

Leucograma neonatal normal e patológico

I. Valores de referência para neutrófilos

The neonatal blood count in health
and disease.

Manroe B.L, et al

Dallas, Texas

University of Texas Health Science Center at Dallas

Southwestern Medical School 1979

J Pediatr 1979;95:89-98

Apresentação: Ana Carla Holanda, Candice C. Q. de Araújo

Coordenação: Paulo R. Margotto

www.paulomargotto.com.br

Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS/SES/DF)

Introdução

- Pouco uso do leucograma no diagnóstico de infecção neonatal, devido a grande variação dos valores normais e anormais;
- Contagem de neutrófilos → maior sensibilidade no rastreio de infecções neonatais;
 - Resultados falso positivos e negativos frequentes principalmente nos 3 primeiros dias de vida.

Objetivos

- Desenvolver intervalos de referência dos valores de neutrófilos baseados na avaliação de 2 grupos de RN (recém nascido): infectados e não infectados;
- Identificar complicações maternas, intra-parto e neonatais que podem causar desvios significativos nos intervalos de referência.

Materiais e métodos

■ Material clínico:

- 304 RN normais
 - 585 HC
 - Parkland Memorial Hosp, Dallas;
 - jun 1974 a fev 1976
- RN normais → neonatos com exame físico normal e sem complicações maternas, intra-parto e neonatais no momento da coleta.

Materiais e métodos

- 885 RN com complicações maternas, intra-parto e neonatais
 - 2876 HC (hemograma completo)
 - PMH and Children's Medical Center (fev 1974 a fev 1976);
 - The Hospital For Sick Children, Toronto, Canadá (abr 1977 a jun 1977);
- Único examinador → RN normais e a maioria dos RN com complicações;

Materiais e métodos

■ RN agrupados:

- 26 a 44 semanas de IG (idade gestacional);
- 660g a 5000g;
- 0 a 29 dias de idade;

■ Dados Clínicos dos RN:

- Peso ao nascer
- Sexo
- Raça
- IG
- Idade pós natal
- Apgar

Materiais e métodos

■ Complicações maternas:

- Temp > 38°C após 24 h de parto;
- ATB (antibiótico) intra-parto;
- DM (diabetes mellitus);
- HAS (hipertensão arterial sistêmica) induzida pela gravidez;
- HAS crônica;

■ Complicações intra-parto:

- Duração de rotura de membranas;
- uso de ocitocina;

Materiais e métodos

- Uso de fórceps;
- Bradicardia fetal;
- Líquido amniótico meconial;
- Parto pélvico;
- Duração do trabalho de parto;
- Complicações neonatais:
 - DMH (Doença da membrana hialina);
 - Taquipnéia transitória;
 - Síndrome da aspiração meconial;
 - Pneumotórax;

Materiais e métodos

- Infecções bacterianas e sepse;
- Síndromes virais;
- Doença hemolítica;
- Hiperbilirrubinemia não fisiológica;
- Fototerapia;
- Hemorragia periventricular ou subaracnóide;
- Hipoglicemia;
- Complicações gastrointestinais).

Materiais e métodos

■ Hemograma:

- Coleta do sangue → calcanhar, punção venosa;
- Único técnico de laboratório;
- Número total de neutrófilos (T) = formas maduras + imaturas (I);

Materiais e métodos

■ Análise Estatística:

- Comparação entre: T, I e I/T nos RN normais e com complicações;
- T, I e I/T foram relacionados com horas de nascimento.

Resultados

- Fatores investigados sem efeito significativo nos valores de neutrófilos:

Birth weight

Race

Sex

Maternal diabetes

Route of delivery

Prolonged rupture of membranes (mother afebrile)

