

REGINA PAULA GUIMARÃES VIEIRA CAVALCANTE DA SILVA

**NÍVEIS SÉRICOS DE *INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR* I NO PERÍODO
NEONATAL EM RECÉM-NASCIDOS DE MUITO BAIXO PESO: RELAÇÃO
COM A RETINOPATIA DA PREMATURIDADE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, no Departamento de Pediatria, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do Título de Doutor em Pediatria, com área de concentração em Neonatologia.

Orientadora: Prof^a Dr^a Margaret Cristina da Silva Boguszewski

CURITIBA

2006

A meu pai **Rubens**, com amor e saudades.

A minha mãe **Maria Elisabeth**, meu primeiro exemplo de amor à docência.

Ao **Ranger**, ao lado de quem a vida é doce, feliz e bela (mesmo nos momentos não tão doces, não tão felizes e não tão belos).

Aos meus queridos **Guilherme e Mariana**, puro encanto e alegria ... A síntese perfeita da palavra AMOR

AGRADECIMENTOS

À **Prof^a Dr^a Margaret Cristina da Silva Boguszewski**, pelo incansável trabalho de orientação, pelo apoio nos momentos difíceis, pelo incentivo, amizade e compreensão.

À **Prof^a Dr^a Mônica Nunes Lima Cat**, pelo auxílio na análise estatística, pelo “abrigo” e pela amizade.

Ao **Prof. Mitsuru Miyaki**, pelas diversas revisões, sugestões e críticas. Seu incentivo, apoio e confiança foram fundamentais não só para realização deste trabalho, mas também para a construção da minha formação profissional.

Aos **Professores Antônio Carlos Bagatin e Marcos Parolin Ceccatto**, exemplos de dedicação e seriedade, mestres na ética e no profissionalismo.

Ao **Professor Sérgio Antônio Antoniuk**, que participou de modo importante no início desta caminhada e cujas palavras de incentivo sempre estiveram presentes.

Aos **Professores Rubens Cat**, Chefe do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, **Dr. Luiz de Lacerda Filho**, Vice- chefe do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, **Dr. Romolo Sandrini Neto**, Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, pelo apoio e confiança.

Ao **Prof. Dr. César Luiz Boguszewski** pela gentileza de transportar as amostras de sangue para a dosagem hormonal.

À **equipe do *International Growth Research Centre***, Hospital Rainha Sílvia, Universidade de Gotemburgo, Suécia, pela realização das dosagens do IGF-I.

Às amigas da UTI Neonatal, **Ana, Daniela Carreiro, Daniela Marinho, Iolanda, Maryane, Mônica, Oksana, Paulyne, Rosana Minela e Rosana Lenz**, que encontraram tempo em meio à correria de um plantão para “separar o sangue para uma amiga em apuros”. Agradeço também as inúmeras palavras de incentivo.

Aos **médicos residentes da Pediatria**, em especial à **Ângela, Bianca e Fabiano**, por todo o esforço concentrado na obtenção das amostras para realização deste trabalho. À **Danielle, Patrícia e Suzana** meus agradecimentos pela compreensão e minhas desculpas pela ausência.

Às colegas de doutorado, **Rosana, Suzana, Juliene e Cristina**, pelo apoio e pela torcida.

À **Eliane e Ana**, funcionárias do Serviço de Arquivo Médico do Hospital de Clínicas - UFPR, essenciais para o acompanhamento ambulatorial dos pacientes.

Às secretárias do Departamento de Pediatria, **Andréa, Arielba, Clara e Cláudia**, sempre prestativas e atenciosas.

À **Carla e Evandro, Patrícia e Pepê**, amigos queridos, que compartilham conosco os momentos difíceis e os momentos alegres.

Às **tias Marly e Mariza**, fontes inspiradoras, amigas, companheiras, que me apoiaram e incentivaram durante esta caminhada.

Aos **meus pequenos pacientes e seus familiares**.

**O valor das coisas não está no tempo que elas duram, mas na intensidade com que acontecem.
Por isso existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis.**

Fernando Pessoa

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	xi
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	xviii
LISTA DE SIGLAS	xxii
LISTA DE SÍMBOLOS	xxiii
RESUMO	xxiv
ABSTRACT	xxvi
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 OBJETIVOS	4
2 REVISÃO DA LITERATURA	5
2.1 PREMATURIDADE E MORBI-MORTALIDADE NEONATAL	5
2.2 RETINOPATIA DA PREMATURIDADE	7
2.2.1 Histórico	7
2.2.2 Definição	9
2.2.3 Epidemiologia	9
2.2.4 Fatores de Risco	11
2.2.4.1 Peso de nascimento e idade gestacional	11
2.2.4.2 Terapêutica com oxigênio	12
2.2.4.3 Fatores genéticos	14
2.2.4.4 Outros fatores	14
2.2.5 Patogênese	17
2.2.6 Classificação	19
2.2.6.1 Localização	20
2.2.6.2 Extensão	21
2.2.6.3 Estágios	21
2.2.6.4 Doença pré-limiar e limiar	24
2.2.7 Aspectos Clínicos	26
2.2.7.1 Idade de início	26
2.2.7.2 Local de início	26

2.2.7.3	Progressão	27
2.2.8	Diagnóstico	28
2.2.9	Manejo Terapêutico	31
2.3	<i>INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS</i>	35
2.3.1	Histórico	35
2.3.2	Estrutura e Biologia Molecular	36
2.3.3	Fisiologia	37
2.3.4	Regulação da Expressão e da Ação do IGF-I	39
2.3.5	Receptores de IGFs	39
2.3.6	Proteínas Ligadoras de IGF-I	40
2.3.7	Níveis Séricos de IGF-I	40
2.3.8	Ações do IGF-I Relacionadas ao Crescimento	41
2.3.9	IGF-I e Crescimento Fetal	43
2.3.10	IGF-I no Recém-Nascido Prematuro	45
2.4	MEDIADORES DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE	46
2.4.1	Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF)	47
2.4.2	Fator de Crescimento Insulina-Símile – I (IGF-I)	48
2.4.3	Patogênese da Retinopatia da Prematuridade: papel do VEGF e do IGF-I	52
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	54
3.1	MÉTODO CIENTÍFICO	54
3.2	CASUÍSTICA	54
3.3	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO	54
3.3.1	Critérios de Inclusão	54
3.3.2	Critérios de Exclusão	55
3.4	LOCAL DO ESTUDO	55
3.5	COLETA E PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS	55
3.6	COLETA DE DADOS	56
3.6.1	Antecedentes Maternos	56
3.6.2	Dados do Recém-Nascido	58

3.7 CRITÉRIOS PARA OS DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS DOS RECÉM-NASCIDOS	60
3.7.1 Asfíxia Perinatal	60
3.7.2 Síndrome de Desconforto Respiratório	61
3.7.3 Desconforto Respiratório de Adaptação	61
3.7.4 Pneumonia Neonatal	61
3.7.5 Persistência do Canal Arterial	62
3.7.6 Hiperbilirrubinemia	62
3.7.7 Infecção	63
3.7.8 Enterocolite Necrosante	63
3.7.9 Displasia Broncopulmonar	64
3.7.10 Hemorragia Peri-Intraventricular	65
3.7.11 Leucomalácia Periventricular	65
3.8 NUTRIÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS	66
3.9 CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO CLÍNICO DO RECÉM-NASCIDO NO MOMENTO DA OBTENÇÃO DA AMOSTRA DE SANGUE PARA DOSAGEM DE IGF-I	67
3.10 DIAGNÓSTICO DE RETINOPATIA DA PREMATURIDADE	68
3.11 FORMA DE EXPRESSÃO DA IDADE GESTACIONAL E CÁLCULO DA IDADE GESTACIONAL PÓS-MENSTRUAL OU PÓS-CONCEPTUAL	71
3.12 CRITÉRIOS PARA DETERMINAÇÃO DA IDADE CRONOLÓGICA	71
3.13 ANÁLISE ESTATÍSTICA	72
4 RESULTADOS	74
4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO ESTUDADA	74
4.2 DESCRIÇÃO DO GRUPO COM ROP	82
4.3 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM ROP	85
4.4 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM ROP COM IDADE GESTACIONAL < 28 SEMANAS E IDADE GESTACIONAL ≥ 28 SEMANAS	96

4.4.1	Recém-Nascidos Com Idade Gestacional < 28 Semanas	96
4.4.2	Recém-Nascidos Com Idade Gestacional \geq 28 Semanas	98
4.5	DESCRIÇÃO DAS AMOSTRAS DE SANGUE ENVIADAS PARA DOSAGEM DE IGF-I	100
4.6	CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE IGF-I NO GRUPO TOTAL DE RECÉM-NASCIDOS DE MUITO BAIXO PESO	101
4.6.1	Concentrações Séricas de IGF-I no Grupo Total de Acordo com a Idade Cronológica	101
4.6.2	Concentrações Séricas de IGF-I no Grupo Total de Acordo com a Idade Gestacional	103
4.7	CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I – COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM ROP	107
4.7.1	Comparação das Concentrações Séricas de IGF-I nos Grupos Com e Sem ROP de Acordo com a Idade Cronológica	107
4.7.2	Comparação das Concentrações Séricas de IGF-I nos Grupos Com e Sem ROP de Acordo com a Idade Gestacional	111
4.8	CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I – COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM ROP COM IDADE GESTACIONAL < 28 SEMANAS E IDADE GESTACIONAL \geq 28 SEMANAS	112
4.8.1	Recém-Nascidos com Idade Gestacional < 28 Semanas	112
4.8.2	Recém-Nascidos com Idade Gestacional \geq 28 Semanas	114
4.9	TIPO DE NUTRIÇÃO OFERECIDA E ESTADO CLÍNICO DO PACIENTE NO MOMENTO DA COLETA DA AMOSTRA PARA DOSAGEM DE IGF-I NOS GRUPOS COM E SEM ROP	117
4.10	ANÁLISE DISCRIMINANTE PARA ROP NO GRUPO TOTAL DE RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS	120
4.11	REGRESSÃO LOGÍSTICA PARA ROP NO GRUPO TOTAL DE RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS	121
4.12	RISCO RELATIVO DE ROP	124
5	DISCUSSÃO	125

5.1 PREVALÊNCIA DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE	125
5.2 FATORES DE RISCO PARA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE	129
5.3 CONCENTRAÇÕES DE IGF-I NOS RECÉM-NASCIDOS DE MUITO BAIXO PESO	138
5.4 IGF-I E RETINOPATIA DA PREMATURIDADE	143
6. CONCLUSÕES	153
REFERÊNCIAS	154
ANEXOS	172

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	CLASSIFICAÇÃO DA POPULAÇÃO DE ESTUDO DE ACORDO COM A IDADE GESTACIONAL (n = 60)	74
TABELA 2 -	CLASSIFICAÇÃO DA POPULAÇÃO DE ESTUDO DE ACORDO COM O PESO DE NASCIMENTO (n = 60)	75
TABELA 3 -	PRINCIPAIS CAUSAS DE PREMATURIDADE – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS(n = 60)	75
TABELA 4 -	MANOBRAS DE REANIMAÇÃO NA SALA DE PARTO – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 60)	77
TABELA 5 -	PRINCIPAIS DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS NOS RECÉM-NASCIDOS – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 60)	77
TABELA 6 -	TEMPO TOTAL DE SUPORTE VENTILATÓRIO E OXIGENIOTERAPIA – MÉDIA E DESVIO PADRÃO, MEDIANA E AMPLITUDE (n = 60)	79
TABELA 7 -	MANEJO TERAPÊUTICO DOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 60)	80
TABELA 8 -	FREQUÊNCIA DE MORBIDADES NOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 60)	81
TABELA 9 -	CLASSIFICAÇÃO DE ROP NOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS (n = 13)	83
TABELA 10 -	DESCRIÇÃO DO GRUPO DE RECÉM-NASCIDOS COM ROP QUANTO AO PESO DE NASCIMENTO, IDADE GESTACIONAL, GÊNERO, IDADE CRONOLÓGICA AO DIAGNÓSTICO E IDADE PÓS-CONCEPTUAL AO DIAGNÓSTICO (n = 13)	84

TABELA 11 -	DESCRIÇÃO DO GRUPO DE RECÉM-NASCIDOS COM ROP QUANTO ÀS CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA NO QUE SE REFERE À ZONA, ESTÁGIO, PRESENÇA DE DOENÇA PLUS, E CLASSIFICAÇÃO DE DOENÇA PRÉ-LIMIAR OU LIMIAR (n = 13)	84
TABELA 12 -	DESCRIÇÃO DO GRUPO DE RECÉM-NASCIDOS COM ROP QUANTO AO NÚMERO DE AVALIAÇÕES OFTALMOLÓGICAS, EVOLUÇÃO CLÍNICA E TRATAMENTO DA ROP (n = 13)	85
TABELA 13-	CARACTERÍSTICAS DESCRITIVAS DOS RECÉM-NASCIDOS DOS GRUPOS COM E SEM ROP – MÉDIA E DESVIO-PADRÃO DO PESO DE NASCIMENTO E IDADE GESTACIONAL, FREQUÊNCIA DE RN DO SEXO MASCULINO E DE AIG (n = 60)	85
TABELA 14 -	CAUSAS DA PREMATURIDADE NOS GRUPOS COM E SEM ROP – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 60)	87
TABELA 15 -	SCORE DE APGAR ≤ 3 NOS GRUPOS COM E SEM ROP – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 60)	88
TABELA 16 -	REANIMAÇÃO NA SALA DE PARTO NOS GRUPOS COM E SEM ROP – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 60)	89
TABELA 17 -	PRINCIPAIS DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS NO GRUPO COM E SEM ROP – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 60)	89
TABELA 18 -	DURAÇÃO DO TEMPO DE OXIGÊNIO INALATÓRIO, CPAP NASAL E VENTILAÇÃO MECÂNICA E DA DURAÇÃO TOTAL DA OXIGENIOTERAPIA (EM HORAS) NOS GRUPOS COM E SEM ROP – NÚMERO DE CASOS, MEDIANAS E AMPLITUDES (ENTRE	

	PARÊNTESES) (n = 60)	92
TABELA 19 -	PRESCRIÇÃO DE TRANSFUSÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS, DE NUTRIÇÃO PARENTERAL TOTAL E DE DEXAMETASONA ENDOVENOSA NOS GRUPOS COM E SEM ROP – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 60)	93
TABELA 20 -	IDADE DA PRIMEIRA E DA ÚLTIMA TRANSFUSÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS (EM DIAS) E DURAÇÃO DA NPT (EM DIAS) NOS GRUPOS COM E SEM ROP – NÚMERO DE CASOS, MEDIANAS E AMPLITUDES (ENTRE PARÊNTESES) (n = 60)	94
TABELA 21 -	MORBIDADES NOS GRUPOS COM E SEM ROP – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 60)	95
TABELA 22 -	IDADE GESTACIONAL E PESO DE NASCIMENTO DOS RECÉM-NASCIDOS COM IDADE GESTACIONAL < 28 SEMANAS - COMPARAÇÃO DOS GRUPOS COM E SEM ROP – MÉDIA E DESVIO-PADRÃO (n = 13)	97
TABELA 23 -	DURAÇÃO DO TEMPO DE OXIGÊNIO INALATÓRIO, CPAP NASAL E VENTILAÇÃO MECÂNICA E DURAÇÃO TOTAL DA OXIGENIOTERAPIA EM HORAS NOS RECÉM-NASCIDOS COM IDADE GESTACIONAL < 28 SEMANAS – COMPARAÇÃO DOS GRUPOS COM E SEM ROP – MEDIANAS E AMPLITUDES (ENTRE PARÊNTESES) (n = 13)	98
TABELA 24 -	IDADE GESTACIONAL E PESO DE NASCIMENTO DOS RECÉM-NASCIDOS COM IDADE GESTACIONAL ≥ 28 SEMANAS - COMPARAÇÃO DOS GRUPOS COM E SEM ROP – MÉDIA E DESVIO-PADRÃO (n = 47)	99
TABELA 25 -	DURAÇÃO DO TEMPO DE OXIGÊNIO INALATÓRIO, CPAP NASAL E VENTILAÇÃO MECÂNICA E	

	DURAÇÃO TOTAL DA OXIGENIOTERAPIA EM HORAS NOS RECÉM-NASCIDOS COM IDADE GESTACIONAL \geq 28 SEMANAS – COMPARAÇÃO DOS GRUPOS COM E SEM ROP – MEDIANAS E AMPLITUDES (ENTRE PARÊNTESES) (n = 47)	100
TABELA 26 -	NÚMERO DE AMOSTRAS COLHIDAS DO GRUPO TOTAL DE RECÉM-NASCIDOS, POR FAIXAS DE IDADE CRONOLÓGICA – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 263)	100
TABELA 27 -	NÚMERO DE AMOSTRAS COLHIDAS DO GRUPO TOTAL DE RECÉM-NASCIDOS, POR FAIXAS DE IDADE GESTACIONAL – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 263)	101
TABELA 28 -	CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) DAS AMOSTRAS COLHIDAS DO GRUPO TOTAL DE RECÉM-NASCIDOS, DE ACORDO COM A IDADE CRONOLÓGICA - MEDIANA E AMPLITUDES (n = 263) .	102
TABELA 29 -	CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) NO SANGUE DE CORDÃO NO GRUPO TOTAL DE RECÉM-NASCIDOS, DE ACORDO COM A IDADE GESTACIONAL – MEDIANA E AMPLITUDES (n = 37)	103
TABELA 30 -	CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) NAS AMOSTRAS OBTIDAS DE SANGUE DE CORDÃO DE ACORDO COM A PRESENÇA DE VARIÁVEIS MATERNAS – MEDIANAS E AMPLITUDES (n = 37)	104
TABELA 31 -	CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) – COMPARAÇÃO DAS AMOSTRAS OBTIDAS DE SANGUE DE CORDÃO E DE SANGUE COLETADO DURANTE O PERÍODO PÓS-NATAL, DE ACORDO COM DIFERENTES FAIXAS DE IDADE GESTACIONAL	

	– MEDIANAS E AMPLITUDES (n = 263)	105
TABELA 32 -	CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I (µg/L) NO SANGUE OBTIDO DURANTE O PERÍODO PÓS-NATAL NO GRUPO TOTAL DE RECÉM-NASCIDOS, DE ACORDO COM A IDADE PÓS-MENSTRUAL - MEDIANA E AMPLITUDES (n = 226)	105
TABELA 33 -	CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I (µg/L) NO SANGUE OBTIDO DURANTE O PERÍODO PÓS-NATAL, NO GRUPO TOTAL DE RECÉM-NASCIDOS, DE ACORDO COM O TIPO DE NUTRIÇÃO OFERECIDO - MEDIANA E AMPLITUDES (n = 226)	106
TABELA 34 -	CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I (µg/L) NO SANGUE OBTIDO DURANTE O PERÍODO PÓS-NATAL NO GRUPO TOTAL DE RECÉM-NASCIDOS, DE ACORDO COM O ESTADO CLÍNICO DO PACIENTE NO MOMENTO DA COLETA - MEDIANA E AMPLITUDES (n = 226)	106
TABELA 35 -	CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I (µg/L) NOS GRUPOS COM E SEM ROP DE ACORDO COM A IDADE CRONOLÓGICA – MEDIANAS E AMPLITUDES (n = 263)	107
TABELA 36 -	CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I (µg/L) DE ACORDO COM A IDADE PÓS-MENSTRUAL – COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM ROP - MEDIANAS E AMPLITUDES (n = 226)	111
TABELA 37 -	CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I (µg/L) DE ACORDO COM A IDADE CRONOLÓGICA NOS RECÉM-NASCIDOS COM IDADE GESTACIONAL < 28 SEMANAS – COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM	

	E SEM ROP - MEDIANAS E AMPLITUDES (n = 59)	112
TABELA 38 -	CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) DE ACORDO COM A IDADE PÓS-CONCEPTUAL NOS RECÉM-NASCIDOS COM IDADE GESTACIONAL AO NASCIMENTO < 28 SEMANAS – COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM ROP - MEDIANAS E AMPLITUDES (n = 80)	114
TABELA 39 -	CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) DE ACORDO COM A IDADE CRONOLÓGICA NOS RECÉM-NASCIDOS COM IDADE GESTACIONAL \geq 28 SEMANAS – COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM ROP - MEDIANAS E AMPLITUDES (n = 154)	114
TABELA 40 -	CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) DE ACORDO COM A IDADE PÓS-CONCEPTUAL NOS RECÉM-NASCIDOS COM IDADE GESTACIONAL AO NASCIMENTO \geq 28 SEMANAS – COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM ROP - MEDIANAS E AMPLITUDES (n = 146)	116
TABELA 41 -	TIPOS DE NUTRIÇÃO OFERECIDOS NO MOMENTO DA COLETA DA AMOSTRA PARA DOSAGEM DE IGF-I NOS GRUPOS COM E SEM ROP – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 226)	117
TABELA 42 -	FREQUÊNCIA DE JEJUM OU DE NPT INICIAL NO MOMENTO DA COLETA DA AMOSTRA PARA DOSAGEM DE IGF-I NOS GRUPOS COM E SEM ROP DE ACORDO COM A FAIXA DE IDADE CRONOLÓGICA – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 226)	118
TABELA 43 -	FREQUÊNCIA DE JEJUM OU DE NPT INICIAL NO MOMENTO DA COLETA DA AMOSTRA PARA	

	DOSAGEM DE IGF-I NOS GRUPOS COM E SEM ROP DE ACORDO COM A FAIXA DE IDADE PÓS-CONCEPTUAL – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 226)	118
TABELA 44 -	CLASSIFICAÇÃO DE ACORDO COM ESTADO CLÍNICO NO MOMENTO DA COLETA DA AMOSTRA PARA DOSAGEM DE IGF-I NOS GRUPOS COM E SEM ROP – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 226)	119
TABELA 45 -	FREQUÊNCIA DE ESTADO CLÍNICO GRAVE NO MOMENTO DA COLETA DA AMOSTRA PARA DOSAGEM DE IGF-I NOS GRUPOS COM E SEM ROP DE ACORDO COM A FAIXA DE IDADE CRONOLÓGICA – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 226)	119
TABELA 46 -	FREQUÊNCIA DE ESTADO CLÍNICO GRAVE NO MOMENTO DA COLETA DA AMOSTRA PARA DOSAGEM DE IGF-I NOS GRUPOS COM E SEM ROP DE ACORDO COM A FAIXA DE IDADE PÓS-CONCEPTUAL – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 226)	120

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 -	REPRESENTAÇÃO DO PADRÃO DE VASCULARIZAÇÃO DA RETINA FETAL	18
FIGURA 2 -	DESENHO ESQUEMÁTICO DA RETINA DO OLHO DIREITO (O.D.) E DO OLHO ESQUERDO (O.E.), UTILIZADO PARA DESCREVER A LOCALIZAÇÃO E EXTENSÃO DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE.	21
FIGURA 3 -	REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO PADRÃO VASCULAR DA RETINA IMATURA NORMAL, E DA RETINA AFETADA POR ROP ESTÁGIO 1 A 3	22
FIGURA 4 -	REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA PATOGÊNESE DA ROP: PAPEL DO VEGF E DO IGF-I	53
FIGURA 5 -	FOTOGRAFIA DO FUNDO DE OLHO: LINHA DE DEMARCAÇÃO NA ROP ESTÁGIO 1	69
FIGURA 6 -	FOTOGRAFIA DO FUNDO DE OLHO: CRISTA ELEVADA NA JUNÇÃO ENTRE A RETINA VASCULARIZADA E A RETINA AVASCULAR NA ROP ESTÁGIO 2	69
FIGURA 7 -	FOTOGRAFIA DE FUNDOS DE OLHO: ROP ESTÁGIO 3	70
FIGURA 8 -	FOTOGRAFIA DE FUNDOS DE OLHO: DOENÇA <i>PLUS</i> .	70
GRÁFICO 1 -	FREQÜÊNCIA DE ESCORE DE APGAR ≤ 3 NO 1º E NO 5º MINUTO DE VIDA (n = 60)	76
GRÁFICO 2 -	CLASSIFICAÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS SEGUNDO O ESCORE CRIB (n = 60)	77
GRÁFICO 3 -	SUPORTE VENTILATÓRIO NO MOMENTO DA ADMISSÃO NA UTI NEONATAL (n = 60)	78
GRÁFICO 4 -	SUPORTE VENTILATÓRIO MÁXIMO DURANTE A INTERNAÇÃO NA UTI NEONATAL (n = 60)	79
GRÁFICO 5 -	CLASSIFICAÇÃO DE HPIV NOS RECÉM-NASCIDOS	

	ESTUDADOS (n = 22)	82
GRÁFICO 6 -	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ROP DE ACORDO COM A IDADE GESTACIONAL (n = 13)	82
GRÁFICO 7 -	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ROP DE ACORDO COM O PESO DE NASCIMENTO (n = 13)	83
GRÁFICO 8 -	FREQÜÊNCIA DE ROP DE ACORDO COM A IDADE GESTACIONAL (n = 60)	86
GRÁFICO 9 -	FREQÜÊNCIA DE ROP DE ACORDO COM O PESO DE NASCIMENTO (n = 60)	87
GRÁFICO 10 -	FREQÜÊNCIA DE USO DE CORTICÓIDE ANTENATAL NOS GRUPOS COM E SEM ROP (n = 60)	88
GRÁFICO 11 -	FREQÜÊNCIA DE VENTILAÇÃO MECÂNICA COMO SUPORTE VENTILATÓRIO INICIAL NOS GRUPOS COM E SEM ROP (n = 60)	91
GRÁFICO 12 -	FREQÜÊNCIA DE VENTILAÇÃO MECÂNICA COMO SUPORTE VENTILATÓRIO MÁXIMO DURANTE A INTERNAÇÃO NOS GRUPOS COM E SEM ROP (n = 60)	91
GRÁFICO 13 -	FREQÜÊNCIA DE ADMINISTRAÇÃO DE SURFACTANTE EXÓGENO PARA TRATAMENTO DE SDR NOS GRUPOS COM E SEM ROP (n = 60)	93
GRÁFICO 14 -	CURVA DE PESO DE ACORDO COM A IDADE GESTACIONAL PÓS-CONCEPTUAL – COMPARAÇÃO DOS GRUPOS COM E SEM ROP (n = 60)	95
GRÁFICO 15 -	FREQÜÊNCIA DE ROP EM RECÉM-NASCIDOS COM IDADE GESTACIONAL < 28 SEMANAS E ≥ 28 SEMANAS (n = 60)	96
GRÁFICO 16 -	CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I(μg/L) DAS AMOSTRAS DE SANGUE COLHIDAS DO GRUPO TOTAL DE RECÉM-NASCIDOS, DE ACORDO COM A IDADE CRONOLÓGICA – MEDIANAS (n = 263)	103

GRÁFICO 17 -	CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) NOS GRUPOS COM E SEM ROP NA PRIMEIRA SEMANA DE VIDA (n = 102)	108
GRÁFICO 18 -	CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) NOS GRUPOS COM E SEM ROP APÓS A PRIMEIRA SEMANA DE VIDA (n = 74)	109
GRÁFICO 19 -	VARIAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) DE ACORDO COM A IDADE CRONOLÓGICA NO GRUPO COM ROP (n = 56)	109
GRÁFICO 20 -	VARIAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) DE ACORDO COM A IDADE CRONOLÓGICA NO GRUPO SEM ROP (n = 120)	110
GRÁFICO 21 -	VARIAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) DE ACORDO COM A IDADE CRONOLÓGICA, NOS GRUPOS COM E SEM ROP PARA RECÉM-NASCIDOS COM IDADE GESTACIONAL < 28 SEMANAS (n = 8)	113
GRÁFICO 22 -	VARIAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) AO LONGO DO TEMPO EM RECÉM-NASCIDOS COM IDADE GESTACIONAL \geq 28 SEMANAS – COMPARAÇÃO DOS GRUPOS COM E SEM ROP (n = 154)	115
GRÁFICO 23 -	VARIAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) DE ACORDO COM A IDADE CRONOLÓGICA EM RECÉM-NASCIDOS COM IDADE GESTACIONAL \geq 28 SEMANAS NO GRUPO SEM ROP (n = 132)	116
GRÁFICO 24 -	RISCO DE ROP DE ACORDO COM A IDADE GESTACIONAL AO NASCIMENTO (SEMANAS)	122
GRÁFICO 25 -	RISCO DE ROP DE ACORDO COM A	

	CONCENTRAÇÃO DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) NA 4ª SEMANA DE VIDA	123
GRÁFICO 26 -	CURVA ROC – IDADE GESTACIONAL AO NASCIMENTO E CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE IGF-I E O RISCO DE ROP	123

LISTA DE SIGLAS

AIG	-	Adequado para Idade Gestacional
ANOVA	-	Análise da Variância
AP-ROP	-	<i>Aggressive Posterior ROP</i> ou ROP Posterior Agressiva
CPAP	-	Pressão Positiva Contínua de Vias Aéreas
CRIB	-	<i>Clinical Risk Index for Babies</i>
ECN	-	Enterocolite Necrosante
EUA	-	Estados Unidos da América
GH	-	<i>Growth Hormone</i> ou Hormônio do Crescimento
GIG	-	Grande para Idade Gestacional
HC	-	Hospital de Clínicas
HPIV	-	Hemorragia Peri-Intraventricular
IC	-	Intervalo de Confiança
IGF	-	<i>Insulin-like Growth Factor</i> ou Fator de Crescimento Insulina- Símile
IGFBP	-	<i>Insulin-like Growth Factor Binding Protein</i> ou Proteína Ligadora de IGF
NPT	-	Nutrição Parenteral Total
OR	-	<i>Odds Ratio</i> ou Razão de Chance
PCA	-	Persistência do Canal Arterial
PIG	-	Pequeno para Idade Gestacional
ROC	-	<i>Receiving Operation Curve</i>
ROP -	-	Retinopatia da Prematuridade
SDR	-	Síndrome de Desconforto Respiratório
UFPR	-	Universidade Federal do Paraná
UTI	-	Unidade de Terapia Intensiva
VEGF	-	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> ou Fator de Crescimento Endotelial Vascular
WHO	-	<i>World Health Organization</i> ou Organização Mundial da Saúde

LISTA DE SÍMBOLOS

CO ₂	-	Dióxido de carbono
g	-	Gramas
kg	-	Kilogramas
mg	-	Miligramas
µg	-	Microgramas
mL	-	Mililitros
L	-	Litros
O ₂	-	oxigênio

RESUMO

Introdução: A Retinopatia da Prematuridade (ROP) é uma doença que ocorre na retina incompletamente vascularizada de recém-nascidos prematuros e que constitui causa importante de cegueira na infância. Recentemente foi demonstrado que os baixos níveis séricos de *insulin-like growth factor* I (IGF-I) estão associados à ROP ao interferir com o desenvolvimento vascular da retina humana. **Objetivos:** (a) caracterizar a ROP em recém-nascidos de muito baixo peso quanto à prevalência e fatores de risco; (b) determinar os níveis séricos de IGF-I nestes recém-nascidos e (c) avaliar a influência dos níveis séricos de IGF-I sobre a ocorrência de ROP. **Métodos:** Estudo longitudinal, observacional e prospectivo, que incluiu recém-nascidos com peso de nascimento ≤ 1500 g e idade gestacional ≤ 34 semanas, admitidos nas primeiras 24 horas de vida. Amostras de sangue foram obtidas a partir do cordão umbilical ao nascimento e do material excedente nas coletas para outros exames laboratoriais durante a internação hospitalar. **Resultados:** Entre março/2004 e agosto/2005 foram incluídos 60 recém-nascidos, cuja média de idade gestacional foi de $29,15 \pm 1,87$ semanas e de peso de nascimento de $1087,08 \pm 197,62$ g. Treze (21,67%) pacientes receberam o diagnóstico de ROP. Na análise univariada, mostraram-se associados ao risco de ROP: a menor idade gestacional e peso ao nascimento; a menor frequência de acompanhamento pré-natal; a maior frequência do diagnóstico de SDR, de asfixia perinatal, de 5 ou mais episódios de infecção e de HPIV; os maiores tempos totais de oxigenioterapia e suporte ventilatório; o uso mais frequente de surfactante e de dexametasona; a idade mais precoce da primeira e mais tardia da última hemotransfusão; a permanência mais prolongada em NPT e o menor ganho ponderal pós-natal. Destes, apenas a idade gestacional ao nascimento mostrou-se significativa para o risco de ROP após análise de regressão logística multivariada (OR = 0,32 IC 95% = 0,10 – 0,92, p = 0,04). Os níveis séricos de IGF-I apresentaram uma diminuição significativa após o nascimento, atingindo valores mínimos na 1ª semana de vida, com elevação progressiva após a 2ª semana de vida. As concentrações de IGF-I foram significativamente maiores na 4ª semana de vida no grupo sem ROP (16,00 µg/L), quando comparado ao grupo com ROP (8,00 µg/L, p = 0,01). No grupo com ROP não se observou elevação significativa dos níveis de IGF-I após o nascimento, com medianas de IGF-I de 8,00 µg/L, 13,50 µg/L, 10,00 µg/L, 8,00 µg/L e 13,00 µg/L, respectivamente na 1ª, 2ª, 3ª e 4ª semanas de vida e após o 28º dia de vida. Já no grupo sem ROP houve elevação significativa dos níveis de IGF-I (7,50 µg/L, 10,00µg/L, 13,50 µg/L, 16,00 µg/L e 19,00µg/L, respectivamente, p = 0,001). A concentração sérica de IGF-I na 4ª semana de vida mostrou-se significativa para o risco de ROP na análise de regressão logística multivariada (OR = 0,78 IC 95% = 0,61 a 0,97, p = 0,04). O risco relativo de ROP quando as concentrações séricas de IGF-I na 4ª semana de vida eram ≤ 13 µg/L foi de 2,70 (IC 95% = 1,11 a 6,59). **Conclusões:** A prevalência de ROP em recém-nascidos de muito baixo peso foi de 21,67%. A idade gestacional ao nascimento e a concentração sérica de IGF-I na 4ª semana de vida foram os fatores de risco mais importantes para ROP. Os níveis séricos de IGF-I aumentaram nas primeiras semanas de vida nos recém-nascidos sem ROP, o que não ocorreu nos recém-nascidos com ROP. Menores concentrações séricas de IGF-I e a

ausência de aumento destas após o nascimento parecem estar relacionadas à ROP.

Palavras-chave: retinopatia da prematuridade, IGF-I, recém-nascidos de muito baixo peso

ABSTRACT

Introduction: Retinopathy of Prematurity (ROP) is a disorder of the immature retinal vasculature that constitutes an important cause of childhood blindness. Recently it was demonstrated that low levels of *insulin-like growth factor I* (IGF-I) in serum is associated with ROP, with poor initial retinal vascular development, indicating that IGF-I might be involved in human retinal angiogenesis. **Objectives:** (a) characterization of ROP in very low birthweight newborn, its prevalence and risk factors; (b) determination of plasma concentrations of IGF-I in very low weight newborn and (c) correlation of IGF-I concentrations and ROP occurrence. **Methods:** A longitudinal, prospective and observational study, including newborns with weight ≤ 1500 g and gestational age ≤ 34 weeks, admitted on the first 24 hours of life. Blood samples were obtained from umbilical cord and from the exceeding material, when the infant needed any other blood evaluation. **Results:** From march 2004 to august 2005, 60 newborns were included. Mean gestational age was $29,15 \pm 1,87$ weeks and mean birthweight $1087,08 \pm 197,62$ g. Thirteen newborns (21,6%) developed ROP. The univariate analysis showed that the following variables were associated with ROP risk : lower gestational age, lower birthweight, lower frequency of antenatal consultation, higher frequency of SDR, perinatal asphyxia, peri-intraventricular hemorrhage and 5 or more infectious episodes, longer duration of oxygen therapy and ventilatory support, more frequent use of surfactant or dexamethasone, age at blood transfusion, longer parenteral nutrition and lower postnatal weight gain. From these, only birth gestational age showed significant risk for ROP after multivariate logistic regression (OR = 0,32 CI 95% = 0,10 – 0,92, p = 0,04). As a group, serum levels of IGF-I showed significant reduction after delivery, reaching the lowest level at the first week, rising progressively after the second week. The group without ROP presented serum IGF-I concentrations significantly higher in the 4th week of life (16,00 $\mu\text{g/L}$), when compared with the group with ROP (8,00 $\mu\text{g/L}$, p = 0,01). After delivery there was no significant rising of IGF I levels in the group with ROP (medians 8,00 $\mu\text{g/L}$, 13,50 $\mu\text{g/L}$, 10,00 $\mu\text{g/L}$, 8,00 $\mu\text{g/L}$ and 13,00 $\mu\text{g/L}$, respectively at 1st, 2nd, 3rd and 4th weeks and after 28th day). On the other hand in the group without ROP it was observed increasing IGF-I concentrations during postnatal life (7,50 $\mu\text{g/L}$, 10,00 $\mu\text{g/L}$, 13,50 $\mu\text{g/L}$, 16,00 $\mu\text{g/L}$ and 19,00 $\mu\text{g/L}$, respectively at 1st, 2nd, 3rd and 4th weeks and after 28th day, p = 0,001). The plasma concentration of IGF-I at the 4th week of life showed significant risk for ROP at the multivariate stepwise logistic regression (OR = 0,78 CI 95% = 0,61 - 0,97, p = 0,04). The relative risk of ROP at the 4th week of life when plasma levels of IGF-I were ≤ 13 $\mu\text{g/L}$ was 2,7 (CI 95% = 1,11 - 6,59). **Conclusions:** The prevalence of ROP in very low birthweight newborns was 21,67%. The gestational age at delivery and the plasma levels of IGF-I at the 4th week of life were the main risk factors for ROP. Lower concentrations of IGF-I and absence of plasmatic elevation after premature delivery seems to be associated with ROP.

Keywords: retinopathy of prematurity, IGF-I, very low birthweight, newborn

1 INTRODUÇÃO

A Retinopatia da Prematuridade (ROP) é uma doença vascular proliferativa que ocorre na retina incompletamente vascularizada de recém-nascidos prematuros e que constitui causa importante de cegueira e de deficiência visual grave na infância. Nos Estados Unidos da América, no Reino Unido, na Austrália e na Escandinávia, países com altos índices de desenvolvimento sócio-econômico e com recursos adequados para o cuidado intensivo neonatal dos recém-nascidos prematuros extremos, a prevalência de seqüelas visuais na infância decorrentes da ROP situa-se em torno de 5 a 8% (ROGERS, 1996; RAHI e DEZATEUX, 1998; FIELDER e REYNOLDS, 2001). Na maior parte dos casos, as seqüelas visuais graves atingem os recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1000 g, ficando praticamente restritas aos recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1500 g.

Nos países em desenvolvimento, entre os quais vários países da América Latina, Europa Oriental e Tailândia, a expansão dos serviços de assistência neonatal resultou no aumento da sobrevivência dos recém-nascidos prematuros. Porém, a limitação dos recursos destinados à saúde nem sempre permite um atendimento de qualidade adequada e, especialmente, o seguimento oftalmológico necessário nesta população. Nestes países, a ROP grave afeta recém-nascidos de uma faixa mais ampla de peso de nascimento e de idade gestacional, podendo representar até 39% dos casos de déficit visual grave ou cegueira na infância (GILBERT *et al.*, 1997).

Inicialmente chamada de Fibroplasia Retrolental quando descrita nos anos 40, a ROP praticamente desapareceu entre 1954 e 1970 quando o uso do oxigênio foi intensamente restrito. Contudo, a ROP voltou a ser uma causa importante de morbidade, principalmente nos recém-nascidos de extremo baixo peso, a partir dos anos 80, quando os avanços tecnológicos das modernas unidades de tratamento intensivo neonatal resultaram em índices crescentes de sobrevivência desta população. Atualmente, estima-se que a cada ano cerca de 400 crianças tornam-se cegas devido à ROP e outras 4300 adquirem cicatrizes retinianas graves (PHELPS, 2002). A incidência crescente de ROP, sobretudo nos países em desenvolvimento, tem sido

destacada na literatura e sugere a preocupante emergência de uma nova epidemia nos dias atuais (WHEATHLEY *et al.*, 2002).

