Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small for gestational age fetuses. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 166:1262-70, 1992.
- MARTINUSSEN, M.; BRUBAKK, A.M.; VIK, T.; YAO, A.C. - Relationship between intrauterine growth retardation and early posnatal superior mesenteric artery blood flow velocity. **Biol. Neonate**, 71:22-30, 1997.
- MASSIK, J.; TANG, Y.L.; HUDAK, M.L., KOEHLER, R.C., TRAYSTMAN, R.J.; JONES, D.M. - Effect of hematocrit on cerebral blood flow with induced polycythaemia. **J. Appl. Physiol.**, 62:1090-96, 1987.
- MEEK, J.H.; TYSZCZUK, L.; ELWELL, C.E.; WYATT, J.S. - Cerebral blood flow increases over the first three days of life in extremely preterm neonates. **Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.**, 78:F33-37, 1998.
- MERCHANT, R.H.; PHADKE, S.D.; SAKHALKAR, V.S.; AGASHE, V.S.; PUNIYANI, R.R. - Hematocrit and whole blood viscosity in newborns: analysis of 100 cases. **Indian Pediatr.**, 29:555-61, 1992.
- MINARD, R.A. - Viscosity of fluids. **Instruments & Controls Systems**, 32:AR32, 1959.

- MURPHY, D.; RELLER, M.D.; MEYER, R.A.; KAPLAN, S. - Effects of neonatal polycythemia and partial exchange transfusion on cardiac function: an echocardiographic study. **Pediatres**, 76:909-13, 1985
- MURPHY, D.; RELLER, M.D.; MEYER, R.A.; KAPLAN, S. - Left ventricular function in normal newborn infants and asymptomatic infants with neonatal polycythemia. **Am. Heart J.**, 112:542, 1986.
- MUSSI-PINHATA, M.; CALÔNIGO, L.H.; JORGE, S.M.; GONÇALVES, A.L.; MARTINEZ, F.E.; FERLIN, M.L.S. - Adaptação neonatal de recém-nascidos de termo com retardo de crescimento intra-útero. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PERINATOLOGIA, XIV; REUNIÃO DE ENFERMAGEM PERINATAL, XI, São Paulo, 1994. **Temas Livres**. p.115 (Resumo, 2).
- NELLE, M.; HOCKER, C.; ZILOW, E.P.; LINDERKAMP, O. - Effects of red cell transfusion on cardiac output and blood flow velocities in cerebral and gastrointestinal arteries in premature infants. **Arch. Dis. Child. Fetal-Neonatal Ed.**, 71:F45-8, 1994.
- NELLE, M.; KRAUS, M.; BASTER, G.; LINDERKAMP, O. - Effects of leboyer childbirth on left and right systolic time intervals in healthy term neonates. **J. Perinat. Med.**, 24:513-20, 1996.
- NORMAN, M.; FAGRELL, B.; HERIN, P. - Effects of neonatal polycythemia and hemodilution on capillary perfusion. **J. Pediatr.**, 121:103-8, 1992.
- NORMAN, M.; GU, L.; HERIN, P.; FAGRELL, B. - Reactive hyperemia in term neonates and adults: a laser Doppler fluxmetry study of skin microcirculation. **Microvasc. Res.**, 41:229-38, 1991.
- NORMAN, M.; HERIN, P.; FAGRELL, B.; ZETTERSTRON, R. - Capillary blood cell velocity in full-term infants as determined in skin by videophotometric microscopy. **Pediatr. Res.**, 23:585-8, 1988.

- NORNES, H.; GRIP, A.; WIKEBY, P. - Intraoperative evaluation of cerebral hemodynamics using directional Doppler technique. I. Arteriovenous malformations. **J. Neurosurg.**, **50**:145-51, 1979.
- ODDEN, J.; STIRIS, T.; HANSEN, T.W.R.; BRATLID, D. - Cerebral blood flow during experimental hypoxaemia and ischaemia in the newborn piglet. **Acta. Paediatr. Scand. Suppl.**, **360**:13-19, 1989.
- OH, W. - Polycitemia e hiperviscosidade neonatais. **Clin. Pediat. Am. Norte**, **3**:539-49, 1986.
- OH, W. & LIND - Venous and capillary hematocrit in newborn infants and placental transfusion. **Acta Paed. Scand.**, **55**:38-40, 1966.
- 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.; OMORI, K.; EMMANOULIDES, G.C. ; PHELPS, D.L. - Placenta to lamb fetus transfusion in utero during acute hypoxia. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, **122**:316-22, 1975.
- OSEK, E.; KOROGLU, T.F.; KARAKOÇ, F; KIHÇ, T.; TANGOREN, M.; PAMIR, N.; BASARAN, M.; BEKIROGLU, N. - Transcranial Doppler assessment of cerebral blood flow velocity in term newborns. **Eur. J. Pediatr.**, **154**:60-63, 1995.
- OSKI, F.A. & NAIMAN, J.L. - Polycitemia e hiperviscosidade do sangue no período neonatal. In: **Oski, F. & Naiman, J.L.**, eds. - **Hematologia do Recém-nascido**. 3. ed., São Paulo, Ed. Manole, 1984. p.90-9.
- PAPAGEORGIU, A. & STERN, L. - Polycythemia and gangrene of an extremity in a newborn infant. **J. Pediatr.**, **81**:985, 1972.
- PEARSON, T.C. - Hemorrhagic considerations in pathogenesis of vascular occlusive events in polycythemia vera. **Semin. Thromb. Hemost.**, **23**:433-39, 1997.

- PERLMAN, J.M.; HERSCOVITH, P; KREUSSER, K.L - Positron emission tomography in the newborn: Effect of seizure on regional cerebral blood flow velocity in an asphyxiated infant. **Neurology**, **35**:244-47, 1985.
- PERLMAN, J.M.; VOLPE J.J. - Cerebral blood flow velocity in relation to intraventricular hemorrhage in the preterm newborn infant. **J. Pediatr.**, **100**:956-9, 1982.
- PESSOTO, M.A.; ARANHA-NETTO, A.; MOURA-RIBEIRO, M.V.L.; OLIVEIRA, L.S.; MARBA, S.T.; VINAGRE, L.E. - Acidente vascular cerebral em neonatos: Descrição de 3 casos. XV CONGRESSO BRASILEIRO DE PERINATOLOGIA, XV; REUNIÃO DE ENFERMAGEM PERINATAL, XII. Belo Horizonte, 1996. **Temas Livres**.
- PHILOBOS, M.K.; SALIBA, E.; HENNIEN, S. - Influence of changes in position on cerebral blood flow in healthy preterm infants. **Pediatr. Res.**, **41**:170A, 1997.
- POURCELOT, L. - Applications clinique de l'Examen Doppler transcutane. In: **Peronneau P.** (Ed.) **Velocimetre ultrasonore infants**. INSERM. Paris p.213., 1974.
- PRYDS, O.; GREISEN, G; HANSEN, B. - Compensatory increase of CBF in preterm infants during hypoglycemia. **Acta. Paediatr. Scand.**, **77**:632-37, 1988.
- PRYDS, O.; GREISEN, G. - The effect of PaCO<sub>2</sub> and haemoglobin concentration on the day to day variation of CBF in preterms neonates. **Acta Paediatr. Scand.**, **360**:334, 1989.
- RAJU, T.N.K. - Cerebral Doppler studies in the fetus and newborn infant. **J. Pediatr.**, **119**:165-173, 1991.
- RAMAMURTHY, R.S. & BERLANGA, M. - Postnatal alterations 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.

