

PROTEINOGRAMA DO LÍQUIDO CEFALORRAQUEANO DO RECEM-NASCIDO PRE-TERMO SADIO

A. SPINA-FRANÇA *
J. A. LIVRAMENTO **
F. A. C. VAZ *

O proteinograma do líquido cefalorraqueano (LCR) do recém-nascido a termo sadio apresenta diferenças em relação àquele do adulto. Os principais dados da literatura sobre o assunto foram avaliados anteriormente a propósito da análise dos resultados obtidos em estudo sobre o LCR lombar de 40 recém-nascidos a termo (RN) cuidadosamente caracterizados quanto à respectiva normalidade e estudados dois dias após o nascimento^{7,8,13}. Em relação ao adulto, foi demonstrado que no RN, normalmente, a concentração proteica total é maior e que é maior a participação no perfil proteico da albumina, das globulinas alfa-1 e das globulinas gama. Em conjunto, o proteinograma do LCR do RN normal é semelhante ao habitualmente descrito em adultos na vigência de certas condições nas quais ocorre comprometimento da barreira hêmato-LCR (BHL). A incompleta maturidade funcional da BHL ao nascimento foi apontada então como a principal responsável pelas características do proteinograma do LCR do RN normal.

Empregando critérios de seleção e métodos de análise laboratorial semelhantes, as características gerais do LCR de recém-nascidos pré-termo (RN-PT) foram estudadas posteriormente^{14,15}. Dos dados evidenciados para RN-PT sadios, interessa mencionar que foi verificado ser significativamente maior a concentração proteica total que entre os RN a termo sadios. A diferença foi considerada como sendo devida, em especial, ao fato de ser ainda menos diferenciada no RN-PT a BHL que no RN a termo. Essa conclusão está de acordo com as de outros estudos registrados na literatura nos quais o assunto é abordado.

É objeto desta investigação estabelecer as características do proteinograma do LCR, em RN-PT normais, relacionando-as às já mencionadas para o proteinograma do LCR de RN a termo também sadios e estudados mediante métodos semelhantes no mesmo laboratório.

MATERIAL E METODOS

Foi estudado o proteinograma do LCR lombar no segundo dia de vida de 40 RN-PT. Estes compreendem parte de casuística analisada em estudo quanto aos caracteres gerais do LCR. Eles não apresentavam intercorrências perinatais e nem anormalidades clínicas

Trabalho do Centro de Investigações em Neurologia e da Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: *Docente Livre; **Médico Assistente.

ou do exame neurológico na primeira semana de vida, para os critérios adotados 5,6. A idade gestacional era inferior a 37 semanas em todos os casos (média 33,8; desvio padrão 2,34) e, em todos, o parto foi não-traumático. Todos obtiveram notas de 6 a 9 no 5º minuto de vida, segundo avaliação tipo Apgar 2. O peso foi inferior a 2.700 g em todos (média 2.129 g; desvio padrão 285) e o perímetro cefálico foi representado pela média de 31,4 cm e desvio padrão de 2,11. As condições sanguíneas no segundo dia de vida, são representadas pelas estimativas seguintes (média e desvio padrão): hemoglobina $16,7 \pm 1,89$ g/100 ml; hematócrito $49,9 \pm 4,50\%$; hemácias $5,0 \pm 0,79$ milhões/mm³; leucócitos $10,4 \pm 3,65$ mil/mm³; plaquetas $271,1 \pm 70,6$ mil/mm³; pH $7,3 \pm 0,07$; pO₂ $57,9 \pm 9,83$ mm Hg; pCO₂ $38,6 \pm 6,83$ mm Hg; HCO₃ $19,9 \pm 2,50$ mEq por litro; índice de saturação de O₂ $92,7 \pm 4,24\%$; excesso de bases $5,5 \pm 2,73$ mEq/litro; glicemia $60,4 \pm 19,82$ mg/100 ml. São as seguintes as estimativas da composição da amostra de LCR lombar utilizada na presente investigação (média e desvio padrão): leucócitos $3,93 \pm 3,57$ /mm³; hemácias 264 ± 303 /mm³; bilirrubina $27,7 \pm 13,50$ dmicromol/l; hemoglobina (ausente em 26 amostras) $1,1 \pm 1,69$ dmicromol/l; glicose $51,56 \pm 18,14$ mg/100 ml.

O proteinograma do LCR lombar foi estudado no segundo dia de vida, mediante técnica anteriormente especificada, utilizando gel de celulose (*Cellogel*, *Chemetron*) como suporte para a eletroforese e os dados obtidos foram comparados àqueles anteriormente registrados para RN a termo 18: proteínas totais (média 74,3 mg/100 ml; desvio padrão 23,49 e desvio de média 3,76) e frações proteicas (percentagem média: pré-albumina 1,0; albumina 58,9; alfa-1 6,2; alfa-2 6,1; beta 10,8; tau 3,2 e gama 13,8).