Embora o tratamento da ROP por ablação retiniana, através de fotocoagulação a laser ou de crioterapia, possa reduzir a incidência de cegueira em 25% naqueles que possuem doença avançada, o prognóstico quanto à função visual é freqüentemente desfavorável. Deste modo, a prevenção da ROP é, sem dúvida, a melhor estratégia para abordagem desta doença.

Inúmeros estudos populacionais, experimentais, com culturas de células e pesquisas genéticas vêm sendo conduzidos visando elucidar a patogênese da ROP e permitir uma intervenção mais eficaz sobre a mesma. Existe grande interesse no mecanismo de neovascularização da retina, uma vez que este desempenha um papel crítico na ROP.

O aumento da incidência de ROP entre os recém-nascidos de muito baixo peso, a despeito do uso controlado de oxigênio suplementar, indica que tanto fatores ligados ao oxigênio, quanto fatores não ligados ao oxigênio, estão associados à doença.

Os primeiros relatos do papel de fatores não ligados ao oxigênio na proliferação vascular retiniana surgiram no início da década de 70, quando estudos em pacientes com retinopatia diabética, que assim como a ROP é uma doença em que ocorre vasoproliferação retiniana, demonstraram ter havido remissão da doença nos pacientes submetidos à hipofisectomia. Estes estudos sugeriram que a remissão da doença estava associada à diminuição dos níveis séricos de hormônio do crescimento (ou GH, do inglês *growth hormone*) (WRIGHT *et al.*, 1969; LUNDBEAK *et al.*, 1970). Desde então, o papel específico do GH sobre a neovascularização permanece controverso. Atualmente têm sido investigados fatores relacionados ao mesmo, como o fator de crescimento insulina símile I (IGF-I, do inglês, *insulin-like growth factor I*) e fatores angiogênicos como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês, *vascular endothelial growth factor*) (HELLSTRÖM *et al.*, 2002).

Estudos experimentais forneceram evidências de que o IGF-I influencia a angiogênese e o desenvolvimento da neovascularização da retina ao interagir com

fatores produzidos localmente, como o VEGF (HELLSTRÖM *et al.*, 2001; SMITH *et al.*, 1999, SMITH *et al.*, 1997). Além disto, recentemente foi demonstrado que os baixos níveis séricos de IGF-I estão associados à ROP, na medida em que estão relacionados à diminuição do desenvolvimento vascular da retina humana (HELLSTRÖM *et al.*, 2001).

As baixas concentrações séricas de IGF-I presentes após o nascimento prematuro também têm sido associadas à ocorrência de outras complicações da prematuridade, tais como a enterocolite necrosante com perfuração intestinal, a displasia broncopulmonar e a hemorragia peri-intraventricular (HELLSTRÖM *et al.*, 2003).

Deste modo, a compreensão do comportamento dos fatores de crescimento após o nascimento prematuro, particularmente do IGF-I, pode contribuir para a elucidação da patogênese da ROP, permitindo uma intervenção terapêutica mais eficaz, além de esclarecer a interconexão entre a ROP e outras complicações características desta população no período perinatal e neonatal.

1.1 OBJETIVOS

Constituíram objetivos deste trabalho:

- a) caracterizar a ROP em recém-nascidos de muito baixo peso quanto à prevalência e fatores de risco;
- b) determinar os níveis séricos de IGF-I em recém-nascidos prematuros com peso de nascimento menor ou igual a 1500 gramas;
- c) avaliar a influência dos níveis séricos de IGF-I sobre a ocorrência de ROP.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 PREMATURIDADE E MORBI-MORTALIDADE NEONATAL

A Organização Mundial de Saúde (WHO, 2005) define como recém-nascidos prematuros aqueles que nascem vivos após a 20^a semana de gestação, porém antes que se complete a 37^a semana. Atualmente, a prematuridade é a principal causa de mortalidade infantil em muitos países do mundo, sendo responsável por 60 a 80% dos óbitos de recém-nascidos sem malformações congênitas.

Nos Estados Unidos da América (EUA) a taxa de prematuridade é de aproximadamente 6 a 10% e na Europa, esta varia de 5 a 7%. Nestes locais, a taxa de prematuridade não vem sofrendo alterações significativas nos últimos 50 anos, apesar da utilização de muitas estratégias visando prevenir e/ou controlar o parto prematuro.

Recém-nascidos que nascem antes que se complete o seu crescimento e desenvolvimento intra-uterino normais apresentam um maior risco de morbidade e mortalidade durante o período neonatal. Recém-nascidos de baixo peso, isto é, aqueles que pesam menos de 2500 g ao nascimento, possuem um risco 40 vezes maior de óbito do que recém-nascidos com peso normal ao nascimento. Para os recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1500 g, também chamados de recém-nascidos de muito baixo peso, o risco de óbito é 200 vezes maior (BHERMAN e SHIONO, 1997, KIPICASA e BOLOGNESE, 1997).

Além do aumento da mortalidade, um segundo aspecto importante deve ser considerado quando se trata de prematuridade: a morbidade neonatal. A ocorrência de maiores taxas de retardo mental e paralisia cerebral é motivo de grande preocupação na população de recém-nascidos prematuros. Outras complicações, tais como a síndrome de desconforto respiratório (SDR), a hemorragia peri-intraventricular, a enterocolite necrosante, a displasia broncopulmonar, a sepsis, a persistência do canal arterial e a retinopatia da prematuridade também são mais frequentes nos recém-nascidos prematuros.

No Brasil, apesar da escassez de dados epidemiológicos e estatísticos confiáveis, o panorama referente à prematuridade não parece diferente. Segundo CARVALHO e GOMES (2005), no ano de 2001 cerca de 65% dos óbitos infantis ocorreram antes do 28º dia de vida, sendo 51,1% antes do 7º dia de vida.

MARIOTONI e BARROS FILHO (2000) encontraram uma frequência de prematuridade de 11,5% ao longo de 25 anos de estudo na Maternidade de Campinas. CARVALHO e GOMES (2005) relataram uma frequência de 1,07% de recém-nascidos de muito baixo peso no Brasil no ano de 2001. ZIN (2001) encontrou resultados semelhantes no Rio de Janeiro, com uma frequência de 1% de recém-nascidos de muito baixo peso entre os 103 mil nascidos vivos no ano de 2000 naquele município. De acordo com esta autora, extrapolando-se estes dados para o Brasil, onde a cada ano ocorrem cerca de 3 milhões de nascimentos, cerca de 30 mil crianças com peso menor que 1500 g nasceriam por ano. Este seria um contingente importante de crianças sob risco elevado de mortalidade e morbidade.

No contexto da morbidade neonatal, a ROP tem papel de destaque por constituir causa importante de cegueira na infância. Com os dados disponíveis, sabe-se que, ao redor do mundo, a ROP é atualmente a 3ª causa mais importante de cegueira prevenível, sendo precedida apenas pelas cicatrizes da córnea e pela catarata (GILBERT e FOSTER, 2001).

Nos países com elevados índices de desenvolvimento sócio-econômico, a ROP é a principal causa de cegueira na infância. Nestes países, estima-se que 9 mil crianças tenham déficit visual grave ou estejam cegas devido à ROP (GILBERT e FOSTER, 2001). Nos países em desenvolvimento, entre os quais alguns países da América Latina, Caribe, Oriente Médio e China, a catarata é a principal causa de cegueira na infância. Entretanto, a ROP é a segunda causa mais freqüente, estimando-se que 29 mil crianças possuam déficit visual grave ou estejam cegas devido à ROP (GILBERT e FOSTER, 2001). Nos países com baixos índices de desenvolvimento sócio-econômico (Índia, algumas ilhas asiáticas e alguns países da África) a ROP não figura entre as principais causas de cegueira na infância devido às elevadas taxas de mortalidade infantil e a pequena sobrevivência de recém-nascidos prematuros.

GILBERT *et al.* (1997) ao estudarem o comportamento da ROP na América Latina e outros países em desenvolvimento, relataram que a ROP foi a causa de cegueira ou déficit visual grave na infância em 4,1% dos casos na Guatemala, em 17,6% dos casos no Chile e 38,6% dos casos em Cuba. No Brasil, não há dados quanto ao número exato de crianças afetadas pela ROP. Entretanto, estima-se que cerca de 18 mil recém-nascidos desenvolvam ROP anualmente, dos quais aproximadamente 1800 podem ficar cegos se não detectados e tratados precocemente (ZIN, 2001).

2.2. RETINOPATIA DA PREMATURIDADE

2.2.1 Histórico

A Fibroplasia Retrolental, como era chamada a Retinopatia da Prematuridade, foi descrita inicialmente em 1942, quando foram relatados os achados histológicos correspondentes à doença hoje caracterizada como cicatricial em recém-nascidos prematuros (TERRY¹, apud PHELPS, 2002). À medida que mais casos eram descritos, tornou-se evidente que esta condição era encontrada somente em recém-nascidos prematuros, caracterizando um distúrbio exclusivo da retina imatura (TERRY², apud PHELPS, 2002).

Em 1948, OWENS e OWENS³, citados por FIELDER (1997), demonstraram que a retinopatia desenvolvia-se no período pós-natal, em recém-nascidos que apresentavam exame de fundo de olho normal ao nascimento. Nos anos 40 e 50, a ROP tornou-se a principal causa de cegueira nos EUA, ocorrendo epidemia semelhante em alguns países da Europa (FIELDER, 1997; WRIGHT, 1997).

¹ TERRY, T. L. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens: I. Preliminary report. **American Journal of Ophthalmology**. Chicago, v.25, p.203-204, 1942.

² TERRY, T. L. Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in premature infants: II. report of cases – clinical aspects. **Transactions of the American Ophthalmological Group**. Rochester, v.40, p.262-284, 1942.

³ OWENS, W. C.; OWENS, E. U. Retrolental fibroplasia in premature infants. **Transactions of the American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology**. Rochester, v. 53, p.18-41, 1948.

Após a sugestão de CAMPBELL⁴, citada por FIELDER (1997), de que a hiperóxia seria um fator crítico para o desenvolvimento da ROP em prematuros, inúmeros estudos clínicos e experimentais procuraram demonstrar o efeito tóxico do oxigênio sobre a vasculatura imatura da retina (ASHTON, WARD e SERPELL⁵; PATZ⁶; apud FIELDER, 1997; ASHTON, 1980). Em 1956, foi publicado o resultado de um estudo multicêntrico que relacionou inexoravelmente o uso de oxigênio ao desenvolvimento de ROP (KINSEY *et al*⁷, apud PHELPS, 2002). Neste estudo foi evidenciado que 23% dos recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1500 g que receberam oxigênio em concentrações superiores a 50% por mais de 4 semanas, como era prática comum na ocasião, desenvolveram ROP grave, comparados a apenas 7% dos recém-nascidos que receberam oxigênio somente em caso de cianose. Estes resultados terminaram por modificar as condutas vigentes até então, quando os recém-nascidos prematuros eram colocados em incubadoras e recebiam oxigênio em concentrações próximas a 100% por períodos prolongados.

A partir daí, o uso de oxigênio passou a ser extremamente restrito, o que determinou uma dramática redução na incidência de ROP. Por outro lado, as taxas de mortalidade e a morbidade neurológica apresentaram um aumento expressivo devido à lesão hipóxica (AVERY⁸, MCDONALD⁹, apud PHELPS, 2002). Em 1973, CROSS estimou que para cada caso de cegueira prevenido pela restrição de oxigênio, cerca de 16 recém-nascidos evoluíam para óbito devido à oxigenação inadequada.

⁴ CAMPBELL, K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia. A clinical approach. **The Medical Journal of Australia**. Sydney, v.2, n.2, p.48-50, 1951.

⁵ ASHTON, N.; WARD, B.; SERPELL, G. Role of oxygen in the genesis of retrolental fibroplasia. A preliminary report. **The British Journal of Ophthalmology**. London, v.37, n.9, p.513-520, 1953.

⁶ PATZ, A. Oxygen studies in retrolental fibroplasia: IV. Clinical and experimental observations. **American Journal of Ophthalmology**. Chicago, v.38, n.3, p.291-308, 1954.

⁷ KINSEY, V. E. Retrolental fibroplasia. Cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. **A.M.A. Archives of Ophthalmology**. Chicago, v.56, p.481-529, 1956.

⁸ AVERY, M. E. Recent increase in mortality from hyaline membrane disease. **The Journal of Pediatrics**. St Louis, v.57, p.553-554, 1960.

⁹ MCDONALD, A. D. Cerebral palsy in children of very low birth weight. **Archives of Disease in Childhood**. London, v.38, p.579-588, 1963.

Apesar da dramática redução da incidência de ROP, a mesma não foi completamente erradicada, sugerindo que outros fatores além do oxigênio estariam envolvidos na sua patogênese (LUCEY e DANGMAN, 1984; BEN-SIRA, NISSENKORN e KREMER, 1988; WEAKLEY e SPENCER, 1992).

2.2.2 Definição

A ROP é definida pela interrupção da angiogênese normal da retina e subsequente hiperproliferação neovascular em resposta à isquemia retiniana. Este processo ocorre somente na presença de uma vasculatura retiniana imatura, estando freqüentemente associado à exposição ao oxigênio terapêutico. A resposta hiperproliferativa progride de modo seqüencial para estágios bem definidos e, em sua forma mais agressiva, resulta em descolamento da retina neurosensorial e cegueira (STOUT e STOUT, 2003).

2.2.3 Epidemiologia

Nos países desenvolvidos foram registradas duas grandes epidemias de ROP nos últimos 60 anos. A primeira ocorreu no início dos anos 40 e terminou cerca de uma década depois, quando os efeitos tóxicos do oxigênio foram descobertos. Nesta ocasião, a média do peso de nascimento dos recém-nascidos acometidos era de 1350 g tanto nos EUA quanto no Reino Unido (GILBERT *et al.*, 2005). A sobrevivência de recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1000 g era em torno de 5 a 8% e a maior parte dos recém-nascidos que evoluíam para cegueira possuíam peso de nascimento maior. A partir daí, foi enfatizada a importância da manutenção da gestação até no mínimo a 33^a semana e o uso do oxigênio suplementar foi restrito ao tratamento da cianose. Com o uso mais conservador da oxigenioterapia, o risco de ROP passou a ser menor nos recém-nascidos mais maduros e a incidência de cegueira devido à ROP nos EUA diminuiu de 50% em 1950 para 4% em 1965 (WHEATLEY *et al.*, 2002; GILBERT *et al.*, 2005).

Uma segunda epidemia de ROP iniciou-se no fim da década de 70, apesar da monitorização cuidadosa da oferta de oxigênio suplementar aos recém-nascidos prematuros. Os avanços terapêuticos no cuidado neonatal praticamente eliminaram o risco de ROP grave em recém-nascidos com peso de nascimento maior que 1000 g. Porém, o aumento na sobrevivência de prematuros extremos resultou em uma segunda epidemia que envolveu principalmente recém-nascidos muito imaturos cujas chances de sobrevivência anteriormente eram mínimas (FIELDER, 1997; WHEATLEY *et al.*, 2002; GILBERT *et al.*, 2005).

Atualmente, em muitos países da América Latina e da Europa Oriental, a ROP vem emergindo como principal causa de cegueira na infância, o que vem sendo chamado de “terceira epidemia de ROP”. De fato, segundo um documento da Organização Mundial da Saúde, das 50 mil crianças em todo o mundo cegas devido à ROP, dois terços são provenientes da América Latina (GILBERT e FOSTER, 2001). Há várias razões possíveis para esta nova epidemia. A primeira delas é que o número de nascimentos e, principalmente de nascimentos prematuros, é crescente nestes países, aumentando a população de risco para ROP. Além disto, considerando o contexto sócio-econômico destes países, é provável que o cuidado neonatal esteja comprometido pela falta de recursos, levando a uma maior incidência de ROP grave, não só em prematuros extremos, mas também em recém-nascidos maiores. Finalmente, a falta de recursos humanos com treinamento adequado e de recursos financeiros limitam a implantação e a eficácia dos programas de triagem e tratamento da ROP (GILBERT *et al.*, 2005).

Em países muito pobres, com taxas de mortalidade infantil superiores a 60:1000 nascidos vivos, como se observa na maior parte da África e em muitos países da Ásia, a cegueira devido à ROP é praticamente inexistente. Nestes países, o atendimento ao recém-nascido prematuro é precário e os mesmos não sobrevivem tempo suficiente para desenvolver ROP (WHEATLEY *et al.*, 2002). Ao contrário, em países industrializados, cujas taxas de mortalidade infantil são inferiores a 10:1000 nascidos vivos, a ROP é responsável por 6 a 20% dos casos de cegueira na infância. Contudo, em países cuja taxa de mortalidade infantil varia de 10 a 60:1000 nascidos

vivos a ROP vem emergindo como a principal causa de cegueira na infância (até 75% dos casos).

A prevalência de ROP é muito variável, em função do peso de nascimento e da idade gestacional da população estudada, bem como das características do atendimento neonatal realizado. Nos recém-nascidos com menos de 1500 g a prevalência de ROP variou de 19,3% a 62,4%, enquanto nos recém-nascidos com menos de 1250 g, esta foi de 27,3% a 68,0%, e nos menores de 1000 g, de 63,1% a 78,6% (REISNER *et al.*, 1985; GRAZIANO *et al.*, 1997; HUSSAIN, CLIVE e BANDHARI, 1999; ASPROUDIS *et al.*, 2002; LARSSON e HOLMSTRÖM, 2002; CHIANG *et al.*, 2004; HO *et al.*, 2005, GOOD *et al.*, 2005; MONTANEZ e OLEA, 2005; LERMANN, FORTES FILHO e PROCIANOY, 2006).

PHELPS (2002) estimou que a ROP ocorra em cerca de 90% dos recém-nascidos menores do que 26 semanas, em 70% dos RN entre 26 e 28 semanas e em 45% daqueles nascidos entre 29 e 30 semanas de gestação.

2.2.4 Fatores de Risco

Muitos fatores têm sido implicados no desenvolvimento da ROP, porém ainda não foi estabelecido se cada fator atua de forma independente, ou se representa um fator associado, indicativo de um recém-nascido em condições clínicas críticas. De um modo geral, apenas o peso de nascimento, a idade gestacional e o uso de oxigênio suplementar têm sido consistentemente associados à ROP. AVERY e GLASS (1988) propuseram uma fórmula para estabelecer o risco de ROP, segundo a qual:

Imaturidade (sempre) + oxigênio (freqüentemente) + outros fatores (variavelmente) = ROP

2.2.4.1 Peso de nascimento e idade gestacional

O principal fator de risco para ROP é a presença de uma vasculatura retiniana imatura. Por esta razão, o risco de ROP é tanto maior quanto menor o peso de

nascimento e a idade gestacional (FIELDER, 1997; WRIGHT, 1997; SEIBERTH e LINDERKAMP, 2000; MCCOLM e FLECK, 2001; WHEATLEY *et al.*, 2002; PHELPS, 2002; STOUT e STOUT, 2003; HAINES *et al.*, 2005; LUTTY *et al.*, 2006). Atualmente, a ROP grave é diagnosticada principalmente em recém-nascidos com menos de 26 semanas de idade gestacional (WHEATLEY *et al.*, 2002; ALLEGAERT, COEN e DEVLIEGER, 2004).

Entretanto, o índice de desenvolvimento do país e, portanto, a qualidade dos cuidados neonatais disponíveis, pode interferir na influência que o peso de nascimento e a idade gestacional têm sobre o desenvolvimento de ROP. Resultados de um estudo observacional de GILBERT *et al.* (2005) reuniram informações sobre as crianças tratadas por ROP limiar em 3 países com alto índice de desenvolvimento humano (EUA, Canadá e Reino Unido), 8 países moderadamente desenvolvidos (Brasil, Argentina, Chile, Peru, Equador, Colômbia, Cuba e Lituânia) e 2 países pouco desenvolvidos (Índia e Vietnã). A média do peso de nascimento dos recém-nascidos com ROP grave nos 3 países altamente desenvolvidos foi menor que 800 g, significativamente menor do que as médias encontradas nos outros países estudados, as quais situaram-se acima de 1000 g em todos, exceto o Chile e o Brasil (903 g e 952 g, respectivamente). A média de idade gestacional dos recém-nascidos que desenvolveram ROP grave foi menor do que 26 semanas nos países altamente desenvolvidos e variou de 26,3 semanas na Lituânia a 33,5 semanas no Equador.

2.2.4.2 Terapêutica com oxigênio

Desde que foi estabelecido o elo entre a oferta de oxigênio suplementar e a ocorrência de ROP, o seu papel na patogênese da doença tem sido intensamente investigado. Sabe-se que a hiperóxia leva à vaso-obliteração e interrupção do desenvolvimento vascular na retina imatura. A hipóxia subsequente, por sua vez, leva à vasoproliferação e formação de *shunts* artério-venosos responsáveis pela fase destrutiva da doença.

Entretanto, após várias décadas de pesquisa clínica, não se conseguiu estabelecer uma relação direta entre um determinado valor de tensão de oxigênio arterial (ou da saturação arterial de oxigênio) e o risco de ROP. Além disto, observou-se que a ROP pode se desenvolver em recém-nascidos prematuros que nunca receberam oxigênio suplementar e até mesmo em prematuros portadores de cardiopatias congênitas cianóticas (LUCEY e DANGMAN, 1984; FIELDER, 1997).

Atualmente, sabe-se que tanto a hiperóxia quanto a hipóxia estão associadas à ROP. Apesar de parecer contraditório, isto pode ser explicado pelo fato de que inicialmente a hiperóxia relativa causa dano aos vasos da retina, resultando em isquemia e hipóxia subseqüentes, as quais, por sua vez, atuam como um estímulo para a vasoproliferação.

Ainda não foi possível estabelecer uma recomendação no que diz respeito à concentração de oxigênio e duração da oxigenioterapia consideradas seguras no recém-nascido prematuro. A faixa de saturação de oxigênio ideal nas primeiras semanas de vida nestes recém-nascidos tem sido alvo de muitos estudos, que vem questionando se o uso restrito do oxigênio pode prevenir a ROP e se esta prática é segura (TIN e WARIYAR, 2002; TIN, WALKER e LACAMP, 2003; LUTTY *et al.*, 2006).

Estudos recentes sugerem que o uso restrito de oxigênio e a adoção de menores limites de saturação arterial de oxigênio em recém-nascidos de muito baixo peso nas primeiras semanas de vida podem reduzir a incidência de ROP grave e de outras morbidades, tais como a displasia broncopulmonar, sem afetar o crescimento e sem aumentar a mortalidade ou a incidência de paralisia cerebral (TIN *et al.*, 2001; CHOW, WRIGHT e SOLA, 2003; ANDERSON, BENITZ e MADAN, 2004). Em uma meta-análise que avaliou os estudos clínicos realizados na década de 50, ASKIE e HENDERSON-SMART (2001) concluíram que as práticas de uso não restrito e não monitorizado de oxigênio em recém-nascidos prematuros possuem danos potenciais e não apresentam benefícios claros.

Assim, apesar de crescentes evidências de que o uso restrito de oxigênio possa ser benéfico para redução das morbidades relacionadas ao mesmo, tais como a ROP

grave e a displasia broncopulmonar, a eficácia e segurança desta estratégia ainda não foram demonstradas em estudos controlados e randomizados. Mesmo que seja demonstrado que a utilização de limites inferiores de saturação arterial de oxigênio seja capaz de diminuir a incidência de ROP, é preciso garantir que este benefício não seja suplantado pelo aumento do risco de mortalidade ou de seqüelas neurológicas.

2.2.4.3 Fatores genéticos

A hipótese de que fatores genéticos possam contribuir para o desenvolvimento da ROP é sustentada pela variação de sua incidência observada entre os diferentes grupos étnicos.

Alguns estudos sugerem que os afro-americanos mostraram-se menos propensos a evoluir com ROP grave quando comparados aos caucasianos (PALMER *et al.*, 1991; SAUNDERS *et al.*, 1997). Estes achados não foram confirmados por outros estudos como o de HUSSAIN, CLIVE e BANDHARI (1999). Um estudo no Reino Unido (NG *et al.*, 1988) demonstrou que os asiáticos (indianos e paquistaneses), apesar de terem uma incidência semelhante de ROP, desenvolviam a doença grave de modo mais freqüente, quando comparados aos caucasianos. Estas variações raciais sugerem que fatores genéticos possam estar envolvidos na gênese da ROP, embora neste contexto, a influência de fatores sócio-econômicos, dietéticos ou ambientais não possa ser descartada (WHEATLEY *et al.*, 2002).

2.2.4.4 Outros fatores

O retardo de crescimento intra-útero e/ou diagnóstico de peso de nascimento pequeno para idade gestacional têm sido associados a um risco aumentado de ROP (BARDIN, ROSSIGNOL e PAPAGEORGIOU, 1995; BARDIN, ZELKOWITZ, PAPAGEORGIOU, 1997; WALLACE *et al.*, 2000; ALLEGAERT *et al.*, 2003). Entretanto, outros estudos não confirmaram estes resultados (HUSSAIN, CLIVE e BANDHARI, 1999; ALLEGAERT, COEN e DEVLIEGER, 2004).

O aumento da incidência e da gravidade da ROP foi relatado em recém-nascidos de gestações múltiplas (KAUFMAN *et al.*, 1998). A maior incidência de ROP descrita em recém-nascidos gerados através de programas de fertilização pode estar associada à maior incidência de gestação múltipla e subsequente parto prematuro (BERGH *et al.*, 1999).

O diagnóstico de síndrome de desconforto respiratório associado à necessidade de ventilação mecânica e de oxigênio suplementar por períodos mais prolongados têm sido apontados como fatores de risco significativos para uma maior incidência e gravidade da ROP (HUSSAIN, CLIVE e BANDHARI, 1999; ALLEGAERT, COEN e DEVLIEGER, 2004). SEIBERTH e LINDERKAMP (2000) relataram um risco maior de ROP em recém-nascidos que necessitaram de mais de 7 dias de ventilação mecânica. Entretanto, é difícil determinar até que ponto estes fatores têm participação direta na gênese da ROP ou se representam apenas um marcador de imaturidade. O mesmo é válido para a utilização de surfactante exógeno, cujas conseqüências sobre a incidência de ROP são bastante controversas (MCCOLM e FLECK, 2001).

Estudos que utilizaram análises dos gases sanguíneos sugeriram que tanto a hipo (SHOHAT *et al.*, 1983) quanto a hipercapnia (SHOHAT *et al.*, 1983; TSUCHIYA e TSUYAMA, 1987) estiveram relacionadas a um risco aumentado de ROP. Por outro lado, um estudo recente que realizou monitorização transcutânea de CO₂ não demonstrou associação entre seus níveis e o desenvolvimento de ROP (GELLEN *et al.*, 2001). Sabe-se que o CO₂ afeta os vasos da retina levando à vasodilatação, com conseqüente aumento do fluxo sanguíneo e da oxigenação da mesma (MCCOLM e FLECK, 2001). Estudos adicionais são importantes para esclarecer o papel do CO₂ sobre o risco de ROP.

As hemotransfusões foram associadas a um maior risco de ROP em vários estudos (CLARK *et al.*, 1981; SHOHAT *et al.*, 1983; COOKE *et al.*, 1993; SEIBERTH e LINDERKAMP, 2000; DANI *et al.*, 2001; ALLEGAERT, COEN e DEVLIEGER, 2004). Recém-nascidos submetidos a hemotransfusões recebem hemoglobina do tipo adulto, a qual liga-se ao oxigênio com menor afinidade que a

hemoglobina fetal, aumentando a oferta de oxigênio para os tecidos, o que poderia contribuir para uma maior incidência de ROP (WRIGHT, 1997). Há inúmeras controvérsias a respeito do papel das hemotransfusões repetidas como fator de risco para ROP. Esta intervenção terapêutica é mais freqüente nos recém-nascidos mais prematuros, mais gravemente doentes e com necessidade mais prolongada de oxigenioterapia, que são exatamente o grupo de maior risco para ROP. Por outro lado, alguns autores acreditam que a hipóxia relativa decorrente da anemia poderia aumentar a hipóxia retiniana e estimular a vasoproliferação local. Estes últimos sugerem uma monitorização rigorosa do hematócrito e indicam transfusão sangüínea quando o mesmo for menor que 25% (BLAIR *et al.*, 2001).

Inúmeros outros fatores têm sido apontados como fatores de risco para ROP, tais como a presença de infecções sistêmicas (GUNN *et al.*, 1980), de sepsis por *Candida* (KARLOWICZ *et al.*, 2000; MANZONI *et al.*, 2006), de hemorragia periventricular (PROCIANOY *et al.*, 1981; BEN SIRA, NISSENKORN, e KREMER, 1988), de displasia broncopulmonar (BIGLAN *et al.*, 1984), de insuficiência renal (ALLEGAERT, COEN e DEVLIEGER, 2004), o uso prolongado de nutrição parenteral (WALLACE *et al.*, 2000; ALLEGAERT, COEN e DEVLIEGER, 2004), o uso de xantinas (HAMMER *et al.*, 1986), a necessidade de transporte neonatal (SCHAFFER *et al.*, 1993), entre outros. Contudo, é incerto se estes são fatores de risco realmente independentes ou se simplesmente são marcadores de gravidade do recém-nascido criticamente doente (FIELDER, 1997; WHEATLEY *et al.*, 2002; STOUT e STOUT, 2003).

A exposição precoce à luz foi sugerida como um dos fatores envolvidos na gênese da ROP quando a mesma foi descrita inicialmente. Foi sugerido que a luz poderia danificar a retina do prematuro e gerar radicais livres causando ROP (TERRY⁹, apud PHELPS e WATTS, 2000). Apesar de alguns relatos de que a redução da iluminação nas unidades neonatais resultou na diminuição da incidência e

⁹ TERRY, T. L. Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in premature infants: II. report of cases – clinical aspects. **Transactions of the American Ophthalmological Group**. Rochester, v.40, p.262-284, 1942.

gravidade da ROP (GLASS *et al.*, 1985), não se confirmou a relação entre a ocorrência de ROP e a exposição da retina à luz (REYNOLDS *et al.*, 1998). Em uma meta-análise, PHELPS e WATTS (2000) concluíram que a redução da exposição da retina de recém-nascidos prematuros à luz não tem nenhum efeito sobre a incidência de ROP.

A utilização de corticosteróides antenatal parece ter efeito protetor quanto ao desenvolvimento de ROP (SEIBERTH e LINDERKAMP, 2000; MCCOLM e FLECK, 2001). Existe a recomendação para a administração de corticóide em toda gestante em trabalho de parto prematuro entre 24 e 34 semanas de idade gestacional. Esta estratégia mostrou-se capaz de reduzir a incidência e gravidade da síndrome de desconforto respiratório e de hemorragia peri-intraventricular, condições freqüentemente associadas à ROP (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE, 1995). Além disto, é possível que os corticosteróides tenham ação direta sobre o desenvolvimento vascular retiniano (BLAIR *et al.*, 2001). Já a utilização pós-natal de corticosteróides para o tratamento de doença pulmonar crônica esteve associada ao aumento da incidência de ROP (HALLIDAY e EHRENKRANZ, 2001a; KARNA *et al.*, 2005).

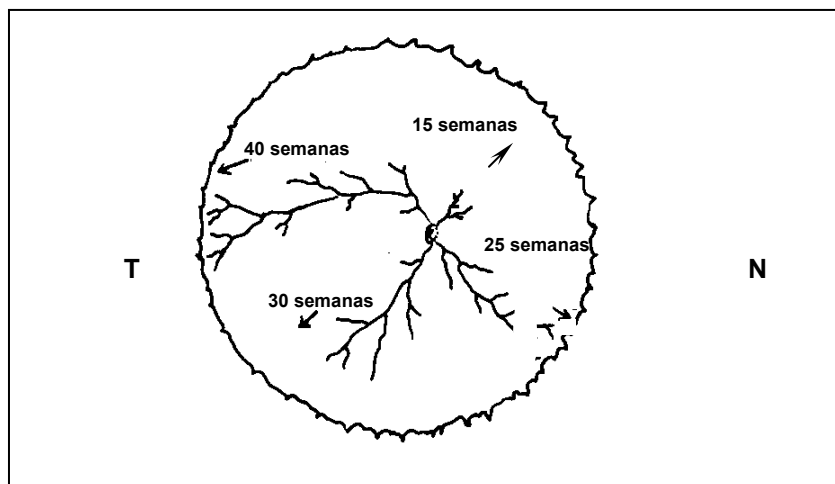
O diagnóstico materno de pré-eclâmpsia reduziu a incidência de ROP em um estudo (SEIBERTH e LINDERKAMP, 2000), sugerindo que a hipertensão materna e o estresse intra-útero poderiam ter efeitos protetores ao estimular a maturação vascular da retina.

2.2.5 Patogênese

A vascularização da retina inicia-se a partir da 8^a semana de gestação, quando as células mesenquimais que se originam do disco óptico iniciam o crescimento centrífugo, à medida que a retina torna-se mais espessa e madura. Durante a migração, estas células diferenciam-se em células endoteliais primitivas e formam cordões que canalizam para uma rede de capilares espaçados, que em seguida tornam-se arteríolas e vênulas primitivas, e depois maduras. Cada uma destas etapas pode ser vista simultaneamente em qualquer ponto da retina imatura, uma vez que são eventos

seqüenciais que ocorrem a partir do disco óptico, externamente em direção à ora serrata (Figura 1).

FIGURA 1 – REPRESENTAÇÃO DO PADRÃO DE VASCULARIZAÇÃO DA RETINA FETAL



FONTE: WRIGHT, 1997

NOTA: Vasos da retina crescendo a partir do disco óptico em direção à retina periférica. Uma vez que a distância do nervo óptico à retina nasal (N) é menor, a vascularização desta região se completa primeiro. Observar que mesmo o recém-nascido a termo possui uma estreita faixa de retina avascular na periferia da retina temporal (T).

A retina nasal tem sua vascularização completa entre a 32^a e a 35^a semana de gestação, enquanto na retina temporal isto ocorre somente após a 37^a semana (Figura 1). Assim, crianças que nascem prematuramente possuem retinas incompletamente vascularizadas, com uma zona periférica avascular, cuja área depende da idade gestacional. Esta condição predispõe ao surgimento da ROP (FIELDER, 1997; FIELDER e REYNOLDS, 2001; PHELPS, 2002, SMITH, 2003; STOUT e STOUT, 2003).

A patogênese da ROP pode ser dividida em duas fases. A fase I caracteriza-se pela interrupção do crescimento vascular normal que ocorreria intra-útero, com perda de alguns vasos já desenvolvidos. À medida que o recém-nascido cresce e se desenvolve, a retina não vascularizada torna-se cada vez mais metabolicamente ativa, ocorrendo um desequilíbrio que resulta em hipóxia (SMITH, 2003).

Inicia-se então a fase II da ROP, de neovascularização da retina, que é induzida por hipóxia e ocorre entre 32 e 34 semanas de idade pós-menstrual. A hipóxia

e a isquemia retiniana levam a fenômenos de vasoproliferação desordenada, resultando no desenvolvimento de vasos anormais e *shunts* artério-venosos na região que limita a retina vascular da avascular, por vezes formando uma extensa “crista” de tecido vascular anormal (WRIGHT, 1997; PHELPS, 2002, SMITH, 2003, SMITH, 2004).

Em alguns recém-nascidos ocorre uma reação inflamatória intensa, caracterizada por turvação do vítreo, exsudato ao longo dos vasos retinianos, engurgitamento e tortuosidade do pólo posterior vascular (PHELPS, 2002). Esta condição, que recebe o nome de doença *plus* (do inglês, *plus disease*), está associada a um risco elevado de crescimento de tecido fibrovascular na cavidade vítrea e de formação de cicatrizes, que podem tracionar e distorcer a retina, deslocar a mácula e as pregas retinianas ou causar o descolamento da retina. A doença *plus* quase sempre precede o descolamento total ou parcial da retina, que pode ser precoce e ocorrer entre a 8^a e a 10^a semana de vida pós-natal.

Em alguns pacientes, por razões ainda não totalmente esclarecidas, observa-se somente a fase I da ROP, seguida de desenvolvimento vascular normal da retina. Outros progridem para a fase II da ROP, que se destaca por ser a fase mais agressiva da doença. Contudo, se a primeira fase, caracterizada pela interrupção do desenvolvimento vascular da retina, pudesse ser prevenida, seria possível também prevenir a segunda fase. Se os vasos sanguíneos da retina de prematuros se desenvolvessem normalmente, como ocorre intra-útero, a ROP não existiria. A compreensão detalhada das alterações dos fatores de crescimento em ambas as fases da ROP poderia permitir o controle da doença e talvez de outras complicações relacionadas à prematuridade. Por estas razões, os mediadores envolvidos na vasoproliferação retiniana têm sido intensamente investigados.

2.2.6 Classificação

A classificação da ROP foi proposta inicialmente por um Comitê Internacional em 1984 (THE INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF ROP, 1984), norteador normas para padronização da doença,

que permitiram estabelecer sua gravidade e comparar diferentes centros e países, com grande impacto para a prática e pesquisa clínicas. Esta classificação foi revista em 1987 e em 2005 (THE INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF ROP, 1987; INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF ROP, 2005).

A Classificação Internacional da ROP utiliza três parâmetros:

- a) localização por zona da doença;
- b) extensão do envolvimento da circunferência da retina em horas do relógio;
- c) estágio (grau de gravidade, de acordo com as alterações vasculares).

2.2.6.1 Localização

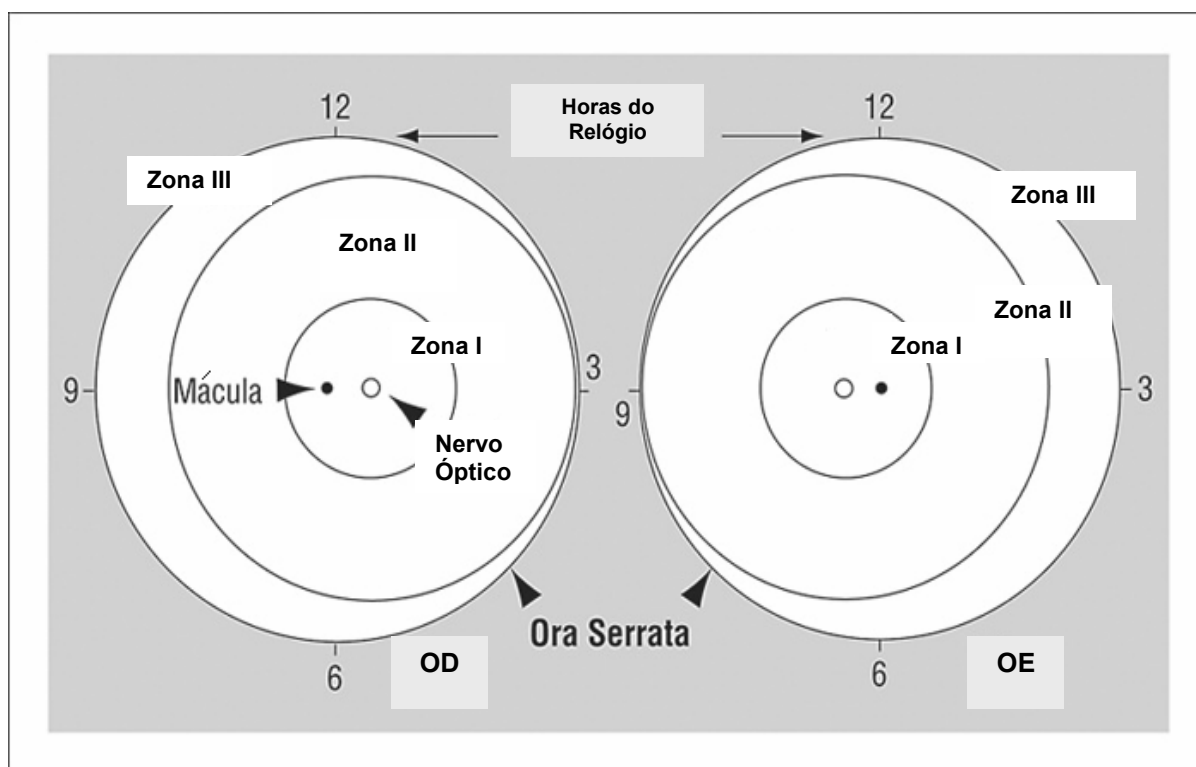
Com o propósito de definir a localização ântero-posterior da retinopatia, três zonas concêntricas da retina foram determinadas (Figura 2). Cada zona tem seu centro no disco óptico e não na mácula, em contraste com a maior parte das representações gráficas da retina. Esta convenção foi selecionada devido ao fato do desenvolvimento vascular normal da retina se realizar a partir do centro do disco óptico em direção à ora serrata.