- RAMAEKERS, V.T.; CASAER, P.; MARCHAL, G.; SMET, M.; GOOSENS, W. - The effect of blood transfusion on cerebral blood-flow in preterm infants: a Doppler study. **Dev. Med. Child. Neurol.**, **30**:334-41, 1988.
- RAMAEKERS, V.T.; CASAER, P.; DANIELS, P.; MARCHAL, G. - Upper limits of brain blood flow autoregulation in stable infants of various conceptional ages. **Early Hum. Dev.**, **24**:249-58, 1990.
- RAMAEKERS, V.T.; DANIELS, H. & CASAER, P. - Brain oxygen transport related to levels of fetal haemoglobin in stable preterm infants. **J. Dev. Physiol.**, **17**:209-13, 1992.
- 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.
- RAND, P.W.; LACOMBE, E.; HUNT, H.E.; AUSTIN, W.H. - Viscosity of normal human blood under normothermic and hypothermic conditions. **J. Appl. Physiol.**, **19**:117-22, 1964.
- RATRISAWADI, V.; PLUBRUKARN, R.; TRAKULCHANG, K.; PUAPONDH, Y. - Delevopmental outcome of infants with neonatal polycythemia. **J. Med. Assoc. Thai.**, **77**:76-80, 1994.
- REHAN, V.K.; FAJARDO, C.A.; HAIDER, A.Z.; ALVARO, R.E.; CATES, D.B.; KWIATKWSKI, K.; NOWACZYK, B.; RIGATO, H. - Influence of sleep state and respiratory pattern on cyclical fluctuations of cerebral blood flow velocity in healthy preterm infants. **Biol. Neonate**, **69**:357-67, 1996.
- 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, 1982.
- RIVERS, R.P.A. - Coagulation changes associated with a hight hematocrit in newborn infant. **Acta Paediatr. Scand.** **64**:449, 1975.

- ROITHMAIER, A.; ARLETTZA, R.; BAUER, K.; BUCHER, H.U.; KRIEGER, M.; DUC, G.; VERSMOLD, H.T. - Randomized controlled trial of ringer solution versus serum for partial exchange transfusion in neonatal polycythemia. **Eur. J. Pediatr.**, **154**:53-56, 1995.
- ROSENBERG, A.A.; HARRIS, A. & JONES, M.D. - Role of O<sub>2</sub> hemoglobin on response to hypoxia of cerebral blood flow in the fetal sheep. **Pediatr. Res.**, **19**:360A, 1985.
- ROSENBLUM, W.I. - Ratio of red cell velocities near the vessel wall to velocities at vessel center in cerebral microcirculation, and an apparent effect of blood viscosity on this ratio. **Microvasc. Res.**, **4**:98-101, 1972.
- 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.
- ROSENKRANTZ, T.S.; STONESTREET, B.S.; HANSEN, N.B.; NOWICKI, P.; OH, W. - Cerebral blood flow in the newborn lamb polycythemia and hyperviscosity. **J. Pediatr.**, **104**:276-80, 1984.
- ROSENKRANTZ, T.S. & DIANA, D. - Regulation of cerebral blood flow velocity in low birth weight infants with hyaline membrane. **Pediatr. Res.**, **19**:360A, 1985.
- ROSENKRANTZ, T.S.; PHILIPPS, A.F.; KNOX, I.; ZALNERAITIS, E.L.; PORTE, P.J.; SKRZYPCZAK, P.E.; RAYE, J.R. - Regulation of cerebral glucose metabolism in normal and polycythemic newborn lambs. **J. Cereb. Blood Flow Metab.**, **12**:856-65, 1992.
- SABATINO, G.; QUARTULLI, L.; RAMENGGI, L.A.; MORGESE, G. - Cerebral Doppler velocimetry in newborn. **J. Perinat. Med. Suppl.** **1**, **22**:135-41, 1994.
- SAIGAL, S.; O'NEILL, A.; SURAINDER, Y.; CHUA, L.B.; USHER, R. - Placental transfusion and hyperbilirubinemia in the premature. **Pediatrics**, **49**:406-19, 1972.

- SAIGAL, S. WILSON, R.; USHER, R. - Radiological findings in symptomatic neonatal plethora resulting from placental transfusion. **Radiology** **125**:185, 1977.
- 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.
- SCHERJON, S.A.; KOK, J.H.; OOSTING, H.; WOLF, H.; ZONDERVAN, H.A. - Fetal and neonatal cerebral circulation: a pulsed study. **J. Perinat. Med.**, **20**:79-82., 1992.
- SCHERJON, S.A.; OOSTING, H.; KOK, J.H.; ZONDERVAN, H.A. - Effect of fetal brainsparing on the early neoatal cerebral circulation. **Arch. Dis. Child.**, **71**:F11-15, 1994.
- SCHMID-SCHÖNBEIN, H. & GAEHTGENS - What is cell red deformability?. **Scand. J. Clin. Lab. Inves.**, **41(Suppl. 156)**:13-26, 1981
- SCHMID-SCHONBEIN, H. - Macrorheology and microrheology of blood in cerebrovascular insufficiency. **Eur. Neur.**, **22(suppl. 1)**:2-22, 1983.
- 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.

- SINHA, S.K.; D'SOUZA S.W.; RIVLIN, E.; CHISWICK, M.L. - Ischaemic brain lesions diagnosed at birth in preterm infants: Clinical events and developmental outcome. **Arch. Dis. Child.** **65**:1017-20, 1990.
- 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.
- SONESSON, S.E.; WINBERG, P.; LUNDELL, B.P.W. - Early postnatal changes in intracranial arterial blood flow velocities. **Pediatr. Res.**, **22**:461-64, 1987.
- STEVENS, K. & WIRTH, F.H. - Incidence of neonatal hyperviscosity at sea level. **J. Pediatr.**, **97**:118-9, 1980.
- SWETNAM, S.M.; YABEK, S.M.; ALVERSON, D.C. - Hemodynamic consequences of neonatal polycythemia. **J. Pediatr.** **110**:443-7, 1987.
- SZYMONOWICZ, W.; WALKER, A.M.; CUSSEN, L.; CANNATA, J.; YU, V.Y.H. - Developmental changes in regional cerebral blood flow in fetal and newborn lambs. **Am. J. Physiol.**, **254**:H52-58, 1988.
- TAYLOR, G. & HUDAK, M. - Color Doppler ultrasound of changes in small vessel diameter and cerebral blood flow during acute anemia in the newborn lamb. **Investigative Radiol.**, **29**:188-94, 1994.
- TAYLOR, G.A.; SHORT, B.L.; WALKER, L.K.; TRAYSTMAN, R.J. - Intracranial blood flow: Quantification with duplex Doppler and color Doppler flow us. **Radiology**; **176**:231-236, 1990.
- TERAMO, K.A.; WIDNESS, J.A.; CLEMONS, G.K.; VOUTILAINEN, P.; MCKINLAY, S.; SCHWARTZ, R. - Amniotic fluid erythropoietin correlates with umbilical plasma erythropoietin in normal and abnormal pregnancy. **Obstet. Gynecol.**, **69**:710-5, 1987.