RESULTADOS

Constam da tabela 1 os resultados obtidos para cada RN-PT quanto à concentração proteica total e ao respectivo perfil proteico.

As estimativas da concentração proteica total são as seguintes: média de 144,6 mg/100 ml; desvio padrão 40,12; desvio da média 6,24. O limite superior calculado para as variações na amostra é 226 mg/100 ml e o inferior, 63 (para $t = 5\%$). Em relação às estimativas dos RN normais verifica-se ser significativa a diferença entre as médias ($t = 2,16$) e evidente a maior dispersão dos resultados. Dos 40 RN-PT, 10 apresentavam concentração proteica total dentro do esperado para um RN normal e os restantes, acima.

São os seguintes os valores médios para a participação de cada fração no perfil proteico, para as 40 amostras estudadas: *pré-albumina* 4,26%; *albumina* 59,28% *alfa-1* 4,51%; *alfa-2* 5,48%; *beta* 11,23%; *tau* 1,63%; *gama* 13,61%. Os limites máximo e mínimo observados para cada fração proteica foram respectivamente para: *pré-albumina* 6,2 e 2,0%; *albumina* 68 e 51%; *alfa-1* 7,0 e 2,0%; *alfa-2* 9,4 e 3,1%; *beta* 14,9 e 6,3%; *tau* 7,4 e 0%; *gama* 19,1 e 6,8%.

A fração tau não se apresentou suficientemente diferenciada no perfil proteico em 25 amostras (62,5%); no RN a termo sadio o mesmo fato foi observado em 7 de 40 amostras (17,5%).

Inversão alfa-1/alfa-2 no perfil proteico foi observada em 5 amostras (12,5%). No RN a termo sadio essa inversão ocorreu em 21 dos 40 casos (52,5%).

Em conjunto, os perfis proteicos observados podem ser considerados do "tipo misto" preferencialmente, isto é, como se perfis LCR e sangue fossem misturados de modo variável. O comportamento da fração tau, a participação da albumina no perfil e a pequena ocorrência de inversão alfa-1/alfa-2 são os dados principais ao considerar o conjunto perfil tipo misto para os casos estudados.

COMENTARIOS

O grupo de RN-PT analisado é comparável ao de RN a termo anteriormente estudado, por terem sido semelhantes os critérios utilizados para a carac-

Caso	Proteínas totais (mg/100ml)	Frações proteicas (%)						
		Pré-al- bumina	Albu- mina	Globulinas				
				alfa-1	alfa-2	beta	táu	gama
01	144	4,9	61	6,7	4,3	14,0		9,1
02	122	4,1	57	4,1	4,9	9,0	4,1	16,8
03	180	6,2	69	3,1	3,1	6,3	1,9	10,4
04	156	5,8	63	4,9	5,9	6,9	4,9	8,6
05	52	5,3	53	5,7	5,3	8,8	5,3	16,6
06	140	4,1	51	6,0	9,4	9,4	4,7	15,4
07	67	5,9	54	4,0	5,0	10,9	7,4	12,8
08	116	4,4	53	5,8	5,8	13,3	4,4	13,3
09	196	5,6	51	2,0	4,5	13,8	6,1	17,0
10	152	5,2	52	5,0	6,0	14,9		16,9
11	170	4,7	54	6,1	4,6	14,3		16,3
12	164	4,6	57	4,7	4,8	12,4		16,5
13	200	4,3	52	4,3	8,7	14,3		16,4
14	98	4,4	57	4,4	7,9	9,9	3,5	12,9
15	144	4,2	64	3,1	5,0	11,8		11,9
16	94	4,5	67	3,2	3,9	11,7		9,7
17	196	3,1	68	3,1	3,1	8,1		14,6
18	92	4,4	61	6,0	6,0	11,3		11,3
19	152	5,4	62	5,4	6,5	10,9		9,8
20	152	3,9	56	4,3	6,2	11,7	4,3	13,6
21	94	3,8	61	3,1	5,3	13,0		13,8
22	200	4,9	65	3,2	5,4	10,7		10,8
23	210	4,7	51	7,0	7,4	10,7	4,7	14,5
24	98	3,4	68	3,4	4,8	10,9		9,5
25	152	2,4	66	4,1	3,6	11,2		12,7
26	170	2,0	58	3,6	7,1	12,0	5,3	12,0
27	100	5,4	59	4,3	5,4	14,6		11,3
28	116	4,6	63	4,8	3,9	11,6		12,1
29	136	4,7	56	4,7	6,1	12,1	2,3	14,1
30	122	2,5	61	4,1	7,1	9,6		15,7
31	188	4,7	65	2,9	4,7	9,9		12,8
32	200	2,8	67	4,5	4,5	6,7		14,5
33	116	4,4	61	5,0	5,9	9,9		13,8
34	128	4,6	52	6,6	6,6	13,3	3,3	13,6
35	188	4,0	56	4,0	4,0	12,9		19,1
36	142	2,4	63	3,9	4,9	11,2		14,6
37	122	5,0	58	3,8	7,5	12,7		13,0
38	170	2,9	64	4,7	4,7	9,9		13,8
39	144	2,8	62	4,3	3,1	10,5	3,1	14,2
40	200	3,4	53	6,4	6,4	12,4		18,4
<i>Média</i>	<i>144,6</i>	<i>4,26</i>	<i>59,28</i>	<i>4,51</i>	<i>5,48</i>	<i>11,23</i>	<i>1,63</i>	<i>13,61</i>