A zona I é a zona mais posterior e está delimitada por um círculo cujo centro é o nervo óptico e cujo raio corresponde ao dobro da distância do disco óptico à fóvea.

A zona II corresponde a um círculo cujo centro é o nervo óptico e que compreende a área entre a borda da zona I e a ora serrata, no lado nasal.

A zona III corresponde à retina temporal, no crescente temporal não incluído pelas zonas I e II (THE INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF ROP, 1984; THE INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF ROP, 1987; INTERNATIONAL COMMITTEE FOR CLASSIFICATION OF ROP, 2005).

FIGURA 2 - DESENHO ESQUEMÁTICO DA RETINA DO OLHO DIREITO (O.D.) E DO OLHO ESQUERDO (O.E.), UTILIZADO PARA DESCREVER A LOCALIZAÇÃO E EXTENSÃO DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE



FONTE: THE INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY, 1984

2.2.6.2 Extensão

A extensão da ROP é descrita como horas de um relógio, com um máximo de 12 horas (Figura 2). É útil, sobretudo para nortear o manejo terapêutico (THE INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF ROP, 1984; THE INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF ROP, 1987; INTERNATIONAL COMMITTEE FOR CLASSIFICATION OF ROP, 2005).

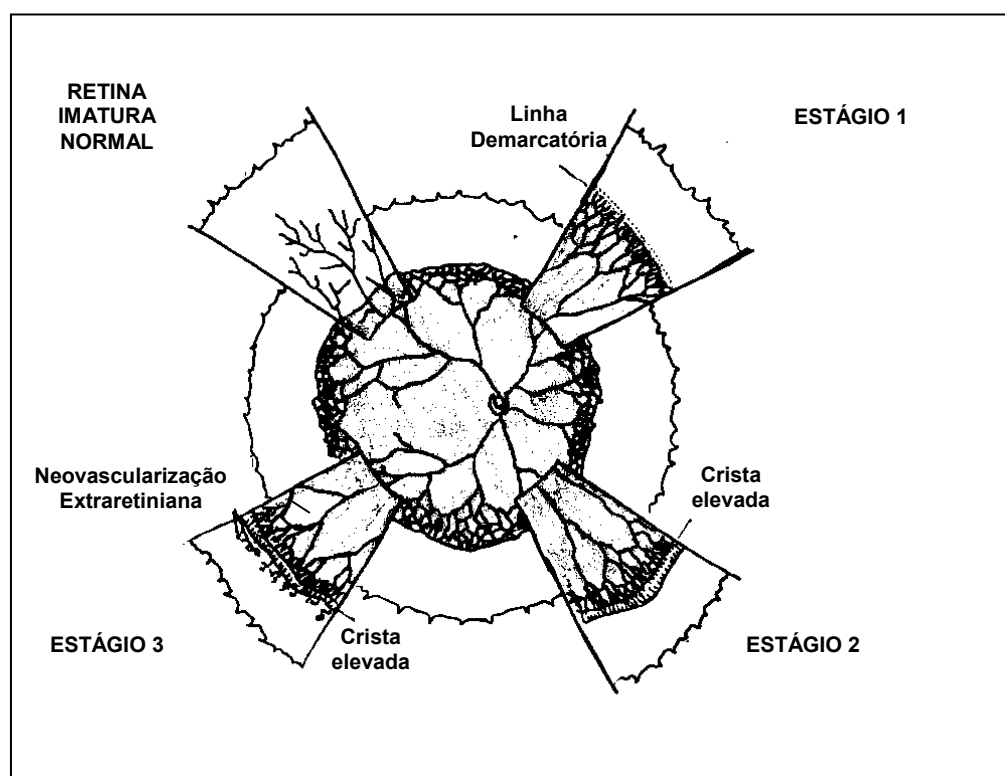
2.2.6.3 Estágios

Os estágios da ROP denotam sua gravidade. Mais de um estágio pode estar presente em um mesmo olho e, embora todos devam ser descritos e determinados

quanto à extensão, para fins de classificação de um olho utiliza-se o estágio mais grave.

A retina imatura normal é caracterizada por uma zona periférica avascular. Pode ser distinguida do estágio 1 de ROP pelo fato de não haver uma linha demarcatória nítida na junção da retina vascular com a avascular e pelo padrão vascular, já que os vasos normais da retina possuem um padrão de ramificação “em árvore”, que assegura uma distribuição vascular uniforme (Figura 3).

FIGURA 3 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO PADRÃO VASCULAR DA RETINA IMATURA NORMAL E DA RETINA AFETADA POR ROP ESTÁGIO 1 A 3



FONTE: WRIGHT, 1994

NOTAS: No quadrante superior esquerdo está representada a retina imatura, com o padrão típico de ramificação vascular “em árvore”. O quadrante superior direito mostra a ROP estágio 1, com estreitamento vascular periférico e a presença da linha demarcatória. O padrão de ramificação vascular é distinto, com os vasos se alinhando ao longo do *shunt*. O quadrante inferior direito ilustra a ROP estágio 2, com uma crista elevada, representando o aumento do *shunt*. No quadrante inferior esquerdo está representada a ROP estágio 3, com extensão extra-retiniana da neovascularização.

No estágio 1 da ROP há uma nítida linha demarcatória entre a zona vascular e a zona avascular da retina, o que representa o *shunt* artério-venoso. Os vasos periféricos se estreitam e se alinham paralelamente até a linha demarcatória, mas não a ultrapassam (Figura 3). Esta é a forma mais leve da ROP, que possui bom prognóstico.

No estágio 2 da ROP, há progressão da linha demarcatória para uma crista elevada. Isto ocorre devido ao aumento do *shunt* vascular (Figura 3). Os vasos que confluem para o *shunt* tornam-se estreitados e possuem permeabilidade aumentada.

O estágio 3 da ROP caracteriza-se pela presença de uma crista com extensão extra-retiniana de tecido neovascular que invade o vítreo. A crista tem uma aparência rugosa e pode haver hemorragia local devido à fragilidade do tecido neovascular (Figura 3). O estágio 3 é uma indicação de doença grave, que deve ser acompanhada pelo menos semanalmente.

O estágio 4 caracteriza-se por fazer parte de um estágio cicatricial de ROP. Em geral é resultado da evolução da doença do estágio 3 e sua gravidade depende da gravidade da doença ativa. No estágio 4, há fibrose grave e tração que leva a descolamento subtotal da retina, que pode envolver (4b) ou não (4a) a fóvea.

No estágio 5 ocorre descolamento total da retina.

A doença denominada *plus* corresponde a sinais de doença ativa, entre os quais tortuosidade e engurgitamento vascular da retina posterior, engurgitamento dos vasos da íris, rigidez pupilar e turvação do vítreo. É um sinal de gravidade que pode coexistir com o estágio 1, ou mais frequentemente com os estágios 2 e 3 da doença. A presença de estágio 3 com doença *plus* está associada a um risco significativo de perda da visão (THE INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF ROP, 1984; THE INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF ROP, 1987).

Na classificação revista da ROP foi estabelecido um critério diagnóstico mais específico para a doença *plus*. De acordo com esta revisão, o diagnóstico de doença *plus* pode ser feito quando houver dilatação e tortuosidade vascular em pelo menos 2 quadrantes do olho (INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF ROP, 2005).

Ainda de acordo com esta revisão, foi estabelecido um novo conceito de doença *pré-plus*. Assim, as anormalidades vasculares observadas no pólo posterior insuficientes para caracterizar a doença *plus*, porém com tortuosidade arterial e dilatação venosa fora dos padrões considerados normais passaram a ser classificadas como doença *pré-plus*.

A regressão da ROP ocorre quando os vasos da retina crescem normalmente além da linha demarcatória e vascularizam a retina periférica, sem fibrose ou lesões cicatriciais significativas e com involução do *shunt* e da neovascularização (FIELDER, 1997; WRIGHT, 1997).

2.2.6.4 Doença pré-limiar e limiar

Na prática clínica, muitas vezes a ROP recebe a denominação de doença leve, moderada (ou pré-limiar), ou grave (ou limiar). Estas denominações foram descritas pelo Grupo Cooperativo de Crioterapia para ROP e representam descrições sumárias da gravidade da doença, com valor prognóstico, visando estabelecer medidas terapêuticas (CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP, 1990).

Este grupo classificou a ROP como forma leve na presença de estágios 1 ou 2. A ROP foi classificada como pré-limiar na presença de:

- a) zona I e qualquer estágio de ROP;
- b) zona II, estágio 2 e doença *plus*;
- c) zona II, estágio 3.

A ROP foi classificada como limiar na presença de pelo menos 5 horas contíguas ou 8 horas cumulativas de ROP estágio 3 em zona I ou II, na presença de doença *plus*.

Recentemente, por ocasião da realização de um novo estudo clínico, (SUPPLEMENTAL THERAPEUTIC OXYGEN FOR PRETHRESHOLD RETINOPATHY OF PREMATURITY - STOP-ROP, 2000) a ROP limiar e pré-limiar

foram redefinidas, considerando a gravidade da doença em zona I. Segundo este estudo, a ROP limiar passou a ser caracterizada por:

- a) zona I – presença de ROP (qualquer estágio) com dilatação e/ou tortuosidade vascular no pólo posterior em pelo menos 2 quadrantes (doença *plus*) ou estágio 3 com ou sem doença *plus*;
- b) zona II – presença de dilatação e/ou tortuosidade vascular em pelo menos 2 quadrantes do pólo posterior e de ROP estágio 3 por 5 horas contíguas ou 8 horas cumulativas.

A doença pré-limiar passou a ser caracterizada por:

- a) zona I – qualquer ROP, exceto se classificada como doença limiar;
- b) zona II – estágio 3, com extensão correspondendo a qualquer número de horas do relógio menor do que na doença limiar ou qualquer estágio 2 com doença *plus* em pelo menos 2 quadrantes do pólo posterior.

A importância desta caracterização reside no fato de que a doença limiar é indicativa de crioterapia ou laser em 72 horas, já que a taxa observada de descolamento de retina neste grupo é de 47% (CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP, 1990; WRIGHT, 1997).

A revisão da Classificação Internacional de ROP (2005) estabeleceu o conceito de uma retinopatia mais agressiva, observada em geral nos prematuros extremos com doença em zona posterior, denominada AP-ROP, do inglês *aggressive posterior ROP*. Esta é uma forma incomum e grave de ROP, que rapidamente progride para o estágio 5. Tipicamente a AP-ROP tem localização posterior, abrange toda a circunferência retiniana, na qual a doença *plus* é proeminente, caracterizada por dilatação e tortuosidade vascular importante que dificulta a diferenciação entre arteríolas e vênulas, além de áreas de hemorragia na área de junção entre a retina vascular e avascular. Outro aspecto importante da AP-ROP é que ela nem sempre progride dos estágios 1 ao 3, como ocorre classicamente.

2.2.7 Aspectos Clínicos

2.2.7.1 Idade de início

A ROP afeta apenas os vasos da retina imatura e não ocorre após o desenvolvimento completo da retina. Partindo deste princípio, poderia se esperar instintivamente que quanto mais prematuro o recém-nascido, mais precocemente a ROP ocorreria no período pós-natal. Entretanto, não é isto que ocorre na prática clínica. Por razões ainda não totalmente esclarecidas, a ROP tem o início determinado pela idade pós-menstrual e não pela idade pós-natal. Vários estudos verificaram que a ROP se desenvolve dentro de uma faixa relativamente estreita de idade pós-menstrual.

FIELDER, NG e LEVENE (1986) observaram que 86% dos recém-nascidos que desenvolveram ROP apresentaram os primeiros sinais da doença entre 32,5 e 38,5 semanas de idade pós-conceptual.

Em outro estudo, FIELDER *et al.* (1992) relataram que a ROP teve início entre 29,7 e 45 semanas de idade pós-menstrual, sendo 92% entre 30 e 40 semanas, 81% entre 30 e 37 semanas e 75% entre 30 e 36 semanas. Dentre os poucos recém-nascidos que desenvolveram ROP após o termo, nenhum progrediu para estágio 3.

LUTTY *et al.* (2006) observaram que a doença pré-limiar ocorreu entre 32,4 a 41,5 semanas pós-conceptuais, com uma mediana de 36,1 semanas em 90% dos recém-nascidos. A mediana da idade de desenvolvimento da doença limiar foi de 36,9 semanas.

Assim, por razões ainda não esclarecidas, parece que o início da ROP está ligado ao estágio de desenvolvimento atingido pelo recém-nascido e não a eventos neonatais específicos (FIELDER, 1997).

2.2.7.2 Local de início

Nos recém-nascidos prematuros extremos, a ROP inicia-se preferencialmente na retina nasal, estendendo-se posteriormente para outras regiões. No recém-nascido

mais maduro a ROP se inicia na retina temporal, que é a última região a se vascularizar.

As regiões verticais da retina constituem áreas menos prováveis de serem acometidas no início da doença e geralmente estão envolvidas apenas quando a ROP está presente na maior parte da circunferência da retina. A presença de ROP nestas regiões precocemente no curso da doença constitui um indicador de gravidade.

Quanto mais prematuro o recém-nascido, mais posterior a zona de localização da ROP e maior o potencial de progressão. Assim, a doença em zona I muito provavelmente progredirá até o estágio 3, o que raramente ocorrerá na ROP confinada à zona III (FIELDER, 1997; FIELDER e REYNOLDS, 2001).

2.2.7.3 Progressão

Assim como o início, a progressão da ROP é determinada predominantemente pelo estágio de desenvolvimento do recém-nascido, isto é, por sua idade pós-menstrual.

A propensão à gravidade da ROP é determinada principalmente pela extensão de retina avascular, o que por sua vez pode ser influenciado pelos eventos neonatais. Quando a ROP se instala em uma retina mais vascularizada, há baixo risco de progressão para doença grave. Assim, a ROP que se inicia após a 35^a semana de idade pós-menstrual dificilmente atinge estágio 3.

Recém-nascidos com ROP, examinados regularmente a partir da 6^a semana de vida, demonstram o desenvolvimento seqüencial dos estágios da doença até atingir um ponto em que as alterações vasculares regridem ou progridem para forma avançada da doença, o que pode ocorrer em qualquer estágio. As taxas de progressão são variáveis e o prognóstico é pior quando a doença é precoce, ou seja, tem início entre a 5^a e a 9^a semana de vida e quando acomete a zona I, isto é, a zona mais imatura, seguida de progressão rápida para estágios 1, 2 e 3, doença *plus* e descolamento de retina, caracterizando o que se chamou *rush disease* e atualmente denomina-se AP-ROP (PHELPS, 2002).

Felizmente, o início da doença em zona II e uma evolução mais lenta para a resolução completa ou para uma cicatriz retiniana parcial são bem mais comuns, resultando em uma forma de ROP bem menos agressiva e com menor prejuízo da visão em longo prazo. A ROP que se inicia pela zona III possui bom prognóstico e evolui com recuperação completa (PHELPS, 2002).

A ROP pode demorar até 1 ano para estabilizar, embora na maior parte dos casos a evolução esteja aparente até o 3º mês de vida.

Crianças com ROP leve, isto é, estágio 1 ou 2, sem doença *plus*, sem cicatriz residual apresentam uma incidência de miopia, estrabismo, ambliopia e outros distúrbios visuais maior do que a esperada. Contudo, a miopia grave ocorre com maior frequência em crianças com doença limiar. Crianças com cicatrizes residuais também apresentam um maior risco de miopia grave, além de degeneração retiniana progressiva e descolamento de retina nas décadas futuras. Crianças com descolamento total de retina apresentam risco de glaucoma secundário (PHELPS, 2002).

2.2.8 Diagnóstico

Os avanços do conhecimento da patogênese da ROP e de sua história natural trouxeram possibilidade de intervenções terapêuticas que visam minimizar os efeitos da doença sobre a acuidade visual. Por esta razão, foram instituídos protocolos de rastreamento de ROP em recém-nascidos de risco.

Dois protocolos de rastreamento de ROP em recém-nascidos são mais comumente utilizados, um deles proveniente dos EUA (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, AMERICAN ASSOCIATION FOR PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY AND STRABISMUS, AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY, 2001) e o outro do Reino Unido, aplicado com frequência em outros países da Europa (REPORT OF A JOINT WORKING PARTY OF THE ROYAL COLLEGE OF OPHTHALMOLOGISTS AND BRITISH ASSOCIATION OF PERINATAL MEDICINE, 1996). Ambos preconizam a realização do exame de oftalmoscopia indireta por um indivíduo treinado, capacitado para diagnosticar a ROP

em tempo hábil de permitir aplicação de laser ou de crioterapia, caso seja diagnosticada a doença em suas formas mais graves.

O protocolo americano baseia-se no consenso entre as Academias Americanas de Oftalmologia e de Pediatria, que recomendam que devam ser examinados todos os recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1500 g ou idade gestacional igual ou menor a 28 semanas, e recém-nascidos com idade gestacional entre 29 e 34 semanas (ou peso de nascimento entre 1500 e 2000 g) que apresentaram curso clínico instável.

De acordo com este protocolo, o primeiro exame deve ser realizado entre a 31^a e 33^a semana de idade pós-menstrual ou entre a 4^a a 6^a semana após o nascimento, o que ocorrer mais tardiamente. Recomenda-se que pelo menos um exame oftalmológico seja realizado antes da alta hospitalar e que todos os pacientes tenham pelo menos 2 exames de fundoscopia, a menos que a retina já esteja completamente vascularizada no momento do primeiro exame. Se a vascularização retiniana estiver completa, não há necessidade de novos exames. Caso a vascularização da retina esteja em zona III, a ROP pode ou não se desenvolver, geralmente na forma leve, havendo necessidade de repetir a avaliação oftalmológica até que esteja assegurada a completa vascularização da retina.

O protocolo americano preconiza a realização de exames subseqüentes, considerando-se a possibilidade de não atrasar o tratamento, caso seja indicado. Os intervalos sugeridos para repetir a fundoscopia são baseados nos achados clínicos, conforme está disposto a seguir:

- a) zona II sem ROP – 2 a 3 semanas;
- b) zona II com ROP leve – 2 semanas;
- c) zona II com ROP limiar – no máximo 1 semana;
- d) zona I sem ROP – 1 a 2 semanas;
- e) zona I com ROP leve – no máximo 1 semana;
- f) zona III – 2 a 3 semanas.

O protocolo do Reino Unido difere do americano por aumentar a faixa de idade gestacional dos pacientes a serem examinados. De acordo com este protocolo

devem ser examinados os recém-nascidos com peso de nascimento menor do que 1501 g e idade gestacional menor que 32 semanas. Além disto, para estes autores, o primeiro exame deve ser realizado entre a 6^a e a 7^a semana pós-natal. Outra diferença observada entre os dois protocolos de rastreamento da ROP é que o protocolo britânico sugere que toda a triagem para ROP seja realizada com o recém-nascido internado.

A prioridade dos programas de rastreamento de ROP é permitir a identificação do recém-nascido que necessita de tratamento em tempo hábil, isto é, antes da progressão da doença. Outro objetivo destes programas seria identificar os recém-nascidos com doença moderada, nos quais há maior risco de complicações oftalmológicas e, portanto, necessidade de acompanhamento oftalmológico mais estrito. Entretanto, há muita controvérsia quanto à faixa de peso de nascimento e idade gestacional que deva ser rastreada para ROP. Ao mesmo tempo em que, em países com altos índices de desenvolvimento sócio-econômico, a incidência de ROP grave em recém-nascidos com peso de nascimento maior que 1000 g e idade gestacional maior que 29 semanas é baixa, o mesmo pode não ser verdadeiro para países em desenvolvimento, onde recém-nascidos de uma faixa mais ampla de peso de nascimento e idade gestacional podem ser afetados pela ROP. Para estes países é essencial a realização de estudos epidemiológicos que possam estabelecer com segurança a população de risco para ROP (FIELDER e REYNOLDS, 2001).

De qualquer modo, é necessário um trabalho intenso e em conjunto dos neonatologistas e oftalmologistas, no sentido de assegurar o rastreamento de ROP em todos os recém-nascidos de risco, assim como no acompanhamento destes. Além disto, cumpre ressaltar que tão importante quanto o diagnóstico de “ausência de ROP” é o conhecimento da zona em que se encontra a vascularização da retina, pois um recém-nascido pode apresentar vasos na zona I, sem ROP, e, se isto não for valorizado e o seguimento do bebê não for criterioso, o mesmo pode apresentar ROP grave, com seqüelas visuais irreversíveis após poucas semanas (PHELPS, 2002).

2.2.9 Manejo Terapêutico

Os resultados da terapêutica da ROP estão ainda longe do que se pode considerar ideal. Por esta razão, a profilaxia da ROP é considerada a abordagem mais eficaz. A prevenção da prematuridade consistiria na única estratégia realmente efetiva para a profilaxia da ROP. Contudo, apesar de todos os esforços, não se tem observado a redução nas taxas de nascimento prematuro.

Diante disto, outras abordagens para prevenção da ROP têm sido estudadas. Intervenções medicamentosas foram tentadas, tais como a terapêutica anti-oxidante com vitamina E, porém os resultados foram duvidosos e os riscos aumentados de hemorragia retiniana e intraventricular e de enterocolite necrosante não justificam seu uso (MCCOLM e FLECK, 2001).

A monitorização meticulosa da oferta de oxigênio é necessária para reduzir a incidência de ROP ao mínimo, mas não se mostrou capaz de eliminá-la. Por outro lado, uma vez reconhecido o papel da hipóxia na patogênese da ROP, a administração suplementar de oxigênio vem sendo testada como estratégia terapêutica na ROP.

O uso de oxigênio suplementar com o objetivo de reduzir o estímulo hipóxico para a neovascularização retiniana foi investigado em um estudo multicêntrico que envolveu 649 recém-nascidos prematuros com diagnóstico de ROP pré-limiar (SUPPLEMENTAL THERAPEUTIC OXYGEN FOR PRETHRESHOLD ROP – STOP-ROP, 2000). Neste estudo, os recém-nascidos foram randomizados para receber oxigênio suplementar a fim de manter a saturação arterial de oxigênio entre 89% e 94% (grupo controle) ou entre 96% e 99% (grupo tratado). O oxigênio suplementar reduziu o risco de progressão para doença limiar de 48% para 41%, porém esta diferença não foi estatisticamente significativa. Em um grupo específico, o dos pacientes sem doença *plus*, houve redução estatisticamente significativa na proporção de pacientes que atingiu a doença limiar. O uso de oxigênio suplementar resultou no aumento de eventos adversos pulmonares, tais como maior incidência de pneumonia e de exacerbação da doença pulmonar crônica. Finalmente, os dados obtidos sugeriram que se o uso de oxigênio suplementar se tornasse uma prática clínica, seria necessário

“tratar” 13 recém-nascidos para que 1 recém-nascido fosse poupado da doença limiar. Aproximadamente o mesmo número de recém-nascidos sofreria efeitos adversos pulmonares. Assim, embora a suplementação de oxigênio não tenha oferecido danos aos olhos com ROP moderadamente grave, não houve benefício oftalmológico evidente e, considerando os efeitos colaterais pulmonares observados ao se manter saturações de oxigênio entre 96 e 99%, a suplementação de oxigênio para recém-nascidos com ROP não pôde ser recomendada.

A terapêutica cirúrgica da ROP pode ser dividida funcionalmente em duas categorias: (1^a) tratamento do processo de neovascularização mediante crioterapia ou laser e (2^a) intervenção cirúrgica para o descolamento da retina. A primeira tem sido investigada em inúmeros estudos que objetivam a melhora do prognóstico visual dos pacientes com ROP.

A base para a ablação da retina periférica avascular reside no fato de que a destruição da região anterior isquêmica da retina resulta na diminuição ou até mesmo na eliminação da produção de fatores angiogênicos, tais como o fator de crescimento vascular endotelial (do inglês, *vascular endothelial growth factor* ou VEGF), envolvidos no crescimento anormal dos vasos. Entretanto, este tratamento não é seletivo e leva à destruição de todos os tipos de células na retina. Assim, a retina periférica e, portanto, parte do campo visual periférico é sacrificado na tentativa de salvar a parte mais central, posterior da retina, tentando obter melhor prognóstico no que diz respeito à acuidade visual (PHELPS, 2002; STOUT E STOUT, 2003).

A crioterapia foi o método inicialmente utilizado para ablação, isto é, destruição da retina periférica avascular. Apesar de ser utilizada desde o final da década de 60 (FIELDER, 1997), seu efeito benéfico foi demonstrado apenas no final da década de 80 (CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY COOPERATIVE GROUP, 1988).

Avanços tecnológicos recentes permitiram a ablação da retina com utilização do laser, atualmente o método utilizado com maior frequência nos centros mais desenvolvidos. Embora não exista nenhum estudo controlado e randomizado que compare o laser com a crioterapia, ambos têm sido considerados igualmente eficazes

no tratamento da ROP. Existe alguma controvérsia se o tratamento com laser está associado a uma melhor acuidade visual e menor incidência de miopia, porém estas diferenças não têm se mostrado expressivas (FIELDER e REYNOLDS, 2001).

Um grande estudo multicêntrico visou determinar prospectivamente se a crioterapia era eficaz no tratamento da ROP aguda grave. Neste estudo, recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1251 g foram randomizados, ao atingir a doença limiar, para receber tratamento, isto é, crioterapia dentro de 72 horas após o diagnóstico, ou pertencer ao grupo controle. Os resultados revelaram que a crioterapia reduziu significativamente o prognóstico desfavorável da ROP limiar em 49,3% dos casos em 3 meses (CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP, 1988; CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP, 1990) e em 45,8% dos casos em 3,5 anos (CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP, 1993). Com 1 ano de idade, as crianças tratadas possuíam uma acuidade visual significativamente melhor que os controles. Aos 3,5 anos houve redução significativa dos resultados favoráveis para visão: 65,6% dos controles e 52,4% das crianças tratadas preencheram critérios para cegueira ou déficit visual grave. Aos 5,5 anos (CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP, 1996) o prognóstico desfavorável quanto à acuidade visual estava presente em 47,1% das crianças tratadas e em 61,7% das crianças do grupo controle. Aos 10 anos de idade, a acuidade visual mostrou-se melhor no grupo tratado, enquanto a frequência de descolamento de retina foi maior e o prognóstico funcional e estrutural pior no grupo controle (CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP, 2001).

Os resultados destes estudos indicaram que a ablação da retina periférica utilizando crioterapia nos pacientes com doença limiar trouxe benefícios em termos de acuidade visual, com comprometimento mínimo do campo visual, ao reduzir em 50% a evolução desfavorável da ROP no que diz respeito ao descolamento parcial ou total da retina e formação de cicatrizes na região da mácula. Contudo, aproximadamente 45% dos olhos tratados com crioterapia apresentaram déficit visual significativo e a

incidência de complicações, tais como miopia grave, ambliopia e estrabismo foi elevada. Ficou evidente, portanto, que o prognóstico em termos de acuidade visual mostrou-se relacionado à gravidade da ROP durante a fase aguda. Assim, apesar dos evidentes benefícios da crioterapia no tratamento da ROP grave, novas estratégias terapêuticas foram buscadas no sentido de oferecer um tratamento mais efetivo para estes pacientes (GOOD e HARDY, 2001).

Um estudo multicêntrico denominado *Early Treatment for Retinopathy of Prematurity* (ETROP) testou a hipótese de que o tratamento mais precoce da ROP em casos selecionados poderia melhorar o prognóstico visual quando comparado ao tratamento convencional da doença limiar conforme os critérios estabelecidos até então pelo CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. Neste estudo, recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1251 g foram randomizados para receber tratamento com ablação da retina quando apresentassem risco de evolução desfavorável acima de 15% e doença pré-limiar. Para tanto, a doença pré-limiar foi definida de acordo com os seguintes critérios: zona I, qualquer estágio com doença *plus*; zona I estágio 3 sem doença *plus*; ou zona II estágio 2 ou 3 com doença *plus*. Optou-se pela conduta expectante quando o risco de evolução desfavorável era abaixo de 15% ou a ROP acometia zona I, estágio 1 ou 2 sem doença *plus*; ou zona II, estágio 3 sem doença *plus* (HARDY *et al.*, 2004). Os resultados deste estudo evidenciaram uma redução significativa da evolução desfavorável em termos de acuidade visual de 19,8% para 14,3%, além da redução significativa de anormalidades estruturais aos 9 meses de idade (de 15,6% para 9,1%) (GOOD *et al.*, 2004; GOOD *et al.*, 2005; LUTTY *et al.*, 2006).

A melhor abordagem terapêutica para os pacientes com ROP continua sendo objeto de muitas pesquisas. Estas procuram elucidar a estratégia ideal de ablação da retina avascular e buscam alternativas para controle da fase proliferativa da doença. Entre as perspectivas futuras de terapêutica da ROP estão a terapia gênica, a utilização de células tronco e o uso de anti-proteinases. De particular interesse, são as estratégias que envolvem o bloqueio e/ou a modulação dos mediadores envolvidos na ROP, tais como o VEGF e o IGF-I (LUTTY *et al.*, 2006).

2.3 INSULIN - LIKE GROWTH FACTORS

Os fatores de crescimento insulina-símile (do inglês, *insulin-like growth factors* ou IGFs) constituem uma família de peptídeos que são, pelo menos em parte, dependentes do GH e capazes de mediar muitas de suas ações anabólicas e mitogênicas. Estes fatores estimulam a proliferação e a sobrevivência de muitos tipos de células, e em algumas delas, são capazes de promover a diferenciação e função celular especializada. Embora tenham sido identificados originalmente em 1957, nos anos que se seguiram foram estabelecidas diversas outras atividades metabólicas destes fatores. Atualmente, sabe-se que tanto o IGF-I quanto o IGF-II são essenciais para o crescimento fetal e desenvolvimento pós-natal normais (D' ERCOLE, 1996; ROSENFELD e COHEN, 2002).

2.3.1 Histórico

Em 1957, SALMON e DAUGHADAY demonstraram pela primeira vez que a capacidade do soro de ratos hipofisectomizados de estimular a incorporação de sulfato aos condrócitos não podia ser restabelecida *in vitro* pela adição de GH. Contudo, a incorporação de sulfato era restaurada pela adição de soro de ratos hipofisectomizados que tinham sido tratados com GH, demonstrando a existência de um “fator de sulfatação” da cartilagem dependente do GH.

Concomitantemente, outras investigações sobre a atividade da insulina no músculo e tecido adiposo de ratos indicaram que apenas um pequeno componente de atividade insulina símile podia ser bloqueado após a adição de anticorpos anti-insulina. A atividade restante foi chamada de atividade insulina-símile não suprimível (do inglês *nonsuppressible insulin-like activity* ou NSILA), tendo sido demonstrado subsequentemente duas formas solúveis envolvidas, denominados NSILA-I e NSILA-II (FROESCH *et al.*, 1975).

Uma terceira linha de investigação surgiu dos estudos conduzidos por DULAK e TEMIN (1973) sobre a natureza mitogênica do soro murino. O fator

mitogênico mostrou-se capaz de manter a sobrevivência de células em cultura e foi denominado *multiplication stimulating activity* (MSA), o qual se demonstrou compartilhar atividades metabólicas e mitogênicas tanto com o “fator de sulfatação” quanto com o NISLA.

Em 1972, estas denominações foram substituídas pelo termo somatomedina, na tentativa de encontrar um termo mais significativo para os agentes responsáveis pela mediação das ações do GH, também denominado somatotrofina (DAUGHADAY *et al.*, 1972). Nesta ocasião foi demonstrado que este fator plasmático dependente do GH era capaz de estimular não somente a incorporação do sulfato a condroitina-sulfato, mas também da timidina ao DNA, da prolina à hidroxiprolina do colágeno e da uridina ao RNA. Reconhecendo as amplas ações mitogênicas e metabólicas destes fatores, os seguintes critérios foram estabelecidos para caracterizá-los:

- a) possuir concentração sérica dependente do GH;
- b) possuir atividade insulina-símile nos tecidos esqueléticos;
- c) promover a incorporação de sulfato à cartilagem;
- d) estimular a síntese de DNA e a multiplicação celular.

Em 1978 foram isoladas duas somatomedinas ativas a partir do plasma humano. O seqüenciamento destes peptídeos purificados revelou uma grande semelhança estrutural com a pró-insulina, razão pela qual os mesmos foram denominados de fatores de crescimento insulina-símile (*insulin-like growth factors*) (RIEDERKNECHT e HUMBEL, 1978).

2.3.2 Estrutura e Biologia Molecular

O IGF-I e o IGF-II são peptídeos anabólicos compostos por 70 e 67 aminoácidos, respectivamente, codificados, cada um deles, por genes distintos. O gene que codifica o IGF-I localiza-se no braço longo do cromossomo 12, enquanto o gene que codifica o IGF-II situa-se no braço curto do cromossomo 11, adjacente ao gene da insulina.

Ambos são estruturalmente semelhantes, compartilhando 45 das 73 possíveis posições dos aminoácidos, com aproximadamente 50% de homologia à molécula de insulina. Assim como a insulina, ambos IGFs possuem cadeias A e B ligadas por pontes dissulfídicas. A região que faz parte desta conexão, chamada peptídeo C, consiste de 12 aminoácidos no IGF-I e 8 no IGF-II e não tem relação com o peptídeo C da pró-insulina. O IGF-I e o IGF-II também diferem da pró-insulina por possuírem extensões carboxil-terminais ou peptídeos D de 8 e 6 aminoácidos, respectivamente. Esta homologia estrutural explica a capacidade de ambos IGFs ligarem-se ao receptor da insulina e da insulina em ligar-se ao receptor do IGF tipo 1. Por outro lado, estas diferenças estruturais explicam a razão da insulina não se ligar às proteínas ligadoras de IGFs (D' ERCOLE, 1996; FANT e WEISOLY, 2001; ROSENFELD e COHEN, 2002).

O processo de expressão gênica e síntese de IGFs pelos tecidos são de grande complexidade, o que resulta em grande variabilidade na expressão tecidual dos IGFs. Ocorre também uma ampla diversidade de expressão destes fatores de crescimento em diferentes fases do desenvolvimento, como observado no período embrionário, no feto, na criança e no adulto. Os conhecimentos sobre os elementos gênicos que regulam a transcrição dos IGFs ainda são escassos (D' ERCOLE, 1996; ROSENFELD e COHEN, 2002).

2.3.3 Fisiologia

Os IGFs são sintetizados em todo o organismo, pela maioria, se não por todos os tecidos. Sua síntese ocorre em locais definidos seguindo um padrão de expressão caracteristicamente ontogênico (D'ERCOLE, 1996).

A fonte primária de IGF-I é o fígado, o qual o distribui para todo o organismo para que o mesmo atue em seus múltiplos sítios de ação (D' ERCOLE *et al.*, 1986). O IGF-I circula no sangue na forma de complexos ligados a proteínas e suas concentrações são facilmente detectáveis e capazes de refletir alterações da fisiologia endócrina (isto é, concentrações elevadas na acromegalia e baixas no

hipopituitarismo). No fígado, a síntese de IGF-I é regulada pela expressão do seu mRNA, a qual, por sua vez, é influenciada pelos níveis de GH e pelo estado nutricional.

Já o IGF-II não é regulado por mecanismos hierarquicamente superiores como se observa no IGF-I. Em geral, seus efeitos são observados somente nos tecidos que o expressam (D'ERCOLE, 1996).

O que difere marcadamente da fisiologia endócrina clássica é que os IGFs estão expressos amplamente em células de quase todos os tecidos. Ao contrário de hormônios peptídeos, que são armazenados em grânulos secretórios, os IGFs não são armazenados, sendo secretados logo após sua síntese. A expressão do IGF ocorre em tecidos específicos, em estágios de desenvolvimento específicos, quando estes tecidos estão submetidos a crescimento rápido. As proteínas modulatórias e efetoras necessárias para regulação da ação do IGF estão expressas nos tecidos também de maneira específica e de acordo com a fase do desenvolvimento. Invariavelmente, os receptores do IGF estão expressos em células sintetizadoras de IGF ou em células adjacentes, o que torna possíveis ações autócrinas ou parácrinas. Estas características, especialmente a especificidade tecidual e as diferenças na expressão dos IGFs entre diversas fases de desenvolvimento são típicas dos fatores de crescimento.

Deste modo, os conceitos vigentes são de que, durante o período de desenvolvimento embrionário e fetal, os IGFs atuam como fatores de crescimento local, que fornecem sinais de crescimento para os tecidos de um modo específico. À medida que a maturação progride, a função endócrina do IGF-I parece se tornar mais coordenada com o GH. O IGF-I pode fornecer sinais indicativos do estado nutricional e da secreção do GH, tendo, portanto, funções homeostáticas. Assim, atualmente tem sido aceito que o IGF-I exerça ambos os papéis, já que exercer funções endócrinas não o exclui da capacidade de exercer ações locais (D'ERCOLE, 1996).

O papel do IGF-II ainda não foi totalmente esclarecido, porém o mesmo vem sendo associado ao crescimento fetal e não ao crescimento somático pós-natal (D'ERCOLE, 1996). Os objetivos deste estudo se concentram no período neonatal, razão pela qual a fisiologia do IGF-II não será detalhada.

2.3.4 Regulação da Expressão e da Ação do IGF-I

Múltiplos fatores influenciam a regulação da expressão do IGF-I, entre os quais o GH e o estado nutricional são os principais. Embora os mecanismos não tenham sido totalmente definidos, sabe-se que o GH estimula a transcrição do IGF-I no fígado e em outros tecidos.

A deficiência nutricional, seja de privação proteica ou calórica, resulta em diminuição do mRNA do IGF-I no fígado e em outros tecidos, levando à diminuição dos níveis séricos deste peptídeo (D'ERCOLE, 1996).

2.3.5 Receptores de IGFs

Pelo menos duas classes de receptores de IGFs já foram descritas: uma em que é possível ocorrer ligação com a insulina, que compete pelo receptor quando presente em altas concentrações, e outra em que esta ligação não ocorre (ROSENFELD e COHEN, 2002).

O primeiro tipo de receptor é o receptor de IGF tipo 1 que é semelhante ao receptor de insulina, porém é codificado por um gene diferente (no cromossomo 15 situa-se o gene para o receptor de IGF tipo 1 e no cromossomo 19 o do receptor de insulina). Este receptor é capaz de ligar-se tanto ao IGF-I quanto ao IGF-II com alta afinidade, enquanto a afinidade pela insulina é 100 vezes menor, o que explica o fraco efeito mitogênico da insulina (ROSENFELD e COHEN, 2002).

O receptor de IGF tipo 1 é responsável pelas ações do IGF-I em todos os tipos de células, sendo estas ações diversas e tecido-específicas. De um modo geral, acredita-se que a ligação ao receptor de IGF resulte na ativação de vias celulares específicas, que por sua vez levam à ativação de ciclos celulares, à mitogênese, à manutenção da sobrevivência celular (prevenção da apoptose) e à indução da diferenciação celular (D'ERCOLE, 1996; ROSENFELD e COHEN, 2002).