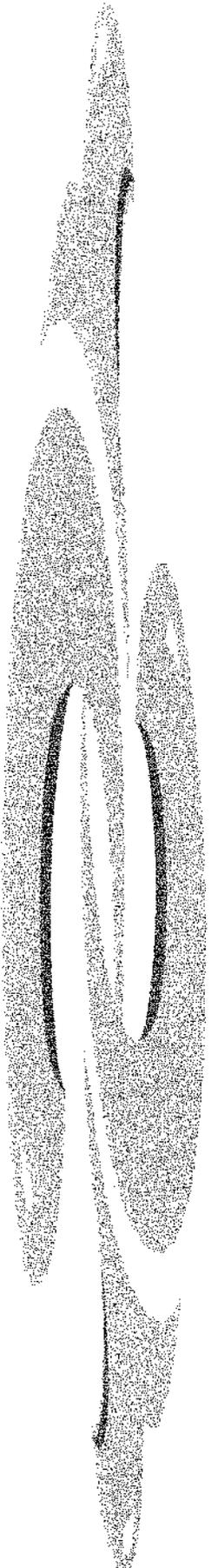
- THOMAS, D.J.; MARSHALL, J.; ROSS-RUSSELL, R.W.; WETHERLEY-MEIN, G.; BOULAY, G.H.; PEARSON, T.C.; SYMON, L.; ZILKJA, E. - Effect of hematocrit on cerebral blood flow in man. **Lancet** 2:941, 1977.
- THOMAS, R.M. - Erythropoetin in cord blood hemoglobin and the regulation of fetal erythropoiesis. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, 90:795, 1983.
- THORENSEN, M.; HAALAND, K.; STEEN, P.A. - Cerebral Doppler and misrepresentation of flow changes. **Arch. Dis. Child.**, 71:103-6, 1994.
- THURSTON, G.B. - Effects of hematocrit on blood viscoelasticity and in establishing normal values. **Biorheology**, 15:239-49, 1978.
- TU, Y.; LIU, H. - Effects of isovolemic hemodilution on hemodynamics, cerebral perfusion and cerebral vascular reactivity. **Stroke**, 27:441-45, 1996.
- USAMI, S. - Physiological significance of blood rheology. **Biorheology**, 19:2046, 1982.
- USHER, R.; SHEPHARD, M.; LIND, J. - The blood volume of the newborn infant and placental transfusion. **Acta Paediatr.**, 52:497-512, 1963.
- VALENCIA, G.B.; BRIGNOL, M.; CORSINO, J.; GLASS, L.; YAO, A.C. - Effect of partial exchange transfusion on superior mesenteric artery blood flow velocity in symptomatic polycythemic infants. **Pediatr. Res.**, 37(4):241A, 1995.
- VAN BEL, F.; VAN de BOR, M.; STIJNEN, T.; RUYS, J.H. - Decreased cerebrovascular resistance in small for gestational age infants. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, 23:137-44, 1986.
- VAN BEL, F.; SOLA, A.; ROMAN, C.; RUDOLPH, A.M. - Role of nitric oxide in regulation of cerebral circulation in the lamb fetus during normoxemia and hypoxemia. **Biol. Neonate**, 68:200-10, 1995.

- VAN BEL, F.; SOLA, A.; ROMAN, C.; RUDOLPH, A.M. - Perinatal regulation of the cerebral circulation: role of nitric oxide and prostaglandins. **Pediatr. Res.**, **42**: 299-304, 1997.
- VAN Der ELST, E.W.; MALAN, A.F.; HEES, H. - Blood viscosity in modern medicine. **S. Afr. Med. J.**, **52**:526-28, 1977.
- 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 E.W.; MOLTENO, C.D.; MALAN, A.F. - The management of polycythemia in the newborn infant. **Early Hum. Dev.**, **4**:393, 1980.
- VIK, T.; MARKESTAD, T.; AHLSTEN, G.; GEBRE-MEDHIN, M.; JACOBSEN, G.; HOFFMAN, H.J.; BAKKETEIG, L.S.- Body proportions and early neonatal morbidity in small-for-gestational-age infants of successive births. **Acta Obstet. Gynecol. Scand. Supp.**; **165**:76-81, 1997.
- VOLPE, J.J. - Especialized studies in the neurological evaluation. In: **Volpe, J.J.**, ed. - **Neurology of newborn**. 3.ed. Philadelphia, Ed. Saunders Co., 1995. p.143-171 (a).
- VOLPE, J.J. - Hypoxic-ischemic encephalopathy: biochemical and physiological aspects. In: **Volpe, J.J.**, ed. - **Neurology of newborn**. 3.ed. Philadelphia, Ed. Saunders Co., 1995. p.245-59 (b).
- 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.
- WADE, J.P.H. - Reactivity of the cerebrasular bed to carbon dioxide in patients with primary high haematocrit before and after venisection. **Acta Neurol. Scand.** **63**: 306-14, 1981.
- WADE, J.P.H. - Transport of oxygen to the brain in patient with elevated haematocrit values before and after vanesection. **Brain**, **106**:513-23, 1983.

- WAFFARN, F. TOLLE, C.D.; HUXTABLE, R.F. - Effects of polycythemia and hyperviscosity on cutaneous blood flow and transcutaneous PO<sub>2</sub> and PCO<sub>2</sub> in the neonate. **Pediatrics** 74:389-94, 1984.
- 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.
- WALKER, F.J. & RAMAEKERS, L.H.J. - Neonatal morbidity of GCA infants in relation to their nutritional status at birth. **Acta Paediatr. Scand.**, 71:437-40, 1982.
- WARNER, R.A. & CORNBLATH, 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.
- WEINBERGER, M.M. & OLEINICK, A. - A neonatal polycythemia. **Clin. Res.**, 29:209, 1971.
- WEINBLATT, M.E. ; FORT, P.; KOCHEN, J.; DIMAYIO, M. - Polycythemia in hypothyroid infants. **AJDC**, 141:1121-3, 1987.
- WELLS, R.E.; DENTON, R.; MERRIL, E.W. - Measurement of viscosity of biologic fluids by cone plate viscometer. **J. Laborat. Clin. Med.**, 57:646-56, 1961.
- WERNER, C.J. - Neonatal polycythemia and hyperviscosity. **Clinics Perinatology**, 22: 693-709, 1995.
- WESENBERG, R.L.; RUMACK, C.M.; LUBCHENCO, L.O. - The thick blood syndrome. **Radiology**, 125:181-83, 1977.
- 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.