Tabela 1 — Proteinograma do LCR dos 40 recém-nascidos prematuros normais estudados e respectivos valores médios.

terização da normalidade respectiva. Tratando-se de RN sadios e tendo sido o proteinograma estudado de modo semelhante, é possível comparar os resultados entre si, bem como considerá-los representativos da faixa etária em condições de nascimento diverso. Assim sendo, verifica-se ser significativamente maior a concentração média de proteínas totais no RN-PT. Por outro lado, distribuem-se no perfil proteico as frações de modo diverso: no RN-PT configuram, em média, perfil tipo misto, enquanto que nos RN a termo configuram, também em média, perfil tipo transudativo. Dado o nível de dispersão observado, limites máximo e mínimo da participação de cada fração no perfil proteico não oferecem dados significativos quanto a diferenças. Por essa razão, não devem ser considerados orientativos para julgar da prematuridade ou não, em dado caso. Todavia, é de notar que: a ausência do agrupamento táu das globulinas beta é mais comum no RN-PT que no RN a termo (3,6/1); a inversão alfa-1/alfa-2 é mais comum no RN a termo que no RN-PT (4,2/1).

A ausência de atividade da BHL iria permitir evidenciar um perfil de tipo sérico, isto é, semelhante ao encontrado no soro do RN¹⁶. Em nenhum caso o perfil se comportava dessa forma. Os perfis tipo misto, tipo transudativo e tipo albumínico indicam graus de intensidade respectivamente maior ou menor da atuação parcial da BHL. Nesse sentido, eles se interpõem, portanto, entre o perfil tipo sérico e o perfil tipo LCR, este último próprio à atuação efetiva da BHL no que tange às proteínas presentes no LCR. Esses aspectos sugerem que, ao nascimento, a imaturidade da BHL no RN-PT seja mais expressiva que no RN a termo.

Dadas as diferenças na composição do LCR quando comparados RN nascidos par cesárea ou por parto normal¹⁰, poder-se-ia considerar a hemorragia própria ao trauma de parto como condição hábil à produção de alterações proteicas que induziriam um perfil tipo misto. Embora concorrendo em número maior que no RN a termo, o número de hemácias no LCR dos RN-PT analisados não é de ordem a levar a modificações significativas do perfil proteico. Assim sendo, resta como hipótese para explicar os aspectos peculiares das proteínas do LCR no RN-PT a imaturidade da BHL, como no RN a termo.

De fato, são geralmente atribuídas à imaturidade da BHL as características do LCR no RN, consoante analisado anteriormente, embora não haja demonstração definitiva nesse sentido, mesmo do ponto de vista experimental¹¹. Um dos argumentos analisados quanto à mencionada imaturidade da BHL está relacionado às diferenças entre a composição do LCR no RN-PT em relação à do RN a termo. Destacam-se, nesse sentido, a maior concentração de heme-pigmentos e de proteínas no LCR-PT⁴. São inversamente proporcionais a intensidade da hiperproteínoorraquia e o baixo peso do RN-PT, não indicando as mais elevadas concentrações proteicas vigência de um acometimento do sistema nervoso central do qual pudesse decorrer um comprometimento da BHL⁹. As diferenças no que tange ao perfil proteico podem ser explicadas pela imaturidade dos sistemas relacionados à passagem de proteínas plasmáticas para o LCR, como os de ultrafiltração, e pela imaturidade de sistemas enzimáticos^{1,12}. Decorrem destes últimos peculiaridades de certas frações proteicas do LCR, como a diferenciação do subgrupo táu das globulinas beta. No RN, e especialmente no

RN-PT, esses sistemas parecem encontrar-se incompletamente diferenciados, daí podendo decorrer em parte a concentração pequena ou nula dessa fração proteica no LCR respectivo ³.