O receptor de IGF tipo 2 não apresenta homologia estrutural com o receptor de insulina, nem com o receptor de IGF tipo 1. Liga-se com alta afinidade apenas ao

IGF-II. A afinidade deste receptor pelo IGF-I é substancialmente menor e o mesmo não se liga à insulina.

Não há evidências até o momento de que o receptor de IGF tipo 2 esteja envolvido nas ações dos IGFs que promovem crescimento (D'ERCOLE, 1996). Pelo contrário, surgiram observações de que o receptor de IGF tipo 2 seja capaz de exercer alguns efeitos inibitórios sobre o crescimento. Parece que este receptor atua como o componente inibitório do crescimento no sistema IGF, respondendo a e mediando muitos sistemas antimitogênicos (ROSENFELD e COHEN, 2002).

2.3.6 Proteínas Ligadoras de IGF-I

O IGF-I circula no plasma ligado a proteínas denominadas proteínas ligadoras de IGF (do inglês, *IGF binding proteins* ou IGFBPs). Estas proteínas aumentam a meia-vida plasmática do IGF-I, transportam-no às células-alvo e modulam a interação deste com os receptores de superfície de membrana. Até os dias atuais, pelo menos seis IGFBPs foram clonadas e seqüenciadas, tendo se observado que as mesmas possuem importantes semelhanças estruturais.

A concentração relativa de cada IGFBP varia nos diversos fluidos biológicos. A IGFBP-1 é a principal IGFBP presente no líquido amniótico; a IGFBP-2 predomina no líquido cérebro-espinhal e no plasma seminal. A IGFBP-3 é a principal IGFBP encontrada no soro humano normal e demonstra clara dependência do GH (ROSENFELD e COHEN, 2002).

2.3.7 Níveis Séricos de IGF-I

No soro fetal humano, os níveis de IGF-I são relativamente baixos, correspondendo a 30 a 50% dos níveis séricos observados em adultos. Estas concentrações tendem a elevar-se no decorrer da gestação (BENNETT *et al.*, 1983; GLUCKMAN *et al.*, 1983). A correlação entre a concentração sérica de IGF-I e o peso de nascimento e a idade gestacional foi relatada por muitos autores (BENNETT *et al.*,

1983; GLUCKMAN *et al.*, 1983; ASHTON *et al.* 1985; LASSARRE *et al.*, 1991; VERHAEGHE *et al.*, 1993; GIUDICE *et al.*, 1995).

Durante a infância ocorre um aumento lento e gradual da concentração sérica de IGF-I, que atinge valores máximos no início da puberdade. Na puberdade, a concentração de IGF-I é duas a três vezes maior que a encontrada em adultos. Após a adolescência, os níveis séricos de IGF-I demonstram um declínio gradual e progressivo associado à idade (ROSENFELD e COHEN, 2002).

2.3.8 Ações do IGF-I Relacionadas ao Crescimento

Em estudos experimentais foi demonstrado que o IGF-I é capaz de estimular inúmeras respostas de crescimento. O IGF-I induz a proliferação e a diferenciação em diversos tipos celulares, entre os quais fibroblastos, células de músculo liso e esquelético, precursores neuronais, precursores de oligodendrócitos, células da astroglia, condrócitos, osteoblastos, células hematopoiéticas (precursores eritróides e linfócitos T) e vários tipos de células epiteliais.

A inibição da morte celular, denominada apoptose, é um mecanismo importante de crescimento de determinados órgãos, especialmente do sistema nervoso central. Atualmente existem evidências de que o IGF-I esteja envolvido no aumento da sobrevivência de várias células, tais como precursores eritróides, alguns tipos de linfócitos e células neuronais (D'ERCOLE, 1996).

O papel crítico do sistema IGF para o crescimento fetal e pós-natal foi demonstrado em uma série de elegantes estudos com manipulação genética em ratos. Ao contrário do que ocorreu após a deleção dos genes do GH e do receptor de GH, que resultou na geração de animais com tamanhos normais ao nascimento, animais nulizigotos para o IGF-I apresentaram peso de nascimento correspondente a 60% do peso normal. O crescimento placentário não se alterou nos ratos nulizigotos para o IGF-I, indicando que o IGF-I não é essencial para o crescimento da placenta e que a insuficiência placentária não contribui para o retardo de crescimento intra-uterino. O crescimento pós-natal mostrou-se anormal e os ratos sobreviventes tinham apenas 30%

do tamanho normal aos 2 meses de idade. O padrão de crescimento pós-natal foi semelhante ao de ratos com deficiência de GH, embora mais comprometido, um achado que aponta para o IGF-I como principal mediador do crescimento promovido por este hormônio (BAKER *et al.*, 1993; LIU *et al.*, 1993, D'ERCOLE, 1996; FANT e WEISOLY, 2001; ROSENFELD e COHEN, 2002).

A manipulação genética e deleção do gene do IGF-II também resultou em retardo do crescimento, porém este foi observado exclusivamente no período intra-uterino, ao contrário do observado em ratos nulizigotos para o IGF-I. Ratos nulizigotos para o gene do IGF-II nasceram com peso de nascimento correspondente a 60% do peso de ratos normais. Além disto, os mesmos apresentaram retardo do crescimento placentário, fator este possivelmente envolvido no retardo de crescimento fetal. No período pós-natal, as velocidades de crescimento foram normais, porém como não ocorreu *catch up*, os ratos adultos permaneceram com tamanho correspondente a 60% dos adultos normais. (DECHIARA, EFSTRATIADIS e ROBERTSON, 1990).

Além do papel do IGF-I sobre o crescimento somático, diversos estudos demonstraram que o IGF-I também é importante para o crescimento cerebral pós-natal em ratos transgênicos (BAKER *et al.*, 1993; LIU *et al.*, 1993, ANLAR, SULLIVAN e FELDMAN, 1999; D'ERCOLE, YE e O'KUSKY, 2002, POPKEN *et al.*, 2004). O crescimento cerebral pós-natal de ratos com aumento da expressão de IGF-I caracterizou-se pelo aumento do número de neurônios e de oligodendrócitos, além de aumento da mielinização. Já nos ratos com redução da expressão de IGF-I, o crescimento cerebral foi inibido. Outros experimentos em animais demonstraram que o IGF-I é importante para a recuperação da lesão neuronal (SMITH, 2005). POPKEN *et al.* (2004) evidenciaram que o IGF-I pode promover tanto a proliferação de células neurais no sistema nervoso embrionário, quanto inibir a apoptose durante a vida pós-natal. A conclusão destes estudos é de que o IGF-I possui importante papel no desenvolvimento neural ao estimular a neurogênese e sinaptogênese, ao facilitar o desenvolvimento dos oligodendrócitos, promover a sobrevivência neuronal e das células da glia, além de estimular a mielinização.

Embora o IGF-I venha sendo universalmente aceito como um potente agente neurotrófico para o sistema nervoso central em desenvolvimento em modelos animais, poucos estudos procuraram determinar a correlação entre os níveis de IGF-I e o desenvolvimento do sistema nervoso central humano. Com este objetivo, BUNN *et al.* (2005) evidenciaram a presença de concentrações significativamente maiores de IGF-I, IGFBP-1 e IGFBP-3 no líquido de crianças com menos de 6 meses de idade, quando comparado ao líquido de crianças mais velhas. Estes autores acreditam que estes achados sugerem a participação ativa destas proteínas no processo de mielinização e formação de sinapses neste momento crítico em que o sistema nervoso central encontra-se em desenvolvimento.

2.3.9 IGF-I e Crescimento Fetal

O IGF-I é detectável em tecidos fetais a partir da 9^a semana de gestação e na circulação fetal a partir da 15^a semana (WANG e CHARD, 1992; ASHTON *et al.*, 1985). É amplamente encontrado nos fluidos biológicos desde o primeiro trimestre (D'ERCOLE *et al.*, 1986; SMITH, 2005), havendo uma forte associação entre a concentração de IGF1 com o crescimento fetal (FOLEY *et al.*, 1980; GLUCKMAN *et al.*, 1983; ASHTON *et al.*, 1985; D'ERCOLE *et al.*, 1986; LASSARRE *et al.*, 1991; VERHAEGE *et al.*, 1993; GIUDICE *et al.*, 1995; OSTLUND *et al.*, 1997).

LASSARRE *et al.* (1991) estudaram 103 fetos normais entre 20 e 37 semanas de idade gestacional, dos quais obtiveram amostras de sangue mediante punção do cordão umbilical intra-útero. Na 33^a semana de gestação, a média da concentração sérica de IGF-I foi de aproximadamente 50 ng/mL e a de IGF-II de 350 ng/mL. Além deste, outros estudos, nos quais amostras de soro fetal foram obtidas por cordocentese, demonstraram que as concentrações de IGF-I, mas não as de IGF-II, aumentam com a idade gestacional e apresentam correlação com o tamanho do feto (LASSARRE *et al.*, 1991; ÖSTLUND *et al.*, 1997). Os níveis de IGF-I elevam-se significativamente a partir do final do segundo trimestre e durante o terceiro trimestre de gestação (LASSARRE *et al.*, 1991; LANGFORD, NICOLAIDES e MIELL, 1998).

O IGF-I fetal circulante é produzido principalmente pelo fígado. Diferentemente do que ocorre no adulto, no qual os principais fatores que regulam a produção de IGF-I são o GH e a nutrição, no feto a nutrição parece ser o fator de regulação mais importante da produção de IGF-I. Este conceito baseia-se em resultados de estudos experimentais, nos quais diferentes estratégias de comprometimento do fluxo sanguíneo feto-placentário (jejum, ligação da artéria uterina, redução cirúrgica da placenta, hipóxia crônica) e, portanto, da nutrição fetal, resultaram em diminuição dos níveis de IGF-I (STRAUS *et al.*, 1991; PRICE *et al.*, 1992, OWENS *et al.*, 1994; TAPANAINEN *et al.*, 1994).

Por outro lado, a regulação da produção de IGF-I pelo GH não parece importante no feto, uma vez que crianças com deficiência de GH geralmente possuem peso de nascimento normal e que fetos humanos anencefalos ou com ausência da hipófise apresentam proporções corporais e estatura normais (FOLEY *et al.*, 1980; ÖSTLUND *et al.*, 1997). Apesar da presença do GH na hipófise fetal desde a 8^a ou 9^a semana de gestação, o GH secretado pelo feto é incapaz de influenciar a síntese hepática de IGF-I, provavelmente devido à imaturidade dos receptores de GH (LASSARRE *et al.*, 1991).

A contribuição do IGF-I materno sobre o crescimento fetal também deve ser considerada. Durante a gestação o IGF-I é produzido pela placenta e pela decídua, sendo possível que o IGF-I materno promova o crescimento fetal ao controlar e estimular a transferência de nutrientes através da placenta (ÖSTLUND *et al.*, 1997; BAUER *et al.*, 1998). Além disto, alguns estudos demonstraram uma associação entre as concentrações séricas de lactogênio placentário e as de IGF-I e IGF-II após a 33^a semana de gestação. Assim, é possível que o lactogênio placentário, ao passar em pequenas quantidades para a circulação fetal, seja capaz de interagir com receptores hepáticos específicos e interferir na síntese de IGF (LASSARRE *et al.*, 1991). Existem evidências que o líquido amniótico possa também ser fonte de IGF-I para o feto (BAUER *et al.*, 1998).

2.3.10 IGF-I no Recém-Nascido Prematuro

O nascimento prematuro no início do terceiro trimestre de gestação está associado à perda das fontes maternas de IGF-I, o que faz com que recém-nascidos prematuros apresentem níveis de IGF-I significativamente menores que os fetos da mesma idade gestacional que permanecem no ambiente intra-uterino (LINEHAM *et al.*, 1986; HELLSTRÖM *et al.*, 2003; SMITH, 2005).

Após o nascimento prematuro, os níveis de IGF-I elevam-se lentamente, provavelmente pela incapacidade do recém-nascido prematuro de manter uma produção adequada (GIUDICE *et al.*, 1995). Vários fatores contribuem para que a produção de IGF-I fique ainda mais comprometida nos recém-nascidos prematuros, entre os quais uma nutrição precária (SMITH *et al.*, 1997), ou a presença de acidose, de sepsis e de hipotiroxinemia (SMITH, 2005).

ENGSTRÖM *et al.* (2005) demonstraram que o grau de prematuridade, o baixo aporte protéico enteral, o sexo masculino, o ganho de peso lento ou a perda de peso estão associados ao aumento mais lento das concentrações séricas de IGF-I em recém-nascidos prematuros.

As baixas concentrações séricas de IGF-I no recém-nascido prematuro podem ter conseqüências importantes, já que é no terceiro trimestre de gestação que ocorre um rápido desenvolvimento dos tecidos fetais. HIKINO *et al.* (2001) relataram que as concentrações séricas de IGF-I se correlacionam positivamente com o crescimento físico pós-natal. Por outro lado, estes autores não observaram uma relação direta entre o crescimento pós-natal e os níveis séricos de GH, os quais em prematuros extremos encontram-se significativamente aumentados quando comparados a recém-nascidos a termo. Ao evidenciar a presença de níveis elevados de GH com concentrações séricas baixas de IGF-I, estes autores caracterizaram um quadro de resistência ao GH.

Além do crescimento somático, o IGF-I parece importante para o crescimento do cérebro e da retina (HELLSTRÖM *et al.*, 2003). Existem evidências consideráveis de que o IGF-I seja importante para o desenvolvimento neuronal no cérebro (FANT e

WEISOLY, 2001). Tanto o IGF-I quanto o receptor de IGF-I tipo 1 e as IGFbps são encontrados durante todo o período de desenvolvimento cerebral (SMITH, 2005).

Recentemente, LÖFQVIST *et al.* (2006) demonstraram uma correlação entre a diminuição do crescimento cerebral e a presença de baixos níveis de IGF-I em recém-nascidos prematuros. Estes autores relataram que os níveis séricos de IGF-I em recém-nascidos com menos de 32 semanas de idade gestacional se correlacionaram com a medida do perímetro cefálico. Embora estes resultados não sejam capazes de provar que as baixas concentrações de IGF-I sejam responsáveis pelo retardo no crescimento cerebral de recém-nascidos prematuros, os autores sugerem que o IGF-I provavelmente é um dos fatores de crescimento envolvidos neste processo. Este estudo também demonstrou uma forte correlação entre o grau de retardo do crescimento cerebral na 31^a semana de idade pós-conceitual com o grau de ROP e o grau de supressão do IGF-I.

Considerando que a retina faz parte do sistema nervoso central, tem se admitido que as baixas concentrações de IGF-I encontradas nos recém-nascidos prematuros possivelmente interferem no desenvolvimento da retina neural (SMITH, 2005, LÖFQVIST *et al.*, 2006). Recentemente, evidenciou-se que em alguns pacientes com ROP, a retina periférica tem função precária após 10 anos de seguimento, mesmo naqueles que não necessitaram de nenhum tratamento e que a doença regrediu espontaneamente (LUTTY *et al.*, 2006).

Com maior número de evidências, tem sido descrito na literatura que baixas concentrações de IGF-I desempenham um papel importante na interrupção do crescimento vascular da retina, fator este que determina o aparecimento e a extensão da ROP (HELLSTRÖM, 2001; HELLSTRÖM, 2003; SMITH, 2005).

2.4 MEDIADORES DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE

Estudos experimentais, especialmente em ratos e gatos, têm sido úteis para elucidação da fisiopatologia da ROP, uma vez que os olhos destes animais não são completamente vascularizados ao nascimento, se assemelhando ao desenvolvimento

vascular retiniano de recém-nascidos prematuros. A exposição destes animais à hiperóxia causa perda dos vasos e cessação do desenvolvimento vascular normal, o que mimetiza a fase I da ROP. Com o retorno ao ar ambiente, os segmentos não perfundidos da retina tornam-se hipóxicos, o que resulta em neovascularização, semelhante à fase II da ROP (SMITH, 2003). Com base nestes estudos e em algumas observações clínicas em recém-nascidos prematuros, a patogênese da ROP vem sendo mais bem conhecida.

2.4.1 Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF)

O fator de crescimento endotelial vascular (do inglês, *vascular endothelial growth factor* ou VEGF) é uma citocina induzida pela hipóxia que atua como mitógeno da célula vascular endotelial. Sua inibição resulta em diminuição da formação vascular, mostrando que o VEGF é um fator crítico na neovascularização retiniana (SMITH, 2004; SMITH, 2005; LUTTY *et al.*, 2006).

Sabe-se que o desenvolvimento vascular normal na retina é dependente de VEGF. Como o desenvolvimento dos vasos sanguíneos retinianos, que crescem a partir do nervo óptico em direção à periferia, é precedido pelo desenvolvimento da retina neural, à medida que aumentam as demandas metabólicas da retina neural em diferenciação, ocorre um aumento da demanda local de oxigênio, gerando uma “hipóxia fisiológica” local. Induzido por esta “hipóxia fisiológica” que precede o crescimento vascular, há aumento da expressão do VEGF, resultando no crescimento dos vasos sanguíneos em direção ao estímulo do VEGF. À medida que a hipóxia diminui com a oferta de oxigênio a partir dos novos vasos formados, a expressão de mRNA para o VEGF é suprimida, deslocando a formação vascular para as regiões mais periféricas da retina, até o desenvolvimento da mesma estar completo (STONE *et al.*, 1995; PIERCE, FOLEY e SMITH, 1996; HELLSTRÖM, 2001; SMITH, 2003; SMITH, 2005; LUTTY, 2006).

Com o nascimento prematuro, o oxigênio suplementar interfere no desenvolvimento vascular retiniano direcionado pelo VEGF. No modelo experimental

de ROP em gatos e ratos, a hiperóxia faz com que cesse o crescimento vascular normal através da supressão do mRNA do VEGF, causando perda da onda fisiológica do VEGF que antecede o crescimento vascular, instalando, assim, a fase I da ROP. Além disto, a hiperóxia induz à vaso-obliteração devido à apoptose das células vasculares endoteliais. Em estudos experimentais, a vaso-obliteração pôde ser parcialmente prevenida mediante a administração de VEGF exógeno (SMITH, 2005; LUTTY *et al.*, 2006). Isto indica que o VEGF é necessário para a manutenção da vasculatura retiniana imatura, o que explica, pelo menos em parte, o efeito da hiperóxia sobre o desenvolvimento vascular normal na ROP (SMITH, 2003, SMITH, 2004, SMITH, 2005; LUTTY *et al.*, 2006).

Na fase II da ROP, quando há predomínio da hipóxia retiniana em função de regiões não vascularizadas, o VEGF parece ter grande importância (LUTTY *et al.*, 2006). Em ratos, observou-se uma relação temporal entre o VEGF e a retinopatia proliferativa, na medida em que a hipóxia retiniana estimulou um aumento na expressão de VEGF antes do desenvolvimento da neovascularização (SMITH, 2003).

O papel crítico do VEGF na neovascularização ocular foi demonstrado em outros modelos animais e correspondem às observações clínicas. O VEGF está elevado no vítreo de pacientes com neovascularização retiniana (AIELLO *et al.*, 1994; ADAMIS *et al.*, 1994) e foi encontrado na retina de um paciente com ROP (YOUNG, 1997).

2.4.2 Fator de Crescimento Insulina-Símile – I (IGF-I)

Outros mediadores bioquímicos estão envolvidos na patogênese da ROP. Experimentalmente, isto pode ser comprovado pela observação de que a inibição do VEGF bloqueia apenas parcialmente a neovascularização retiniana induzida pela hipóxia na fase II da ROP (SMITH, 2003). Clinicamente, isto se traduz pelo fato de que, mesmo com o uso controlado de oxigênio suplementar, observa-se a persistência da ROP à medida que recém-nascidos cada vez mais imaturos sobrevivem, sugerindo que outros fatores relacionados à própria prematuridade sejam relevantes.

Fatores relacionados ao crescimento e ao desenvolvimento têm se mostrado críticos para o desenvolvimento de ROP, uma vez que a prematuridade é o fator de risco mais significativo para a doença. Entre os fatores investigados está o GH, e mais especificamente o IGF-I, que é responsável por muitas das ações mitogênicas do GH.

Sabe-se que o IGF-I exerce um papel fundamental no que diz respeito ao crescimento somático e que sua concentração sérica se correlaciona com o peso de nascimento e a idade gestacional, estando significativamente diminuída em recém-nascidos prematuros. Recentemente, alguns estudos sugeriram que o IGF-I seja crítico também para o desenvolvimento vascular normal da retina e que sua diminuição com o nascimento prematuro esteja associada à falta de crescimento vascular (fase I da ROP) e proliferação neovascular subsequente (fase II da ROP, ou ROP proliferativa) (HELLSTRÖM *et al.*, 2001; HELLSSTRÖM *et al.*, 2002; HELLSSTRÖM *et al.*, 2003).

A fim de investigar o papel do eixo GH-IGF-I na neovascularização retiniana induzida por isquemia e a interação deste com o VEGF, reconhecido até então como o principal mediador da neovascularização, SMITH *et al.* (1997) procuraram alterar experimentalmente os níveis de GH. Para isto, a neovascularização foi induzida em ratos transgênicos que expressavam o gene de um antagonista do GH e em ratos normais tratados com um análogo da somatostatina, um inibidor potente da liberação de GH. Em ambos os grupos ocorreu uma diminuição da retinopatia proliferativa na fase II da ROP, quando comparados aos ratos controles. A redução da neovascularização nos grupos tratados mostrou ser decorrente da diminuição dos níveis de IGF-I, uma vez que a administração sistêmica de IGF-I restaurou completamente a neovascularização nestes grupos, quando comparados aos animais controles. A inibição do eixo GH-IGF-I não diminuiu a produção de VEGF induzida por hipóxia, indicando que o IGF-I não atuou através do VEGF.

De modo semelhante, outro estudo experimental evidenciou que a presença de um antagonista do receptor de IGF-I suprimiu a neovascularização retiniana *in vivo*, sem alterar a resposta vigorosa do VEGF à hipóxia (SMITH *et al.*, 1999). Estes autores inferiram que a interação entre o IGF-I e o receptor de IGF-I é necessária para indução da neovascularização promovida pelo VEGF.

Em 2001, HELLSTRÖM *et al.* procuraram esclarecer o papel do IGF-I no desenvolvimento vascular normal da retina e as conseqüências da sua diminuição no período neonatal após o nascimento prematuro.

Ao estudar a retina de ratos geneticamente modificados com deficiência de IGF-I, estes autores observaram um crescimento vascular significativamente retardado, quando comparados a ratos controles normais, inferindo que o IGF-I seria crítico para o crescimento vascular normal da retina. Para verificar se a inibição do crescimento vascular era resultado da ausência de VEGF, as retinas dos ratos com deficiência de IGF-I e dos controles foram dissecadas e o mRNA para o VEGF foi dosado, sendo encontradas quantidades semelhantes em ambos os grupos. Assim, os autores concluíram que a diminuição dos níveis de IGF-I não inibe o crescimento vascular através da supressão do VEGF, mas que o VEGF não é capaz de estimular o desenvolvimento vascular normal da retina na ausência de IGF-I.

Estes autores estudaram também a ação do VEGF e do IGF-I sobre células endoteliais de retina bovina. Para isto, foi avaliada a ativação da proteína quinase B (Akt), uma quinase crítica para a sobrevivência da célula endotelial. Tanto o VEGF na concentração de 10 ng/mL, quanto o IGF-I na concentração de 50 ng/mL, adicionados individualmente, estimularam modestamente (2,5 vezes) a fosforilação Akt. Quando adicionados em conjunto, o aumento da fosforilação Akt foi de 5 vezes. Contudo, o efeito complementar do VEGF e do IGF-I não foi observado quando a concentração de IGF-I foi reduzida para 10 ng/mL. Com estes resultados, os autores concluíram que o IGF-I é essencial para a ativação da via Akt pelo VEGF, a qual por sua vez é essencial para a sobrevivência das células endoteliais da retina.

HELLSTRÖM *et al.* (2001) relataram também os resultados de um estudo prospectivo conduzido em 31 recém-nascidos prematuros com idade gestacional entre 26 e 30 semanas no qual foram dosados semanalmente os níveis plasmáticos de IGF-I. O objetivo era testar a hipótese de que a duração prolongada de baixos níveis de IGF-I estivesse associada com a supressão do crescimento vascular e subsequente ROP proliferativa. Os autores observaram que o intervalo de tempo para que o IGF-I atingisse 30 ng/mL foi de 38 dias (variando de 29 a 120 dias) nas crianças que

desenvolveram ROP (n = 10), significativamente maior (p < 0,0001) do que o intervalo de 19 dias (variando de 1 a 79 dias) observado naqueles sem ROP (n = 19). Estes autores também demonstraram que, para uma mesma idade gestacional, os níveis de IGF-I eram menores nos recém-nascidos com ROP, quando comparados aos sem ROP.

Além disto, ao correlacionar estes resultados com os obtidos no estudo com células endoteliais de retina bovina, os autores observaram que, na presença de VEGF, quando estas células são expostas a concentrações de IGF-I de 50 ng/mL, isto é, uma concentração semelhante à encontrada em recém-nascidos sem ROP, ocorre a ativação da via Akt, capaz de estimular a sobrevivência das células endoteliais da retina. Ao contrário, quando os níveis de IGF-I são reduzidos a 10 ng/mL, comparáveis aos valores encontrados no soro de recém-nascidos prematuros que desenvolveram ROP, não se observa esta ação complementar ao VEGF. Nestes pacientes, níveis de IGF-I abaixo do normal provavelmente resultam em redução da ativação da via Akt, envolvida na sobrevivência da célula endotelial, apesar do nível constante de VEGF.

Outros estudos em seres humanos vêm apontando a importância do IGF-I na vascularização da retina. HELLSTRÖM *et al.* (2002) avaliaram a vascularização da retina em pacientes resistentes ao GH (Síndrome de Laron) ou com deleção parcial do gene do IGF-I ou do seu receptor. A vascularização retiniana foi analisada quanto ao número de ramificações e tortuosidade de arteríolas e vênulas, com o auxílio de um sistema de mapeamento digital. Os pacientes com defeito do eixo GH-IGF-I e diminuição dos níveis de IGF-I apresentaram um número significativamente menor de ramificações vasculares quando comparados ao grupo controle. Não houve diferença significativa quanto à tortuosidade das arteríolas ou vênulas entre os grupos.

Em 2003, HELLSTRÖM *et al.*, em um estudo longitudinal que reuniu 84 recém-nascidos com idade gestacional menor que 32 semanas, evidenciaram que a persistência de baixas concentrações séricas de IGF-I após o nascimento prematuro estiveram associadas ao desenvolvimento de ROP e outras complicações da prematuridade.

Outros autores também demonstraram uma relação entre os níveis de IGF-I e a ocorrência de ROP em recém-nascidos prematuros. VILLEGAS BECERRIL et al. (2005) realizaram dosagens de IGF-I entre a 4^a e a 6^a semana de vida pós-natal em recém-nascidos prematuros, concomitantemente ao exame oftalmológico para triagem de ROP. Estes autores encontraram concentrações de IGF-I significativamente menores nos recém-nascidos com ROP quando comparados aos sem ROP.

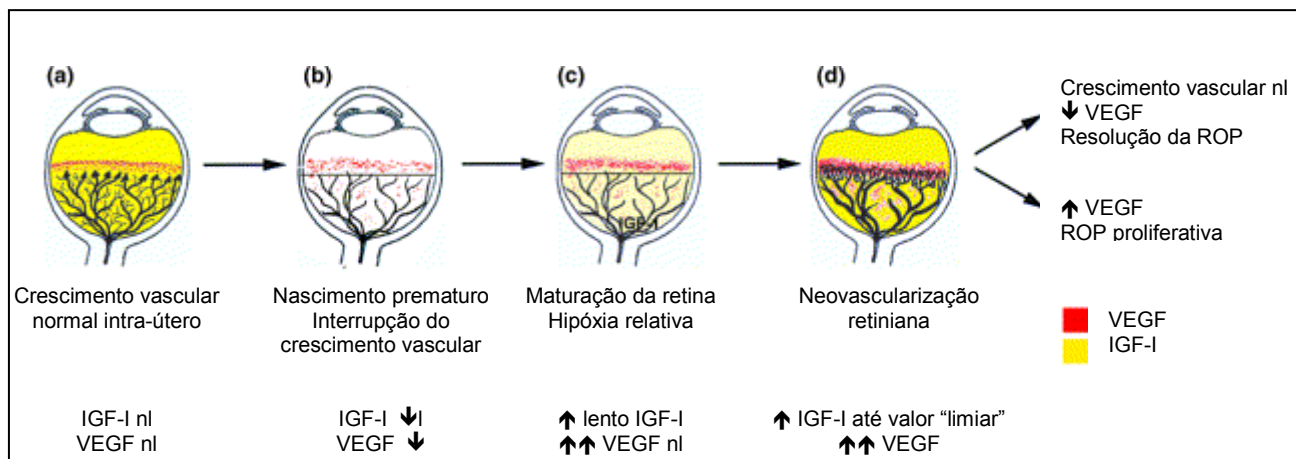
Estes estudos trazem implicações clínicas diretas quanto ao diagnóstico e tratamento da ROP ao sugerir que níveis de IGF-I possam ser utilizados para indicar quais recém-nascidos prematuros apresentam maior risco de desenvolver ROP. Os resultados obtidos em estudos recentes levam à instigante possibilidade de que a reposição de IGF-I a níveis semelhantes aos encontrados no ambiente intra-uterino seja capaz de prevenir a ROP ao permitir a vascularização normal da retina. Se a fase I da ROP for eliminada, a fase II, mais destrutiva, de vasoproliferação, não ocorrerá.

2.4.3 Patôgenese da Retinopatia da Prematuridade: papel do VEGF e do IGF-I

Novos conceitos relacionados à ROP surgiram da compreensão do papel do VEGF e do IGF-I na sua patogênese. Atualmente, acredita-se que o crescimento vascular da retina é dependente tanto do IGF-I quanto do VEGF (Figura 4 – a). Em recém-nascidos prematuros, com a ausência do IGF-I normalmente fornecido pela placenta e pelo líquido amniótico, o crescimento vascular é reduzido, uma vez que o IGF-I é essencial para potencializar a ação do VEGF sobre as células endoteliais (Figura 4 – b). Quando o recém-nascido prematuro recebe oxigênio suplementar, o VEGF é suprimido. Assim, tanto a prematuridade quanto o oxigênio são fatores envolvidos na supressão do crescimento vascular normal durante a fase I da ROP. Uma vez que a maturação da retina prossegue sem suprimento vascular, estas regiões ficam submetidas à hipóxia local, o que leva ao aumento da expressão do VEGF (Figura 4 – c). À medida que o recém-nascido cresce e seus órgãos se desenvolvem, os níveis de IGF-I se elevam e subitamente permitem que os níveis elevados de VEGF promovam uma proliferação neovascular (fase II da ROP), que pode levar à cegueira

(Figura 4 – d) (HELLSTRÖM *et al.*, 2001; SMITH, 2003; SMITH, 2005; LUTTY, 2006).

FIGURA 4 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA PATOGÊNESE DA ROP: PAPEL DO VEGF E DO IGF-I



FONTE: HELLSTRÖM ET AL., 2001

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 MÉTODO CIENTÍFICO

O desenho proposto para o estudo caracterizou-o como longitudinal, observacional e prospectivo.

Os pacientes incluídos foram avaliados por protocolo especialmente delineado para o estudo. O projeto de pesquisa obteve aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas – Universidade Federal do Paraná (HC – UFPR) e está registrado no BANPESQ sob o número 2003012468 (ANEXO 1).

O consentimento informado foi obtido dos pais e/ou responsáveis pelos pacientes antes da inclusão dos mesmos no estudo.

3.2 CASUÍSTICA

Foram estudados recém-nascidos prematuros admitidos nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal ou de Risco Intermediário do Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC – UFPR), no período compreendido entre março de 2004 e agosto de 2005.

3.3 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

3.3.1 Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão para seleção da população de estudo foram:

- a) peso de nascimento \leq 1500 gramas;
- b) idade gestacional \leq 34 semanas e;
- c) admissão na unidade de internação nas primeiras 24 horas de vida.

3.3.2 Critérios de Exclusão

Consistiram critérios de exclusão:

- a) presença de malformações graves e/ou síndromes genéticas incompatíveis com a vida;
- b) admissão na unidade de internação após 24 horas de vida;
- c) óbito antes do 28º dia de vida.

3.4 LOCAL DO ESTUDO

O Serviço de Neonatologia do HC - UFPR é credenciado pelo gestor do Sistema Único de Saúde (SUS) como um centro terciário para tratamento de recém-nascidos prematuros e de risco. Conta com 10 (dez) leitos de Terapia Intensiva (UTI) e 15 (quinze) leitos de Risco Intermediário, cuja taxa de ocupação, durante o período de estudo foi próxima ou superior a 100%.

Estas unidades atendem predominantemente às crianças nascidas na Maternidade do HC - UFPR, que é um dos centros de referência para gestações de alto risco em Curitiba e região metropolitana.

3.5 COLETA E PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS

Foram obtidas amostras de sangue dos recém-nascidos incluídos no estudo a partir de:

- a) sangue do cordão umbilical, quando o nascimento ocorreu na Maternidade do HC– UFPR;
- b) sangue excedente em coletas de rotina necessárias para investigação diagnóstica e/ou acompanhamento terapêutico durante o período de internação no Serviço de Neonatologia - HC- UFPR.

Não foram realizadas coletas de sangue nos recém-nascidos estudados com o propósito exclusivo de se obter amostras para o presente estudo.

As amostras obtidas resultaram de punção arterial ou coleta por cateter arterial umbilical, conforme rotina do Serviço para coleta de exames.

Alíquotas de 0,5 a 1 ml de sangue obtidas foram centrifugadas e o plasma foi separado e congelado a -20°C , em um prazo máximo de 3 horas após a coleta. As amostras foram adequadamente identificadas com o nome do paciente, o número de registro e idade da coleta em horas ou dias de vida.

A dosagem do IGF-I foi realizada no *International Growth Research Center*, Hospital Rainha Sílvia, Universidade de Gotemburgo, Suécia.

Todas as amostras de um mesmo recém-nascido foram analisadas no mesmo ensaio. O soro foi diluído 1:50, e o IGF-I foi dosado em duplicata por radioimunoensaio (*Mediagnost GmbH*, Tübingen, Alemanha). Os coeficientes de variação intra-ensaio foram de 11,1, 7,2 e 7,4% em concentrações de 36, 204 e 545 $\mu\text{g/L}$, respectivamente, enquanto os coeficientes de variação inter-ensaio foram de 13,5, 8,8 e 9,9%.

3.6 COLETA DE DADOS

Foram obtidos dados maternos e do recém-nascido, a partir de registros em prontuários médicos, referentes a fatores pré-natais, perinatais e neonatais, conforme descrito a seguir.

3.6.1 Antecedentes Maternos

As mães dos pacientes estudados foram avaliadas quanto a:

- a) idade;
- b) raça;
- c) realização ou não de acompanhamento pré-natal e número de consultas realizadas;

d) presença de complicações obstétricas e anormalidades observadas no decorrer da gestação:

- doença hipertensiva da gestação – definida de acordo com os critérios do AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS (1996) como uma doença de múltiplos órgãos com presença de hipertensão arterial sistêmica (isto é, pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg) na gestante. Neste grupo de doenças foram incluídas a pré-eclâmpsia (caracterizada pelo edema periférico e proteinúria após a 20^a semana de gestação); a eclâmpsia (definida pela presença de convulsões generalizadas ou coma na gestante com pré-eclâmpsia) e a síndrome HELLP (caracterizada pela presença de hemólise, aumento das transaminases hepáticas e plaquetopenia) (WITLIN e SIBAI, 1999; SHAH, 2002);
- corioamnionite - definida com base em parâmetros clínicos, entre os quais perda de líquido pela vagina, febre, taquicardia fetal e materna, sensibilidade uterina e/ou presença de líquido amniótico fétido associadas ou não a alterações infecciosas no hemograma materno (DILDY, MASON e COTTON, 1999; COWLES e GONIK, 2002);
- infecção do tracto urinário – incluídos os casos de bacteriúria assintomática (definida pelo isolamento de mais de 100 000 colônias bacterianas na urina de uma paciente sem manifestações clínicas), de cistite aguda (caracterizada por disúria, polaciúria e urgência urinária, acompanhadas do isolamento de mais de 100 000 colônias bacterianas na urocultura) e de pielonefrite aguda (definida pela presença de febre, dor no ângulo costovertebral e sintomas de cistite) (COWLES e GONIK, 2002);
- trabalho de parto prematuro – definido pela presença de contrações uterinas e alterações da dilatação cervical com início antes de 37 semanas de idade gestacional, resultando em parto prematuro (RAMSEY

e GOLDENBERG, 2002). Neste estudo foi considerado “trabalho de parto prematuro” apenas aquele em que não foi identificado um fator predisponente para o trabalho de parto;

- outras intercorrências, conforme relato no prontuário materno por ocasião do atendimento obstétrico.

e) uso de corticosteróides antenatal.

Em relação a este último item, foram consideradas duas possibilidades de tratamento. O tratamento foi considerado completo quando a gestante recebeu 2 doses de 12mg de betametasona, com intervalos de 24 horas, por via intramuscular, no mínimo 24 horas e no máximo 168 horas antes do parto, conforme preconizado pelo NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE (1995). O tratamento foi considerado incompleto ou parcial, quando foram administradas menos de 2 doses de corticóide, ou quando as doses foram administradas há menos de 24 horas ou mais de 168 horas do parto.

3.6.2 Dados do Recém-Nascido

a) tipo de parto (vaginal ou cesáreo);

b) local de nascimento;

c) peso de nascimento - conforme determinação por balança digital, no momento da admissão na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Neonatal ou Unidade de Risco Intermediário;

d) avaliação da idade gestacional – de acordo com:

- a data da última menstruação materna (na presença de ciclos regulares e ausência de uso de contraceptivos hormonais) ou;

- a avaliação por ultra-sonografia fetal realizada no primeiro trimestre de gestação ou;

- a avaliação clínica pelo método de NEW BALLARD (1991), quando nenhum dos parâmetros anteriores estava disponível;

e) gênero;

- f) classificação do peso em relação à idade gestacional em pequeno para idade gestacional (PIG), adequado para idade gestacional (AIG) ou grande para idade gestacional (GIG). Foram considerados PIG os recém-nascidos com peso de nascimento abaixo do 10º percentil na curva de classificação de recém-nascidos pelo crescimento intra-uterino e pela idade gestacional de BATTAGLIA e LUBCHENCO (1966). Foram considerados GIG os recém-nascidos com peso acima do 90º percentil desta curva. Os recém-nascidos classificados como AIG apresentaram peso de nascimento entre o 10º e o 90º percentis da curva.
- g) escore de APGAR (1953) atribuídos no 1º, 5º e 10º minutos de vida;
- h) necessidade de manobras de reanimação na sala de parto de acordo com o protocolo preconizado pela Academia Americana de Pediatria e Associação Americana de Cardiologia (KATTWINKEL, 2000);
- i) classificação pelo escore CRIB (do inglês, *Clinical Risk Index for Babies*) para avaliação da gravidade inicial do recém-nascido. A partir deste escore os recém-nascidos foram estratificados em 4 graus, nos quais a gravidade é tanto maior quanto maior a pontuação recebida: grau 1 = escore de 0 a 5, grau 2 = escore de 6 a 10, grau 3 = escore de 11 a 15 e grau 4 = escore igual ou maior a 16 (INTERNATIONAL NEONATAL NETWORK, 1993).
- j) evolução clínica do recém-nascido e principais diagnósticos clínicos durante o período de internação (ver 3.7);
- k) avaliação das estratégias terapêuticas adotadas, incluindo:
- suporte ventilatório inicial;
 - suporte ventilatório máximo necessário durante a internação;
 - tempo de ventilação mecânica, pressão positiva contínua de vias aéreas (do inglês, *continuous positive airway pressure* ou CPAP) nasal e oxigênio inalatório (sob campânula ou sob cateter nasal);
 - tempo total de oxigenioterapia;

- uso de surfactante exógeno para reposição de surfactante pulmonar na síndrome de desconforto respiratório;
 - uso de dexametasona endovenosa;
 - uso e duração de nutrição parenteral total (NPT);
 - transfusão de concentrado de hemácias – número de transfusões, idade da primeira e da última transfusão;
- l) peso (em gramas), aferido por balança digital, com 28, 30, 32, 34 e 36 semanas de idade gestacional pós-conceitual;
 - m) peso (em gramas), aferido por balança digital, no dia em que foi obtida amostra de sangue para dosagem de IGF-I;
 - n) tipo de nutrição oferecida no momento da obtenção da amostra para dosagem de IGF-I;
 - o) classificação do estado clínico do recém-nascido no momento da obtenção da amostra para dosagem de IGF-I.