- 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.
- WILCOX, C.S.; DENG, X.; DOLL, A.H.; SNELLEN, H.; WELCH, W.J. - Nitric oxide mediates renal vasodilation during erythropoietin-induced polycythemia. **Kidney Int.** **44**:430-35, 1993.
- WILLIAMSON, T.H.; RUMLEY, A.; LOWE, G.D. - Blood viscosity, coagulation, and activated protein C resistance in central retinal vein occlusion: a population controlled study. **Br. J. Ophthalmol.**, **80**:203-8, 1996.
- 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., NORTHON, R.S. - Neonatal polycythemia: Frequency of clinical manifestations and other associated findings. **Pediatrics**, **78**:26-30, 1986.
- WLADIMIROFF, J.W.; TONGUE, H.M.; STEWART, P.A. - Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, **93**:471-5, 1986.
- WOOD, J.L. - Plethora in the newborn infant associated with cyanosis and convulsions. **J. Pediatr.**, **54**:143, 1959.
- WOOD, J.H.; KEE, D.B. - Hemorheology of cerebral circulation in stroke. **Stroke**, **16**: 765-771, 1985.
- WOODS, D.L.; MALAN, A.F.; HESSE, H.V. - Patterns of retarded fetal growth. **Early Human Dev.**, **3**:257-62, 1979.

- YAO, A.C. & LIND.J. - Blood volume in the asphyxiated term neonate. **Biol. Neonate**, 21:199-209, 1972.
- YANOWITZ, D.; YAO, A.C.; WERNER, J.C.; PETTIGREW, K.D.; OH, W.; STONESTREET, B.S. - Hemodynamic Maturation in very low birth weight infants. **Pediatr. Res.**, 40:289A, 1996.
- YOSHIDA, H.; YASUHARA, A.; KOBAYASHI, Y. - Transcranial Doppler sonographic studies of cerebral blood flow velocity in neonates. **Pediatr. Neurol.**, 7:105-110, 1991.
- YOUNKIN, D.P.; REIVICH, M.; JAGGI, J.L.; OBRIST, W.D.; DELIVORIA-PAPADOPOULOS, M. - The effect of hematocrit and systolic blood pressure on cerebral blood flow in newborn infants. **J. Cereb. Blood Flow Metab.**, 7:295-99, 1987.
- 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.



## ***11. ANEXOS***

## ANEXO 1

### PAUTAS ASSISTENCIAIS SERVIÇO DE NEONATOLOGIA - CAISM-UNICAMP POLICITEMIA NEONATAL

ABIMAEL ARANHA NETTO

#### INTRODUÇÃO E IMPORTÂNCIA

Policitemia e hiperviscosidade sanguínea secundária são reconhecidas hoje como problemas comuns no período neonatal. Apesar das múltiplas investigações clínicas e experimentais, ainda são incertas em todo seu espectro a etiopatogenia, os critérios para o diagnóstico, tratamento e o que determina o prognóstico da doença em curto e longo prazo.

Sua incidência tem variado conforme o valor do hematócrito para o diagnóstico, a época de coleta da amostra sanguínea, o grau de risco da população estudada e as condutas obstétricas. Em média ocorre em 1% a 5% dos recém-nascidos, no entanto pode-se encontrar valores de até 20%.

#### DEFINIÇÃO

Policitemia e hiperviscosidade sanguínea constituem diagnósticos baseados essencialmente em dados laboratoriais. A definição dos níveis de anormalidade é bastante controversa, principalmente em relação aos valores de hematócrito, já que a determinação da viscosidade não é de uso rotineiro nos hospitais.

Em geral os trabalhos mostram definições para policitemia que se correlacionam com valores de hematócrito maiores que 60 a 70% e viscosidade acima de 15 centipoises em taxa de cisalhamento de  $11,5 \text{ s}^{-1}$ .

Apesar de recentemente alguns autores correlacionarem os valores de hematócrito ao tempo de vida, considerando hematócrito de 70% nas primeiras 12 horas e de 65% após esse período, a maioria dos trabalhos ainda considera a definição tradicional de hematócrito  $\geq 65\%$  em veia periférica.

#### ETIOLOGIA

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

Basicamente pode-se dividir esses eventos em dois grandes grupos (ativo e passivo) em função da sua gênese. 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 para o feto. A sistematização dos 2 grupos traça em última análise o perfil dos indivíduos mais sujeitos à doença.

#### GRUPOS DE RISCO

Forma ativa	Forma passiva
(Hipoxia intra-uterina ou eritropoiese excessiva)	(Transfusão excessiva hemácias)
- m pequeno/idade gestacional	- ligadura tardia de cordão
- filho de mãe diabética	- ordenha de cordão
- filho de mãe hipertensa	- transfusão materno-fetal
- síndrome de down	- transfusão feto-fetal
- trissomia do 13 e 18	- m grande/idade gestacional
- tireotoxicose	- m asfíxiado
- hipotireoidismo congênito	
- hiperplasia congênita de supra-renais	
- m pós maduro	

#### TRIAGEM E DIAGNÓSTICO

Apesar da ausência de consenso acerca do método ideal e do custo/benefício da aplicação de triagem em larga escala, a maior parte dos berçários permanece triando seus recém-nascidos ao nascimento. Em virtude da falta de congruência entre as mensurações de hematócrito coletados em sangue capilar, venoso ou arterial e da ótima correlação entre o sangue de cordão umbilical e o sangue venoso de 2ª hora de vida, optou-se no Serviço de Neonatologia da UNICAMP pela triagem ao nascimento em sangue misto umbilical.

Triagem ao nascimento:

Em todo recém-nascido de risco (vide quadro acima), coletar hematócrito em sangue venoso misto de cordão umbilical, através de gotejamento direto em microcapilar heparinizado, por abertura da pinça hemostática após ligadura da porção proximal do cordão com clampe plástico.

Considerar ponto de corte hematócrito de 54%:

-Nos indivíduos com hematócrito de cordão umbilical  $\geq 54\%$ , repetir hematócrito venoso entre 2 e 4 horas de vida, para confirmação do diagnóstico.

-Naqueles com hematócrito de cordão umbilical  $< 54\%$  considerar como não policitêmicos.

Diagnóstico:

Deve ser realizado pela coleta de sangue venoso (preferencialmente em veia da fossa antecubital) entre 2 e 4 horas de vida.

Diagnostica-se pelo hematócrito  $\geq 65\%$ .

Obs: A demora além da 4ª hora de vida não inviabiliza o diagnóstico, pois define-se a doença para a primeira semana de vida.

#### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:

As manifestações clínicas decorrentes da doença são extremamente polimórficas e incluem praticamente todos os órgãos e sistemas.