Fetal bradycardia

Meconium staining not associated with lung disease

Uncomplicated hyaline membrane disease

Uncomplicated transient tachypnea of the newborn infant

Prophylactic antibiotics

Phototherapy

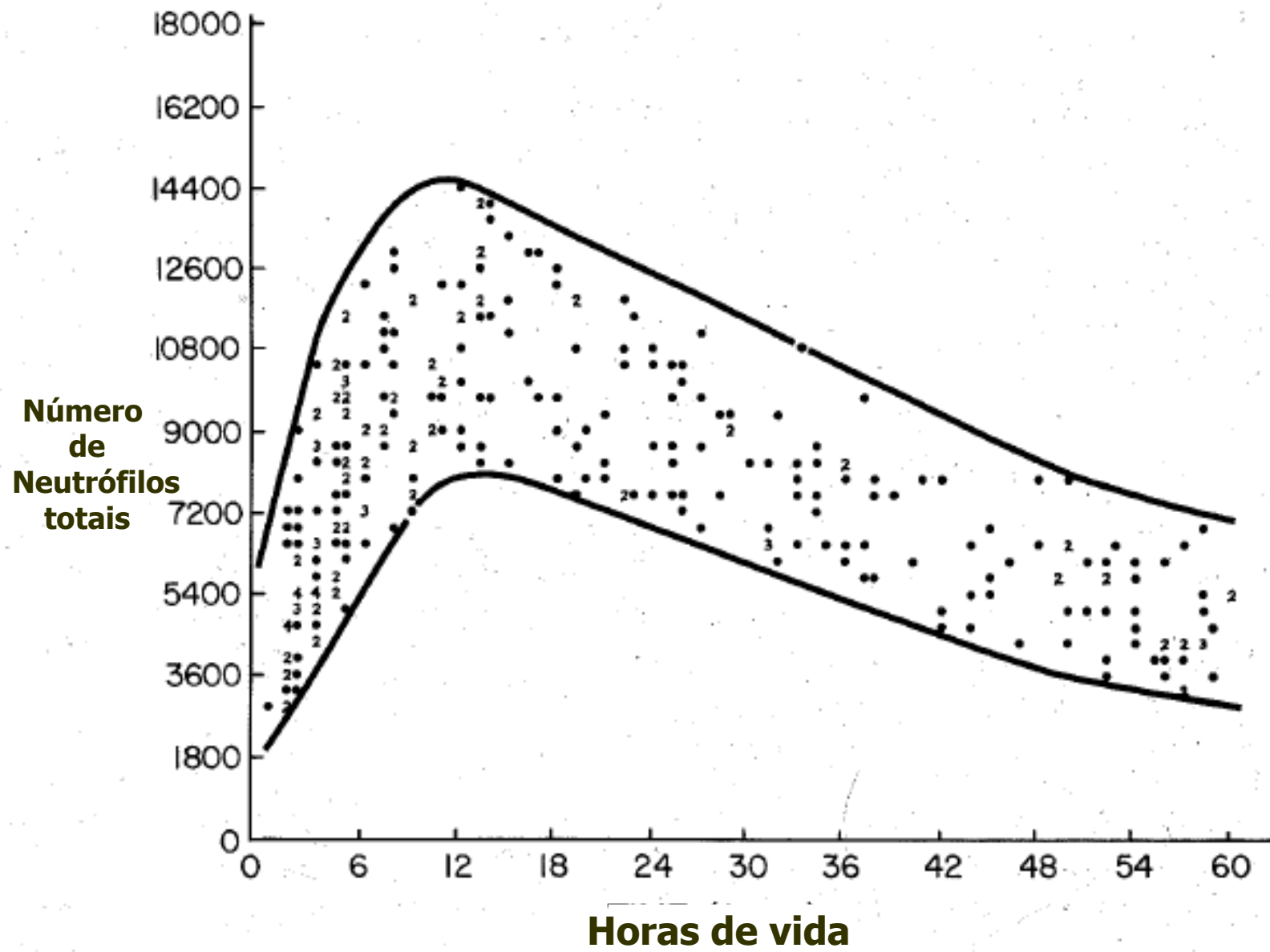
Unexplained hyperbilirubinemia

Diurnal variation

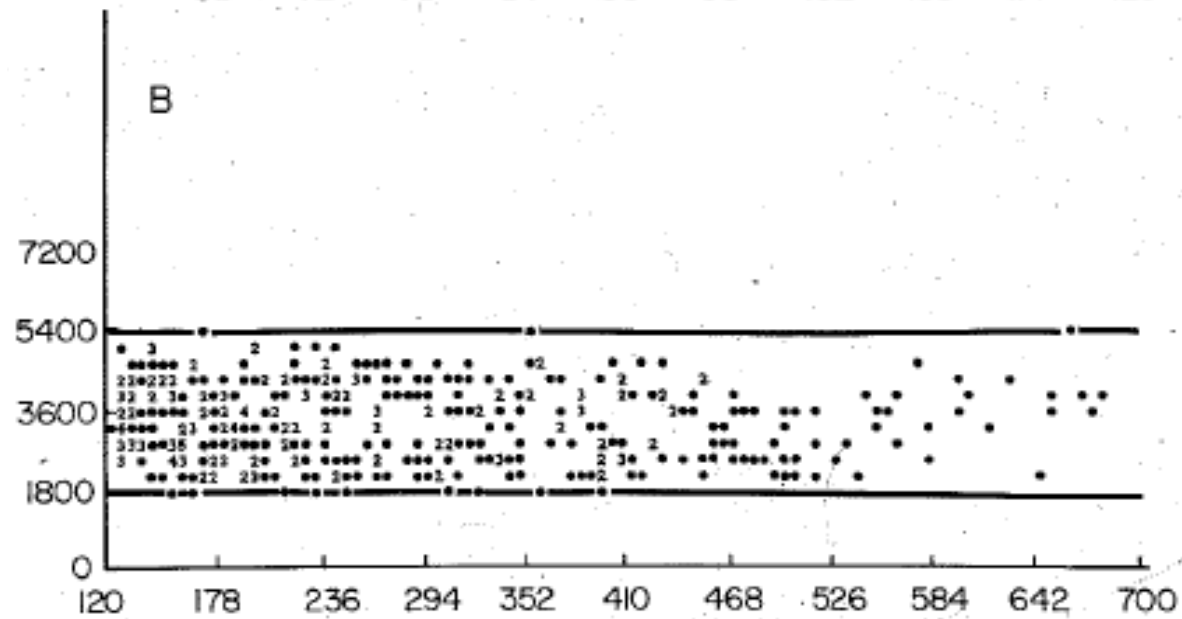
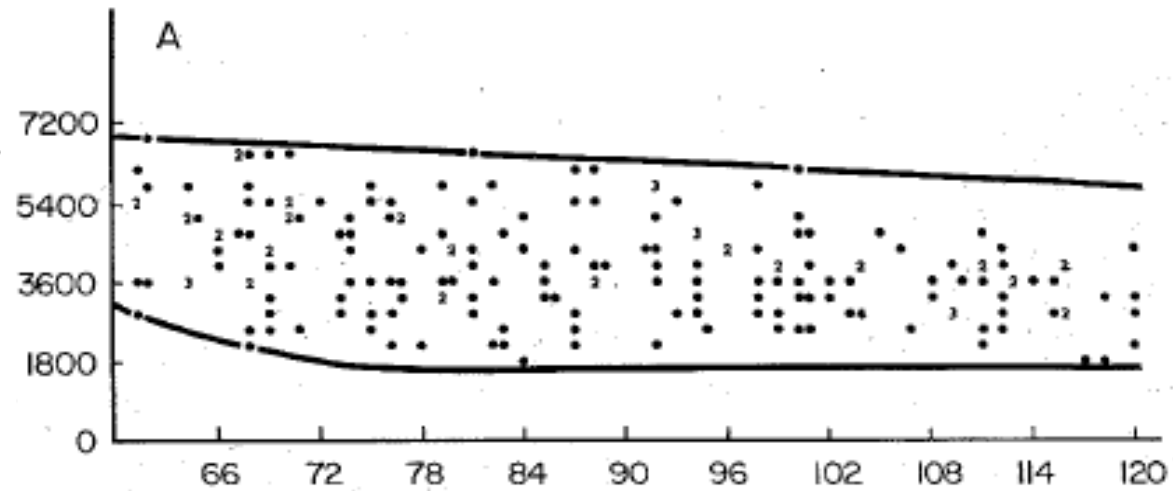
* $P > 0.05$ by one-tail test.

Resultados

- Entre 12 e 14 h:
 - Pico com 14500 neutrófilos/mm³
- 120 h:
 - 5400 neutrófilos/mm³ (limite superior)
- 72 h:
 - 1750 neutrófilos/mm³ (limite inferior)