Os dados obtidos foram registrados em uma planilha eletrônica no programa *Microsoft Excel*®.

3.7 CRITÉRIOS PARA OS DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS DOS RECÉM-NASCIDOS

3.7.1 Asfixia Perinatal

A asfixia perinatal foi definida pela presença de escore de APGAR abaixo de 3 no 5º minuto, acidose metabólica ou mista ($\text{pH} < 7,00$) determinada por gasometria arterial colhida nas primeiras horas de vida, associadas ou não a alterações neurológicas (convulsões, coma, hipotonia) e disfunção de múltiplos órgãos e sistemas, entre os quais os sistemas cardiovascular, gastro-intestinal, hematológico, pulmonar ou renal (GOMELLA *et al.*, 2004).

3.7.2 Síndrome de Desconforto Respiratório

A síndrome de desconforto respiratório (SDR), anteriormente denominada Doença de Membrana Hialina, foi caracterizada clinicamente pela presença de dificuldade respiratória em recém-nascidos prematuros, que se apresentavam com taquipnéia, retrações intercostais, subcostais e subesternais, respiração gemente e necessidade crescente de oxigênio suplementar. O início do quadro clínico ocorreu logo após o nascimento ou nas primeiras horas de vida, com piora progressiva nas primeiras 48 a 72 horas. A confirmação do diagnóstico foi obtida mediante exames radiográficos que revelaram um padrão característico, com diminuição da aeração pulmonar, traduzida pela redução volumétrica pulmonar e opacidade dos campos pulmonares, variando do padrão retículo-granular difuso à opacidade total, na qual o pulmão torna-se indistinguível das vísceras adjacentes, podendo estar presentes, ainda, broncogramas aéreos (WHITSETT *et al.*, 1994; MARTIN e FANAROFF, 1997; GOMELLA *et al.*, 2004).

3.7.3 Desconforto Respiratório de Adaptação

Definido pela presença de esforço respiratório leve, com início logo após o nascimento, com necessidade de oxigênio suplementar em baixa concentração, por um período inferior a 12 horas e radiografia de tórax sem anormalidades (MIYAKI *et al.* 2005).

3.7.4 Pneumonia Neonatal

A pneumonia neonatal foi caracterizada pela presença de sinais de dificuldade respiratória, com aumento da necessidade de oxigênio, associados a sinais sistêmicos inespecíficos, entre os quais, instabilidade térmica, apnéia, icterícia, intolerância alimentar. A presença de fatores de risco, tais como, amniorrexe prematura, amniorrexe por mais de 18 horas, febre e/ou sinais de infecção materna ou bacteriúria

assintomática auxiliou na caracterização do quadro clínico. Além de critérios clínicos, alterações infecciosas no hemograma foram essenciais para o diagnóstico de pneumonia neonatal. Alterações radiológicas, caracterizadas por hipotransparência difusa, broncogramas aéreos, ou mais especificamente, áreas de condensação podem ter contribuído para este diagnóstico (MILLER; FANAROFF e MARTIN, 1997; PARANÁ, 2004; MYAKI *et al.*, 2005).

3.7.5 Persistência do Canal Arterial

A persistência do canal arterial (PCA) foi definida clinicamente pela presença de impulsão sistólica do ventrículo esquerdo, pulsos periféricos amplos, acompanhados ou não de sopro contínuo, ou, mais comumente nos recém-nascidos prematuros, sopro sistólico auscultado em região superior do bordo esternal esquerdo. O aumento da área cardíaca podia ser evidente na radiografia de tórax, eventualmente associado à hipotransparência pulmonar difusa sugestiva de edema pulmonar. O diagnóstico clínico de PCA foi confirmado mediante ecocardiograma (ZAHKA e PATEL, 1997; GOMELLA *et al.*, 2004, PARANÁ, 2004).

3.7.6 Hiperbilirrubinemia

A hiperbilirrubinemia traduziu-se clinicamente pela coloração amarelada de pele e mucosas, inicialmente aparente no rosto, progredindo para tronco e membros. Uma vez que a icterícia clínica é visível com níveis de bilirrubina em torno de 5 a 7 mg/dL, e em recém-nascidos prematuros níveis próximos a estes podem indicar o início do tratamento, os níveis séricos de bilirrubina foram verificados a cada 12 a 24 horas, dependendo da taxa de aumento, até que houvesse estabilização. Assim, a hiperbilirrubinemia foi definida, com base em critérios laboratoriais, pela presença de níveis de bilirrubina indireta acima daqueles definidos como critério para tratamento, conforme a rotina do Serviço (GOMELLA *et al.*, 2004; MIYAKI *et al.*, 2005; PARANÁ, 2004).

3.7.7 Infecção

Definida clinicamente pela presença variável de sinais como instabilidade térmica, letargia, apnéia e sucção débil (FREIJ e MCCRACKEN, 1994), associados a alterações da contagem de leucócitos e/ou plaquetas, proporção elevada de neutrófilos imaturos em relação aos neutrófilos totais, resultando em um escore hematológico para triagem de sepsis neonatal igual ou superior a 3 (RODWELL e TUDEHOPE, 1988). O quadro infeccioso caracterizado como sepsis ocorreu na presença de sinais clínicos de choque séptico, entre os quais hipotensão sistêmica, má perfusão periférica, ainda que com escore hematológico inferior a 3. O isolamento de um microorganismo na hemocultura constituiu-se em alguns casos como confirmação deste diagnóstico, situação caracterizada como infecção confirmada.

3.7.8 Enterocolite Necrosante

A enterocolite necrosante (ECN) foi definida pela presença de sinais clínicos que variaram da intolerância alimentar, letargia e distensão abdominal nas formas leves, a sinais clínicos mais específicos como vômito bilioso, eritema da parede abdominal, massa abdominal palpável, melena ou enterorragia, ou até mesmo, sinais francos de choque, sepsis, peritonite e apnéia encontrados nas formas graves. A avaliação laboratorial confirmou o caráter sistêmico da infecção em alguns casos, ao evidenciar leucocitose, trombocitopenia, acidose metabólica. A radiografia de abdômen apontou a presença de alterações como distensão de alças, pneumatose intestinal ou pneumoperitônio (CRISSINGER, 1997). A classificação de BELL, modificada por WALSH e KLIEGMAN (1986) foi utilizada para estratificar os casos de acordo com a gravidade da doença:

- a) estágio I – ECN suspeita – sinais sistêmicos inespecíficos, intolerância alimentar, resíduo gástrico recorrente, sangue oculto positivo nas fezes e achados radiográficos normais ou inespecíficos;

- b) estágio IIA – ECN leve – sinais sistêmicos semelhantes ao estágio I, distensão abdominal proeminente, com ou sem sensibilidade ao toque, ausência de ruídos hidro-aéreos, fezes com sangue e alterações radiográficas sugestivas de íleo paralítico, dilatação de alças e áreas focais de pneumatose intestinal;
- c) estágio IIB – ECN moderada – sinais sistêmicos mais proeminentes, acidose leve e plaquetopenia, distensão abdominal mais acentuada, dor e edema da parede abdominal, achados radiográficos de pneumatose intestinal extensa e ascite inicial, com ou sem ar no sistema porta;
- d) estágio IIIA – ECN avançada – sinais sistêmicos importantes, com apnéias freqüentes e, muitas vezes, necessidade de ventilação assistida, acidose respiratória e metabólica, diminuição da pressão arterial, da diurese, neutropenia e coagulopatia, acompanhados de edema (por vezes escleredema) e eritema intensos da parede abdominal e achados radiográficos sugestivos de ascite proeminente e possivelmente alça sentinela persistente;
- e) estágio IIIB – ECN avançada – deterioração dos sinais vitais, edema generalizado, hipotensão refratária, coagulação intravascular disseminada e distúrbios hidro-eletrolíticos, acompanhado de abdômen tenso, com ascite volumosa e achados radiográficos sugestivos de pneumoperitônio.

3.7.9 Displasia Broncopulmonar

A displasia broncopulmonar foi definida pela presença de sinais de dificuldade respiratória e dependência de oxigênio após o 28^o dia de vida e/ou a 36^a semana de idade pós-conceptual em um recém-nascido submetido previamente à oxigenioterapia com pressão positiva. De acordo com o último consenso americano, a displasia broncopulmonar foi classificada como leve quando ocorreu dependência de oxigênio após o 28^o dia de vida, mas não após 36 semanas de idade gestacional pós-conceptual; como moderada quando ocorreu dependência de oxigênio em uma

concentração menor do que 30% após o 28º dia de vida e após a 36ª semana de idade gestacional; como grave, quando houve dependência de oxigênio em concentrações superiores a 30% ou necessidade de pressão positiva, após o 28º dia de vida e após a 36ª semana de idade pós-conceptual (JOBE e BANCALARI, 2001).

3.7.10 Hemorragia Peri-Intraventricular

Caracterizada pela presença de imagem compatível com o diagnóstico de hemorragia peri-intraventricular (HPIV), detectada na ultra-sonografia transfontanela obtida de acordo com a rotina do Serviço. A rotina do Serviço estabelece a realização de ultra-sonografia transfontanela na primeira semana de vida em todos os recém-nascidos com peso de nascimento ≤ 1500 g e/ou idade gestacional ≤ 34 semanas. Quando o primeiro exame é normal, um segundo exame é realizado na segunda semana de vida e um terceiro exame é realizado antes da alta hospitalar, a menos que o paciente apresente fatores de risco ou instabilidade clínica. Quando o primeiro exame é anormal, este é repetido semanalmente até a alta hospitalar. A HPIV foi classificada, de acordo com PAPILE (1978) em:

- a) grau I – hemorragia restrita à matriz germinativa;
- b) grau II – hemorragia intraventricular, sem dilatação ventricular;
- c) grau III – hemorragia intraventricular com dilatação ventricular;
- d) grau IV – hemorragia intraparenquimatosa.

3.7.11 Leucomalácia Periventricular

Detectada pela ultra-sonografia transfontanela por ocasião da triagem para HPIV.

3.8 NUTRIÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS

Os recém-nascidos foram nutridos de acordo com a rotina para recém-nascidos prematuros internados no Serviço de Neonatologia do HC-UFPR (MIYAKI *et al.*, 2005). Recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1000 g permaneceram em jejum por 24 a 48 horas e iniciaram NPT nas primeiras 24 a 36 horas de vida. Para recém-nascidos com peso de nascimento entre 1000 e 1500 g a alimentação enteral foi iniciada com 2 horas de vida, desde que estes apresentassem escore de APGAR ≥ 7 no 5º minuto de vida, estivessem estáveis hemodinamicamente, com necessidades de frações inspiradas de oxigênio $\leq 40\%$ e sem outros sinais de desconforto respiratório grave.

A alimentação enteral foi introduzida gradualmente, utilizando leite materno ou leite humano fornecido pelo Banco de Leite Humano do HC-UFPR. Enquanto a alimentação enteral plena não era atingida ou se não houvesse boa tolerância alimentar, era realizada suplementação nutricional e hídrica com nutrição parenteral, com oferta de glicose, aminoácidos, lipídeos, vitaminas, eletrólitos e oligoelementos. O objetivo era oferecer 110 a 120kcal/kg/dia.

A nutrição parenteral foi iniciada com uma oferta de glicose de 3 a 5 mg/kg/minuto e de 1,0 g/kg/dia de aminoácidos e de lipídeos. A cada 24 horas, realizava-se incrementos de glicose, de aminoácidos e de lipídeos (0,5g/kg), conforme a tolerância, até que se atingisse a nutrição parenteral plena, com uma oferta de glicose de 7 a 9 mg/kg/minuto, de aminoácidos de até 4g/kg/dia e de lipídeos de até 3,5g/kg. A retirada da nutrição parenteral total era realizada gradativamente, enquanto era aumentada a oferta por via enteral.

A partir do 14º dia, recém-nascidos tolerando bem a alimentação enteral receberam leite humano fortificado com FM85 ® (5g/100mL), resultando em um aumento da oferta calórica de 18kcal/100ml e da oferta protéica de 0,8g/100mL.

Para este estudo, os tipos de nutrição oferecida ao recém-nascido no momento da obtenção da amostra para dosagem de IGF-I foram classificados em:

- a) jejum – nenhuma alimentação por via enteral, oferta hídrica de glicose e eletrólitos por via parenteral;
- b) nutrição parenteral parcial – oferta inicial de glicose, aminoácidos e lipídeos, antes de atingir a oferta plena;
- c) nutrição parenteral total – oferta máxima de glicose, aminoácidos e lipídeos;
- d) transição – aumento gradual da oferta de leite humano por via enteral, conforme a tolerância, associado à diminuição progressiva da oferta de nutrição parenteral total;
- e) leite humano – oferta de leite humano por via enteral, sem complementação parenteral;
- f) leite humano fortificado – oferta de leite humano com fortificante.

3.9 CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO CLÍNICO DO RECÉM-NASCIDO NO MOMENTO DA OBTENÇÃO DA AMOSTRA DE SANGUE PARA DOSAGEM DE IGF-I

O estado clínico dos recém-nascidos no momento da obtenção da amostra de sangue para dosagem de IGF-I foi classificado em:

- a) grave – caracterizado pela necessidade de ventilação mecânica ou de CPAP nasal, de intubação traqueal para administração de surfactante exógeno e/ou presença de instabilidade hemodinâmica com necessidade de utilização de drogas inotrópicas;
- b) estável – recém-nascidos sem manifestações clínicas importantes ou assintomáticos, incluindo os que necessitavam de oxigênio suplementar inalatório e os que recebiam antibioticoterapia ou outras medicações por via oral.

3.10 DIAGNÓSTICO DE RETINOPATIA DA PREMATURIDADE

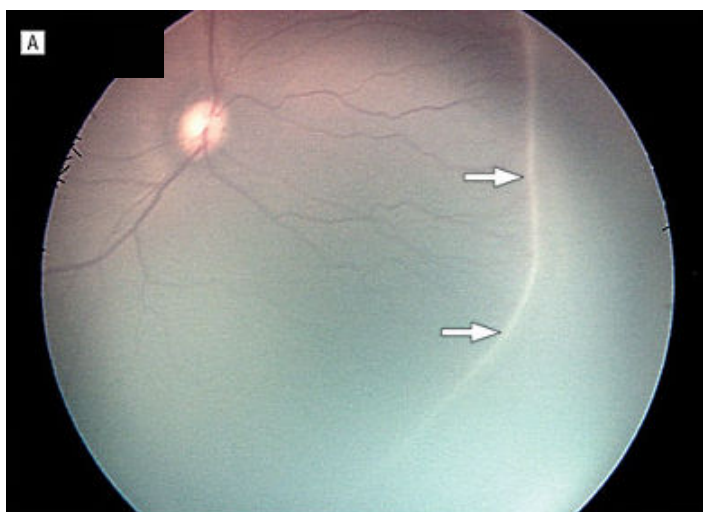
O exame oftalmológico para diagnóstico de ROP foi realizado em todos os pacientes com peso de nascimento ≤ 1500 g ou idade gestacional ≤ 34 semanas, de acordo com as indicações da AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, AMERICAN ASSOCIATION FOR PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY AND STRABISMUS, AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY (2001).

A oftalmoscopia binocular indireta foi realizada pelo oftalmologista responsável, no Serviço de Neonatologia, após a dilatação adequada das pupilas obtida com instilação de colírio de tropicamida 0,5% e de fenilefrina 2,5%, 1 gota a cada 10 minutos, por três vezes, cerca de 1 hora antes do exame.

A classificação da ROP foi realizada de acordo com a proposta pelo INTERNATIONAL COMMITTEE FOR CLASSIFICATION OF ROP (1997), atualizada recentemente (INTERNATIONAL COMMITTEE FOR CLASSIFICATION OF ROP, 2005) que considera três parâmetros:

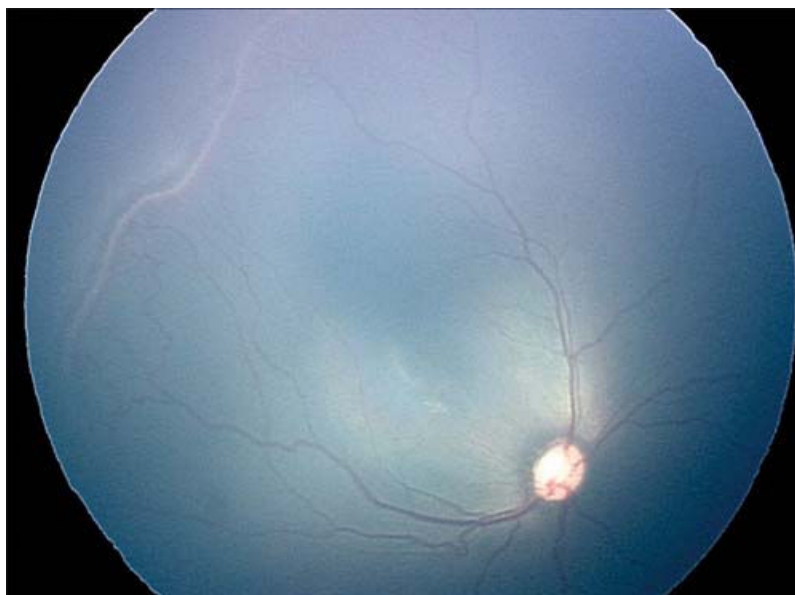
- a) localização por zona da doença:
 - zona I;
 - zona II;
 - zona III;
- b) extensão do envolvimento da circunferência da retina em horas do relógio;
- c) estágios:
 - estágio 1 – isquemia periférica da retina e presença de linha demarcatória (demarcação entre a retina vascularizada e a retina avascular) (Figura 5);
 - estágio 2 – presença de crista elevada na retina periférica (Figura 6);
 - estágio 3 – presença de crista com proliferação fibrovascular extra-retiniana (Figura 7);
 - estágio 4 – descolamento subtotal da retina, envolvendo (4b) ou não a fóvea (4a);
 - estágio 5 – descolamento total da retina.

FIGURA 5 – FOTOGRAFIA DO FUNDO DE OLHO: LINHA DE DEMARCAÇÃO NA ROP ESTÁGIO 1



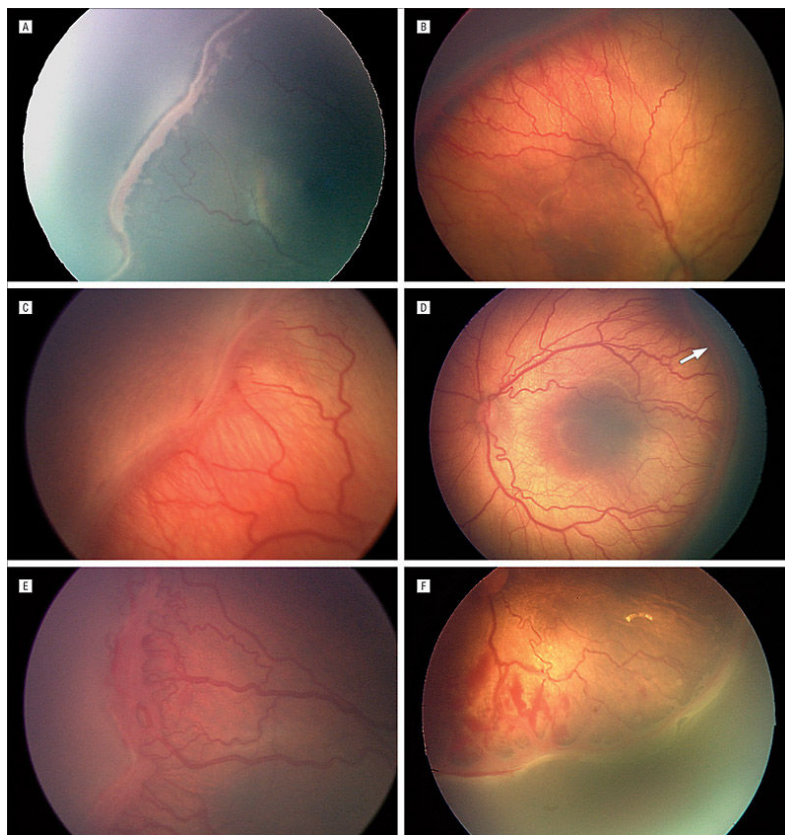
FONTE: THE INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY, 2005

FIGURA 6 – FOTOGRAFIA DO FUNDO DE OLHO: CRISTA ELEVADA NA JUNÇÃO ENTRE A RETINA VASCULARIZADA E A RETINA AVASCULAR NA ROP ESTÁGIO 2



FONTE: THE INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY, 2005

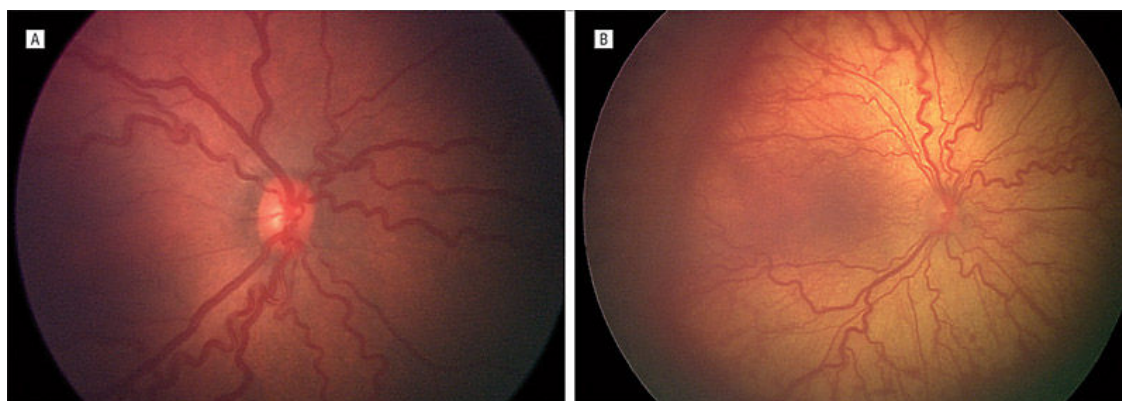
FIGURA 7 – FOTOGRAFIAS DE FUNDOS DE OLHO: ROP ESTÁGIO 3



FONTE: THE INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY, 2005

NOTA: A = leve; B, C, D = moderada; E, F = grave

A presença de doença *plus* foi observada a cada exame (Figura 8).

FIGURA 8 – FOTOGRAFIAS DE FUNDOS DE OLHO: DOENÇA *PLUS*

FONTE: THE INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY, 2005

A ROP foi caracterizada como doença pré-limiar na presença de:

- a) zona I e qualquer estágio de ROP;
- b) zona II, estágio 2 e doença *plus*;
- c) zona II, estágio 3.

A ROP foi classificada como limiar na presença de:

- a) zona I ou II e 5 horas contíguas ou;
- b) estágio 3 com 8 horas cumulativas e doença *plus*.

Os pacientes com diagnóstico de ROP foram encaminhados para acompanhamento oftalmológico ambulatorial.

3.11 FORMA DE EXPRESSÃO DA IDADE GESTACIONAL E CÁLCULO DA IDADE GESTACIONAL PÓS-MENSTRUAL OU PÓS-CONCEPTUAL

A idade gestacional foi expressa com uma casa decimal, sendo que os dígitos que antecedem a vírgula correspondem ao número completo de semanas, e o dígito da casa decimal refere-se ao número de dias (1 a 6), quando a semana for incompleta (exemplo: 28,3 semanas, refere-se a 28 semanas completas e 3 dias de idade gestacional).

A idade pós-menstrual ou pós-conceptual foi obtida somando-se à idade gestacional determinada no momento do nascimento, o número de dias de vida quando este valor era inferior a 7 dias, ou somando-se o número de semanas completas, acrescentando-se ao final o número de dias.

3.12 CRITÉRIOS PARA DETERMINAÇÃO DA IDADE CRONOLÓGICA

A idade cronológica dos recém-nascidos estudados foi dividida nos seguintes parâmetros:

- a) 1ª semana – período compreendido entre o 1º e o 7º dia de vida;
- b) 2ª semana – período compreendido entre o 8º e o 14º dia de vida;

- c) 3^a semana – período compreendido entre o 15^o e o 21^o dia de vida;
- d) 4^a semana – período compreendido entre o 22^o e o 28^o dia de vida;
- e) após o 28^o dia de vida.

3.13 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados foram obtidos prospectivamente, digitados em planilha eletrônica (Microsoft Excel®), conferidos e exportados para os programas Statistica® (licença UFPR) e MedCalc® (licença UFPR).

A escolha do tratamento estatístico foi realizada na dependência dos diferentes tipos de análises, considerando o caráter das variáveis estudadas, tipo de distribuição, número de classificações em grupos e característica de independência ou dependência.

As variáveis de distribuição contínua foram inicialmente submetidas à avaliação de sua distribuição através de testes de normalidade, coeficiente de variação e análise de histogramas. As variáveis categóricas foram classificadas, de acordo com a sua natureza, em nominal ou ordinal.

Diante de distribuição simétrica foi ainda aplicado o teste de homocedasticidade (avaliação das variâncias) e de correlação entre as variâncias, cumprindo assim os pressupostos para a adequada aplicação dos testes paramétricos.

Para avaliar as diferenças entre as variáveis contínuas de distribuição simétrica foram aplicados os testes paramétricos, a saber, teste t de Student, análise de variância (ANOVA) e ANOVA para medidas repetidas, de acordo com o número da classificação em grupos de análise e do caráter de independência ou dependência das amostras.

Para as variáveis contínuas de distribuição assimétrica, nos casos de ausência de homocedasticidade ou de amostra pequena em pelo menos um dos grupos de análise, foram aplicados os testes não paramétricos como o teste de Mann-Whitney, teste de Wilcoxon, ANOVA de Kruskal-Wallis e ANOVA de Friedman, de acordo com o número da classificação em grupos de análise e do caráter de independência ou dependência das amostras.

Para avaliar a diferença entre proporções foram aplicados os testes exato de Fisher, qui-quadrado de Pearson e qui-quadrado para tendências lineares de acordo com a natureza da variável categórica nominal ou ordinal e do número de grupos de análise.

O cálculo do risco relativo foi realizado para estimar o risco de ROP de acordo um nível sérico de corte de IGF-I de $13\mu\text{g/L}$, estimado através da análise de regressão logística univariada.

O modelo de análise discriminante foi aplicado para avaliar quais as variáveis com maior poder de acerto e discriminação dos grupos de recém-nascidos com e sem ROP. Com as mesmas variáveis foi realizado também a análise de regressão logística multivariada para identificar quais as variáveis com maior coeficiente de determinação para o diagnóstico de ROP.

Para todos foram utilizados os testes bicaudais, considerando que as diferenças poderiam estar distribuídas para ambos os lados da curva.

O cálculo do tamanho mínimo da amostra e do poder de teste foi realizado especialmente para as análises multivariadas (regressão logística e análise discriminante) considerando um valor de alfa de 0,05, número de variáveis incluídas no modelo (5), efeito do tamanho da amostra na análise multivariada (f^2 , baseado no coeficiente de determinação ajustado) e no poder de teste desejado (mínimo de 80%). A análise evidenciou amostra suficiente com poder de teste mínimo de 90%.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Durante o período de estudo, 109 recém-nascidos com peso de nascimento ≤ 1500 gramas e idade gestacional ≤ 34 semanas foram admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do HC – UFPR. Destes, 34 foram excluídos por evoluírem para óbito antes de 28 dias, resultando em uma taxa de mortalidade de 31,19%. Outros 11 pacientes foram excluídos por apresentarem malformações congênitas e/ou síndromes genéticas incompatíveis com a vida (5 casos com múltiplas malformações fetais, 2 casos com anencefalia, 2 casos de Síndrome de Edwards, 1 caso com Síndrome de Meckel Gruber, 1 caso de agenesia renal bilateral). Quatro pacientes foram excluídos após transferência para uma unidade neonatal de baixo risco nas primeiras 24 horas de vida.

Constituíram a amostra deste estudo 60 recém-nascidos, cuja média de idade gestacional foi de $29,15 \pm 1,87$ semanas e de peso de nascimento de $1087,08 \pm 197,62$ g. Cinquenta e sete recém-nascidos (95,00%) foram considerados AIG, e apenas 3 (5,00%) foram considerados PIG. Trinta e três eram do sexo masculino (55,00%) e 27 do sexo feminino (45,00%).

Quarenta e oito recém-nascidos (79,99%) tinham idade gestacional menor ou igual a 30 semanas (Tabela 1) e 25 (41,67%) peso de nascimento menor ou igual a 1000 g (Tabela 2).

TABELA 1 – CLASSIFICAÇÃO DA POPULAÇÃO DE ESTUDO DE ACORDO COM A IDADE GESTACIONAL (n = 60)

IDADE GESTACIONAL (semanas)	n	FREQUÊNCIA (%)
25 – 26	08	13,33
27 – 28	14	23,33
29 – 30	26	43,34
31 – 32	11	18,33
33 – 34	01	1,67
TOTAL	60	100,00

TABELA 2 – CLASSIFICAÇÃO DA POPULAÇÃO DE ESTUDO DE ACORDO COM O PESO DE NASCIMENTO (n = 60)

PESO DE NASCIMENTO (g)	n	FREQÜÊNCIA (%)
≤ 750	03	5,00
751 – 1000	22	36,67
1001 – 1250	21	35,00
1251 – 1500	14	23,33
TOTAL	60	100,00

Cinqüenta e sete pacientes (95,00%) nasceram no Hospital de Clínicas – UFPR e três (5,00%) nasceram em outros hospitais, sendo admitidos no hospital onde se realizou o estudo nas primeiras 24 horas de vida.

Sete (11,67%) pacientes eram gemelares, dos quais quatro foram incluídos ambos os irmãos no estudo. Em três casos os irmãos foram excluídos por terem ido a óbito antes de 28 dias de vida.

Quanto às características maternas, observou-se que 81,03% das mães eram de raça branca (n = 47), 13,80% pardas (n = 8) e 5,17% negras (n = 3). A idade materna variou de 15 a 43 anos, com média de $26,10 \pm 7,16$ anos. Cinqüenta e três pacientes (91,38%) realizaram acompanhamento pré-natal, com média de número de consultas de $4,60 \pm 2,01$ (mediana = 5 consultas, amplitude = 1 a 9 consultas). Vinte e oito (52,83%) realizaram 4 ou mais consultas de pré-natal.

As doenças hipertensivas maternas, quando consideradas em conjunto, constituíram a principal causa de prematuridade, sendo responsáveis pelo nascimento prematuro de 38,33% (n = 23) dos recém-nascidos. O diagnóstico clínico de corioamnionite (28,33%), seguido da infecção do tracto urinário (13,33%) também foram causas importantes da prematuridade, conforme listado na Tabela 3.

TABELA 3 – FATORES ASSOCIADOS A PREMATURIDADE – NÚMERO DE CASOS E FREQÜÊNCIAS(n = 60)

CAUSA DA PREMATURIDADE	n	FREQÜÊNCIA (%)
Doença Hipertensiva da Gestação	23	38,34
Corioamnionite	17	28,33
Infecção do Tracto Urinário	08	13,33
Trabalho de Parto Prematuro	04	6,67
Outras	08	13,33
TOTAL	60	100,00

Entre as outras causas de prematuridade, houve 2 casos de incompetência

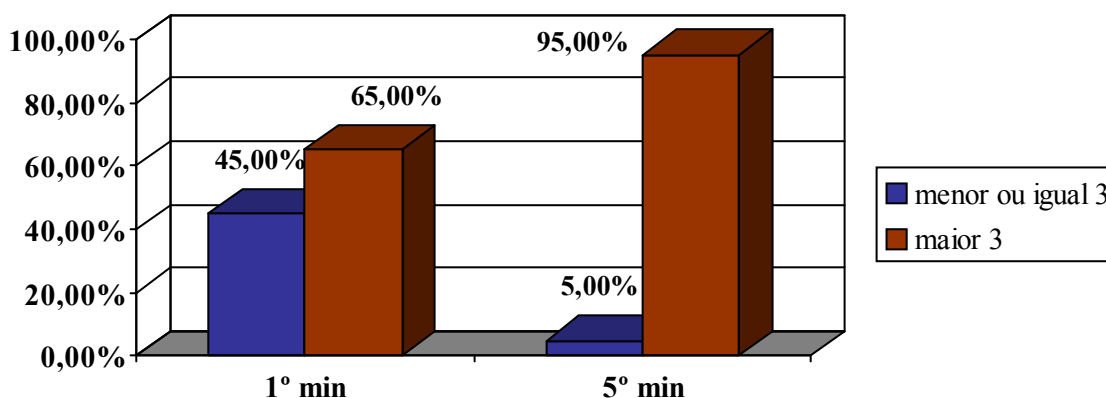
istmo-cervical, 2 casos com oligodramnia e retardo de crescimento intra-uterino, 2 casos de gemelaridade, 1 caso de polidramnia e 1 caso de transfusão feto-fetal. Em 4 casos a causa do trabalho de parto prematuro não foi determinada.

Quarenta e seis recém-nascidos (76,67%) receberam corticóide antenatal. O curso de corticóide antenatal foi considerado completo em 20 recém-nascidos (33,33%) e parcial em 26 recém-nascidos (43,34%). Quatorze recém-nascidos (23,33%) não receberam corticóide antenatal.

Quarenta pacientes (66,67%) nasceram de parto cesáreo e apenas 20 (33,33%) de parto vaginal. Entre os pacientes nascidos de parto cesáreo, em 50,00% dos casos (n = 20) a indicação para interrupção da gestação foi materna, em 20,00% (n = 8) foi fetal e em 30,00% (n = 12) houve indicação de interrupção da gestação por ambos os riscos.

Tanto no 1º quanto no 5º minuto houve predomínio de escore de APGAR acima de três (3). O escore de APGAR foi menor ou igual a três (3) no 1º minuto em 27 recém-nascidos (45,00%) e em 3 recém-nascidos (5,00%) no 5º minuto (Gráfico 1).

GRÁFICO 1 – FREQUÊNCIA DE ESCORE DE APGAR ≤ 3 NO 1º E NO 5º MINUTO DE VIDA (n = 60)



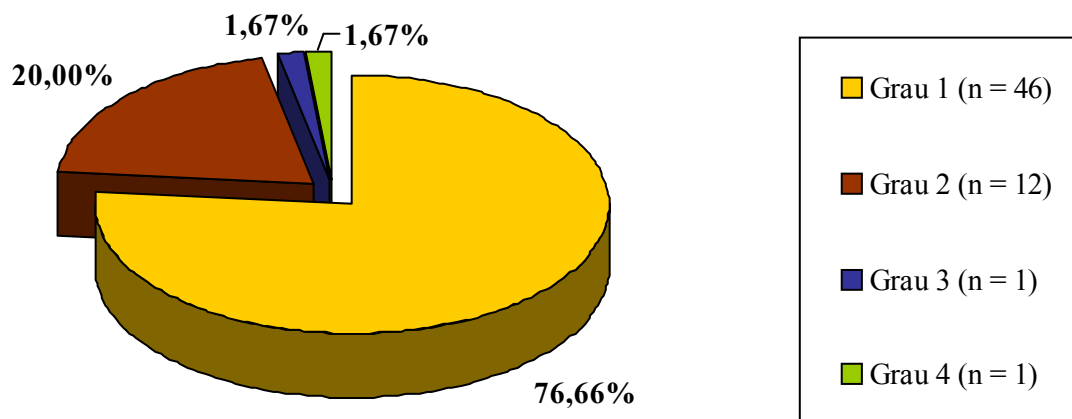
A maior parte dos recém-nascidos estudados necessitou de algum tipo de reanimação na sala de parto. Quarenta recém-nascidos (66,67%) necessitaram de oxigênio inalatório ou ventilação com pressão positiva, enquanto 13 (21,67%) necessitaram de intubação traqueal (Tabela 4).

TABELA 4 – MANOBRAS DE REANIMAÇÃO NA SALA DE PARTO – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 60)

REANIMAÇÃO NA SALA DE PARTO	n	FREQUÊNCIA (%)
Nenhuma	02	3,33
Oxigênio Inalatório	20	33,33
Ventilação com Pressão Positiva	20	33,33
Intubação Traqueal	13	21,67
Massagem Cardíaca	04	6,67
Drogas	01	1,67
TOTAL	60	100,00

Os recém-nascidos foram estratificados pelo escore de gravidade CRIB e 96,67% da amostra (n = 58) foi classificada como grau 1 ou 2 (Gráfico 2).

GRÁFICO 2 – CLASSIFICAÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS SEGUNDO O ESCORE CRIB (n = 60)



Os principais diagnósticos clínicos realizados durante a internação dos recém-nascidos estudados encontram-se listados na Tabela 5.

TABELA 5 – PRINCIPAIS DIAGNÓSTICOS NOS RECÉM-NASCIDOS – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 60)

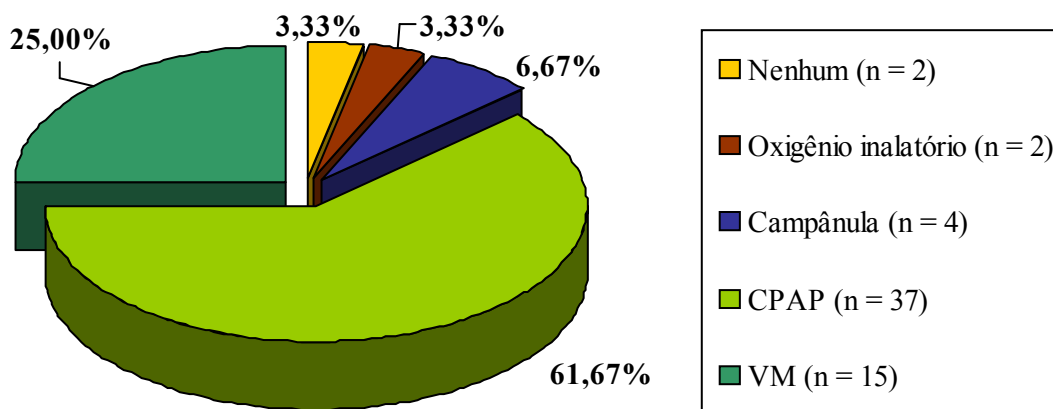
DIAGNÓSTICOS	n	FREQUÊNCIA (%)
Hiperbilirrubinemia	56	93,33
Insuficiência Respiratória	52	86,67
SDR	38	63,33
Desconforto de adaptação	13	21,67
Pneumonia	01	1,67
Infecção	49	81,67
Asfixia Perinatal	22	36,67
Persistência do Canal Arterial	22	36,67
Enterocolite Necrosante	13	21,67

A hiperbilirrubinemia foi o diagnóstico mais freqüente na população estudada, com uma prevalência de 93,33% na amostra. A média da idade de diagnóstico da hiperbilirrubinemia foi de $39,89 \pm 17,09$ horas de vida (mediana = 36 horas de vida). A média do nível máximo de bilirrubina foi de $9,86 \pm 2,71$ mg/dL (mediana de 9,65 mg/dL), dosado em média com $76,66 \pm 34,53$ horas de vida (mediana = 72 horas de vida). Todos os casos com diagnóstico de hiperbilirrubinemia foram manejados com fototerapia, sendo que em 3 casos (5,00%) foi realizada exsangüineotransfusão.