A frequência dos sinais e sintomas nos indivíduos policitêmicos no entanto variam muito amplamente na literatura. Alguns estudos mostram que a maioria dos recém-nascidos são assintomáticos, enquanto outros encontram mais de 50% das crianças com algum tipo de sintoma sugestivo do processo mórbido.

As manifestações mais comuns são representadas pelos problemas alimentares, como regurgitações, vômitos, resíduos gástricos e distensão abdominal, plethora, má perfusão periférica e icterícia, letargia/hipotonia ou irritabilidade/tremores, cianose, dificuldades respiratórias e sopro cardíaco. Não é raro entretanto encontrar-se manifestações graves como trombo-embolismo, sinais de insuficiência cardíaca congestiva, persistência de circulação fetal, crises de apnéia, irritabilidade extrema do SNC ou convulsões, insuficiência renal, priapismo ou sinais clássicos de enterocolite necrosante.

Além disso podem ser vistas algumas alterações bioquímicas, tais como: hipoglicemia, hipocalcemia, trombocitopenia e hiperbilirrubinemia.

#### TRATAMENTO:

O problema mais complexo prende-se a decisão de qual criança deve ser tratada, sobretudo no grupo de recém-nascidos assintomáticos ou que apresentam sinais e sintomas irrelevantes. Idealmente o tratamento instituído tem como alvo o alívio dos sintomas agudos e a prevenção de sequelas tardias, especialmente do sistema nervoso central.

Os efeitos da elevação do hematócrito ao nível dos capilares e suas consequências na insuficiência da microcirculação, principalmente cerebral, tem estudos pequenos e inconclusivos e infelizmente ainda não há dados seguros a respeito da aplicação do tratamento em indivíduos assintomáticos, ou dados que demonstrem que este grupo se beneficie dele, principalmente na prevenção de complicações e sequelas neurológicas.

Recém-nascidos assintomáticos:

- Manutenção de adequada hidratação, com alimentação precoce
- Monitorização da glicemia por fita reagente
- Observação rigorosa do surgimento de sintomas e sinais
- Monitorização clínica da evolução de icterícia

Recém-nascidos sintomáticos:

Crianças com sinais e sintomas relevantes, tais como:

- sinais de insuficiência cardíaca congestiva ou dificuldade respiratória e/ou,
- má perfusão importante e hipotermia que não respondam a aquecimento e/ou,
- letargia excessiva ou apnéias/hipotonia ou irritabilidade excessiva/convulsão e/ou,
- hipoglicemia acompanhando outra manifestação ou que seja recorrente e/ou,
- insuficiência renal ou priapismo e/ou,
- manifestações gastrointestinais severas como: vômitos recorrentes, distensão abdominal ou sinais que sugiram enterocolite necrosante.

Realizar:

- Medidas gerais (como anterior)
- Exsanguinotransfusão através da cateterização de veia umbilical, utilizando de preferência substituto do plasma (solução de gelatina) ou solução de albumina a 5%, para diminuir o hematócrito venoso até 55%.
- Tratamento dos distúrbios metabólicos associados

Volume de transfusão em ml =  $(\text{Volemia} *) \times (\text{Ht observado} - \text{Ht desejado} **)$

Ht observado \*\*

\* Volemia = Rn termo 80 ml/kg de peso

Rn pré-termo 100 ml/kg de peso

\*\*Ht desejado= 55%

## ANEXO 2

### FICHA DE PROTOCOLO DE ESTUDO DE FLUXO SANGÜÍNEO CEREBRAL, HEMATÓCRITO E VISCOSIDADE

FICHA Nº \_\_\_\_\_ GRUPO \_\_\_\_\_ HM Nº \_\_\_\_\_

#### 1 - Identificação

- 1.1. RN: \_\_\_\_\_  
 1.2. Sexo: M: F: \_\_\_\_\_  
 1.3. Data nasc.: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 2.4. Hora: \_\_\_:\_\_\_ h

#### 2 - Dados maternos

- 2.1. Cor : branca : não branca:  
 2.2. Patologias crônicas:  
 hipertensão:  
 diabetes:  
 nenhuma:  
 outra:  
 2.3. Patologias gestacionais:  
 hipertensão-gestacional: hipertensão+pré-eclampsia: hipertensão+eclampsia  
 diabetes:  
 nenhuma:  
 outra: ( \_\_\_\_\_ )  
 2.4. Tabagismo: não fuma: fuma < 10 cig/dia: fuma ≥ 10 cig/dia:  
 2.5. Sofrimento fetal: não: dip II: bradicardia: outro (qual? \_\_\_\_\_ )  
 2.6. Líquido amniótico: claro mecônio espesso: mecônio fluido  
 2.6. Doppler intra-útero: não normal alterado (alteração: \_\_\_\_\_ )  
 2.7. Tipo de parto: normal: cesareana: (indicação: \_\_\_\_\_ )  
 2.8. Tempo de ligadura de cordão: \_\_\_\_\_ s

#### 3 - Dados recém-nascido

- 3.1. Peso: \_\_\_\_\_ g  
 3.2. Apgar  
 1º minuto: \_\_\_\_\_  
 5º minuto: \_\_\_\_\_  
 3.3. Idade gestacional:  
 (Capurro) \_\_\_\_\_ sem. \_\_\_\_\_ dias  
 (Amenorréia) \_\_\_\_\_ sem. \_\_\_\_\_ dias  
 (Eco) \_\_\_\_\_ sem. \_\_\_\_\_ dias  
 3.4. Estado nutricional:  
 AIG: FIG:  
 3.5. Índice ponderal: \_\_\_\_\_  
 3.6. Proporção corporal:  
 proporcionado  
 desproporcionado  
 3.7. Policitemia:  
 sim não

#### 4 - Dados variáveis pós-natais

- 4.1. Ht de cordão umbilical: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ %  
 4.2. Viscosidade cordão:  
 shear rate 1,5 \_\_\_\_\_ shear rate 10 \_\_\_\_\_ shear rate 130 \_\_\_\_\_  
 shear rate 11,3 \_\_\_\_\_ shear rate 20 \_\_\_\_\_ shear rate 190 \_\_\_\_\_  
 shear rate 23 \_\_\_\_\_ shear rate 30 \_\_\_\_\_ shear rate 275 \_\_\_\_\_  
 shear rate 46 \_\_\_\_\_ shear rate 45 \_\_\_\_\_  
 shear rate 115 \_\_\_\_\_ shear rate 60 \_\_\_\_\_  
 shear rate 230 \_\_\_\_\_ shear rate 90 \_\_\_\_\_  
 4.3 pH: \_\_\_\_\_ pO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_ pCO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_