**Número
de
Neutrófilos
totais**

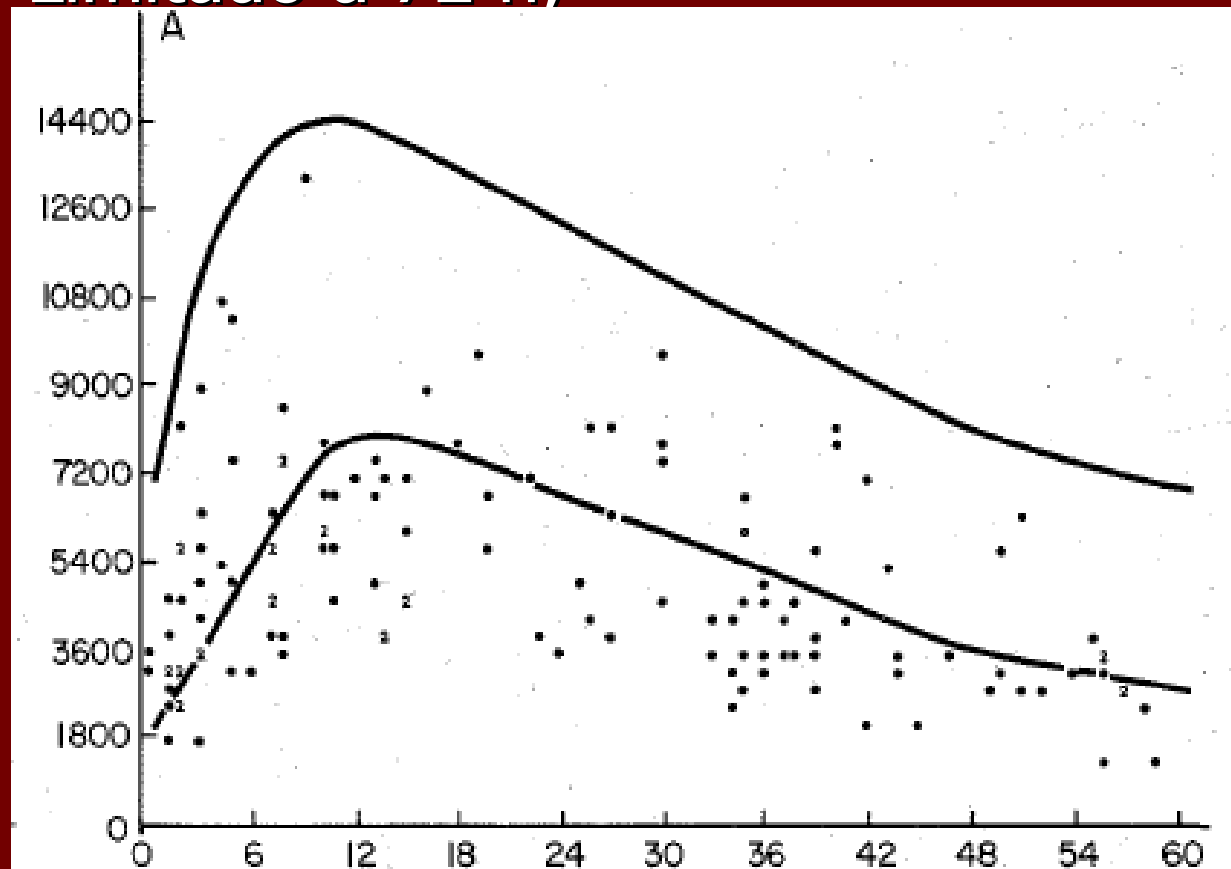


Horas de vida

Resultados

- Hipertensão materna:
 - Efeito independente da IG e do peso;
 - Limitado a 72 h;

Número
de
Neutrófilos
totais



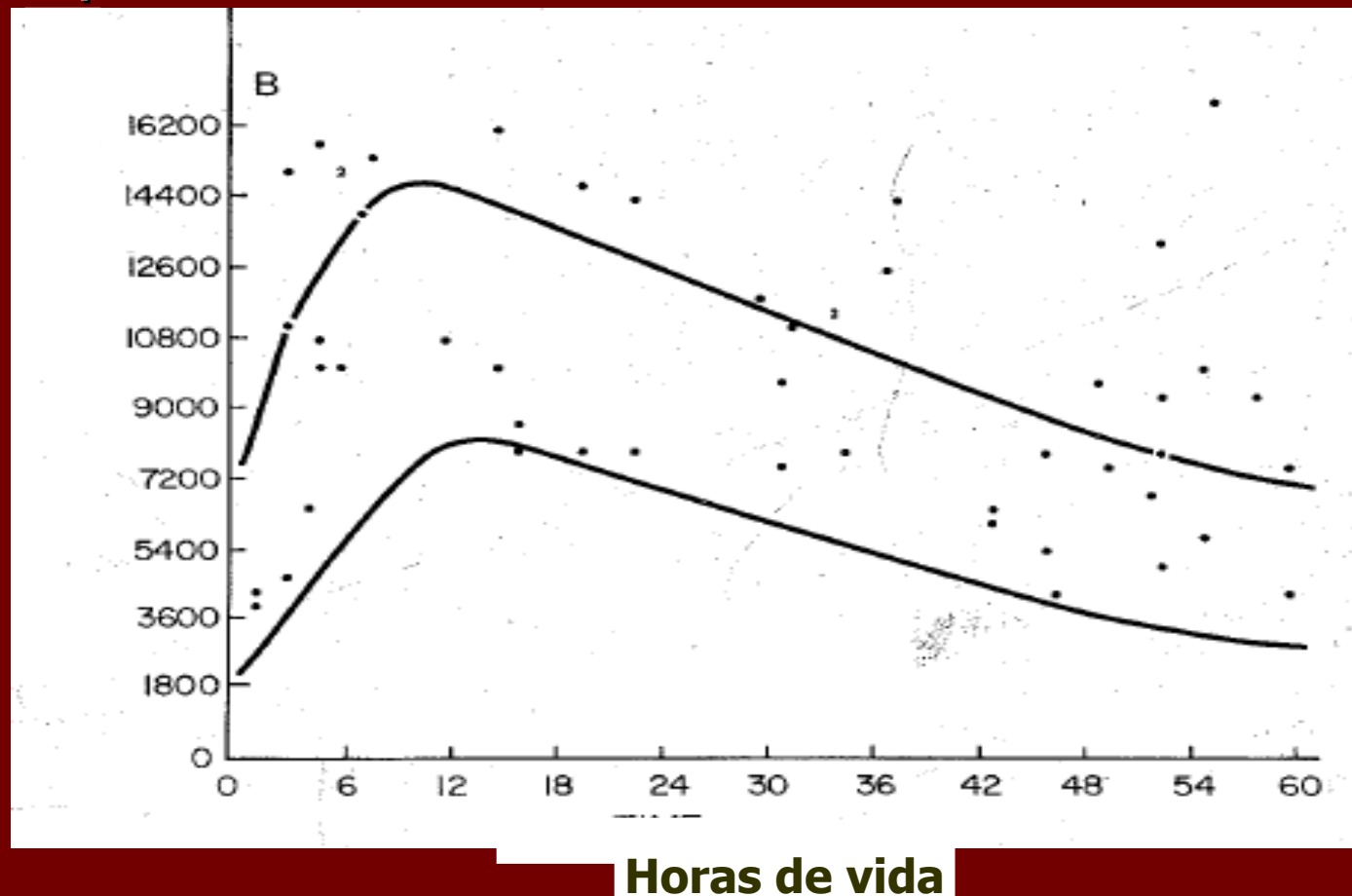
Horas de vida

Resultados

■ Doença Hemolítica:

- 40% das amostras excederam o limite superior do total de neutrófilos:

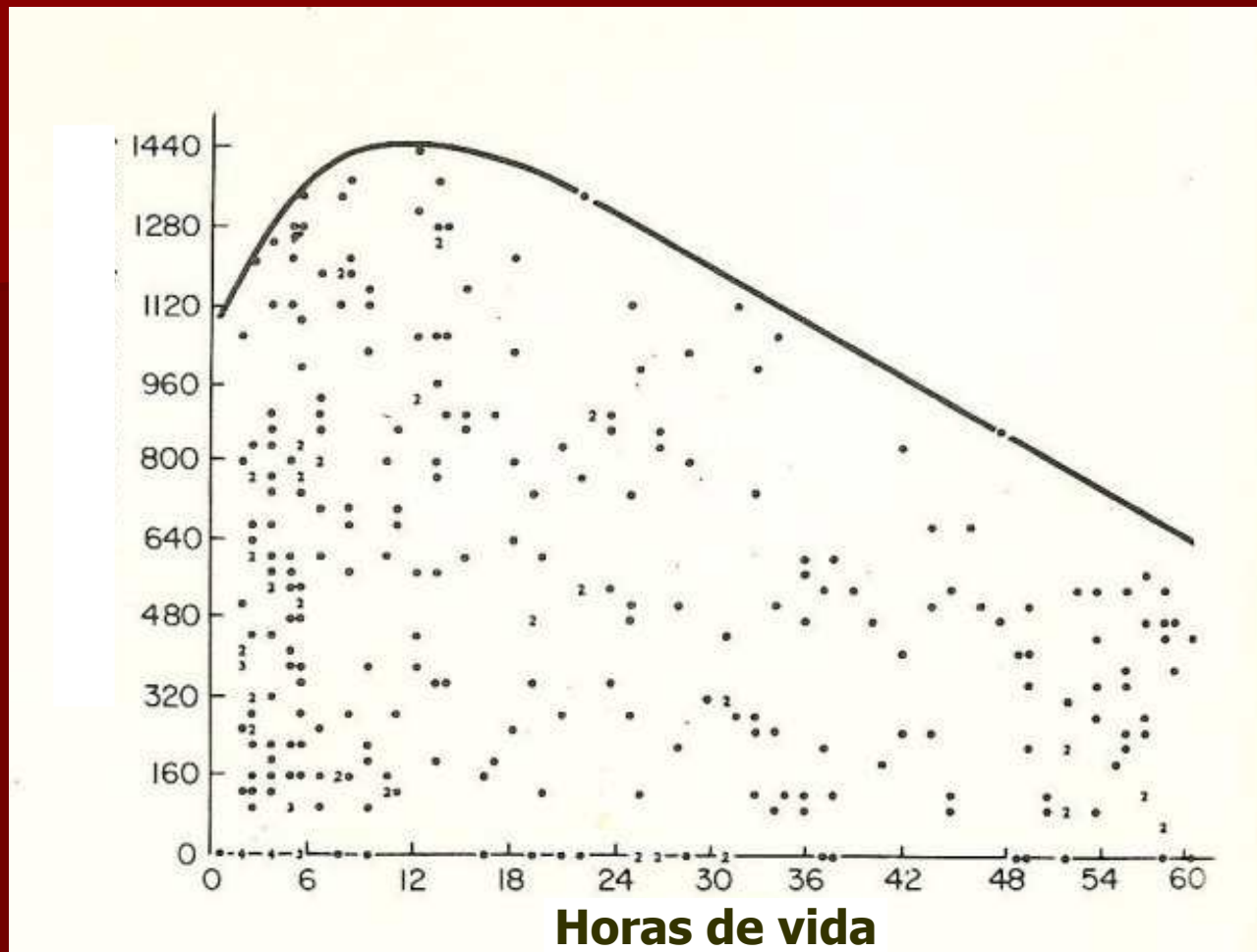
Número
de
Neutrófilos
totais



Resultados

- Neutrófilos imaturos:
 - Não há limite inferior;
 - Entre 60 e 120 h: o valor máximo se aproxima 600 a 500 cels/mm³ permanecendo até 28 dias de vida;

Número de Neutrófilos Imaturos

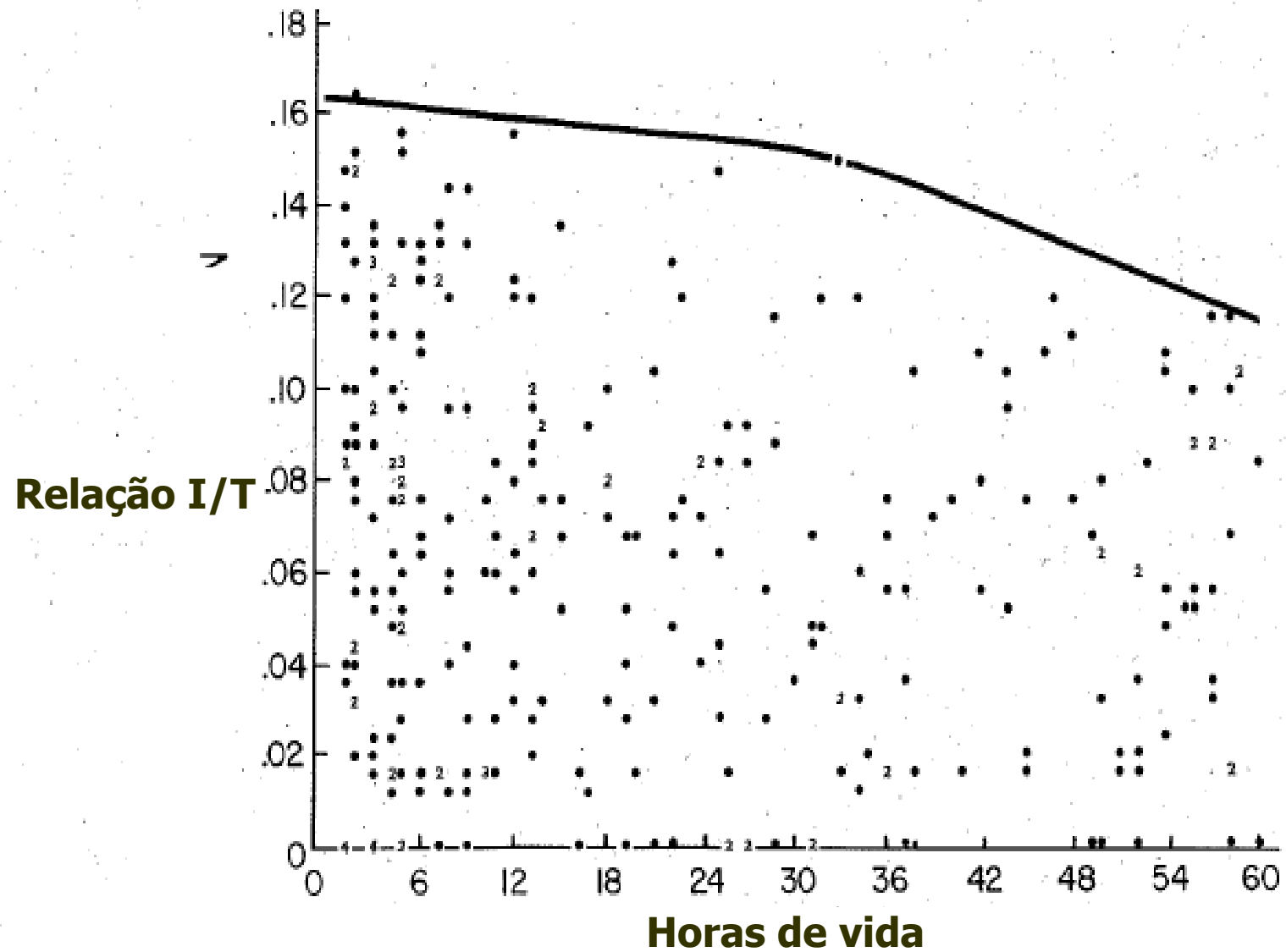


Não há limite inferior: entre 60 horas e 28 dias, o valor máximo se aproxima de 500-600 cels/mm³

Resultados

■ Relação I/T:

- A proporção máxima é de 0.16 nas primeiras 24h de vida;
- 60h a 120h → 0.13
- 5 a 28 dias de vida → 0.12



60-120 horas:0,13; 5 dias a 28 dias: 0,12

Resultados

- Durante o trabalho foram observados fatores isolados que alteraram a contagem de neutrófilos;
- Neutropenia:
 - Sepses
 - Hipertensão materna
 - Hemorragia periventricular confirmada
 - Asfixia severa
 - Reticulocitose após 14 dias de vida

FATORES QUE TÊM EFEITO SIGNIFICATIVO NOS VALORES DOS NEUTRÓFILOS

Complicações	Duração do Efeito Anormal (h)	Diminuição dos Neutrófilos Totais	Elevação dos Neutrófilos Totais	Imaturos Totais Elevados	I/T alterada
Hipertensão materna	72	76%	0	6%	24%
Hemorragia perintraventricular	120	62%	23%	31%	92%
Asfixia (Apgar \leq 5 no 5º min)	24	14%	28%	28%	57%
Reticulocitose (após 14 dias de vida)	144	25%	10%	25%	75%
Doença hemolítica	> 28 dias	0	47%	53%	42%
Hipoglicemia assintomática (<30mg/dl)	24	0	44%	63%	63%
Ocitocina Intraparto \geq 6 horas	120	0	27%	50%	77%
Febre materna sem doença do RN	24	0	46%	65%	77%
Pós-operatório	24	0	100%	90%	50%
Trabalho de parto difícil *	24	0	67%	81%	86%
Convulsões **	24	0	71%	71%	86%
Pneumotórax em DMH não-complicada	24	0	80%	80%	80%
Síndrome de aspiração de mecônio	72	0	78%	56%	33%