A insuficiência respiratória foi o segundo diagnóstico mais freqüente, estando presente em 86,67% da amostra. Em 38 pacientes, o que corresponde a 63,33% da população estudada ou 73,08% dos casos com diagnóstico de insuficiência respiratória, o diagnóstico foi de SDR.

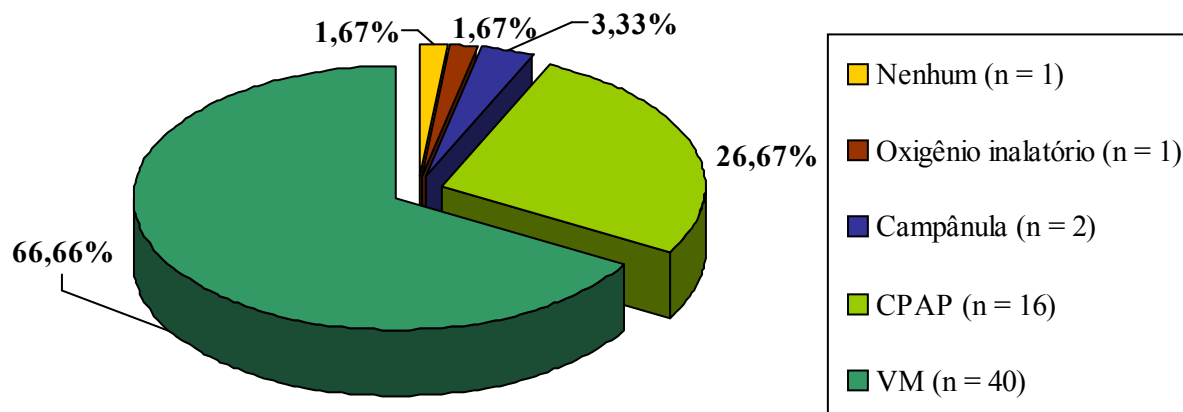
Cinquenta e dois (86,67%) recém-nascidos necessitaram de algum tipo de suporte ventilatório no momento da admissão na UTI Neonatal, sendo que 37 (61,67%) necessitaram de CPAP nasal e 15 (25,00%) necessitaram de ventilação mecânica (Gráfico 3).

GRÁFICO 3 – SUPORTE VENTILATÓRIO NO MOMENTO DA ADMISSÃO NA UTI NEONATAL (n = 60)



Entretanto, considerando-se todo o período de internação, 40 (66,67%) recém-nascidos necessitaram de ventilação mecânica (Gráfico 4). Também é possível observar no Gráfico 4 que a maior parte do grupo estudado necessitou de suporte ventilatório e/ou oxigenioterapia suplementar.

GRÁFICO 4 – SUPORTE VENTILATÓRIO MÁXIMO DURANTE A INTERNAÇÃO NA UTI NEONATAL (n = 60)



A mediana do tempo total de CPAP nasal foi de 124,50 horas, de ventilação mecânica foi de 88,00 horas e do tempo total de oxigenioterapia suplementar foi de 547,00 horas (22,79 dias). Detalhes quanto à duração da terapêutica com oxigênio suplementar e suporte ventilatório podem ser observados na Tabela 6.

TABELA 6 – TEMPO TOTAL DE SUPORTE VENTILATÓRIO E OXIGENIOTERAPIA – MÉDIA E DESVIO PADRÃO (DP), MEDIANA E AMPLITUDE (n = 60)

TEMPO TOTAL (h)	n	MÉDIA ± DP	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
Campânula O ₂ ou O ₂ I ⁽¹⁾	59	467,46 ± 460,86	335,00	6,00	2328,00
CPAP Nasal	56	201,79 ± 247,25	124,50	5,00	1272,00
Ventilação Mecânica	40	173,51 ± 297,33	88,00	6,00	1728,00
Oxigenioterapia	59	775,80 ± 844,85	547,00	6,00	5328,00

(1) O₂ I = oxigênio inalatório.

Ainda no que diz respeito ao manejo da insuficiência respiratória, observa-se que 34 (56,67%) recém-nascidos receberam surfactante exógeno, o que correspondeu a 89,47% dos 38 recém-nascidos com diagnóstico de SDR (Tabela 7). A mediana da idade da administração do surfactante foi de 4,75 horas, variando de 0,5 a 34 horas.

A infecção clínica foi o terceiro diagnóstico mais frequentemente encontrado na população estudada (Tabela 5). Em 49 recém-nascidos (81,67%) foi diagnosticado um primeiro episódio de infecção, enquanto em 37 (61,67%), 21 (35,00%), 11 (18,33%) e 6 (10,00%) foram diagnosticados, respectivamente, o 2º, 3º, 4º e 5º episódio de infecção. A média do número de episódios de infecção foi de 2,44 ± 1,62

(mediana = 2,00; amplitude 1,00 a 9,00 episódios).

A hemocultura foi positiva em 16 casos e os agentes mais freqüentemente isolados foram o *Staphylococcus epidermidis* (n = 3), o *Staphylococcus aureus* (n = 3), a *Klebsiella pneumoniae* (n = 3) e a *Candida* (n = 3). O tempo total de antibioticoterapia nestes pacientes variou de 7 a 79 dias, com mediana de 18,00 dias.

A asfixia perinatal foi diagnosticada em 36,67% da amostra estudada (22 pacientes). Apenas 1 caso evoluiu com curso clínico sugestivo de encefalopatia hipóxico-isquêmica.

O diagnóstico de PCA foi realizado em 22 pacientes (36,67% dos casos), tendo ocorrido em média com $93,5 \pm 57,87$ horas de vida (mediana 84 horas, variando de 16 a 216 horas). Destes, 17 (77,27%) receberam ibuprofeno por via oral para fechamento farmacológico do canal arterial. Nenhum paciente do grupo estudado necessitou de tratamento cirúrgico.

A enterocolite necrosante foi diagnosticada em 12 pacientes dos quais 5 (41,67%) foram classificados como casos suspeitos (estágio I), 5 (41,67%) como estágio IIA, 1 (8,33%) como estágio IIB e 1 (8,33%) como estágio IIIB. O tratamento cirúrgico da enterocolite necrosante foi indicado em 2 recém-nascidos.

No que diz respeito a outras medidas terapêuticas (Tabela 7), observa-se que 44 recém-nascidos (73,33%) receberam transfusão de concentrado de hemácias durante o período de estudo. Entre estes, 12 (27,27%) receberam apenas 1 transfusão e 32 (72,73%) receberam 2 ou mais hemotransfusões. A média do número de transfusões foi de $3,84 \pm 3,72$, variando de 1 a 18 transfusões (mediana = 3,00). A idade em que os recém-nascidos receberam a primeira transfusão variou de 1 a 25 dias (mediana = 3,00 dias), enquanto a idade em que os mesmos receberam a última hemotransfusão variou de 10 a 130 dias (mediana = 41,00 dias).

TABELA 7 – MANEJO TERAPÊUTICO DOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS (n = 60)

MANEJO TERAPÊUTICO	n	FREQUÊNCIA (%)
Surfactante Exógeno	34	56,67
Transfusão de Concentrado de Hemácias	44	73,33
NPT	51	85,00
Dexametasona	10	16,67

Cinquenta e um recém-nascidos (85,00%) receberam nutrição parenteral total, com uma média de duração de $11,49 \pm 7,64$ dias e mediana de 10 dias, variando de 2 a 42 dias (Tabela 7).

Dez pacientes receberam dexametasona por via endovenosa. Destes, 4 tinham diagnóstico de displasia broncopulmonar, 4 receberam dexametasona para tratamento do edema de laringe e prevenção para falha da extubação traqueal e 2 para tratamento do choque refratário. A mediana da idade do tratamento com dexametasona foi de 20,5 dias, variando de 2 a 58 dias.

As principais morbidades observadas nos recém-nascidos estudados encontram-se listadas na Tabela 8.

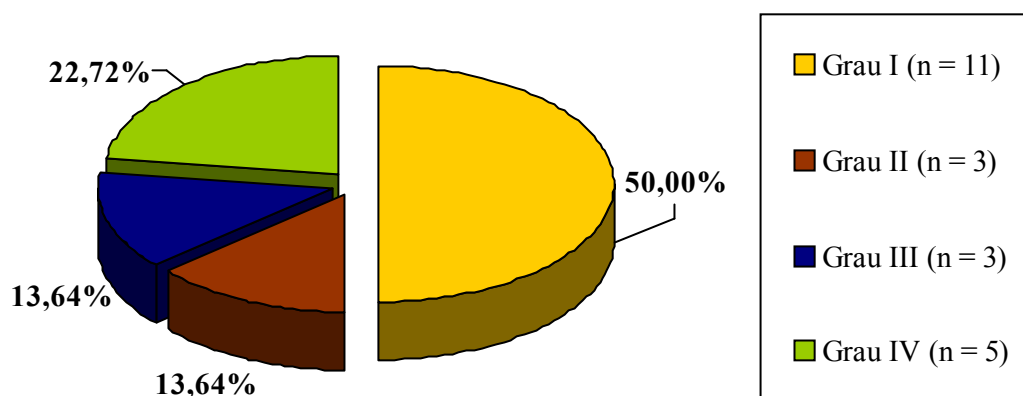
TABELA 8 – FREQUÊNCIA DE MORBIDADES NOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS (n = 60)

MORBIDADES	n	FREQUÊNCIA (%)
Displasia Broncopulmonar	16	26,67
Hemorragia Peri-Intraventricular	22	36,67
Leucomalácia Periventricular	03	5,00
Retinopatia da Prematuridade	13	21,67

A dependência de oxigênio com 28 dias de vida ocorreu em 33 (55,00%) recém-nascidos, enquanto a dependência de oxigênio com 36 semanas de idade gestacional ocorreu em 16 (26,67%) recém-nascidos. Destes, 5 (31,25%) não receberam nenhum tipo de terapêutica, enquanto 7 (43,75%) receberam espironolactona associada à hidroclorotiazida, 1 (6,25%) necessitou de dexametasona para ser retirado de ventilação mecânica e 3 (18,75%) necessitaram de ambas as terapêuticas.

A HPIV foi diagnosticada em 22 recém-nascidos estudados (36,67%). Houve predomínio dos casos de HPIV classificada como grau I de PAPILE (50,00%), como pode ser observado no Gráfico 8. A média da idade em que foi diagnosticada a HPIV foi de $15,32 \pm 13,01$ dias, com mediana de 11,50 dias, variando de 4 a 62 dias. Dois casos evoluíram com hidrocefalia pós-hemorragica que necessitou de derivação ventrículo-peritoneal.

GRÁFICO 5 – CLASSIFICAÇÃO DE HPIV NOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS (n = 22)



A leucomalácia periventricular foi diagnosticada em 3 recém-nascidos (5,00%) da amostra estudada.

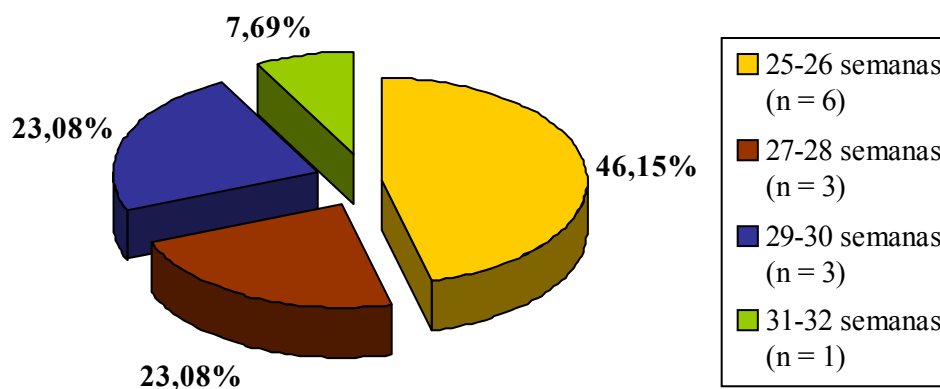
Dois pacientes (3,33%) evoluíram para óbito com 47 dias e 55 dias de vida, respectivamente, ambos por sepsis. Entre os 58 (96,70%) pacientes que tiveram alta, a média de idade de alta foi de $59,79 \pm 32,51$ dias (mediana = 55 dias).

A ROP foi diagnosticada em 13 recém-nascidos, perfazendo uma frequência de 21,67% na população estudada.

4.2 DESCRIÇÃO DO GRUPO COM ROP

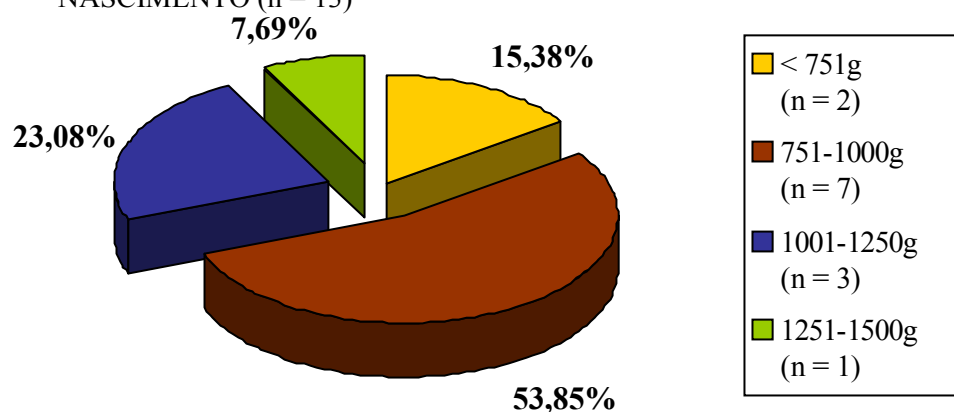
Dos 13 recém-nascidos com ROP, 9 (69,23%) apresentavam idade gestacional entre 25 e 28 semanas (Gráfico 6).

GRÁFICO 6 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ROP DE ACORDO COM A IDADE GESTACIONAL (n = 13)



A maior parte dos recém-nascidos com ROP apresentava peso de nascimento entre 751 e 1000 g, sendo que, no total, 9 (69,23%) tinham peso de nascimento menor que 1000 g (Gráfico 7).

GRÁFICO 7 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ROP DE ACORDO COM O PESO DE NASCIMENTO (n = 13)



Quanto à gravidade da ROP, houve predomínio dos casos de ROP classificada como estágio 1 e estágio 2 (Tabela 9). Os pacientes com diagnóstico de ROP estágio 3 ou 4 tinham idade gestacional ≤ 27 semanas.

TABELA 9 – CLASSIFICAÇÃO DE ROP NOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS (n = 13)

ESTÁGIO ROP	n	FREQÜÊNCIA (%)
1	05	38,46
2	05	38,46
3	02	15,38
4	01	7,69
TOTAL	13	100,00

A média da idade em que foi diagnosticada a ROP foi de $65,61 \pm 23,02$ dias, com mediana de 57,00 dias (amplitude = 31,00 a 101,00 dias). A média da idade pós-conceptual ao diagnóstico foi de $37,01 \pm 3,76$ semanas, com mediana de 35 semanas e 4 dias e variação de 34 semanas a 46 semanas e 3 dias.

Na Tabela 10 estão listados os pacientes com diagnóstico de ROP quanto ao peso de nascimento, idade gestacional, gênero, idade do diagnóstico (em dias) e idade gestacional pós-conceptual do diagnóstico (em semanas).

TABELA 10 – DESCRIÇÃO DO GRUPO DE RECÉM-NASCIDOS COM ROP QUANTO AO PESO DE NASCIMENTO, IDADE GESTACIONAL, GÊNERO, IDADE CRONOLÓGICA AO DIAGNÓSTICO E IDADE PÓS-CONCEPTUAL AO DIAGNÓSTICO (n = 13)

PACIENTE	PN (g)	IG (sem.)	GÊNERO	IDADE (dias)	IGPC (sem.)
Paciente 1 – GLSS	855,00	26,0	M	80,00	37,3
Paciente 2 – DBCS	1150,00	30,0	F	32,00	34,4
Paciente 3 – AV	935,00	27,0	F	49,00	34,0
Paciente 4 – FRFA	1350,00	32,0	M	101,00	46,3
Paciente 5 – KWF	820,00	25,0	M	98,00	39,0
Paciente 6 – MEV	885,00	26,0	M	70,00	36,0
Paciente 7 – RW	985,00	28,0	M	53,00	35,4
Paciente 8 – FVSL	1245,00	30,5	M	31,00	35,1
Paciente 9 – RMGR	750,00	26,0	F	57,00	34,1
Paciente 10 – VAWS	1000,00	26,0	F	77,00	37,0
Paciente 11 – MD	1165,00	30,0	F	92,00	43,1
Paciente 12 – JSC	960,00	27,0	M	56,00	35,0
Paciente 13 – VGT	610,00	26,4	M	57,00	34,5

NOTA: PN = peso de nascimento, IG = idade gestacional ao nascimento, M = masculino, F = feminino, idade = idade cronológica no momento do diagnóstico de ROP (em dias); IGPC = idade pós-conceptual no momento do diagnóstico de ROP (em semanas)

A Tabela 11 identifica o estágio e zona da doença, presença ou não de doença *plus*, classificação de doença pré-limiar ou doença limiar em cada paciente. A Tabela 12 lista o número de avaliações oftalmológicas, a evolução clínica da doença e o tratamento.

TABELA 11 – DESCRIÇÃO DO GRUPO DE RECÉM-NASCIDOS COM ROP QUANTO ÀS CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA NO QUE SE REFERE À ZONA, ESTÁGIO, PRESENÇA DE DOENÇA *PLUS*, E CLASSIFICAÇÃO DE DOENÇA PRÉ-LIMIAR OU LIMIAR (n = 13)

PACIENTE	ESTÁGIO	ZONA	DOENÇA <i>PLUS</i>	DOENÇA PRÉ-LIMIAR	DOENÇA LIMIAR
Paciente 1 – GLSS	3	2	sim	sim	não
Paciente 2 – DBCS	2	3	não	não	não
Paciente 3 – AV	4	2	sim	sim	sim
Paciente 4 – FRFA	1	2	não	não	não
Paciente 5 – KWF	2	3	não	não	não
Paciente 6 – MEV	2	2	não	não	não
Paciente 7 – RW	2	2	não	não	não
Paciente 8 – FVSL	1	3	não	não	não
Paciente 9 – RMGR	1	2	não	não	não
Paciente 10 – VAWS	3	2	sim	sim	sim
Paciente 11 – MD	1	1	não	sim	não
Paciente 12 – JSC	1	2	não	não	não
Paciente 13 – VGT	2	2	não	não	não

TABELA 12 – DESCRIÇÃO DO GRUPO DE RECÉM-NASCIDOS COM ROP QUANTO AO NÚMERO DE AVALIAÇÕES OFTALMOLÓGICAS, EVOLUÇÃO CLÍNICA E TRATAMENTO DA ROP (n = 13)

PACIENTE	Nº DE CONSULTAS	EVOLUÇÃO CLÍNICA E TRATAMENTO
Paciente 1 – GLSS	11	Sem condições clínicas de realizar tratamento. Regressão com 136 dias de vida (45,3 semanas)
Paciente 2 – DBCS	04	Regressão com 63 dias de vida (39 semanas)
Paciente 3 – AV	13	Crioterapia com 108 dias de vida (42,3 semanas)
Paciente 4 – FRFA	05	Regressão com 129 dias de vida (50,3 semanas)
Paciente 5 – KWF	08	Óbito após a alta hospitalar
Paciente 6 – MEV	06	Regressão com 90 dias de vida (38,6 semanas)
Paciente 7 – RW	06	Regressão com 71 dias de vida (38,1 semanas)
Paciente 8 – FVSL	07	Regressão com 78 dias de vida (41,6 semanas)
Paciente 9 – RMGR	07	Regressão com 76 dias de vida (36,6 semanas)
Paciente 10 – VAWS	11	Indicação de ablação da retina com 78 dias (37,1 sem). A família recusou tratamento.
Paciente 11 – MD	03	Óbito após a alta hospitalar
Paciente 12 – JSC	06	Regressão com 75 dias (37,5 semanas)
Paciente 13 – VGT	06	Regressão com 70 dias (36 semanas)

4.3 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM ROP

O grupo com ROP foi constituído por 13 recém-nascidos, enquanto o grupo sem ROP foi constituído por 47 recém-nascidos.

O grupo com ROP apresentou média de idade gestacional de $27,68 \pm 2,21$ semanas e de peso de nascimento de $977,69 \pm 206,78$ g, que se mostraram significativamente menores que as do grupo sem ROP, as quais foram, respectivamente, $29,55 \pm 1,57$ semanas e $1117,34 \pm 186,07$ g ($p = 0,0009$ e $p = 0,02$). Não houve diferença significativa quanto ao gênero, nem quanto à classificação do peso para idade gestacional (Tabela 13).

TABELA 13 – CARACTERÍSTICAS DESCRITIVAS DOS RECÉM-NASCIDOS DOS GRUPOS COM E SEM ROP – MÉDIA E DESVIO-PADRÃO DO PESO DE NASCIMENTO E IDADE GESTACIONAL, FREQUÊNCIA DE RN DO SEXO MASCULINO E DE AIG (n = 60)

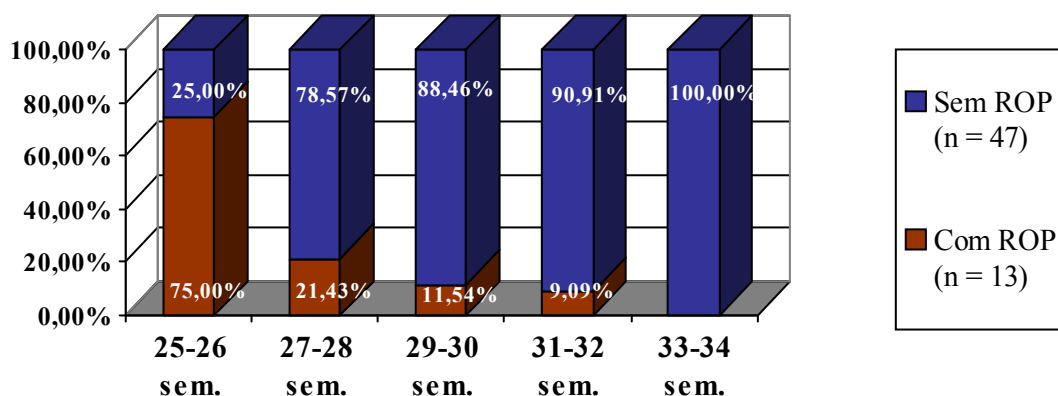
CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO	COM ROP (n = 13)	SEM ROP (n = 47)	p
Idade Gestacional (semanas)	$27,68 \pm 2,21$	$29,55 \pm 1,57$	⁽¹⁾ 0,0009
Peso de Nascimento (g)	$977,69 \pm 206,78$	$1117,34 \pm 186,07$	⁽¹⁾ 0,02
Sexo masculino	53,85%	55,32%	⁽²⁾ 1,0
AIG	100,00%	93,62%	⁽²⁾ 1,0

NOTA: ⁽¹⁾ Teste t de Student para amostras independentes

⁽²⁾ Teste Exato de Fisher

A frequência de ROP mostrou-se inversamente proporcional à idade gestacional, atingindo 75,00% dos recém-nascidos com 25 a 26 semanas de idade gestacional, não sendo observada em nenhum recém-nascido com mais de 33 semanas de idade gestacional ($p = 0,002$) (Gráfico 8).

GRÁFICO 8 – FREQUÊNCIA DE ROP DE ACORDO COM A IDADE GESTACIONAL (n = 60)

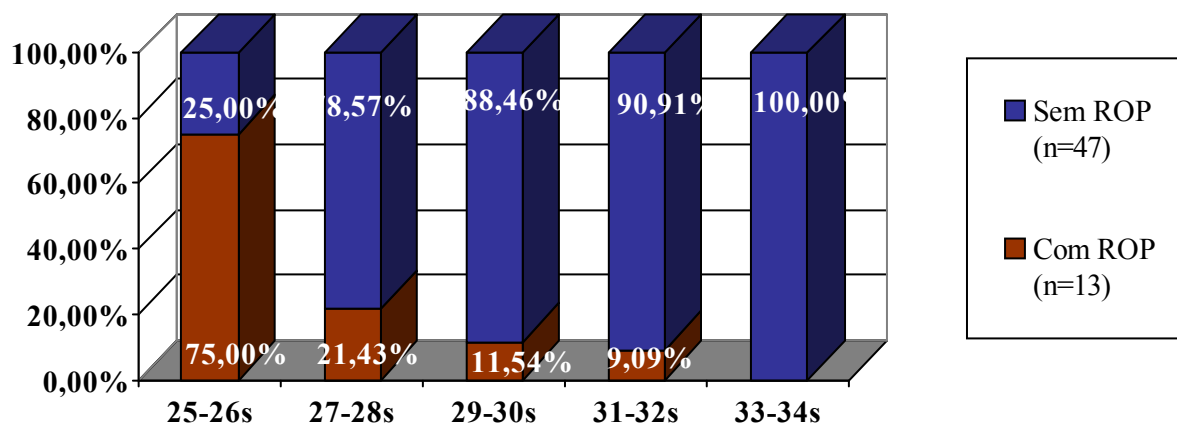


NOTA: Qui-quadrado de Pearson ($p = 0,002$)

Houve uma relação inversa entre o peso de nascimento e a frequência de ROP. Enquanto 66,67% dos recém-nascidos com peso de nascimento menor ou igual a 750 g apresentaram o diagnóstico de ROP, apenas 1 dos 14 recém-nascidos com peso de nascimento entre 1251 e 1500 g, ou seja, 7,14% deste grupo, apresentou este diagnóstico (Gráfico 9). Estas diferenças apresentaram nível de significância limítrofe ($p = 0,06$). Classificando-se os recém-nascidos em apenas duas faixas de peso, a saber, peso de nascimento \leq ou $>$ 1000 g, nos recém-nascidos com peso de nascimento \leq 1000 g, a prevalência de ROP foi de 36,00%, significativamente maior que a prevalência de ROP nos recém-nascidos com peso de nascimento $>$ 1000 g, que foi de 11,43% ($p = 0,03$, Teste Exato de Fisher).

No grupo com ROP a prevalência de gemelaridade foi de 23,08% (3 casos), enquanto no grupo sem ROP foi de 8,51% (4 casos), não tendo sido demonstrada diferença estatisticamente significativa entre ambos ($p = 0,17$). Nos 3 pacientes gemelares com ROP, 2 irmãos não evoluíram com ROP e 1 evoluiu para óbito antes de 28 dias de vida.

GRÁFICO 9 – FREQUÊNCIA DE ROP DE ACORDO COM O PESO DE NASCIMENTO (n = 60)



NOTA: Qui-quadrado de Pearson (p = 0,06)

No que diz respeito às características maternas não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem ROP quanto à média de idade materna ($25,54 \pm 8,49$ anos no grupo com ROP *versus* $26,23 \pm 6,92$ anos no grupo sem ROP, p = 0,78), nem quanto à etnia (90,91% e 78,72% das mães eram brancas nos grupos com e sem ROP, respectivamente, p = 0,42). A frequência de acompanhamento pré-natal foi significativamente maior no grupo sem ROP (95,74%), quando comparado ao grupo com ROP (72,73%, p = 0,04).

As causas de prematuridade mostraram-se semelhantes em ambos os grupos, como pode ser observado na Tabela 14.

TABELA 14 – CAUSAS DA PREMATURIDADE NOS GRUPOS COM E SEM ROP – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 60)

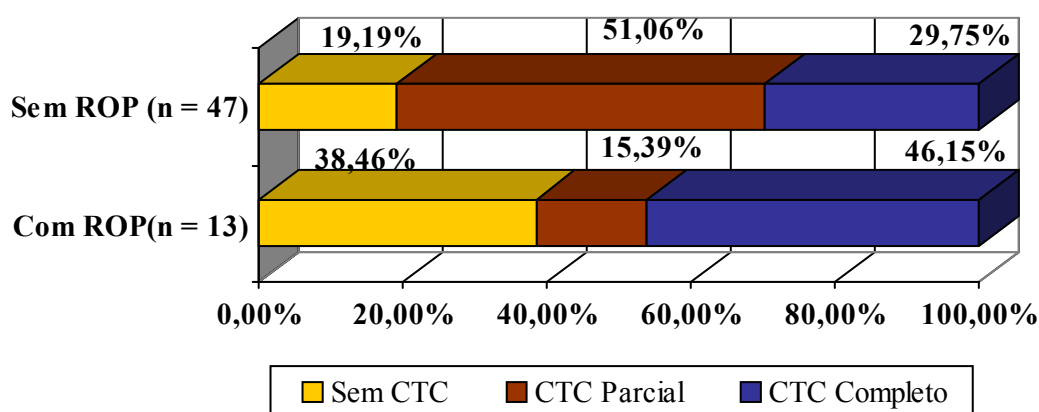
CAUSA DA PREMATURIDADE	COM ROP (n = 13)		SEM ROP (n = 47)		p
	n	Frequência (%)	n	Frequência (%)	
Doença Hipertensiva da Gestação	03	23,08	20	42,55	0,28
Corioamnionite ou ITU	07	53,84	18	38,30	0,24
Outras	03	23,08	09	19,15	0,16
TOTAL	13	100,00	47	100,00	

NOTA: Teste Exato de Fisher

Houve predomínio do parto cesáreo em ambos os grupos (53,85% no grupo com ROP e 70,21% no grupo sem ROP), não existindo diferença estatisticamente significativa entre os mesmos (p = 0,32).

A frequência de administração de corticóide antenatal em um esquema considerado completo foi menor que 50,00% em ambos os grupos. Incluindo aqueles que receberam corticosteróide de forma parcial, a frequência de utilização de corticóide antenatal foi de 61,54% no grupo com ROP e de 80,85% para o grupo sem ROP ($p = 0,16$), não havendo significância estatística (Gráfico 10).

GRÁFICO 10 – FREQUÊNCIA DE USO DE CORTICÓIDE ANTENATAL NOS GRUPOS COM E SEM ROP (n = 60)



NOTA: Teste Exato de Fisher aplicado nas variáveis 2 a 2 ($p > 0,05$)

A frequência de escore de APGAR ≤ 3 no 1º minuto de vida foi de 61,54% no grupo com ROP e de 40,43% no grupo sem ROP. No 5º minuto as frequências de escore de APGAR ≤ 3 foram menores do que 10,00% em ambos os grupos ($p > 0,05$) (Tabela 15).

TABELA 15 – ESCORE DE APGAR ≤ 3 NOS GRUPOS COM E SEM ROP – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 60)

ESCORE DE APGAR ≤ 3	COM ROP (n = 13)		SEM ROP (n = 47)		p
	n	Frequência (%)	n	Frequência (%)	
1º minuto	08	61,54	19	40,43	0,15
5º minuto	01	7,69	02	4,26	0,29
TOTAL	09	69,23	21	44,69	

NOTA: Teste Exato de Fisher

No que diz respeito à necessidade de reanimação na sala de parto observou-se que, em ambos os grupos, a maior parte dos recém-nascidos respondeu adequadamente

ao oxigênio inalatório e à ventilação com pressão positiva com balão auto-inflável e máscara com oxigênio a 100%. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem ROP quanto ao tipo de reanimação realizada (Tabela 16).

TABELA 16 – REANIMAÇÃO NA SALA DE PARTO NOS GRUPOS COM E SEM ROP – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 60)

REANIMAÇÃO NA SALA DE PARTO	COM ROP (n = 13)		SEM ROP (n = 47)	
	n	Frequência (%)	n	Frequência (%)
O ₂ ou Ventilação com Pressão Positiva	07	53,85	35	74,47
Intubação Traqueal, Massagem Cardíaca ou Drogas	06	46,15	12	25,53
TOTAL	13	100,00	47	100,00

NOTA: Teste Exato de Fisher (p = 0,18)

O Escore CRIB mostrou-se semelhante em ambos os grupos: 61,54% dos casos foram classificados como grau 1 no grupo com ROP e 80,85% no grupo sem ROP, 30,77% como grau 2 no grupo com ROP e 17,02% no grupo sem ROP, 1 recém-nascido do grupo sem ROP como grau 3 e 1 recém-nascido do grupo com ROP como grau 4 (p > 0,05).

A comparação das frequências dos diagnósticos clínicos mais comumente encontrados nos grupos com e sem ROP pode ser observada na Tabela 17.

TABELA 17 – PRINCIPAIS DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS NO GRUPO COM E SEM ROP – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 60)

DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS	COM ROP (n = 13)		SEM ROP (n = 47)		p
	n	Frequência (%)	n	Frequência (%)	
Hiperbilirrubinemia	13	100,00	43	91,49	0,57
Insuficiência Respiratória	13	100,00	39	82,98	0,18
SDR	13	100,00	25	53,19	0,001
Infecção	10	76,92	39	82,98	1,0
Asfíxia Perinatal	09	69,23	13	27,66	0,009
PCA	06	46,15	16	34,04	0,52
Enterocolite Necrosante	04	30,77	08	17,02	0,27

NOTA: Teste Exato de Fisher

A frequência de hiperbilirrubinemia foi semelhante em ambos os grupos, sendo de 100,00% no grupo com ROP e 91,49% no grupo sem ROP (p = 0,57). Não

houve diferença significativa entre as médias das concentrações máximas de bilirrubina que foram de $10,08 \pm 2,23$ mg/dL e $9,79 \pm 2,86$ mg/dL, respectivamente, nos grupos com e sem ROP.

Embora a frequência de insuficiência respiratória tenha sido semelhante entre os grupos (100,00% no grupo com ROP *versus* 82,98% no grupo sem ROP, $p = 0,18$), observa-se que a frequência de SDR foi significativamente maior no grupo com ROP (100,00%), quando comparado ao grupo sem ROP (53,19%, $p = 0,001$).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem ROP quanto à frequência do diagnóstico de infecção. Entretanto, a frequência de recém-nascidos com 5 ou mais episódios de infecção diagnosticados durante a internação na UTI Neonatal foi significativamente maior no grupo com ROP (30,77%) do que no grupo sem ROP (4,26%, $p = 0,02$).

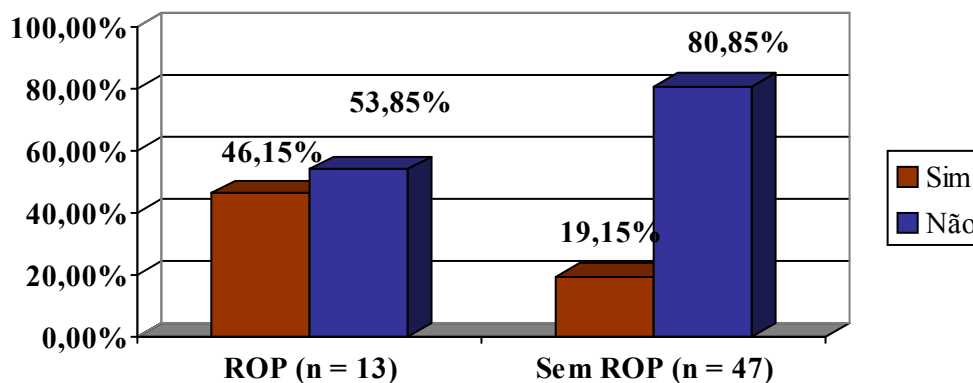
Também a frequência do diagnóstico de asfixia perinatal mostrou-se significativamente maior no grupo com ROP (69,23%), quando comparado ao grupo sem ROP (27,66%, $p = 0,009$).

A frequência de PCA foi semelhante entre os grupos (46,15% no grupo com ROP *versus* 34,04% no grupo sem ROP, $p = 0,52$), assim como a frequência do uso de ibuprofeno para tratamento clínico do PCA, que foi de 83,33% e 75,00%, respectivamente ($p = 1,00$).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as frequências de enterocolite necrosante quando comparados os grupos com e sem ROP (30,77% e 17,02%, respectivamente, $p = 0,27$). Após a exclusão dos casos considerados suspeitos (estágio I), a frequência de enterocolite necrosante continuou semelhante entre os grupos, observando-se 2 casos no grupo com ROP (18,18%) e 5 casos no grupo sem ROP (11,36%, $p = 0,61$). O único paciente com perfuração intestinal pertencia ao grupo com ROP.

No que se refere ao suporte ventilatório, observou-se uma tendência à maior necessidade de ventilação mecânica como suporte inicial no grupo com ROP (46,15%), quando comparado ao grupo sem ROP (19,15%, $p = 0,07$) (Gráfico 11).

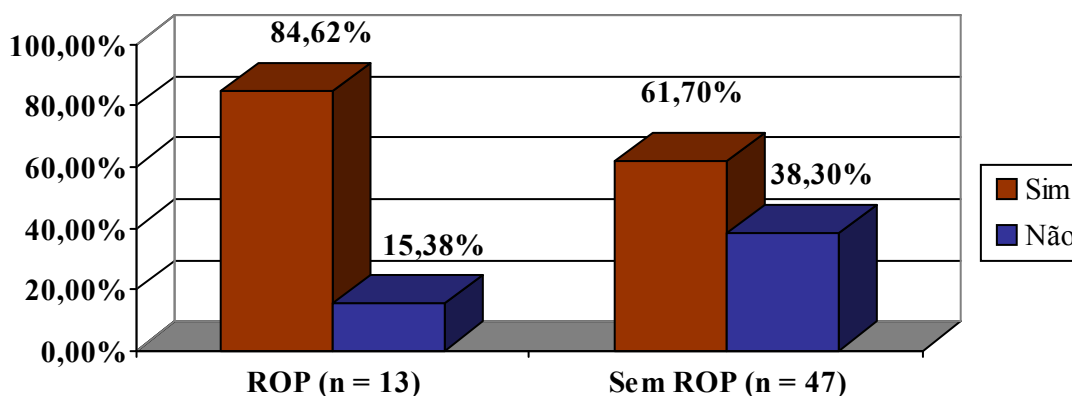
GRÁFICO 11 – FREQUÊNCIA DE VENTILAÇÃO MECÂNICA COMO SUPORTE VENTILATÓRIO INICIAL NOS GRUPOS COM E SEM ROP (n = 60)



NOTA: Teste Exato de Fisher (p = 0,07)

Considerando-se todo o período de internação, a frequência de ventilação mecânica, foi maior no grupo com ROP (84,62% *versus* 61,70%), porém não alcançou significância estatística (p = 0,18) (Gráfico 12).

GRÁFICO 12 – FREQUÊNCIA DE VENTILAÇÃO MECÂNICA COMO SUPORTE VENTILATÓRIO MÁXIMO DURANTE A INTERNAÇÃO NOS GRUPOS COM E SEM ROP (n = 60)



NOTA: Teste Exato de Fisher (p = 0,18)

A comparação da duração da terapêutica com oxigênio suplementar ou do suporte ventilatório revelou que a duração da administração de oxigênio sob campânula, de CPAP nasal, de ventilação mecânica e o tempo total de oxigenioterapia

foram significativamente maiores no grupo com ROP quando comparado ao grupo sem ROP (Tabela 18). Os valores estão expressos em medianas, estando as respectivas amplitudes entre parênteses.