- 4.4. Ht 2h de vida: venoso \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_% arterial \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_%
- 4.5. Viscosidade 2h:  
 shear rate 1,5 \_\_\_\_\_ shear rate 10 \_\_\_\_\_ shear rate 130 \_\_\_\_\_  
 shear rate 11,3 \_\_\_\_\_ shear rate 20 \_\_\_\_\_ shear rate 190 \_\_\_\_\_  
 shear rate 23 \_\_\_\_\_ shear rate 30 \_\_\_\_\_ shear rate 275 \_\_\_\_\_  
 shear rate 46 \_\_\_\_\_ shear rate 45 \_\_\_\_\_  
 shear rate 115 \_\_\_\_\_ shear rate 60 \_\_\_\_\_  
 shear rate 230 \_\_\_\_\_ shear rate 90 \_\_\_\_\_
- 4.6. Peso: \_\_\_\_\_ g
- 4.7. PA: sist.: \_\_\_\_\_ mmHg diast.: \_\_\_\_\_ mmHg média: \_\_\_\_\_ mmHg
- 4.8. FC: \_\_\_\_\_
- 4.9. Fluxo cerebral 2 h:  
 pico sistólico: \_\_\_\_\_ cm/s pico diastólico: \_\_\_\_\_ cm/s média: \_\_\_\_\_ cm/s  
 pulsatilidade: \_\_\_\_\_ resistência: \_\_\_\_\_
- 4.10. pH: \_\_\_\_\_ pO<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_ pcO<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_
- 4.11. Ht 6h de vida: venoso \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_% arterial \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_%
- 4.12. Viscosidade 6 h:  
 shear rate 1,5 \_\_\_\_\_ shear rate 10 \_\_\_\_\_ shear rate 130 \_\_\_\_\_  
 shear rate 11,3 \_\_\_\_\_ shear rate 20 \_\_\_\_\_ shear rate 190 \_\_\_\_\_  
 shear rate 23 \_\_\_\_\_ shear rate 30 \_\_\_\_\_ shear rate 275 \_\_\_\_\_  
 shear rate 46 \_\_\_\_\_ shear rate 45 \_\_\_\_\_  
 shear rate 115 \_\_\_\_\_ shear rate 60 \_\_\_\_\_  
 shear rate 230 \_\_\_\_\_ shear rate 90 \_\_\_\_\_
- 4.13. Peso: \_\_\_\_\_ g
- 4.14. PA: sist.: \_\_\_\_\_ mmHg diast.: \_\_\_\_\_ mmHg média: \_\_\_\_\_ mmHg
- 4.15. FC: \_\_\_\_\_
- 4.16. Fluxo cerebral 6 h:  
 pico sistólico: \_\_\_\_\_ cm/s pico diastólico: \_\_\_\_\_ cm/s média: \_\_\_\_\_ cm/s  
 pulsatilidade: \_\_\_\_\_ resistência: \_\_\_\_\_
- 4.17. pH: \_\_\_\_\_ pO<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_ pcO<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_ continua....
- 4.18. Ht 12h de vida: venoso \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_% arterial \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_%
- 4.19. Viscosidade 12 h:  
 shear rate 1,5 \_\_\_\_\_ shear rate 10 \_\_\_\_\_ shear rate 130 \_\_\_\_\_  
 shear rate 11,3 \_\_\_\_\_ shear rate 20 \_\_\_\_\_ shear rate 190 \_\_\_\_\_  
 shear rate 23 \_\_\_\_\_ shear rate 30 \_\_\_\_\_ shear rate 275 \_\_\_\_\_  
 shear rate 46 \_\_\_\_\_ shear rate 45 \_\_\_\_\_  
 shear rate 115 \_\_\_\_\_ shear rate 60 \_\_\_\_\_  
 shear rate 230 \_\_\_\_\_ shear rate 90 \_\_\_\_\_
- 4.20. Peso: \_\_\_\_\_ g
- 4.21. PA: sist.: \_\_\_\_\_ mmHg diast.: \_\_\_\_\_ mmHg média: \_\_\_\_\_ mmHg
- 4.22. FC: \_\_\_\_\_
- 4.23. Fluxo cerebral 12 h:  
 pico sistólico: \_\_\_\_\_ cm/s pico diastólico: \_\_\_\_\_ cm/s média: \_\_\_\_\_ cm/s  
 pulsatilidade: \_\_\_\_\_ resistência: \_\_\_\_\_
- 4.24. pH: \_\_\_\_\_ pO<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_ pcO<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_
- 4.25. Ht 24h de vida: venoso \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_% arterial \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_%
- 4.26. Viscosidade 24 h:  
 shear rate 1,5 \_\_\_\_\_ shear rate 10 \_\_\_\_\_ shear rate 130 \_\_\_\_\_  
 shear rate 11,3 \_\_\_\_\_ shear rate 20 \_\_\_\_\_ shear rate 190 \_\_\_\_\_  
 shear rate 23 \_\_\_\_\_ shear rate 30 \_\_\_\_\_ shear rate 275 \_\_\_\_\_  
 shear rate 46 \_\_\_\_\_ shear rate 45 \_\_\_\_\_  
 shear rate 115 \_\_\_\_\_ shear rate 60 \_\_\_\_\_  
 shear rate 230 \_\_\_\_\_ shear rate 90 \_\_\_\_\_
- 4.27. Peso: \_\_\_\_\_ g
- 4.28. PA: sist.: \_\_\_\_\_ mmHg diast.: \_\_\_\_\_ mmHg média: \_\_\_\_\_ mmHg
- 4.29. FC: \_\_\_\_\_
- 4.30. Fluxo cerebral 24h:  
 pico sistólico: \_\_\_\_\_ cm/s pico diastólico: \_\_\_\_\_ cm/s média: \_\_\_\_\_ cm/s  
 pulsatilidade: \_\_\_\_\_ resistência: \_\_\_\_\_
- 4.31. pH: \_\_\_\_\_ pO<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_ pcO<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_

### ANEXO 3

#### DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Estudo do fluxo sanguíneo cerebral, da variação do hematócrito e da viscosidade do sangue em recém-nascidos.

Responsável pela pesquisa, coleta e realização dos exames: Dr. Abimael Aranha Netto

Eu, \_\_\_\_\_, estou ciente de que este serviço está estudando uma doença chamada policitemia neonatal, que torna o sangue da criança mais grosso. Conhecer melhor a doença pode evitar futuramente muitos problemas causados por ela, principalmente em relação ao sistema nervoso.

Para isso, será preciso colher 0,5 ml de sangue do meu filho com 2h, 6h, 12h e 24h de vida e realizar ecografias cerebrais. 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, e o exame de ecografia não causará nenhum desconforto.