RESUMO

Foram estudadas a concentração proteica total e o perfil proteico de 40 RN-PT sadios. Os resultados encontrados foram comparados àqueles obtidos para 40 RN a termo igualmente sadios, selecionados segundo critérios semelhantes, cujo LCR foi analisado mediante os mesmos métodos e no mesmo laboratório. Os dados obtidos confirmam ser, em média, a concentração proteica total superior no RN-PT que no RN a termo e a diferença encontrada foi estatisticamente significativa. O perfil proteico mostrou-se, em média, também diverso. As diferenças encontradas permitiram caracterizá-lo como de "tipo misto", sendo salientada a ausência frequente da sub-fração tau.

SUMMARY

Cerebrospinal fluid proteins in the premature newborn infant.

The total protein concentration and the protein profile were studied in 40 healthy premature newborn infants at the second day of life. The results were compared to those obtained for 40 full-term healthy newborn infants. Results pertinent to this last group were reported previously.

Results here reported confirm that there is a higher total protein concentration in the cerebrospinal fluid of the premature newborn infant. Statistical analysis shows that the difference is significant ($t : 2.16$)

The mean protein profile shows a protein fractions distribution proper to the "mixed profile type". The absence of tau-fraction was the most commonly finding observed in this way.

Data were compared to those reported in the literature, and they were also considered proper to immaturity conditions of blood brain barrier.

REFERENCIAS

1. ADINOLFI, M.; BECK, S. E.; HADDAD, S. A. & SELLER, M. J. — Permeability of the blood-cerebrospinal fluid barrier to plasma proteins during foetal and perinatal life. *Nature* 259:140, 1976.
2. APGAR, V. & JAMES, L. S. — Further observations on the newborn scoring system. *Amer. J. Dis. Child.* 104:419, 1962.
3. BARTOLOZZI, G.; CIAMPOLINI, M.; MARIANELLI, L. & FRANCHINI, F. — Studio delle proteine liquorali nel prematuro: I — Ricerche elettroforetiche; II — Ricerche immunoelettroforetiche. *Riv. Clin. pediatr.* 80:296 e 595, 1967.
4. BAUER, C. H.; NEW, M. I. & MILLER, J. M. — Cerebrospinal fluid protein values of premature infants. *J. Pediat.* 66:1017, 1965.
5. DUBOWITZ, L. M. S.; DUBOWITZ, V. & GOLDBERG, B. A. — Clinical assesment of gestational age in the newborn infant. *J. Pediat.* 77:1, 1970.

6. FARR, V. — Estimation of gestational age by neurological assesment in first week life. *Arch. Dis. Childh.* 43:353, 1968.
7. LIVRAMENTO, J. A.; LUZ, B. R.; HAUSSEN, S. R. & SPINA-FRANÇA, A. — Citomorfologia do líquido cefalorraqueano do recém-nasoido normal. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 32:207, 1974.
8. LUZ, B. R. — Composição do líquido cefalorraqueano do recém-nascido normal. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 33:200, 1975.
9. NEW, M. I. & BAUER, C. H. — The prognostic significance of a markedly elevated cerebrospinal fluid protein in premature infants. *Amer. J. Dis. Child.* 100:618, 1960.
10. PARRA, M. & MUXICA, R. — El líquido cefaloraquideo en los recién-nacidos. *Rev. Neurol.* (Chile) 5:7, 1956.
11. SARF, L. D.; PLATT, L. H. & McCracken Jr., G. H. — Cerebrospinal fluid evaluation in neonates: comparison of high-risk infants with and without meningitis. *J. Pediat.* 88:473, 1976.
12. SIEMES, H.; SIEGERT, M. & RATING, D. — Das Liquorproteinprofile normale Kinder und seine Abhängigkeit von Lebensalter. Untersuchungen mittels CAF — und Agarosegel Elektrophorese. *Neuropaed.* 6:383, 1975.
13. SPINA-FRANÇA, A.; LUZ, B. R. & HAUSSEN, S. R. — Proteinograma do líquido cefalorraqueano do recém-nascido normal. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 32:212, 1974.
14. VAZ, F. A. C.; LIVRAMENTO, J. A. & SPINA-FRANÇA, A. — Composición del líquido cefalorraquideo del recién nacido pretérmino. *Bol. méd. Hosp. infant.* (México) 34:1135, 1977.
15. VAZ, F. A. C.; LIVRAMENTO, J. A. & SPINA-FRANÇA, A. — Líquido cefalorraqueano no recém-nascido pré-termo sadio. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 35:183, 1977.
16. VIEIRA, P. B. — Contribuição ao estudo das proteínas séricas no recém-nascido pela eletroforese em papel. *An. Matern. São Paulo* 46:183, 1958.

Centro de Investigações em Neurologia da FMUSP — Caixa Postal 5199 — 01000 São Paulo, SP — Brasil.