Resultados

- O valor preditivo de cada fator neutrofílico para a correta identificação da infecção bacteriana nos RN foi determinado por 4 situações clínicas nas quais a infecção bacteriana é considerada diagnóstico diferencial;
- Neutropenia: fator preditor de infecção de maior acurácia (77% infecção confirmada ou suspeita);

Resultados

- Neutrofilia: menos específica que a neutropenia (58% infecção confirmada);
- Formas imaturas → aumento associado a infecções bacterianas em 50 a 77% das amostras com infecção confirmada ou suspeita;

Resultados

- Formas imaturas têm menor valor preditivo quando comparado à neutropenia e à proporção I/T;
- Proporção I/T tem valor preditivo de 52 a 82% nos casos reais de infecção.

Discussão

- O estudo demonstrou uma interpretação mais eficaz do leucograma no período neonatal por estabelecer intervalos de referência mais fidedignos além de ressaltar fatores que alteram a contagem de neutrófilos.
- Muito sensível para estabelecer intervalos para correta identificação de infecção neonatal (desconforto respiratório/ Estrep B).

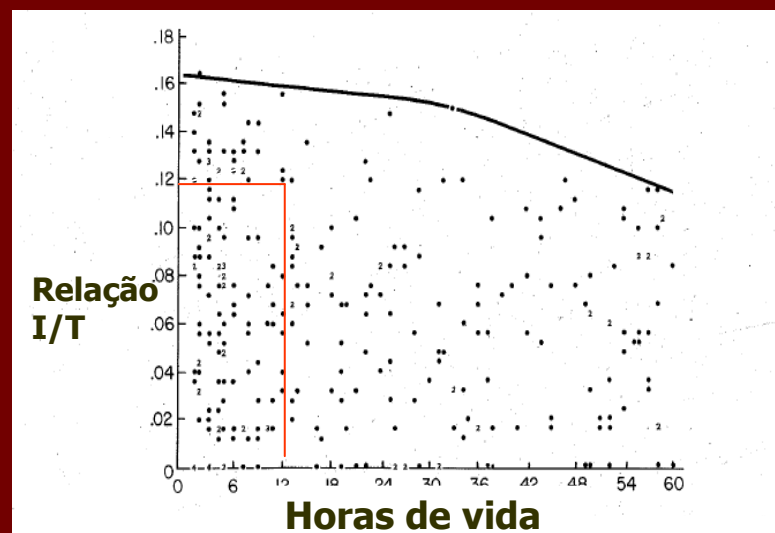
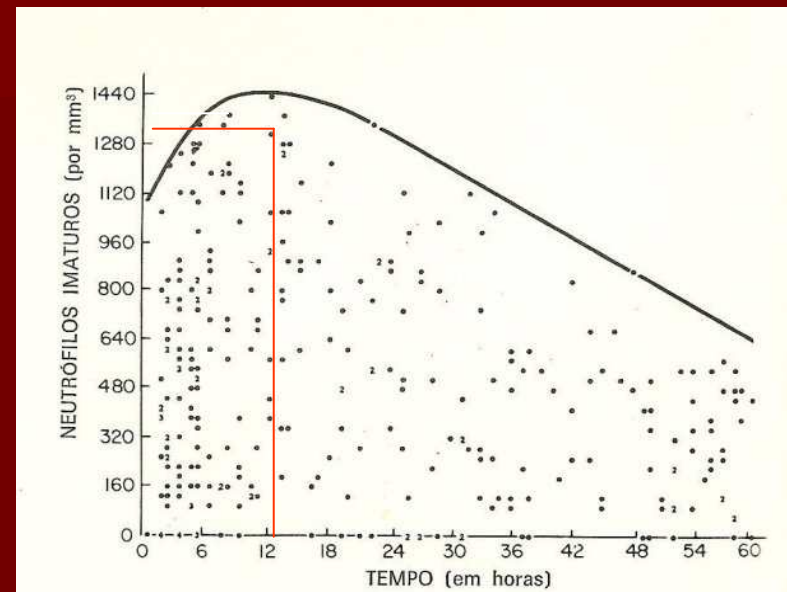
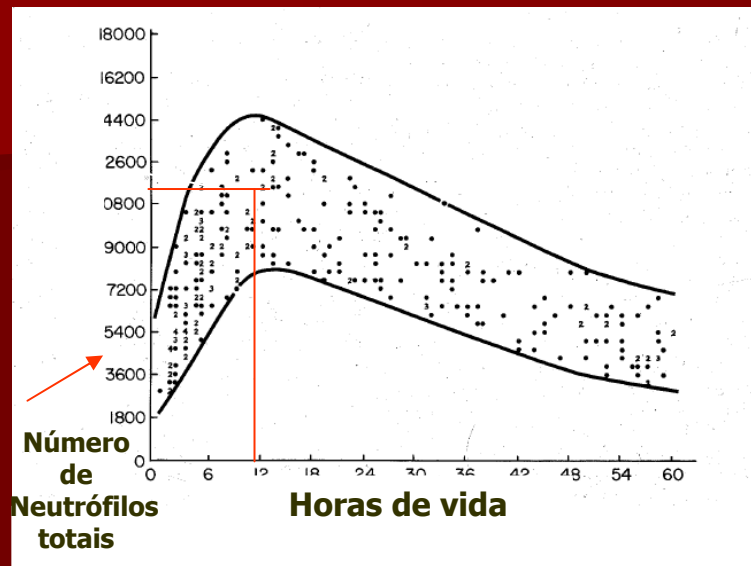
- Na Unidade de Neonatologia do Hospital Regional Da Asa Sul, consideramos um **leucograma anormal** se:

- Leucocitose: no de leucócitos $> 25000/\text{mm}^3$

- Leucopenia: no de leucócitos $< 5000/\text{mm}^3$

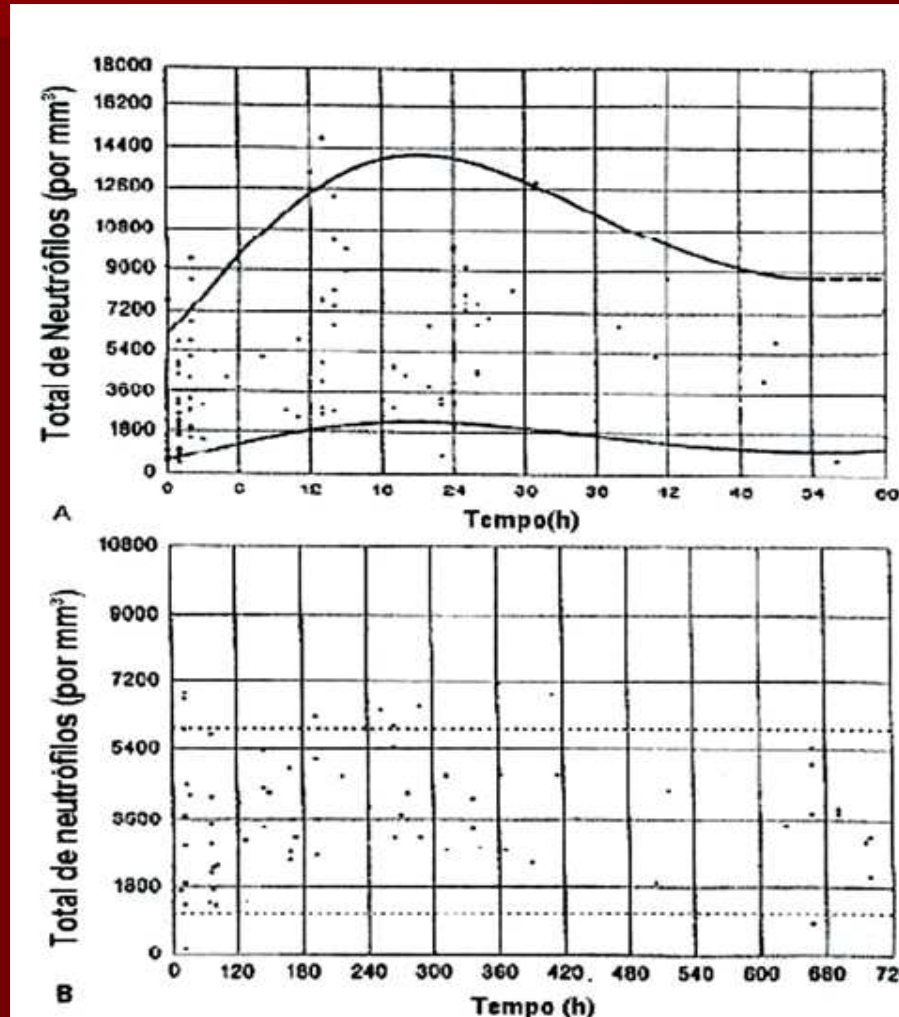
Na ausência de leucocitose ou leucopenia, consideramos o **leucograma anormal** se 2 dos 3 parâmetros de Manroe e cl (total de neutrófilos, neutrófilos imaturos e relação I/T) estiverem anormais

Seja o exemplo: Recém-nascido com 12 horas de vida com o seguinte leucograma: Leucócitos: 22000/mm³ (bastões:6%; Segmentados: 45%; Linfócitos: 45%; Monócitos:2%; Eosinófilos: 2%)



Total de neutrófilos (TN): 11.220/mm³
Imaturos (I): 1320/mm³
Relação I/T: $\frac{6}{45} + 6 = \frac{6}{51} = 0,12$
Após colocar nos gráficos, concluímos
Este leucograma encontra-se **NORMAL**
(para monócitos e eosinófilos, consultando os gráficos adiante, veremos que estão dentro da Faixa do normal)

- ↗ Para os RN de peso ao nascer abaixo de 1500g, têm sido descrito diferença no número de neutrófilos totais no limite inferior em relação aos outros RN maiores, sendo preconizado para estes RN o gráfico de Mouzinho e cl.



■ ***INFECÇÕES BACTERIANAS***

Autor(es): Martha Gonçalves Vieira, Maria Alves Suassuna, Paulo R. Margotto



Obrigada!!!!



Ddas Ana Carla e Candice

Leucograma normal e patológico

II. Valores para linfócitos, monócitos e eosinófilos

Neonatal blood count in health and
disease.

Manroe B.L, et al
Dallas, Texas

University of Texas Health Science Center at Dallas

Southwestern Medical School 1984

JPediatr 1985;106:462-466

Apresentação: Flávia Gomes de Campos/Camila Amaral
Venuto

Coordenação: Paulo R. Margotto

www.paulomargotto.com.br

ESCS/SES/DF

Introdução

- Em estudo anterior os autores determinaram a distribuição normal da contagem de células (valores de referência) para neutrófilos circulantes em RN de até 28 dias
- No presente estudo, os autores estabelecem valores de referência para linfócitos, monócitos e eosinófilos da periferia sanguínea em 393 RN desse mesmo coorte, assim como a evidência do efeito de eventos específicos nas contagens

Objetivos

- Estabelecer valores de referência para número absoluto de linfócitos, monócitos e eosinófilos, com contagem derivada do mesmo estudo coorte apresentado anteriormente

Materiais e métodos

- 848 exames obtidos de 393 crianças nascidas no Parkland Memorial Hospital → 2 grupos que determinaram valores de referência :
 - 210 RN normais
 - 479 exames
 - 174 de RNPT (< 36semanas)
 - 183 RN patológicos sem qualquer complicação que altere exame
 - 369 exames

Materiais e métodos

- Grupos nos quais os valores de neutrófilos retratados anteriormente estavam significativamente fora do padrão de referência
 - 82 RN com incompatibilidade ABO → 183 exames
 - 68 RN com DHEG materna → 142 exames
 - 140 RN com sepse neonatal (confirmada ou suspeita) → 554 exames

Materiais e métodos

- Nenhuma criança recebeu transfusão placentária (manipulação do cordão ou clampeamento tardio)
- Consentimento informado obtido das mães de todos os neonatos normais estudados
- Inclusão de RN com complicação foi determinada por médico atendente

Materiais e métodos

- Idade gestacional (IG) determinada por modificações nos critérios de Dubowitz, Usher e Lubchenco e comparada com a estimativa obstétrica
 - Se diferença > 2 sem, estimativa do exame físico usada
- Variações:
 - IG : 26 a 44 sem,
 - Peso de nascimento: 660 a 5000g
 - idade cronológica: 0 a 28 dias

Materiais e métodos

- Informações colhidas para todos os RN:
 - Peso de nascimento
 - Sexo
 - Raça
 - Idade gestacional
 - Idade pós natal
 - Apgar
 - Complicações maternas:
 - Temp. $>38^{\circ}\text{C}$ nas 24h do nascimento
 - Uso intra-parto de antibiótico
 - Diabetes mellitus
 - Doença hipertensiva específica da gravidez
 - Hipertensão arterial sistêmica

Materiais e métodos

- Complicações intra-parto:
 - Tempo de bolsa rota
 - Uso de ocitocina
 - Fórceps
 - Bradicardia fetal
 - Líquido meconial
 - Duração do trabalho de parto (total e segundo período)
 - Apresentação pélvica

Materiais e métodos

- Contagens incorretas de total de células sanguíneas, incluindo leucócitos e células vermelhas nucleadas, foram medidas com Coulter S counter
- Coleta de sangue:
 - RN normais: calcânhar aquecido
 - RN com complicações perinatais: calcânhar aquecido ou não e punção venosa
 - Nenhuma amostra colhida de cateter arterial ou venoso

Materiais e métodos

- Mais de 90% dos esfregaços de RN com complicações e todos os esfregaços de RN normais foram contadas por um único técnico de laboratório
- Percentis (p) 50, 5 e 95 foram determinados para cada tipo celular em 3 períodos:
 - Período 1: 0 a 60h
 - Período 2: 61 a 120h
 - Período 3: 121 a 720h

Materiais e métodos – Análise estatística

- Percentis calculados usando análise PRO UNIVARIATE do programa *Statistical Analysis System*
- Wilcoxon test usado para determinar se sexo ou idade gestacional afetaram contagem de células
- Efeito do peso de nascimento, com teste de Kruskal-Wallis usado para comparar partes do grupo controle:
 - <1500g
 - 1501 a 2500g
 - >2500g

Materiais e métodos – Análise estatística

- Teste one tailed binominal usado para determinar se a porcentagem de exames situados fora dos percentis 5 e 95 no grupo patológico era estatisticamente significativa
- Análise de variância não paramétrica de Kruskal-Wallis foi usada em cada período para comparar contagem média nas coortes anormais com os do corte de referência

Resultados

■ Distribuição celular no sangue periférico de 0 a 28 dias de vida

Table I. Percentile distribution of lymphocytes, monocytes, and eosinophils in the peripheral blood of infants from birth to 28 days

<i>Cells/mm³</i>	<i>Percentile</i>	<i>Age</i>		
		<i>0 to 60 Hr</i>	<i>61 to 120 Hr</i>	<i>121 to 720 Hr</i>
Lymphocytes	95	7261	6623*	9125
	50	4185	3663*	5616
	5	2017	1915	2859
Monocytes	95	1912	1740	1717
	50	600	528	669†
	5	0	0	97
Eosinophils	95	843	808	839
	50	136	176	235‡
	5	0	0	0

*P < 0.05 when compared with 0 to 60 hr.