TABELA 18 – DURAÇÃO DO TEMPO DE OXIGÊNIO INALATÓRIO, CPAP NASAL E VENTILAÇÃO MECÂNICA E DA DURAÇÃO TOTAL DA OXIGENIOTERAPIA (EM HORAS) NOS GRUPOS COM E SEM ROP – NÚMERO DE CASOS, MEDIANAS E AMPLITUDES (ENTRE PARÊNTESES) (n = 60)

TEMPO TOTAL (h)	COM ROP (n = 13)		SEM ROP (n = 47)		p
	n	Medianas e Amplitudes	n	Medianas e Amplitudes	
Campânula de O ₂ ou O ₂ I ⁽¹⁾	13	851,00 (35,00 – 2328,00)	46	254,50 (6,00 – 1158,00)	0,008
CPAP Nasal	13	336,00 (21,00 – 1272,00)	43	118,00 (5,00 – 642,00)	0,008
Ventilação Mecânica	11	214,00 (6,00 – 1728,00)	29	85,00 (17,00 – 266,00)	0,04
Oxigenioterapia	13	1533,00 (57,00 – 5328,00)	46	461,50 (6,00 – 1431,00)	0,001

NOTA: Teste de Mann-Whitney

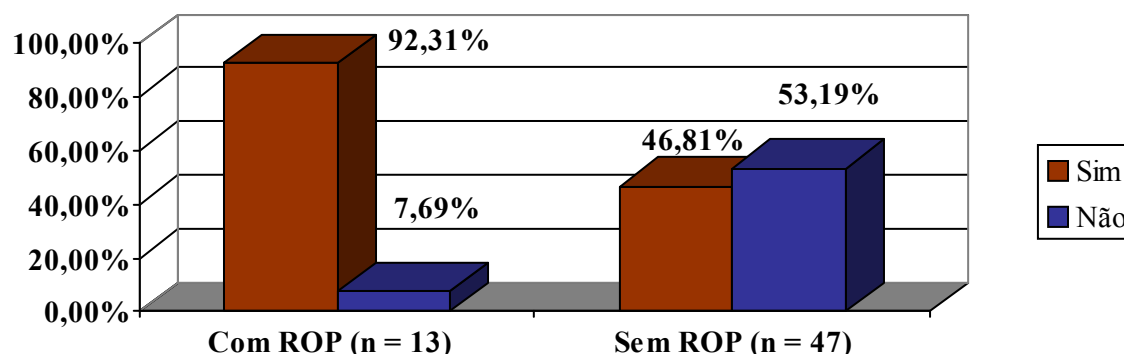
(1) O₂I = oxigênio inalatório.

A mediana da duração da terapêutica com oxigênio inalatório em recém-nascidos com ROP foi de 851,00 horas (35,46 dias), comparada a 254,50 horas (10,58 dias) nos recém-nascidos sem ROP ($p = 0,008$). Quanto ao tempo de utilização de CPAP nasal, a mediana deste foi de 336,00 horas (14,00 dias) no grupo com ROP e de 118,00 (4,92 dias) no grupo sem ROP ($p = 0,008$). A mediana da duração da ventilação mecânica mostrou-se significativamente maior no grupo com ROP, quando comparado ao sem ROP (214,00 horas ou 8,92 dias *versus* 85,00 horas ou 3,54 dias, $p = 0,04$). Considerando o tempo total de suporte ventilatório e de oxigenioterapia suplementar, o grupo com ROP apresentou uma mediana significativamente maior (1533,00 horas ou 63,87 dias) do que o grupo sem ROP (461,50 horas ou 19,23 dias, $p = 0,001$).

Ainda no que diz respeito à terapêutica, observou-se uma frequência significativamente maior de administração de surfactante exógeno para tratamento da SDR no grupo com ROP (92,31%), quando comparado ao grupo sem ROP (46,81%,

$p = 0,004$) (Gráfico 13).

GRÁFICO 13 – FREQUÊNCIA DE ADMINISTRAÇÃO DE SURFACTANTE EXÓGENO PARA TRATAMENTO DE SDR NOS GRUPOS COM E SEM ROP (n = 60)



NOTA: Teste Exato de Fisher ($p = 0,004$)

Em relação a outras medidas terapêuticas, observou-se não haver diferença estatisticamente significativa quanto à frequência de prescrição de nutrição parenteral total ou de transfusão de concentrado de hemácias (Tabela 19).

TABELA 19 – PRESCRIÇÃO DE TRANSFUÇÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS, DE NUTRIÇÃO PARENTERAL TOTAL E DE DEXAMETASONA ENDOVENOSA NOS GRUPOS COM E SEM ROP – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 60)

MANEJO TERAPÊUTICO	COM ROP (n = 13)		SEM ROP (n = 47)		p
	n	Frequência (%)	n	Frequência (%)	
Transfusão de Concentrado de Hemácias	12	92,31%	32	68,09%	0,15
Nutrição Parenteral Total	11	84,62%	40	85,11%	0,98
Dexametasona	06	46,15%	04	8,51%	0,004

NOTA: Teste Exato de Fisher

Já a frequência de uso de dexametasona por via endovenosa foi significativamente maior no grupo com ROP (46,15%), quando comparado ao grupo sem ROP (8,51%, $p = 0,004$). Excluindo-se os quatro casos que receberam dexametasona para tratamento da displasia broncopulmonar e considerando somente os seis recém-nascidos que receberam dexametasona para tratamento de edema de laringe ou choque refratário, observou-se que a frequência de uso de dexametasona foi maior no grupo que evoluiu com ROP (30,00%; n = 3) quando comparado ao que não

evoluiu com ROP (6,52%, n = 3), com nível de significância limítrofe ($p = 0,06$, teste Exato de Fisher).

Houve diferença estatisticamente significativa quanto à idade da primeira transfusão de concentrado de hemácias, que foi significativamente menor no grupo com ROP, quando comparado ao sem ROP (mediana = 1,00 dia *versus* mediana = 5,50 dias). Já a idade máxima em que os recém-nascidos receberam hemotransfusão foi significativamente maior no grupo com ROP (mediana = 53,00 dias) quando comparado ao grupo sem ROP (mediana = 38,00 dias) (Tabela 20).

O tempo de utilização de NPT foi significativamente maior no grupo com ROP (mediana = 13,00 dias, amplitude 8 a 30 dias) do que no grupo sem ROP (mediana = 9,00 dias).

TABELA 20 – IDADE DA PRIMEIRA E DA ÚLTIMA TRANSFUSÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS (EM DIAS) E DURAÇÃO DA NPT (EM DIAS) NOS GRUPOS COM E SEM ROP – NÚMERO DE CASOS, MEDIANAS E AMPLITUDES (ENTRE PARÊNTESES) (n = 60)

MANEJO TERAPÊUTICO	COM ROP (n = 13)		SEM ROP (n = 47)		p
	n	Medianas e Amplitude	n	Medianas e Amplitude	
Idade da 1ª transfusão (dias)	10	1,00 (1,00 – 11,00)	22	5,50 (1,00 – 25,00)	0,04
Idade da última transfusão (dias)	10	53,00 (25,00 – 130,00)	22	38,00 (10,00 – 111,00)	0,03
Duração da NPT (dias)	11	13,00 (8,00 – 30,00)	40	9,00 (2,00 – 42,00)	0,02

NOTA: Teste de Mann-Whitney

Em relação às morbidades mais freqüentemente observadas no prematuro, observou-se uma freqüência maior de displasia broncopulmonar no grupo com ROP (46,15% *versus* 21,28%), estando esta diferença próxima do nível de significância estatística ($p = 0,08$). Já a freqüência de HPIV mostrou-se significativamente maior no grupo com ROP (61,54%), quando comparado ao sem ROP (29,79%) (Tabela 21). Dos 3 pacientes com diagnóstico de leucomalácia periventricular, 2 eram do grupo com ROP.

TABELA 21 – MORBIDADES NOS GRUPOS COM E SEM ROP – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 60)

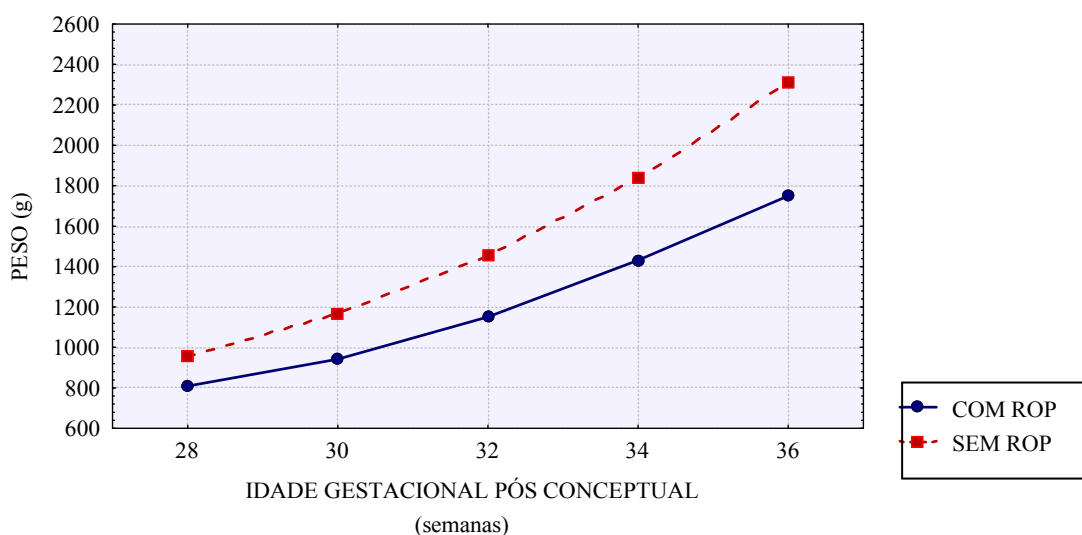
MORBIDADE NEONATAL	COM ROP (n = 13)		SEM ROP (n = 47)		p
	n	Frequência (%)	n	Frequência (%)	
Displasia Broncopulmonar	06	46,15	10	21,28	0,08
HPIV	08	61,54	14	29,79	0,05

NOTA: Teste Exato de Fisher

Os 2 pacientes que evoluíram para óbito eram do grupo sem ROP. O tempo de internação dos sobreviventes foi significativamente maior no grupo com ROP (mediana = 76,00 dias, variando de 40,00 a 230,00 dias), quando comparado ao grupo sem ROP (mediana = 52,50 dias, variando de 25,00 a 123,00 dias, $p = 0,002$).

A avaliação do peso durante o período de internação na UTI Neonatal de acordo com a idade gestacional pós-conceptual mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem ROP (ANOVA, $p = 0,02$). O grupo com ROP apresentou menores médias de peso para cada faixa de idade gestacional pós-conceptual, quando comparado ao grupo sem ROP (Gráfico 14).

GRÁFICO 14 – CURVA DE PESO DE ACORDO COM A IDADE GESTACIONAL PÓS-CONCEPTUAL – COMPARAÇÃO DOS GRUPOS COM E SEM ROP (n = 60)



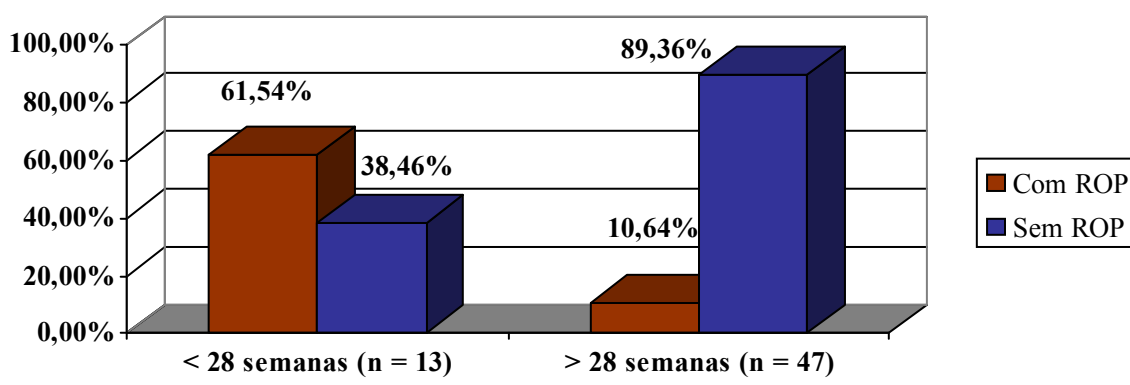
NOTA: ANOVA ($p = 0,02$)

4.4 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM ROP COM IDADE GESTACIONAL < 28 SEMANAS E IDADE GESTACIONAL \geq 28 SEMANAS

Dos 60 recém-nascidos incluídos no estudo, 13 (21,67%) possuíam idade gestacional < 28 semanas, enquanto 47 (78,33%) apresentavam idade gestacional \geq 28 semanas.

A prevalência de ROP entre os recém-nascidos com idade gestacional < 28 semanas foi de 61,54% e se mostrou significativamente maior que a prevalência de ROP encontrada entre os recém-nascidos com idade gestacional \geq 28 semanas, que foi de 10,64% (Gráfico 15).

GRÁFICO 15 – FREQUÊNCIA DE ROP EM RECÉM-NASCIDOS COM IDADE GESTACIONAL < 28 SEMANAS E \geq 28 SEMANAS (n = 60)



NOTA: Teste Exato de Fisher ($p = 0,0004$)

Os dados relativos ao grupo de recém-nascidos com idade gestacional < 28 semanas e dos recém-nascidos com idade gestacional \geq 28 semanas foram analisados separadamente, avaliando os fatores que mostraram diferenças estatisticamente significativas quando avaliado o grupo total.

4.4.1 Recém-Nascidos com Idade Gestacional < 28 Semanas

Considerando apenas o grupo de recém-nascidos com idade gestacional

< 28 semanas, observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias de idade gestacional ($26,17 \pm 0,64$ semanas *versus* $26,56 \pm 0,71$ semanas) e de peso de nascimento ($851,87 \pm 126,23$ g *versus* $956,00 \pm 85,83$ g), quando comparados os grupos com e sem ROP (Tabela 22).

TABELA 22 – IDADE GESTACIONAL E PESO DE NASCIMENTO DOS RECÉM-NASCIDOS COM IDADE GESTACIONAL < 28 SEMANAS - COMPARAÇÃO DOS GRUPOS COM E SEM ROP – MÉDIA E DESVIO-PADRÃO (n = 13)

CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO	COM ROP (n = 8)	SEM ROP (n = 5)	p
Idade Gestacional (semanas)	$26,17 \pm 0,64$	$26,56 \pm 0,71$	⁽¹⁾ 0,33 ⁽²⁾ 0,13
Peso de Nascimento (g)	$851,87 \pm 126,23$	$956,00 \pm 85,83$	⁽¹⁾ 0,13 ⁽²⁾ 0,12

NOTA: (1) Teste t de Student para amostras independentes

(2) Teste de Mann-Whitney

A frequência de acompanhamento pré-natal não se mostrou estatisticamente diferente quando comparados os grupos com ROP (71,43%) e sem ROP (100,00%) ($p = 0,47$). Também não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem ROP quanto à frequência do diagnóstico de asfíxia perinatal (75,00% *versus* 40,00%, $p = 0,29$), do diagnóstico de SDR (100,00% *versus* 80,00%, $p = 0,38$) nem quanto à frequência de administração de surfactante exógeno para tratamento da SDR (100,00% *versus* 60,00%, $p = 0,13$).

As medianas dos tempos de ventilação mecânica e da duração total da oxigenioterapia mostraram-se significativamente maiores no grupo com ROP (Tabela 23). Enquanto para o grupo com ROP a mediana do tempo de ventilação mecânica foi de 249,50 horas (10,39 dias) e a do tempo total de oxigenioterapia foi de 1722,75 horas (71,78 dias), estas medianas foram de 85,00 horas (3,54 dias) e 1128,00 horas (47 dias), respectivamente, no grupo sem ROP ($p = 0,02$ e $p = 0,01$, teste de Mann-Whitney).

As medianas do tempo de CPAP nasal foram de 347,00 horas (14,46 dias) no grupo com ROP e de 143,00 horas (5,96 dias) no grupo sem ROP, com diferença próxima aos níveis de significância estatística ($p = 0,06$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as medianas dos grupos com e sem ROP quanto ao

tempo total de oxigênio inalatório (936,00 horas ou 39,00 dias *versus* 696,00 horas ou 29,00 dias, $p = 0,19$).

TABELA 23 – DURAÇÃO DO TEMPO DE OXIGÊNIO INALATÓRIO, CPAP NASAL E VENTILAÇÃO MECÂNICA E DURAÇÃO TOTAL DA OXIGENIOTERAPIA EM HORAS NOS RECÉM-NASCIDOS COM IDADE GESTACIONAL < 28 SEMANAS – COMPARAÇÃO DOS GRUPOS COM E SEM ROP – MEDIANAS E AMPLITUDES (ENTRE PARÊNTESES) (n = 13)

TEMPO TOTAL (h)	COM ROP (n = 8)	SEM ROP (n = 5)	p
Campânula de O ₂ ou O ₂ I ⁽¹⁾	936,00 (377,00 – 2328,00)	696,00 (229,00 – 1128,00)	0,19
CPAP Nasal	347,00 (115,00 – 1272,00)	143,00 (5,00 – 642,00)	0,06
Ventilação Mecânica	249,50 (42,00 – 1728,00)	85,00 (0,00 – 174,00)	0,02
Oxigenioterapia	1722,75 (1008,00 – 5328,00)	1128,00 (301,00 – 1286,00)	0,01

NOTA: Teste de Mann-Whitney

(1) O₂I = oxigênio inalatório.

A frequência da utilização de dexametasona endovenosa foi semelhante entre os grupos com e sem ROP (37, 50 % *versus* 20,00%, $p = 1,00$).

Também não houve diferença estatisticamente significativa entre as medianas do tempo de duração de NPT, cujo valor para o grupo com ROP foi de 12,00 dias (variando de 8,00 a 30,00 dias) e para o grupo sem ROP, de 9,00 dias (com variação de 6,00 a 15,00 dias, $p = 0,11$).

Quanto à idade da primeira transfusão de concentrado de hemácias não foi observada diferença significativa entre os grupos (mediana = 1,00 dia para o grupo com ROP *versus* mediana = 8,00 dias para o grupo sem ROP, $p = 0,21$). Entretanto, a idade da última transfusão foi significativamente maior no grupo com ROP (mediana 64,00 dias) quando comparada ao grupo sem ROP (41,00 dias, $p = 0,04$).

A frequência de HPIV foi de 75,00% no grupo com ROP, comparada a 20,00% no grupo sem ROP, com nível de significância limítrofe ($p = 0,10$).

4.4.2 Recém-Nascidos com Idade Gestacional \geq 28 Semanas

Ao se considerar apenas o grupo de recém-nascidos com idade gestacional ≥ 28 semanas, observou-se que as médias de idade gestacional e de peso de nascimento não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com e sem ROP (Tabela 24).

TABELA 24 – IDADE GESTACIONAL E PESO DE NASCIMENTO DOS RECÉM-NASCIDOS COM IDADE GESTACIONAL ≥ 28 SEMANAS - COMPARAÇÃO DOS GRUPOS COM E SEM ROP – MÉDIA E DESVIO-PADRÃO (n = 47)

CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO	COM ROP (n = 5)	SEM ROP (n = 42)	p
Idade Gestacional (semanas)	30,10 \pm 1,43	29,91 \pm 1,22	⁽¹⁾ 0,75 ⁽²⁾ 0,66
Peso de Nascimento (g)	1179,00 \pm 134,41	1136,55 \pm 185,94	⁽¹⁾ 0,62 ⁽²⁾ 0,66

NOTA: (1) Teste t de Student para amostras independentes

(2) Teste de Mann-Whitney

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem ROP quanto à frequência de acompanhamento pré-natal (75,00% *versus* 95,24%, $p = 0,24$) e de diagnóstico de asfixia perinatal (60,00% *versus* 26,19%, $p = 0,15$). A frequência do diagnóstico de SDR foi de 100,00% no grupo com ROP *versus* 50,00% no grupo sem ROP, atingindo valores próximos aos níveis de significância estatística ($p = 0,06$). Entretanto, não houve diferença quanto à frequência de administração de surfactante exógeno (80,00% *versus* 45,24%, $p = 0,19$).

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as medianas dos tempos de duração de oxigenioterapia e de suporte ventilatório quando comparados os grupos com e sem ROP (Tabela 25).

Nenhum paciente do grupo com idade gestacional ≥ 28 semanas fez uso de dexametasona endovenosa. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o tempo de duração de NPT, cujas medianas foram de 17,00 dias no grupo com ROP e de 9,00 dias no grupo sem ROP ($p = 0,42$). As medianas das idades da primeira e da última hemotransfusão também não foram significativamente diferentes entre os grupos. A mediana da idade da primeira transfusão de concentrado de hemácias foi de 4,00 dias no grupo com ROP e de 6,00 dias no grupo sem ROP ($p = 0,95$). Para a última transfusão, as medianas foram de 31,50 e 30,00 dias, respectivamente

(p = 0,93).

A frequência de HPIV foi semelhante nos grupos com e sem ROP (40,00% versus 30,95%, p = 0,64).

TABELA 25 – DURAÇÃO DO TEMPO DE OXIGÊNIO INALATÓRIO, CPAP NASAL E VENTILAÇÃO MECÂNICA E DURAÇÃO TOTAL DA OXIGENIOTERAPIA EM HORAS NOS RECÉM-NASCIDOS COM IDADE GESTACIONAL \geq 28 SEMANAS – COMPARAÇÃO DOS GRUPOS COM E SEM ROP – MEDIANAS E AMPLITUDES (ENTRE PARÊNTESES) (n = 47)

TEMPO TOTAL (h)	COM ROP (n = 5)	SEM ROP (n = 42)	p
Campânula O ₂ ou O ₂ I ⁽¹⁾	284,00 (36,00 – 702,00)	153,00 (0,00 – 1158,50)	0,97
CPAP Nasal	84,00 (21,00 – 390,00)	97,00 (0,00 – 421,50)	0,98
Ventilação Mecânica	6,00 (0,00 – 364,00)	27,00 (0,00 – 266,00)	0,67
Oxigenioterapia	374,00 (57,00 – 1456,00)	347,50 (0,00 – 1431,00)	0,86

NOTA: Teste de Mann-Whitney

(1) O₂ I = oxigênio inalatório.

4.5 DESCRIÇÃO DAS AMOSTRAS DE SANGUE ENVIADAS PARA DOSAGEM DE IGF-I

Dos 60 pacientes estudados, foram colhidas 263 amostras de sangue, todas enviadas para dosagem de IGF-I. O número de amostras colhidas para cada intervalo de idade cronológica pode ser observado na Tabela 26. Houve um predomínio de amostras colhidas na primeira semana de vida.

TABELA 26 – NÚMERO DE AMOSTRAS COLHIDAS DO GRUPO TOTAL DE RECÉM-NASCIDOS, POR FAIXAS DE IDADE CRONOLÓGICA – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 263)

IDADE CRONOLÓGICA	AMOSTRAS	
	n	Frequência (%)
Cordão	37	14,07
1ª semana	115	43,73
2ª semana	28	10,64
3ª semana	19	7,22
4ª semana	26	9,89
> 28 dias	38	14,45
TOTAL	263	100,00

No que diz respeito à idade gestacional, observa-se que o maior número de amostras foram colhidas em recém-nascidos com menos de 31 semanas de idade gestacional (Tabela 27).

TABELA 27 – NÚMERO DE AMOSTRAS COLHIDAS DO GRUPO TOTAL DE RECÉM-NASCIDOS, POR FAIXAS DE IDADE GESTACIONAL – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 263)

IDADE GESTACIONAL	AMOSTRAS	
	n	Frequência (%)
25 a 26 semanas	22	8,36
27 a 28 semanas	51	19,39
29 a 30 semanas	97	36,88
31 a 32 semanas	49	18,63
33 a 34 semanas	24	9,12
35 a 36 semanas	17	6,46
≥ 37 semanas	03	1,14
TOTAL	263	100,00

4.6 CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I NO GRUPO TOTAL DE RECÉM-NASCIDOS DE MUITO BAIXO PESO

As concentrações séricas de IGF-I foram analisadas de acordo com a idade cronológica em que foi colhida a amostra, considerando-se o grupo total de recém-nascidos estudados.

Posteriormente, foi feita a análise das concentrações séricas de IGF-I de acordo com a idade gestacional do recém-nascido (idade pós-menstrual) no momento da obtenção da amostra.

4.6.1 Concentrações Séricas de IGF-I no Grupo Total de Acordo com a Idade Cronológica

As medianas da concentração sérica de IGF-I no grupo total de recém-nascidos estudados, de acordo com a idade cronológica estão representadas na Tabela 28.

TABELA 28 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) DAS AMOSTRAS COLHIDAS DO GRUPO TOTAL DE RECÉM-NASCIDOS, DE ACORDO COM A IDADE CRONOLÓGICA - MEDIANA E AMPLITUDES (n = 263)

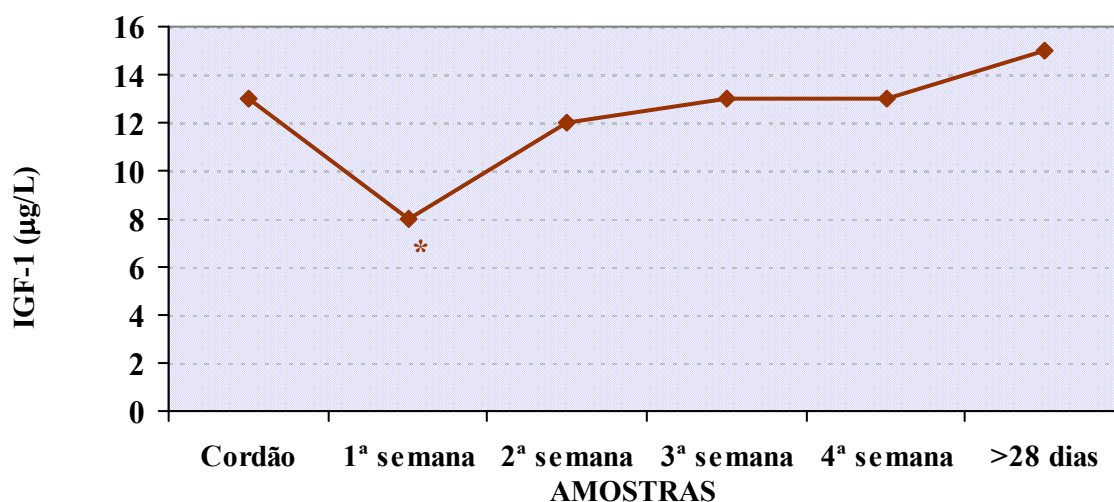
IDADE CRONOLÓGICA	n	IGF-I ($\mu\text{g/L}$)	
		Mediana	Amplitude
Cordão	37	13,00	2,00 – 68,00
1 ^a semana	115	08,00	2,00 – 43,00
2 ^a semana	28	12,00	3,00 – 26,00
3 ^a semana	19	13,00	7,00 – 27,00
4 ^a semana	26	13,00	2,00 – 38,00
> 28 dias	38	15,00	2,00 – 43,00
TOTAL	263		

NOTA: ANOVA de Friedman (p = 0,24)

Considerando-se em conjunto todas as amostras obtidas ao longo do tempo, não houve variação significativa entre as medianas da concentração de IGF-I para as diferentes idades cronológicas de coleta da amostra. Entretanto, a mediana da concentração sérica de IGF-I foi significativamente maior no sangue de cordão, quando comparado ao sangue obtido por coleta na 1^a semana de vida (ANOVA de Friedman, p = 0,01 e teste de Wilcoxon, p = 0,003). Também houve diferenças significativas entre as medianas das concentrações séricas de IGF-I obtidas na 1^a semana de vida, quando comparadas às obtidas na 2^a semana, na 3^a semana, na 4^a semana e após o 28^o dia de vida (p = 0,04, p = 0,02, p = 0,01, p = 0,03, respectivamente na ANOVA de Friedman e p = 0,01, p = 0,01, p = 0,004, p = 0,01 pelo teste de Wilcoxon).

Assim, considerando-se o número total de amostras estudadas, observou-se que os níveis de IGF-I obtidos no sangue de cordão foram mais elevados que os obtidos na 1^a semana de vida, os quais por sua vez foram significativamente menores que os encontrados após a 2^a semana de vida (Gráfico 16). A partir da 2^a semana de vida as concentrações de IGF-I elevaram-se, atingindo valores próximos aos obtidos no sangue de cordão.

GRÁFICO 16 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I($\mu\text{g/L}$) DAS AMOSTRAS DE SANGUE COLHIDAS DO GRUPO TOTAL DE RECÉM-NASCIDOS, DE ACORDO COM A IDADE CRONOLÓGICA – MEDIANAS (n = 263)



NOTA: * ANOVA de Friedman e Teste de Wilcoxon ($p < 0,05$)

4.6.2 Concentrações Séricas de IGF-I no Grupo Total de Acordo com a Idade Gestacional

As medianas das concentrações séricas de IGF-I nas 263 amostras colhidas foram analisadas de acordo com a faixa de idade gestacional do recém-nascido no momento da obtenção da amostra.

Inicialmente, as amostras obtidas de sangue de cordão foram avaliadas separadamente. Observou-se que não houve diferença significativa entre as medianas das concentrações séricas de IGF-I nas amostras obtidas de sangue de cordão, quando consideradas diferentes faixas de idade gestacional (Tabela 29).

TABELA 29 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) NO SANGUE DE CORDÃO NO GRUPO TOTAL DE RECÉM-NASCIDOS, DE ACORDO COM A IDADE GESTACIONAL - MEDIANA E AMPLITUDES (n = 37)

IDADE GESTACIONAL	n	IGF-I ($\mu\text{g/L}$)	
		Mediana	Amplitude
25 - 26 semanas	03	13,00	9,00 – 18,00
27 – 28 semanas	11	11,00	4,00 – 62,00
29 – 30 semanas	14	13,00	2,00 – 68,00
31 – 32 semanas	08	15,00	5,00 – 27,00
33 – 34 semanas	01	-	6,00 – 6,00

TOTAL 37

NOTA: ANOVA de Kruskal-Walis ($p = 0,90$)

Evidenciou-se uma grande amplitude das concentrações séricas de IGF-I nas diferentes faixas de idade gestacional (Tabela 29). Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre as medianas da concentração de IGF-I no sangue de cordão quando consideradas as variáveis idade materna menor de 21 anos, raça materna, realização de acompanhamento pré-natal, presença de hipertensão ou de infecção maternas, de ruptura de membranas amnióticas, utilização de corticóide antenatal em um esquema completo ou tipo de parto (Tabela 30).

TABELA 30 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) NAS AMOSTRAS OBTIDAS DE SANGUE DE CORDÃO DE ACORDO COM A PRESENÇA DE VARIÁVEIS MATERNAS – MEDIANAS E AMPLITUDES ($n = 37$)

VARIÁVEL MATERNA	IGF-I ($\mu\text{g/L}$)						p
	Sim			Não			
	n	Mediana	Amplitude	n	Mediana	Amplitude	
Idade < 21 anos	10	15,50	2,00 – 47,00	27	11,00	5,00 – 68,00	0,95
Raça Branca	31	14,00	2,00 – 68,00	06	9,00	5,00 – 26,00	0,51
Pré-Natal	32	13,50	2,00 – 68,00	05	9,50	5,00 – 47,00	0,78
Hipertensão Arterial	13	6,00	2,00 – 68,00	24	13,50	5,00 – 62,00	0,47
Infecção	17	16,00	5,00 – 47,00	20	8,00	2,00 – 68,00	0,29
Ruptura Amniótica	22	9,50	2,00 – 68,00	15	16,00	5,00 – 47,00	0,35
Corticóide Antenatal	15	17,00	5,00 – 68,00	22	11,00	2,00 – 62,00	0,15
Parto Vaginal	13	12,00	5,00 – 62,00	24	15,50	2,00 – 68,00	0,65

NOTA: Teste de Mann-Whitney

Ao comparar-se as medianas das concentrações de IGF-I nas amostras obtidas de sangue de cordão com as amostras obtidas no período pós-natal, considerando uma mesma faixa de idade gestacional, observou-se uma tendência das primeiras serem maiores que as segundas. Entretanto, somente para a idade gestacional de 25 a 26 semanas, esta diferença atingiu valor próximo ao nível de significância estatística (Tabela 31).

TABELA 31 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) – COMPARAÇÃO DAS AMOSTRAS OBTIDAS DE SANGUE DE CORDÃO E DE SANGUE COLETADO DURANTE O PERÍODO PÓS-NATAL, DE ACORDO COM DIFERENTES FAIXAS DE IDADE GESTACIONAL – MEDIANAS E AMPLITUDES (n = 263)

IDADE GESTACIONAL	IGF-I ($\mu\text{g/L}$)						p
	Cordão			Pós-Natal			
	n	Mediana	Amplitude	n	Mediana	Amplitude	
25 – 26 semanas	03	13,00	9,00 – 18,00	19	7,00	2,00 – 20,00	0,05
27 – 28 semanas	11	11,00	4,00 – 62,00	40	10,00	4,00 – 43,00	0,40
29 – 30 semanas	14	13,00	2,00 – 68,00	83	7,00	2,00 – 41,00	0,27
31 – 32 semanas	08	15,00	5,00 – 27,00	41	10,00	3,00 – 29,00	0,17
33 – 34 semanas	01	-	6,00 – 6,00	23	14,00	3,00 – 42,00	1,00
TOTAL	37			226			

NOTA: Teste de Mann-Whitney

Para a análise das concentrações de IGF-I de acordo com diferentes faixas de idade gestacional foram consideradas apenas as amostras colhidas no período pós-natal.

As concentrações séricas de IGF-I para cada faixa de idade pós-menstrual nas amostras obtidas após o nascimento podem ser observadas na Tabela 32. Houve diferença estatisticamente significativa, com os menores níveis de IGF-I observados nas amostras obtidas com 25 a 26 semanas de idade pós-menstrual e os maiores níveis observados nas amostras obtidas a partir de 35 semanas de idade pós-menstrual. A amplitude das concentrações de IGF-I nas amostras obtidas no período pós-natal foi grande para as faixas de 25 a 36 semanas de idade pós-menstrual.

TABELA 32 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) NO SANGUE OBTIDO DURANTE O PERÍODO PÓS-NATAL NO GRUPO TOTAL DE RECÉM-NASCIDOS, DE ACORDO COM A IDADE PÓS-MENSTRUAL - MEDIANA E AMPLITUDES (n = 226)

IDADE PÓS-MENSTRUAL	n	IGF-I ($\mu\text{g/L}$)	
		Mediana	Amplitude
25 – 26 semanas	19	7,00	2,00 – 20,00
27 – 28 semanas	40	10,00	4,00 – 43,00
29 – 30 semanas	83	8,00	2,00 – 41,00
31 – 32 semanas	41	10,00	3,00 – 29,00
33 – 34 semanas	23	14,00	3,00 – 42,00
35 – 36 semanas	17	15,00	7,00 – 43,00
≥ 37 semanas	03	15,00	8,00 – 16,00

TOTAL

226

NOTA: ANOVA de Kruskal-Wallis ($p < 0,0000$)

Além da idade gestacional, foram pesquisados outros fatores que pudessem influenciar as concentrações séricas de IGF-I. Os níveis de IGF-I apresentaram variação estatisticamente significativa de acordo com o tipo de nutrição oferecida (Tabela 33). As medianas das concentrações de IGF-I foram significativamente maiores no grupo que recebia leite humano com fortificante no momento da coleta (17,50 $\mu\text{g/L}$), quando comparadas às medianas das concentrações encontradas quando outros tipos de nutrição foram oferecidos. As menores concentrações de IGF-I foram encontradas nos recém-nascidos que estavam em jejum e naqueles que recebiam nutrição parenteral parcial (7,00 $\mu\text{g/L}$).

TABELA 33 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) NO SANGUE OBTIDO DURANTE O PERÍODO PÓS-NATAL, NO GRUPO TOTAL DE RECÉM-NASCIDOS, DE ACORDO COM O TIPO DE NUTRIÇÃO OFERECIDO - MEDIANA E AMPLITUDE (n = 226)

NUTRIÇÃO	n	IGF-I ($\mu\text{g/L}$)	
		Mediana	Amplitude
Jejum	77	7,00	2,00 – 43,00
Nutrição Parenteral Parcial	62	7,00	2,00 – 29,00
Nutrição Parenteral Total	13	10,00	4,00 – 43,00
Transição	13	12,00	3,00 – 26,00
Leite Humano	23	13,00	4,00 – 42,00
Leite Humano Fortificado	38	17,50	3,00 – 38,00
TOTAL	226		

NOTA: ANOVA de Kruskal-Wallis ($p < 0,0000$)

Houve variação estatisticamente significativa entre as medianas da concentração de IGF-I quando considerado o estado clínico do paciente no momento da obtenção da amostra. De acordo com esta análise, amostras obtidas em pacientes em estado grave apresentaram concentrações de IGF-I significativamente menores do que as obtidas em pacientes estáveis (Tabela 34).

TABELA 34 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) NO SANGUE OBTIDO DURANTE O PERÍODO PÓS-NATAL NO GRUPO TOTAL DE RECÉM-NASCIDOS, DE ACORDO COM O ESTADO CLÍNICO DO PACIENTE NO MOMENTO DA COLETA - MEDIANA E AMPLITUDE (n = 226)

	IGF-I ($\mu\text{g/L}$)
--	---------------------------

NUTRIÇÃO	n	IGF-I ($\mu\text{g/L}$)	
		Mediana	Amplitude
Grave	174	8,00	2,00 – 43,00
Estável	52	14,00	2,00 – 43,00
TOTAL	226		

NOTA: ANOVA de Kruskal-Wallis ($p < 0,0000$)

4.7 CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I - COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM ROP

A comparação das concentrações séricas de IGF-I nos grupos com e sem ROP foi realizada avaliando-se primeiramente as amostras colhidas de acordo com a idade cronológica no momento da coleta. Posteriormente, as diferenças entre os grupos com e sem ROP foram analisadas de acordo com a idade gestacional do recém-nascido no momento da obtenção da amostra.

4.7.1 Comparação das Concentrações Séricas de IGF-I nos Grupos Com e Sem ROP de acordo com a Idade Cronológica

As diferenças entre as medianas das concentrações séricas de IGF-I para as diferentes faixas de idade cronológica nos grupos com e sem ROP podem ser observadas na Tabela 35.

TABELA 35 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) NOS GRUPOS COM E SEM ROP DE ACORDO COM A IDADE CRONOLÓGICA – MEDIANAS E AMPLITUDES (n = 263)

IGF-I ($\mu\text{g/L}$)	COM ROP			SEM ROP			p
	n	Mediana	Amplitude	n	Mediana	Amplitude	
Cordão	08	15,00	9,00 – 47,00	29	12,00	2,00 – 68,00	0,26
1 ^a semana	35	8,00	2,00 – 41,00	80	7,50	2,00 – 43,00	0,38
2 ^a semana	12	13,50	7,00 – 26,00	16	10,00	3,00 – 19,00	0,08
3 ^a semana	11	10,00	7,00 – 21,00	08	13,50	7,00 – 27,00	0,13
4 ^a semana	13	8,00	2,00 – 14,00	13	16,00	3,00 – 38,00	0,01
> 28 dias	13	13,00	2,00 – 26,00	25	19,00	6,00 – 43,00	0,11
TOTAL	92			171			

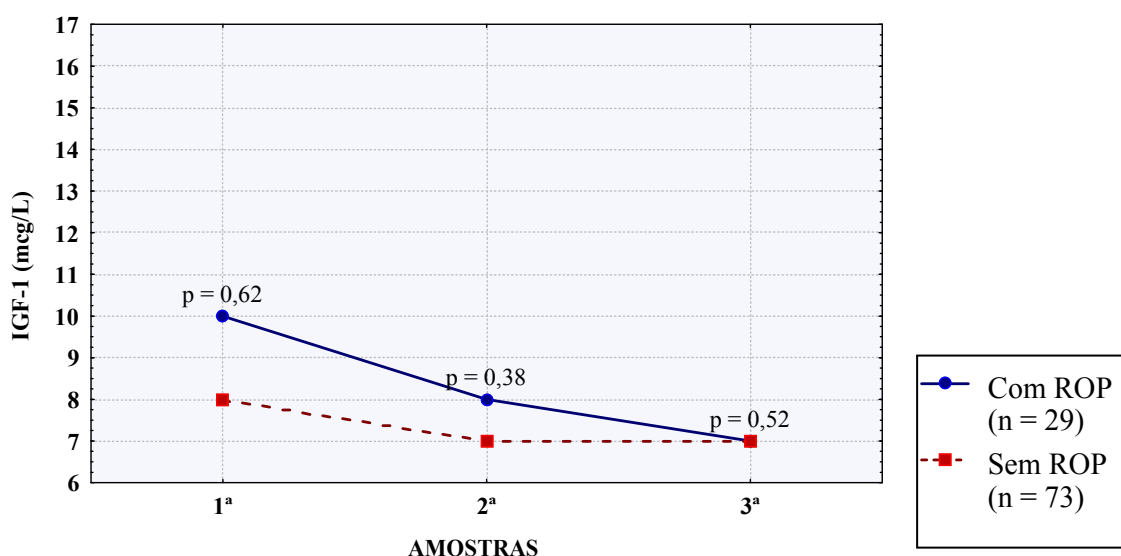
NOTA: Teste de Mann-Whitney

Houve diferença estatisticamente significativa entre as medianas da concentração de IGF-I na 4^a semana de vida, que se mostrou menor no grupo com

ROP (8,00 $\mu\text{g/L}$), quando comparada ao grupo sem ROP (16,00 $\mu\text{g/L}$, $p = 0,01$). As diferenças entre as medianas das concentrações séricas de IGF-I nos grupos com e sem ROP na 2^a e na 3^a semana e após o 28^o dia de vida atingiram valores de significância limítrofes ($p = 0,08$, $p = 0,13$ e $p = 0,11$, respectivamente). Enquanto na 3^a semana e após o 28^o dia de vida, as medianas das concentrações séricas de IGF-I foram menores no grupo com ROP, o inverso ocorreu nas amostras colhidas na 2^a semana de vida, quando a mediana da concentração sérica de IGF-I mostrou-se maior no grupo com ROP.