Minha autorização não é obrigatória e poderá ser retirada 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 4

Distribuição dos pacientes da amostra estudada de acordo com a patologia materna

Patologia materna	Policitêmicos		Normocitêmicos	
	n	%	n	%
HAC	5	29,4	3	12
DHEG	5	29,4	2	8
Hipotireoidismo	1	5,9	0	-
Desnutrição grave	1	5,9	0	-
Outras	0	-	2	8
Nenhuma	5	29,4	18	72
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100</b>	<b>25</b>	<b>100</b>

#### ANEXO 5

Fatores gestacionais, do parto e dos recém-nascidos associados ao diagnóstico de policitemia neonatal na amostra de 17 recém-nascidos

Variáveis	n	%
HAC	5	29,4
DHEG	5	29,4
Sofri/to fetal agudo	5	29,4
PIG	4	23,5
Outras	2	11,8

Obs. 1. Algumas crianças tiveram mais de 1 fator associado  
2. Duas crianças não tiveram fatores associados

### ANEXO 6

Comparação das medidas de FC (bat/min) e pCO<sub>2</sub> (mmHg) e hematócrito venoso (%) entre recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos na 1ª hora de vida. Valores expressos em média e ± DP

Variáveis	Policitêmico (n = 17)		Normocitêmicos (n = 25)		p
	Média	D.P.	Média	D.P.	
FC	145	33	143	24	0,793 #
pCO <sub>2</sub>	40,4	2,50	40,1	6,55	0,756 *
Hematócrito	65,1	4,62	56,2	5,12	<0,001 *

\* Teste t de Student para amostras independentes

# Teste de Mann-Whitney para amostras independentes

### ANEXO 7

Comparação das medidas de FC (bat/min) , pCO<sub>2</sub> (mmHg) e hematócrito venoso (%) entre recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos na 2ª hora de vida. Valores expressos em média e ± DP

Variáveis	Policitêmico (n = 17)		Normocitêmicos (n = 25)		p*
	Média	D.P.	Média	D.P.	
FC	136	31	134	26	0,539
pCO <sub>2</sub>	39,8	3,68	38,1	5,90	0,186
Hematócrito	69,4	4,01	57,8	4,80	<0,001

\* Teste t de Student para amostras independentes

### ANEXO 8

Comparação das medidas de FC (bat/min), pCO<sub>2</sub> (mmHg) e hematócrito venoso (%) entre recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos na 12<sup>a</sup> hora de vida. Valores expressos em média e  $\pm$  DP

Variáveis	Policitêmico (n = 17)		Normocitêmicos (n = 25)		p*
	Média	D.P.	Média	D.P.	
FC	134	27	132	19	0,630
pCO <sub>2</sub>	37,5	4,00	36,1	4,44	0,236
Hematócrito	62,3	4,27	52,2	6,21	<0,001

\* Teste t de Student para amostras independentes

### ANEXO 9

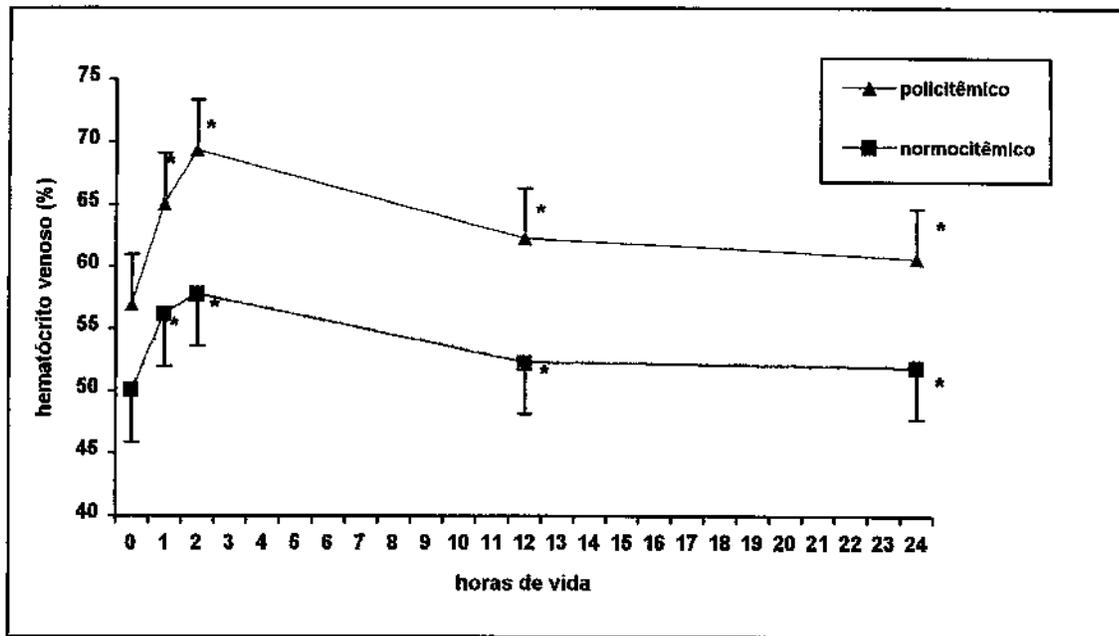
Comparação das medidas de FC (bat/min), pCO<sub>2</sub> (mmHg) e hematócrito venoso (%) entre recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos na 24<sup>a</sup> hora de vida. Valores expressos em média e  $\pm$  DP

Variáveis	Policitêmico (n = 17)		Normocitêmicos (n = 25)		p*
	Média	D.P.	Média	D.P.	
FC	132	31	131	29	0,832
pCO <sub>2</sub>	37,2	10	35,4	6	0,136
Hematócrito	60,7	3,96	51,9	6,20	<0,001

\* Teste t de Student para amostras independentes

## ANEXO 10

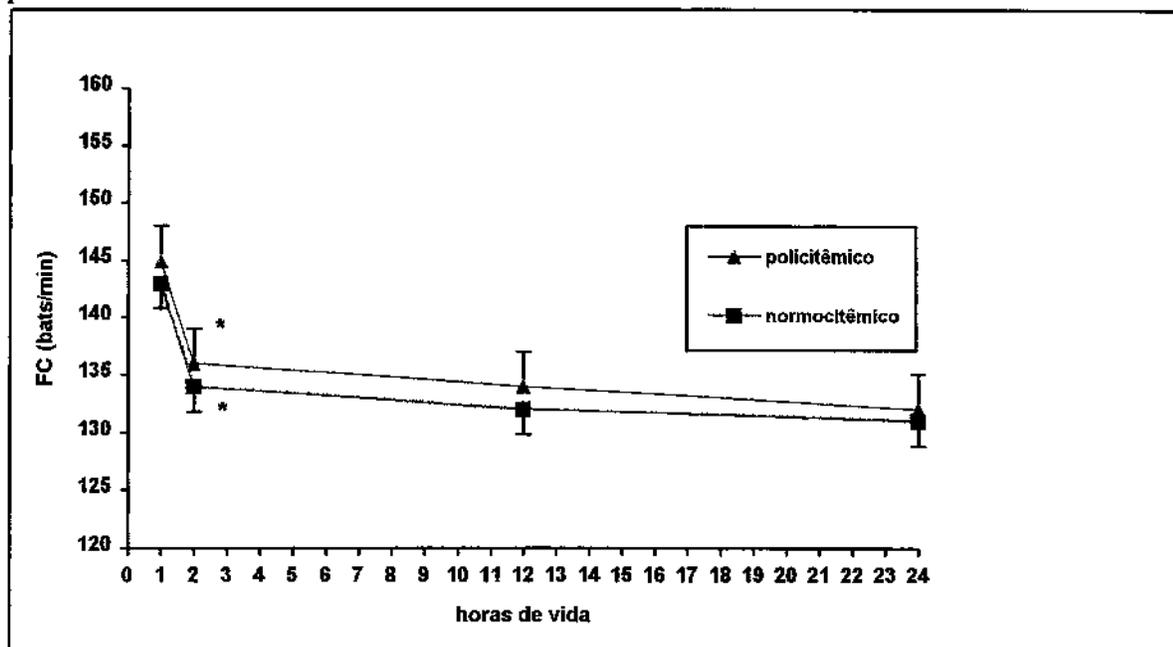
Valores médios e DP do hematócrito venoso em recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos no primeiro dia de vida