†P < 0.05 when compared with 61 to 120 hr.

‡P < 0.05 when compared with 0 to 60 and 61 to 120 hr.

Resultados

■ Percentis de distribuição celular de 0 a 28 dias de vida

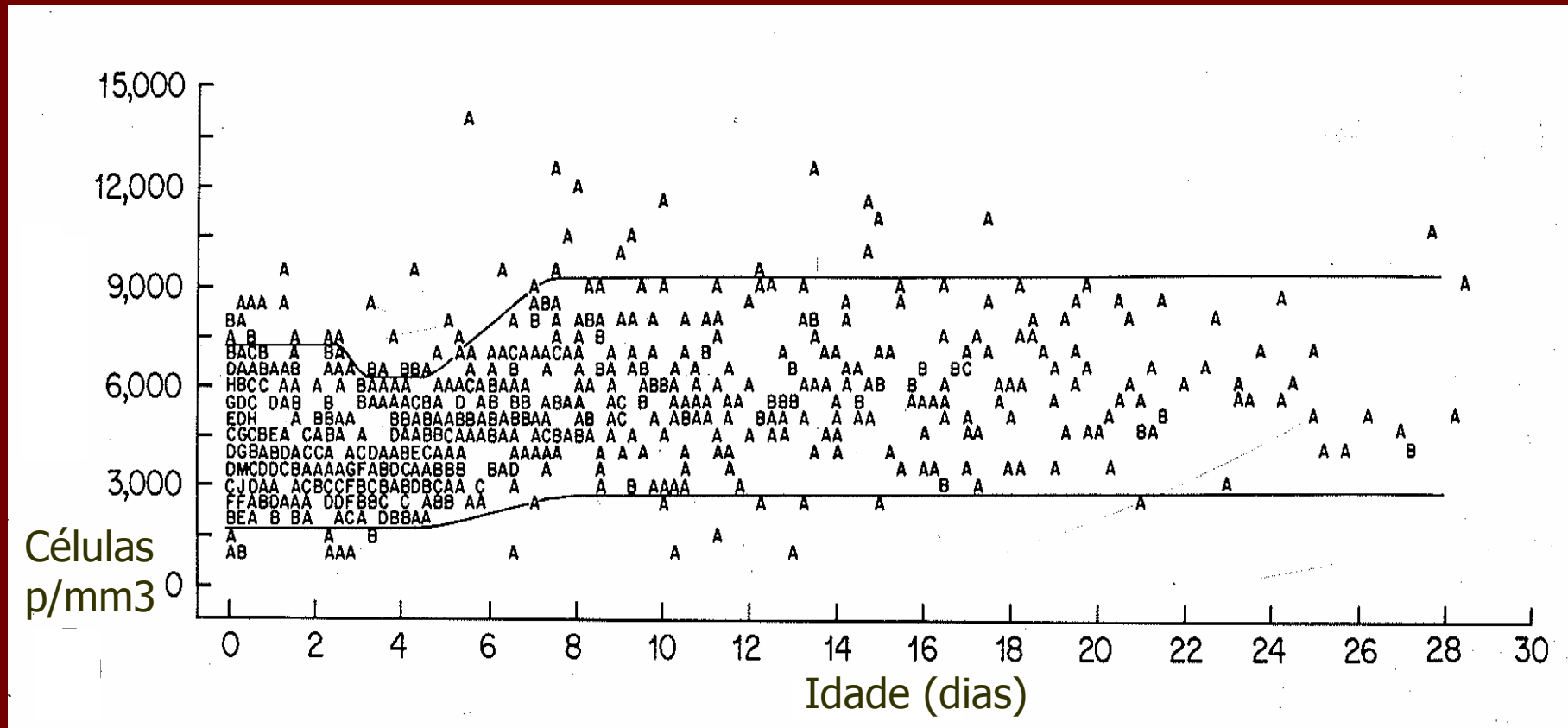
Table II. Percentile distribution of lymphocytes, monocytes, and eosinophils from birth to 28 days in infants with perinatal complications

Cells/mm ³	Per- centile	<i>ABO</i> <i>incompatibility</i>			<i>Maternal</i> <i>hypertension</i>			<i>Sepsis</i>		
		<i>0 to 60</i> <i>Hr</i>	<i>61 to 120</i> <i>Hr</i>	<i>121 to 700</i> <i>Hr</i>	<i>0 to 60</i> <i>Hr</i>	<i>61 to 120</i> <i>Hr</i>	<i>121 to 700</i> <i>Hr</i>	<i>0 to 60</i> <i>Hr</i>	<i>61 to 120</i> <i>Hr</i>	<i>121 to 700</i> <i>Hr</i>
Lymphocytes	95	9475	8734*	9979*	6119*	6655	9990	7533	8357*	10232*
	50	4340	4098	5729	3438*	2444	4048	3102*	3740	4992*
	5	1494	1929	2042	1455*	1035*	2046	796*	1050*	1443*
Monocytes	95	2204*	1591	1815	1680	1331	930	2314	1808	3156*
	50	966*	548	606	485	408	540	410	435	799
	5	0	0	107	0	142	0	0	0	0*
Eosinophils	95	944	991	1342*	582*	504	792	535*	678	930
	50	211	249	258	89	209	249	10*	105	150*
	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*P < 0.05 when compared with reference population.