\*  $P < 0,05$  teste t - Student para amostras emparelhadas com o tempo imediatamente anterior

### ANEXO 11

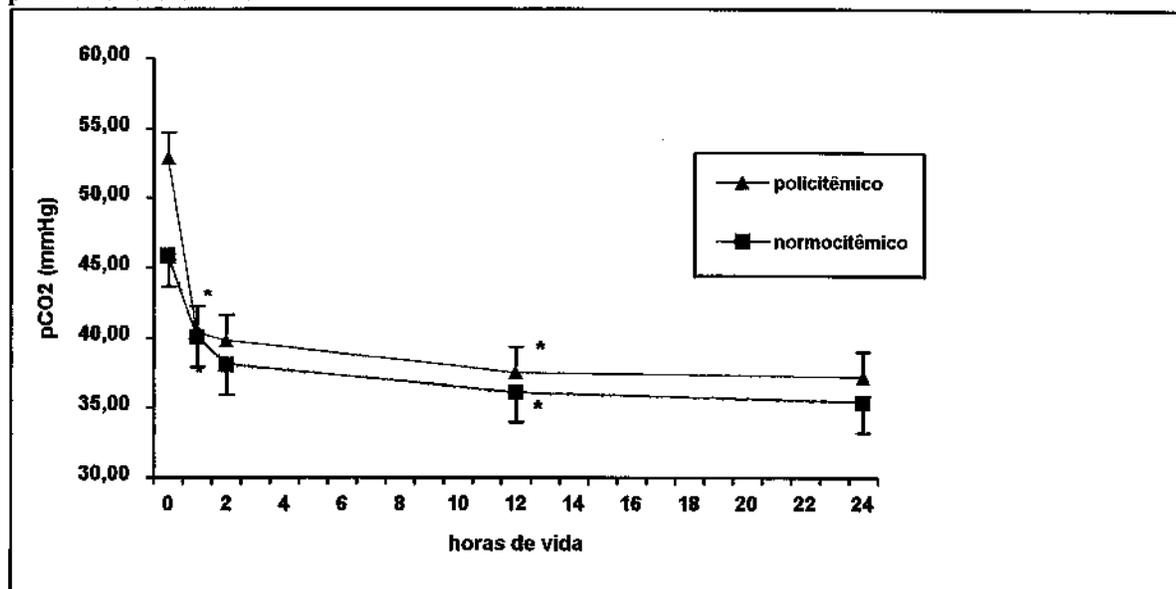
Valores médios e DP da FC em recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos no primeiro dia de vida



\*  $P < 0,05$  teste t - Student para amostras emparelhadas entre 1 e 2 horas

### ANEXO 12

Valores médios e DP da  $pCO_2$  em recém-nascidos policitêmicos e normocitêmicos no primeiro dia de vida



\*  $P < 0,05$  teste t - Student para amostras emparelhadas entre tempo imediatamente anterior

### ANEXO 13

Análise de regressão simples na 1ª hora de vida, entre as variáveis preditoras PAM, viscosidade sangüínea, FC, pCO<sub>2</sub>, pH, adequação peso/idade (AIG=0, PIG=1), policitemia (ausente=0, presente=1)

Variável	Estimativa	E.P. coeficiente	p valor
pCO <sub>2</sub>	0,148427	0,112042	0,1928
PAM	-0,01994471	0,0599935	0,7413
FC	0,049160	0,036179	0,1818
Viscosidade	-0,501696	0,199743	0,0162
Adequação peso/idade(PIG)	-2,80691	1,47108	0,0636
Policitemia presente	-3,7796	1,07421	0,0011

### ANEXO 14

Análise de regressão simples na 2ª hora de vida, entre as variáveis preditoras PAM, viscosidade sangüínea, FC, pCO<sub>2</sub>, pH, adequação peso/idade (AIG=0, PIG=1), policitemia (ausente=0, presente=1)

Variável	Estimativa	E.P. coeficiente	p valor
pCO <sub>2</sub>	0,012358	0,0839341	0,8837
PAM	-0,0604736	0,0329359	0,0738
FC	0,0023794	0,0280823	0,9329
Viscosidade	-0,334273	0,11933	0,0078
Adequação peso/idade (PIG)	-2,28375	1,03809	0,0336
Policitemia presente	-2,86885	0,753239	0,0005

ANEXO 15

Análise de regressão simples na 12ª hora de vida, entre as variáveis preditoras PAM, viscosidade sanguínea, FC, pCO<sub>2</sub>, pH, adequação peso/idade (AIG=0, PIG=1), policitemia (ausente=0, presente=1)

Variável	Estimativa	E.P. coeficiente	p valor
pCO <sub>2</sub>	-0,227647	0,134378	0,0980
PAM	-0,0939951	0,066000	0,1622
FC	0,038528	0,0469825	0,4170
Viscosidade	-0,806904	0,164374	0,0000
Adequação peso/idade (PIG)	-1,49721	1,5531	0,3408
Policitemia presente	-1,49721	1,5531	0,005

ANEXO 16

Análise de regressão múltipla na 24ª hora de vida, entre as variáveis preditoras PAM, viscosidade sanguínea, FC, pCO<sub>2</sub>, pH, adequação peso/idade (AIG=0, PIG=1), policitemia (ausente=0, presente=1)

Variável	Estimativa	E.P. coeficiente	p valor
pCO <sub>2</sub>	-0,216021	0,130941	0,1068
PAM	-0,0564937	0,0563071	0,3217
FC	-0,0000	0,0122	0,9771
Viscosidade	-0,914757	0,216034	0,0001
Adequação peso/idade (PIG)	-3,16074	1,63637	0,0605
Policitemia presente	-4,42287	1,17666	0,0005

ANEXO 17

Comparação dos valores de hematócrito venoso em recém-nascidos AIG e FIG no primeiro dia de vida. Valores expressos em média e  $\pm$  DP

Variáveis	AIG (n = 34)		FIG (n = 8)		p*
	Média	D.P.	Média	D.P.	
Hematócrito 1ª hora	59,76	6,97	60,12	5,08	0,891
Hematócrito 2ª hora	62,08	7,25	64,50	7,38	0,400
Hematócrito 12ª hora	55,88	7,51	58,37	7,00	0,390
Hematócrito 24ª hora	55,29	7,11	56,37	6,41	0,690

\* Teste t de Student para amostras independentes