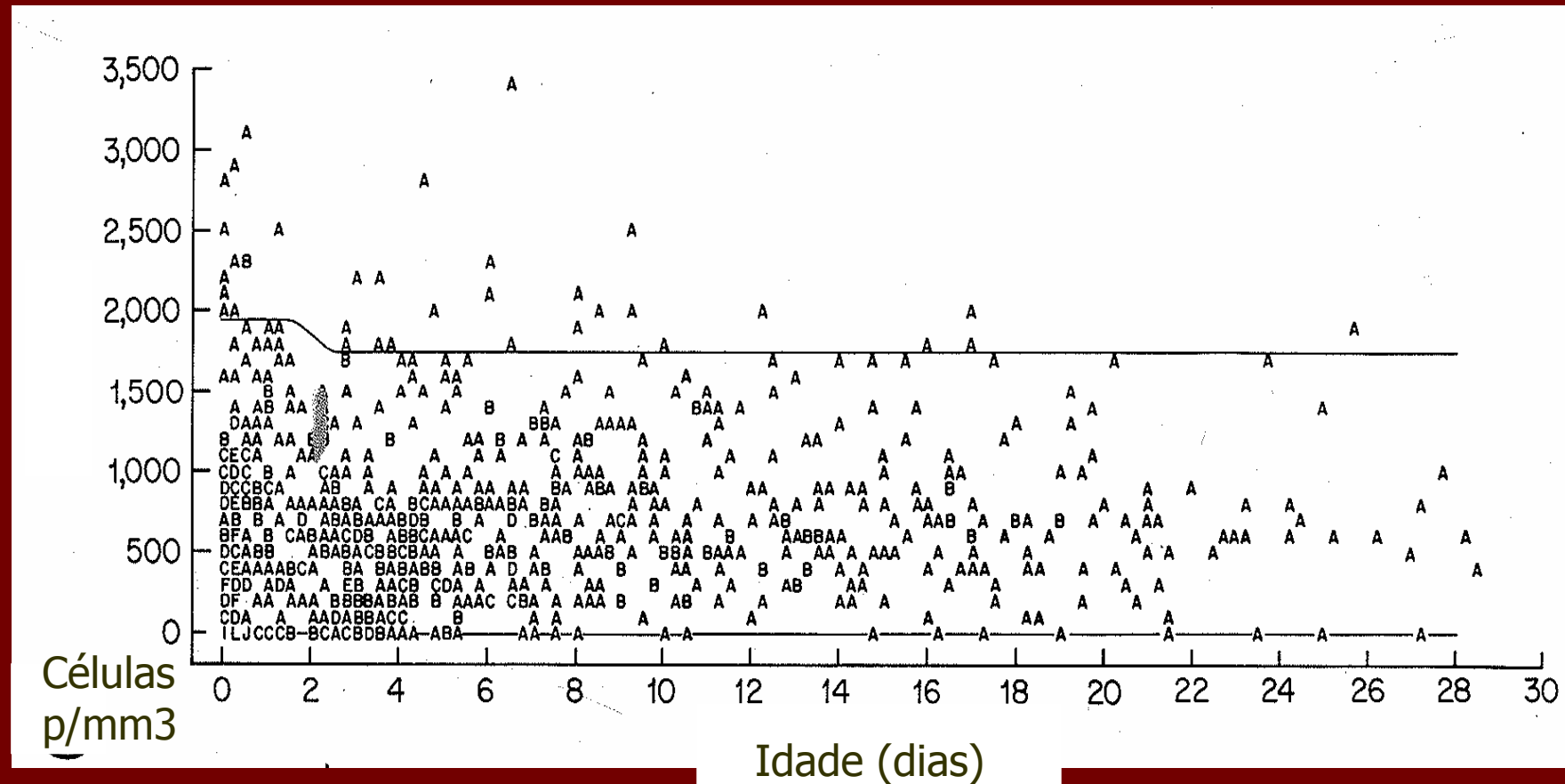
Resultados

- Valores de referência para linfócitos no sangue periférico de 0 a 28 dias



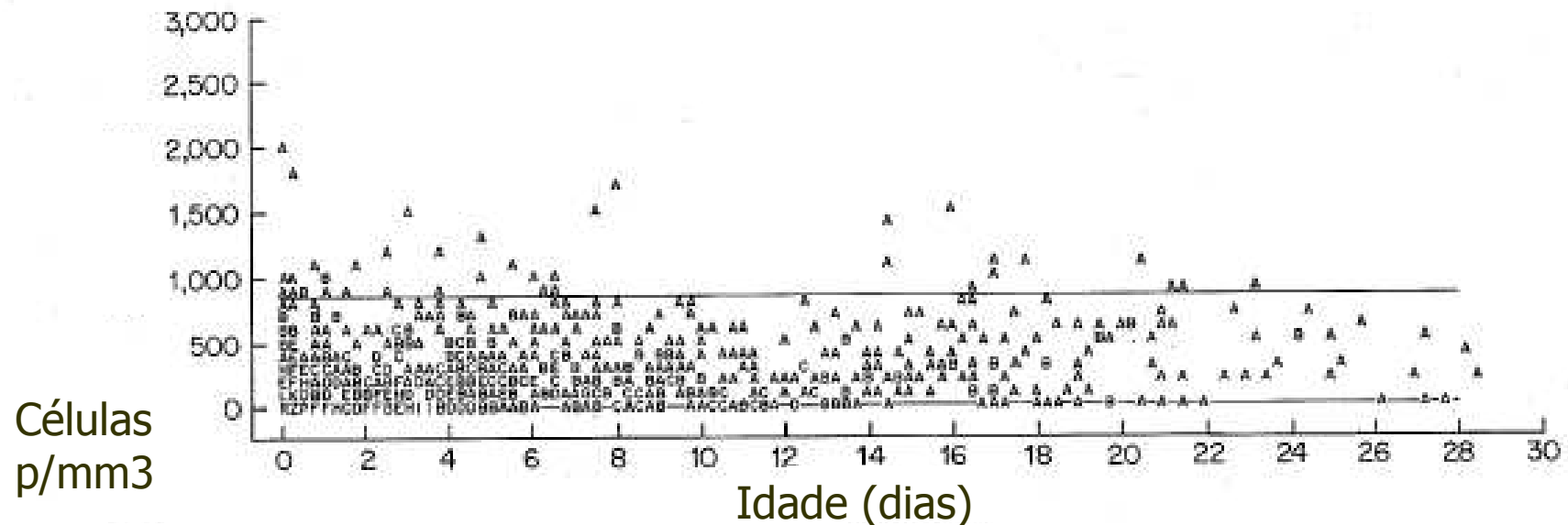
Resultados

- Valores de referência para monócitos no sangue periférico de 0 a 28 dias



Resultados

- Valores de referência para eosinófilos no sangue periférico de 0 a 28 dias



Discussão

- *Hematology Resource Committee, 1978:* recomendação de esforços especiais para desenvolver valores de referência para leucócitos , especialmente na neonatologia
- Estudo anterior forneceu informações descritivas para valores de neutrófilos em neonatos e condução da sepse neonatal
- Estudo atual pode não ter mesmo impacto no manejo com pacientes mas fornece valores de referência necessários

Discussão

- Informações similares a estudos anteriores
- Stress (parto e adaptação neonatal) →
 - Queda no número de **linfócitos**
 - Aumento precoce nos valores de **neutrófilos**
- Sepse neonatal →
 - Queda de p5 para **linfócitos**, observada nos três períodos
 - Aumento de **monócitos** no período 3

Discussão

- RN com DHEG materna: queda significativa na contagem de **linfócitos** no período 1, com p5 permanecendo baixo no período 2
- RN com incompatibilidade ABO: **monócitos** com valores de p95 e mediana aumentados (reflexo de hiperplasia medular generalizada, resultando em **neutrofilia** e aumento no número de células vermelhas) *Inclusão desses pacientes em estudos anteriores pode ter contribuído para monocitose relatada

Discussão

- Valor de referência para **monócitos** variou pouco durante todo o período de observação, permanecendo entre 0 e 1900cels/mm³
 - Tendência para elevação nas 1^{as} 24h

Discussão

- Contagem de **eosinófilos** permaneceu relativamente constante, achado semelhante ao de Klees et al.
 - Eosinofilia no período 3 dos RNPT → ganho ponderal tardio
 - Queda dos eosinófilos no período 1 → infecção neonatal

Obrigada!!!!



Ddas Flávia e Camila