Na análise das concentrações séricas de IGF-I realizadas nas 3 amostras colhidas na primeira semana de vida, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem ROP (Gráfico 17).

GRÁFICO 17 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) NOS GRUPOS COM E SEM ROP NA PRIMEIRA SEMANA DE VIDA (n = 102).

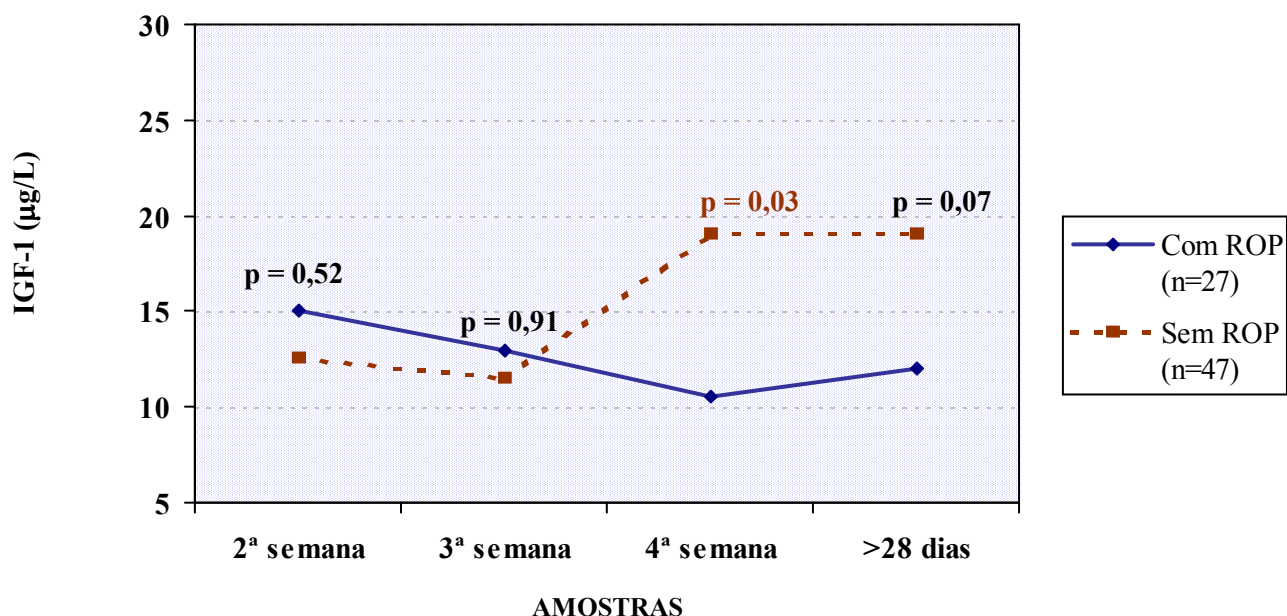


NOTA: ANOVA de Kruskal-Wallis

Quanto às concentrações de IGF-I dosadas nas amostras colhidas após a 1^a semana de vida, na análise realizada para 2^a, 3^a e 4^a semana e após o 28^o dia de vida, observou-se que a concentração de IGF-I foi significativamente menor no grupo com ROP quando comparada ao grupo sem ROP na 4^a semana de vida. Houve ainda uma tendência da concentração de IGF-I em manter-se em níveis menores no grupo com

ROP quando comparado ao grupo sem ROP após o 28º dia, porém estas diferenças não atingiram significância estatística (Gráfico 18).

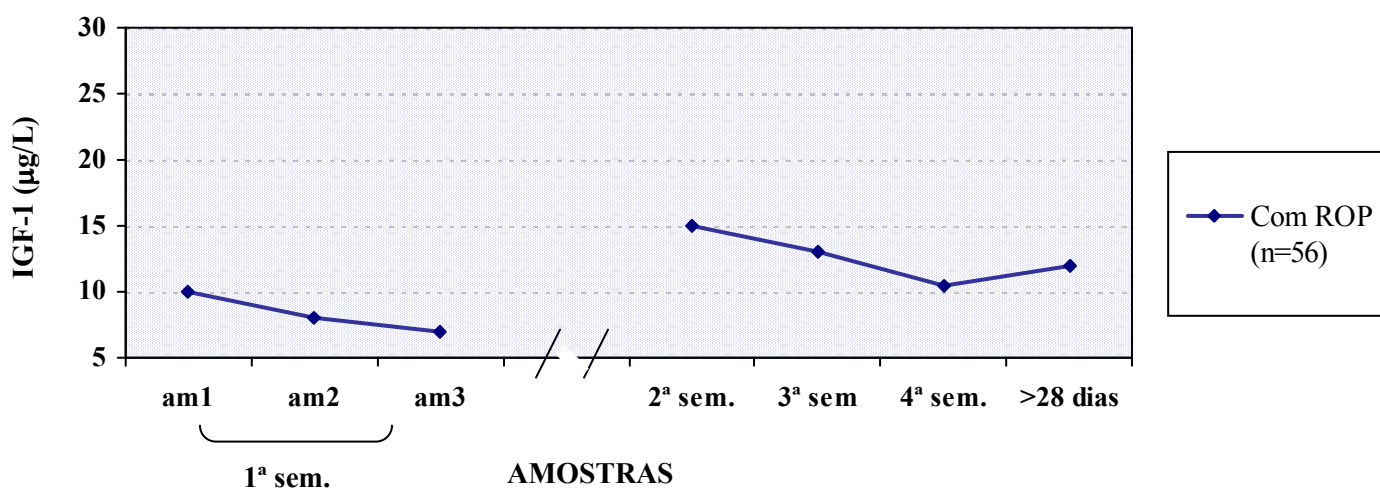
GRÁFICO 18 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) NOS GRUPOS COM E SEM ROP APÓS A PRIMEIRA SEMANA DE VIDA (n = 74)



NOTA: ANOVA de Kruskal-Wallis

No que diz respeito à variação das concentrações de IGF-I ao longo do tempo no grupo com ROP, não houve diferença estatisticamente significativa quanto às concentrações encontradas na 1ª semana quando comparadas às encontradas na 2ª semana, na 3ª semana, na 4ª semana e após o 28º dia de vida ($p > 0,05$, ANOVA de Friedman) (Gráfico 19).

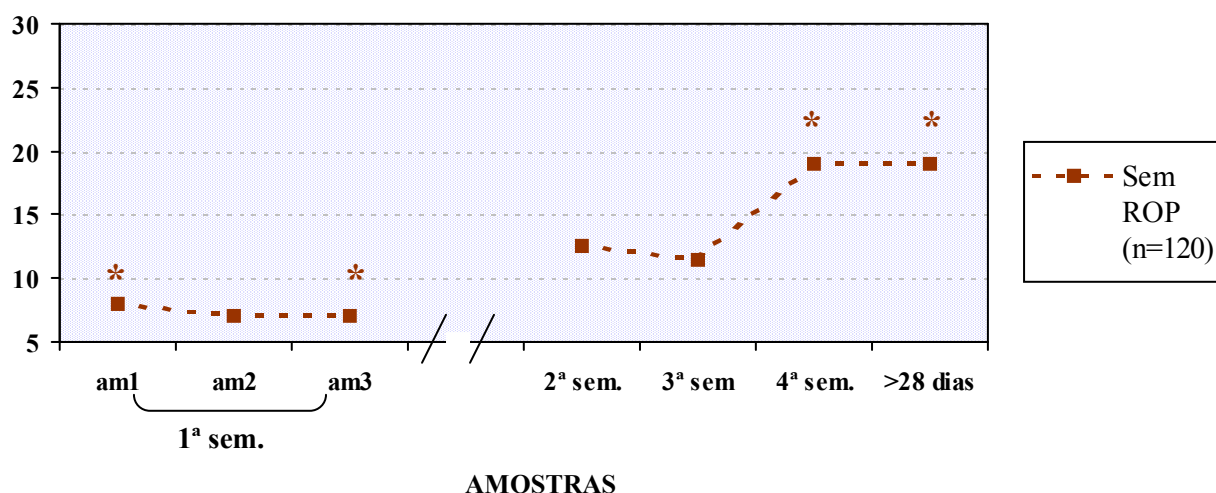
GRÁFICO 19 – VARIAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) DE ACORDO COM A IDADE CRONOLÓGICA NO GRUPO COM ROP (n = 56)



NOTA: ANOVA de Friedman; am = amostra; sem.= semana

Entretanto, no grupo sem ROP houve diferença significativa nas concentrações de IGF-I, quando comparadas às medianas das amostras colhidas na 1ª semana com as medianas das amostras colhidas na 4ª semana (ANOVA de Friedman, $p = 0,001$, teste de Wilcoxon, $p = 0,005$) e com as amostras colhidas após o 28º dia (ANOVA de Friedman $p = 0,01$, teste de Wilcoxon, $p = 0,03$). As medianas das concentrações de IGF-I nas amostras colhidas na 1ª semana mostraram-se significativamente menores no grupo sem ROP quando comparadas às medianas encontradas na 4ª semana e após o 28º dia. Também houve diferença estatisticamente significativa entre a mediana da concentração de IGF-I da 1ª amostra colhida na 1ª semana e a mediana da concentração de IGF-I da 3ª amostra colhida na 1ª semana, no grupo sem ROP (ANOVA de Friedman, $p = 0,004$, teste de Wilcoxon, $p = 0,01$). A mediana da concentração da 1ª amostra colhida na 1ª semana foi significativamente maior do que a da 3ª amostra colhida na 1ª semana (Gráfico 20).

GRÁFICO 20 – VARIAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES DE IGF-I (µg/L) DE ACORDO COM A IDADE CRONOLÓGICA NO GRUPO SEM ROP (n = 120)



NOTA: ANOVA de Friedman e Teste de Wilcoxon.

am = amostra

sem. = semana

* $p < 0,05$

4.7.2 Comparação das Concentrações Séricas de IGF-I nos Grupos Com e Sem ROP de Acordo com a Idade Gestacional

Os níveis de IGF-I foram comparados de acordo com as diferentes faixas de idade pós-menstrual nos grupos com e sem ROP (Tabela 36). Nesta, é possível observar que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quando comparadas as medianas das concentrações de IGF-I em amostras obtidas em uma mesma faixa de idade pós-conceptual. Para as amostras obtidas com 27 a 28 semanas de idade pós-conceptual detectou-se um nível de significância limítrofe ($p = 0,09$), com a mediana da concentração de IGF-I maior no grupo com ROP ($12,00 \mu\text{g/L}$), do que no sem ROP ($8,50 \mu\text{g/L}$).

TABELA 36 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) DE ACORDO COM A IDADE PÓS-MENSTRUAL – COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM ROP - MEDIANAS E AMPLITUDES ($n = 226$)

IDADE PÓS-MENSTRUAL	COM ROP			SEM ROP			p
	n	Mediana	Amplitude	n	Mediana	Amplitude	
25 – 26 semanas	16	7,00	2,00 – 20,00	03	7,00	5,00 – 9,00	0,74

27 – 28 semanas	24	12,00	6,00 – 28,00	16	8,50	4,00 – 43,00	0,09
29 – 30 semanas	24	8,00	2,00 – 41,00	59	7,00	2,00 – 38,00	0,45
31 – 32 semanas	10	9,00	4,00 – 20,00	31	11,00	3,00 – 29,00	0,47
33 – 34 semanas	05	13,00	12,00 – 16,00	18	15,00	3,00 – 42,00	0,25
35 – 36 semanas	02	16,50	8,00 – 25,00	15	15,00	7,00 – 43,00	0,71
≥ 37 semanas	03	15,00	8,00 – 16,00	-	-	-	1,0
TOTAL	84			142			

NOTA: Teste de Mann-Whitney

Com o objetivo de fragmentar menos o grupo de estudo, evitando a redução do número de casos que ocorreu nos extremos de idade gestacional, a população estudada foi dividida em dois subgrupos, de acordo com a idade gestacional < 28 semanas e ≥ 28 semanas.

4.8 CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I - COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM ROP COM IDADE GESTACIONAL < 28 SEMANAS E IDADE GESTACIONAL ≥ 28 SEMANAS

4.8.1 Recém-Nascidos Com Idade Gestacional < 28 Semanas

Embora as medianas das concentrações de IGF-I tenham se mostrado menores no grupo com ROP, quando comparado ao grupo sem ROP em praticamente todas as amostras colhidas, esta diferença mostrou-se próxima aos níveis de significância estatística somente para as amostras colhidas na 4^a semana de vida (11,00 µg/L no grupo com ROP *versus* 26,00 µg/L no grupo sem ROP, $p = 0,06$) e após o 28^o dia de vida (16,00 µg/L *versus* 25,50 µg/L, $p = 0,12$) (Tabela 37). A análise da variância mostrou resultados semelhantes (Gráfico 21).

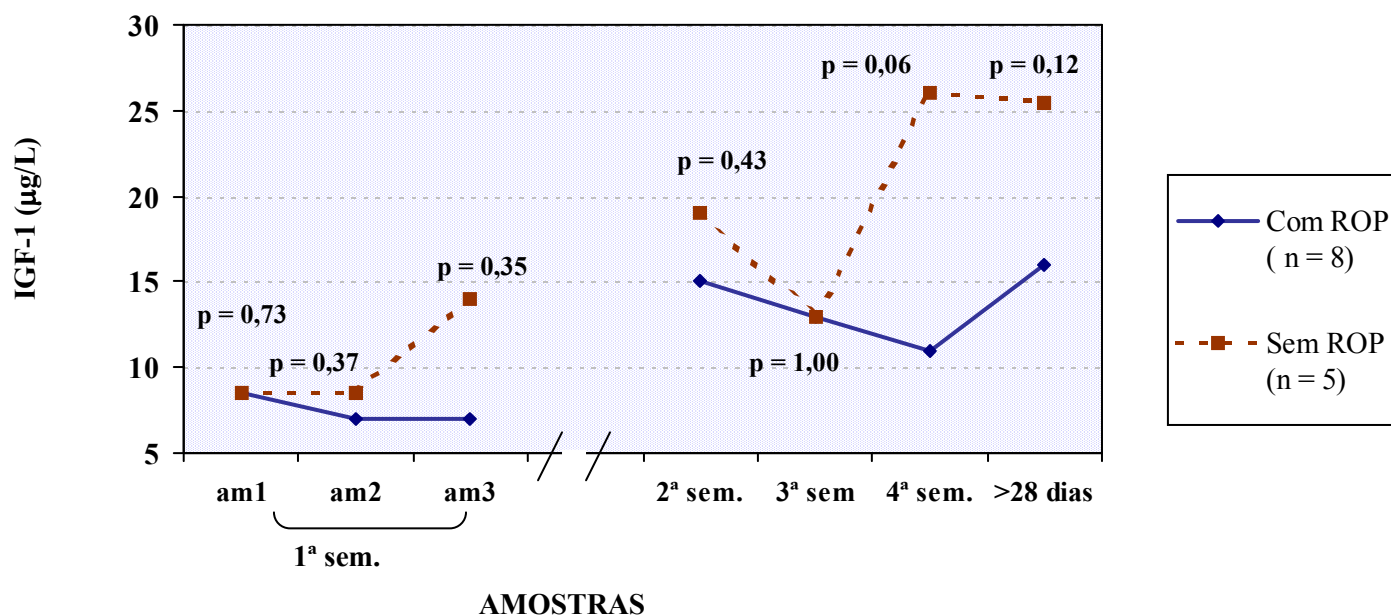
TABELA 37 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I (µg/L) DE ACORDO COM A IDADE CRONOLÓGICA NOS RECÉM-NASCIDOS COM IDADE GESTACIONAL < 28

SEMANAS – COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM ROP -
MEDIANAS E AMPLITUDES (n = 59)

IDADE CRONOLÓGICA	COM ROP			SEM ROP			p
	n	Mediana	Amplitude	n	Mediana	Amplitude	
1ª semana – 1ª amostra	08	8,50	2,00 – 17,00	04	8,50	5,00 – 13,00	0,73
1ª semana – 2ª amostra	06	7,00	6,00 – 8,00	02	8,50	7,00 – 10,00	0,40
1ª semana – 3ª amostra	05	7,00	5,00 – 20,00	01	-	14,00 – 14,00	1,00
2ª semana	05	15,00	10,00 – 20,00	02	19,00	14,00 – 24,00	0,44
3ª semana	05	13,00	4,00 – 21,00	01	-	13,00 – 13,00	1,00
4ª semana	04	11,00	6,00 – 14,00	02	26,00	23,00 – 29,00	0,06
>28 dias	05	16,00	2,00 – 26,00	02	25,50	19,00 – 32,00	0,12
TOTAL	42			17			

NOTA: Teste de Mann-Whitney

GRÁFICO 21 – VARIAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) DE ACORDO COM A IDADE CRONOLÓGICA, NOS GRUPOS COM E SEM ROP PARA RECÉM-NASCIDOS COM IDADE GESTACIONAL < 28 SEMANAS (n = 8)



NOTA: ANOVA de Kruskal-Wallis

am = amostra

sem. = semana

A variação das medianas da concentração de IGF-I no grupo de recém-nascidos com idade gestacional < 28 semanas com ROP ao longo do tempo não foi significativa. Devido ao pequeno número de amostras no grupo de recém-nascidos com idade gestacional < 28 semanas sem ROP, não foi possível testar a variação das medianas da concentração de IGF-I ao longo do tempo neste grupo

Considerando a variação da concentração sérica de IGF-I de acordo com a idade pós-conceptual nos recém-nascidos com menos de 28 semanas de idade gestacional, observou-se uma diferença estatisticamente significativa (Tabela 38). Esta variação ocorreu em todas as faixas de idade pós-conceptual, sobretudo entre 27 e 31 semanas, com concentrações de IGF-I significativamente menores no grupo com ROP.

TABELA 38 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) DE ACORDO COM A IDADE PÓS-CONCEPTUAL NOS RECÉM-NASCIDOS COM IDADE GESTACIONAL AO NASCIMENTO < 28 SEMANAS – COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM ROP - MEDIANAS E AMPLITUDES (n = 80)

IDADE PÓS-CONCEPTUAL	COM ROP			SEM ROP			p
	n	Mediana	Amplitude	n	Mediana	Amplitude	
> 26 – 28 semanas	65	10,00	2,00 – 28,00	15	14,00	5,00 – 43,00	0,01
> 27 – 29 semanas	41	12,00	2,00 – 26,00	08	23,50	13,00 – 38,00	0,0009
> 28 – 30 semanas	32	10,00	2,00 – 26,00	07	24,00	13,00 – 38,00	0,0007
> 29 – 31 semanas	22	11,50	2,00 – 26,00	05	29,00	19,00 – 38,00	0,001
> 30 – 32 semanas	12	13,00	2,00 – 26,00	04	26,00	19,00 – 32,00	0,01

NOTA: Teste de Mann-Whitney

4.8.2 Recém-Nascidos Com Idade Gestacional \geq 28 Semanas

Para as amostras colhidas em recém-nascidos com idade gestacional \geq 28 semanas não houve diferença estatística entre as medianas, quando comparados os grupos com ROP e sem ROP. Até a 3ª semana de vida constatou-se uma tendência dos níveis de IGF-I serem semelhantes ou até maiores no grupo com ROP quando comparado ao sem ROP ($p > 0,05$). A partir da 4ª semana de vida a mediana da

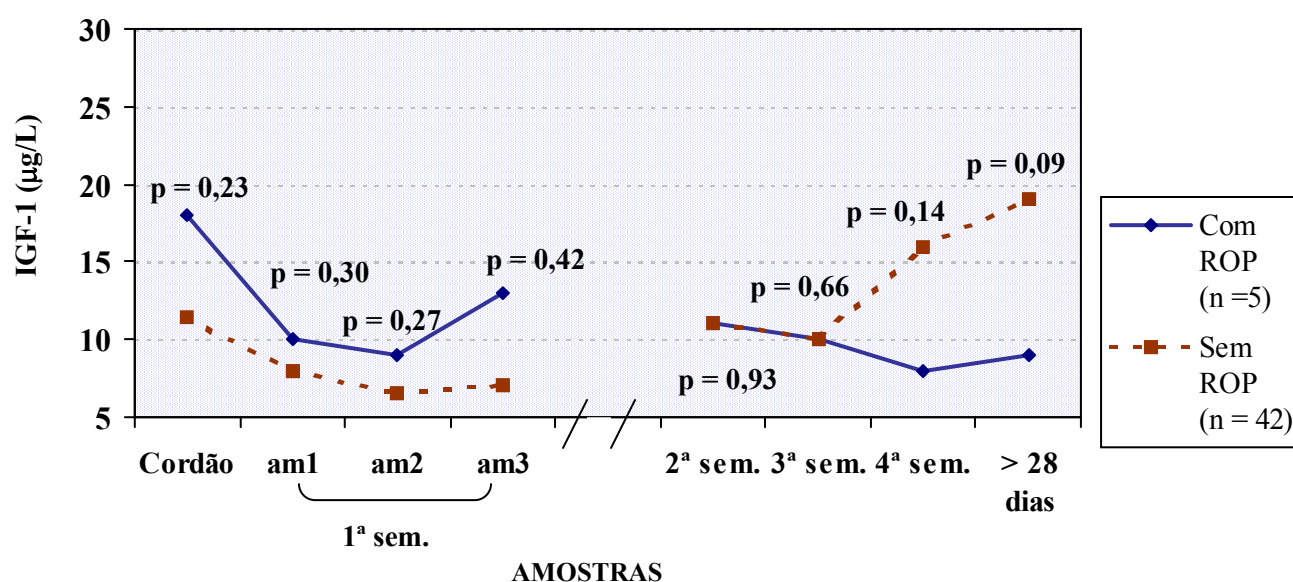
concentração sérica de IGF-I foi menor no grupo com ROP, do que no grupo sem ROP. Porém, somente após o 28º dia de vida esta diferença alcançou níveis próximos aos de significância estatística, com mediana da concentração de IGF-I de 9,00 µg/L para o grupo com ROP e de 19,00 µg/L para o grupo sem ROP ($p = 0,09$) (Tabela 39 e Gráfico 22).

TABELA 39 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I (µg/L) DE ACORDO COM A IDADE CRONOLÓGICA NOS RECÉM-NASCIDOS COM IDADE GESTACIONAL ≥ 28 SEMANAS – COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM ROP - MEDIANAS E AMPLITUDES (n = 154)

IDADE CRONOLÓGICA	COM ROP			SEM ROP			p
	n	Mediana	Amplitude	n	Mediana	Amplitude	
1ª semana – 1ª amostra	05	10,00	5,00 – 41,00	32	8,00	3,00 – 21,0	0,31
1ª semana – 2ª amostra	03	9,00	8,00 – 11,00	20	6,50	3,00 – 15,00	0,27
1ª semana – 3ª amostra	02	13,00	6,00 – 20,00	14	7,00	2,00 – 12,00	0,42
2ª semana	02	11,00	7,00 – 15,00	12	11,00	3,00 – 27,00	0,93
3ª semana	02	10,00	7,00 – 13,00	07	10,00	3,00 – 16,00	0,66
4ª semana	02	8,00	4,00 – 12,00	12	16,00	3,00 – 42,00	0,14
>28 dias	02	9,00	6,00 – 12,00	09	19,00	7,00 – 30,00	0,09
TOTAL	22			132			

NOTA: Teste de Mann-Whitney

GRÁFICO 22 – VARIAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I (µg/L) AO LONGO DO TEMPO EM RECÉM-NASCIDOS COM IDADE GESTACIONAL ≥ 28 SEMANAS – COMPARAÇÃO DOS GRUPOS COM E SEM ROP (n = 154)



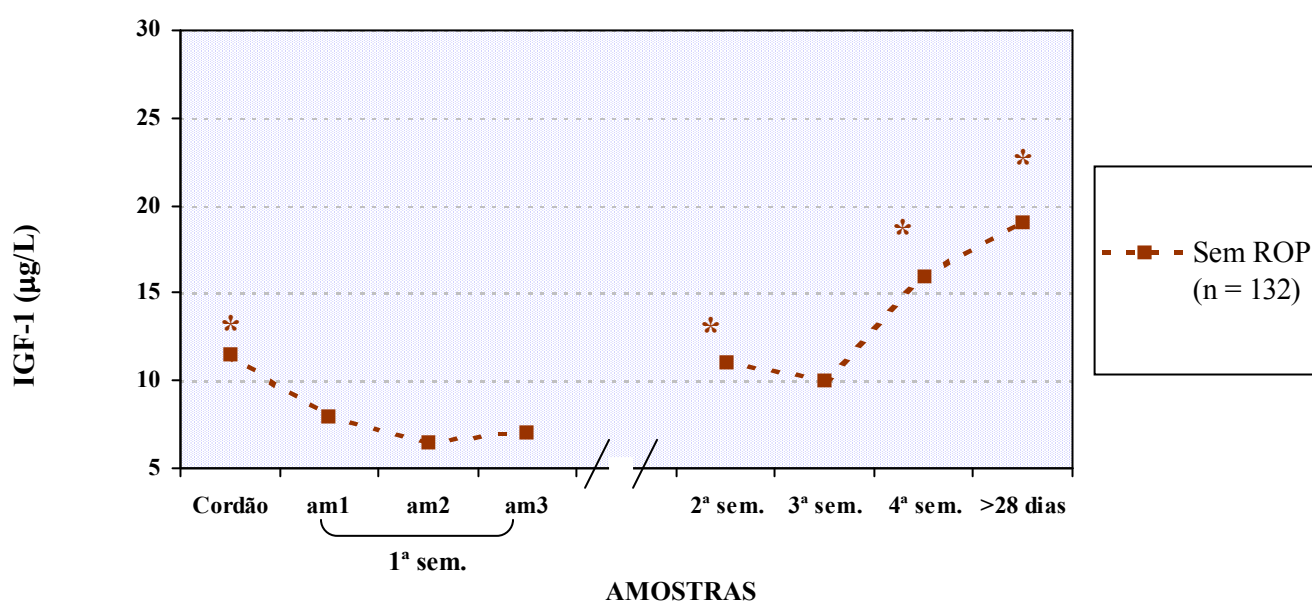
NOTA: ANOVA de Kruskal-Wallis

am = amostra
sem. = semana

Considerando o grupo de recém-nascidos com idade gestacional ≥ 28 semanas com ROP, não houve variação entre as medianas das concentrações de IGF-I das amostras colhidas ao longo do tempo.

Já no grupo sem ROP com idade gestacional ≥ 28 semanas houve variação significativa entre as medianas das amostras colhidas na 1ª semana (8,00 $\mu\text{g/L}$), quando comparadas às amostras colhidas na 4ª semana de vida (16,00 $\mu\text{g/L}$) e às amostras colhidas após o 28º dia de vida (19,00 $\mu\text{g/L}$, $p = 0,003$, $p = 0,008$ ANOVA de Friedman, $p = 0,008$ e $p = 0,02$, teste de Wilcoxon, respectivamente). Houve também diferença significativa entre as amostras colhidas na 3ª semana e após o 28º dia de vida (10,00 $\mu\text{g/L}$ e 19,00 $\mu\text{g/L}$, $p = 0,04$) (Gráfico 23).

GRÁFICO 23 – VARIÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) DE ACORDO COM A IDADE CRONOLÓGICA EM RECÉM-NASCIDOS COM IDADE GESTACIONAL ≥ 28 SEMANAS NO GRUPO SEM ROP ($n = 132$)



NOTA: ANOVA de Friedman

am = amostra
sem. = semana

Considerando a variação da concentração sérica de IGF-I de acordo com a idade pós-conceptual nos recém-nascidos com 28 ou mais semanas de idade gestacional, observou-se uma diferença próxima ao nível de significância estatística nas amostras colhidas com mais de 31 semanas de idade pós-conceptual (Tabela 40). Nestas observou-se níveis de IGF-I maiores no grupo sem ROP.

TABELA 40 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) DE ACORDO COM A IDADE PÓS-CONCEPTUAL NOS RECÉM-NASCIDOS COM IDADE GESTACIONAL AO NASCIMENTO ≥ 28 SEMANAS – COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM ROP - MEDIANAS E AMPLITUDES (n = 146)

IDADE PÓS-CONCEPTUAL	COM ROP			SEM ROP			p
	N	Mediana	Amplitude	n	Mediana	Amplitude	
≥ 29 semanas	19	9,00	4,00 – 41,00	127	9,00	2,00 – 43,00	0,90
≥ 30 semanas	08	9,50	4,00 – 15,00	54	13,00	3,00 – 43,00	0,07
≥ 31 semanas	05	12,00	4,00 – 13,00	39	14,00	3,00- 43,00	0,05
≥ 32 semanas	04	9,00	4,00 – 12,00	33	15,00	3,00 – 43,00	0,05
≥ 33 semanas	01	12,00	-	21	15,00	6,00 – 43,00	1,00

4.9 TIPO DE NUTRIÇÃO OFERECIDA E ESTADO CLÍNICO DO PACIENTE NO MOMENTO DA COLETA DA AMOSTRA PARA DOSAGEM DE IGF-I NOS GRUPOS COM E SEM ROP

Considerando todas as amostras, observou-se que tanto o tipo de nutrição oferecida ao recém-nascido no momento da coleta da amostra para dosagem de IGF-I, quanto o estado clínico do recém-nascido, influenciaram as concentrações de IGF-I, com variações estatisticamente significativas. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem ROP quanto ao tipo de nutrição oferecido (Tabela 41). Em ambos os grupos predominaram as amostras colhidas em vigência de jejum ou de nutrição parenteral inicial. A frequência do uso de leite humano fortificado também foi semelhante em ambos os grupos.

TABELA 41 – TIPOS DE NUTRIÇÃO OFERECIDOS NO MOMENTO DA COLETA DA

AMOSTRA PARA DOSAGEM DE IGF-I NOS GRUPOS COM E SEM ROP –
NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 226)

NUTRIÇÃO	COM ROP (n = 84)		SEM ROP (n = 142)	
	n	Frequência (%)	n	Frequência (%)
Jejum	24	28,57	53	37,32
Nutrição Parenteral Inicial	26	30,95	36	25,35
Nutrição Parenteral Total	05	5,95	08	5,63
Transição	06	7,14%	07	4,93
Leite Humano	09	10,71	14	9,86
Leite Humano Fortificado	14	16,67	24	16,90
TOTAL	84	100,00	142	100,00

NOTA: Qui-quadrado de Pearson (p = 0,98)

Também não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à frequência de jejum ou de NPT inicial nas diferentes faixas de idade cronológica em que as amostras foram obtidas (Tabela 42).

TABELA 42 – FREQUÊNCIA DE JEJUM OU DE NPT INICIAL NO MOMENTO DA COLETA DA AMOSTRA PARA DOSAGEM DE IGF-I NOS GRUPOS COM E SEM ROP DE ACORDO COM A FAIXA DE IDADE CRONOLÓGICA – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 226)

IDADE CRONOLÓGICA	FREQUÊNCIA DE JEJUM OU NPT INICIAL				p
	Com ROP (n = 84)		Sem ROP (n = 142)		
	n	Frequência (%)	n	Frequência (%)	
1ª semana	34	97,14	73	91,25	0,43
2ª semana	03	25,00	05	31,25	1,00
3ª semana	05	45,45	02	25,00	0,63
4ª semana	05	38,46	02	15,38	0,38
> 28 dias	03	23,08	07	28,00	1,00

NOTA: Teste Exato de Fisher

Entretanto, houve diferença quanto à frequência de jejum ou de NPT inicial quando consideradas as diferentes faixas de idade pós-conceptual no momento da obtenção da amostra para dosagem de IGF-I (Tabela 43). Para as amostras colhidas com 29 a 30 semanas de idade pós-conceptual, a frequência de jejum ou de NPT inicial foi significativamente maior no grupo sem ROP (88,14%), quando comparado

ao com ROP (50,00%, $p = 0,0004$).

TABELA 43 – FREQUÊNCIA DE JEJUM OU DE NPT INICIAL NO MOMENTO DA COLETA DA AMOSTRA PARA DOSAGEM DE IGF-I NOS GRUPOS COM E SEM ROP DE ACORDO COM A FAIXA DE IDADE PÓS-CONCEPTUAL – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 226)

IDADE PÓS-CONCEPTUAL	FREQUÊNCIA DE JEJUM OU NPT INICIAL				p
	Com ROP (n = 84)		Sem ROP (n = 142)		
	n	Frequência (%)	n	Frequência (%)	
25 – 26 semanas	15	93,75	03	100,00	1,00
27 – 28 semanas	15	62,50	14	87,50	0,15
29 – 30 semanas	12	50,00	52	88,14	0,0004
31 – 32 semanas	06	60,00	10	32,26	0,14
33 – 34 semanas	02	40,00	06	33,33	1,0
35 – 36 semanas	00	-	04	26,67	1,00

NOTA: Teste Exato de Fisher

Evidenciou-se que a frequência de estado clínico grave no momento da coleta da amostra para dosagem de IGF-I foi significativamente maior entre os recém-nascidos com ROP (89,29%), quando comparados aos sem ROP (69,72%, $p = 0,002$) (Tabela 44). Em ambos os grupos as amostras foram coletadas, em sua maior parte, em recém-nascidos em estado grave.

TABELA 44 – CLASSIFICAÇÃO DE ACORDO COM ESTADO CLÍNICO NO MOMENTO DA COLETA DA AMOSTRA PARA DOSAGEM DE IGF-I NOS GRUPOS COM E SEM ROP – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 226)

ESTADO CLÍNICO	COM ROP (n = 84)		SEM ROP (n = 142)	
	n	Frequência (%)	n	Frequência (%)
Grave	75	89,29	99	69,72
Estável	09	10,71	43	30,28
TOTAL	84	100,00	142	100,00

NOTA: Teste Exato de Fisher ($p = 0,002$)

Não se observou variação do estado clínico quando comparadas as diferentes faixas de idade cronológica em que as amostras foram obtidas, exceto para as amostras obtidas após o 28º dia de vida (Tabela 45). Nestas, o estado clínico grave foi significativamente mais frequente no grupo com ROP.

TABELA 45 – FREQUÊNCIA DE ESTADO CLÍNICO GRAVE NO MOMENTO DA COLETA DA AMOSTRA PARA DOSAGEM DE IGF-I NOS GRUPOS COM E SEM ROP DE ACORDO COM A FAIXA DE IDADE CRONOLÓGICA – NÚMERO DE CASOS E

FREQUÊNCIAS (n = 226)					
IDADE CRONOLÓGICA	ESTADO CLÍNICO GRAVE				p
	Com ROP (n = 84)		Sem ROP (n = 142)		
	n	Frequência (%)	n	Frequência (%)	
1ª semana	34	97,14	72	90,00	0,28
2ª semana	10	83,33	09	56,25	0,22
3ª semana	08	72,72	06	75,00	0,58
4ª semana	08	61,53	06	46,15	0,18
> 28 dias	08	61,53	06	24,00	0,02

NOTA: Teste Exato de Fisher

No que diz respeito à variação do estado clínico nas diferentes faixas de idade pós-conceptual nas quais as amostras foram obtidas, não se observou diferença estatisticamente significativa (Tabela 46). Para as amostras obtidas até 32 semanas de idade pós-conceptual, houve predomínio do estado clínico grave em ambos os grupos, com e sem ROP. O predomínio do estado clínico estável foi observado em ambos os grupos a partir da 33ª semana de idade pós-conceptual. Não foi possível estabelecer a comparação no grupo de amostras colhidas com 25 a 26 semanas de idade gestacional por estarem todos os pacientes em estado clínico grave (n = 19, 16 do grupo com ROP e 3 do grupo sem ROP). O mesmo ocorreu com as amostras colhidas com 37 semanas ou mais de idade pós-conceptual (n = 3), as quais pertenciam todas ao grupo com ROP.

TABELA 46 – FREQUÊNCIA DE ESTADO CLÍNICO GRAVE NO MOMENTO DA COLETA DA AMOSTRA PARA DOSAGEM DE IGF-I NOS GRUPOS COM E SEM ROP DE ACORDO COM A FAIXA DE IDADE PÓS-CONCEPTUAL – NÚMERO DE CASOS E FREQUÊNCIAS (n = 226)

IDADE PÓS-CONCEPTUAL	ESTADO CLÍNICO GRAVE				p
	Com ROP (n = 84)		Sem ROP (n = 142)		
	n	Frequência (%)	n	Frequência (%)	
27 – 28 semanas	21	95,45	16	100,00	1,00
29 – 30 semanas	17	94,44	52	88,14	0,67
31 – 32 semanas	08	88,89	18	58,06	0,12
33 – 34 semanas	01	20,00	06	33,33	1,00
35 – 36 semanas	01	50,00	04	26,67	0,51

NOTA: Teste Exato de Fisher

4.10 ANÁLISE DISCRIMINANTE PARA ROP NO GRUPO TOTAL DE RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS

No modelo de análise discriminante para avaliar quais variáveis apresentavam maior poder de discriminação entre os grupos com e sem ROP, foram testadas as variáveis idade gestacional ao nascimento, peso de nascimento, tempo de ventilação mecânica, tempo total de oxigenioterapia suplementar, concentração de IGF-I nos diversos intervalos de idade cronológica e peso do recém-nascido no momento da coleta da amostra de sangue para dosagem de IGF-I.

Na 1ª semana de vida (n = 53), as variáveis selecionadas foram o tempo total de oxigenioterapia e a idade gestacional ao nascimento, com um poder de discriminação total de 90,00% (100,00% para o grupo sem ROP e 53,84% para o grupo com ROP, $p < 0,001$).

Na 2ª semana de vida (n = 50), as variáveis selecionadas também foram o tempo total de oxigenioterapia e a idade gestacional ao nascimento, apresentando um poder de discriminação total de 88,33% (95,74% para o grupo sem ROP e 61,54% para o grupo com ROP, $p < 0,001$).

Na 3ª semana de vida, a idade gestacional ao nascimento foi a única variável isolada (n = 47), com um poder de discriminação total de 83,33% (89,36% para o grupo sem ROP e 61,53% para o grupo com ROP, $p < 0,01$).

Já na 4ª semana de vida (n = 15), foram selecionados o peso dos recém-nascidos no momento da coleta da amostra para dosagem de IGF-I, o tempo total de oxigenioterapia suplementar e, também, a concentração sérica de IGF-I nesta idade. O poder total de discriminação foi de 95,00%, sendo 100,00% para o grupo sem ROP e de 83,33% para o grupo com ROP ($p < 0,01$).

4.11 REGRESSÃO LOGÍSTICA PARA ROP NO GRUPO TOTAL DE RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS

As variáveis que apresentaram significância estatística na análise univariada, entre as quais a idade gestacional ao nascimento, o peso de nascimento, a frequência de acompanhamento pré-natal, a frequência do diagnóstico de SDR, de asfixia

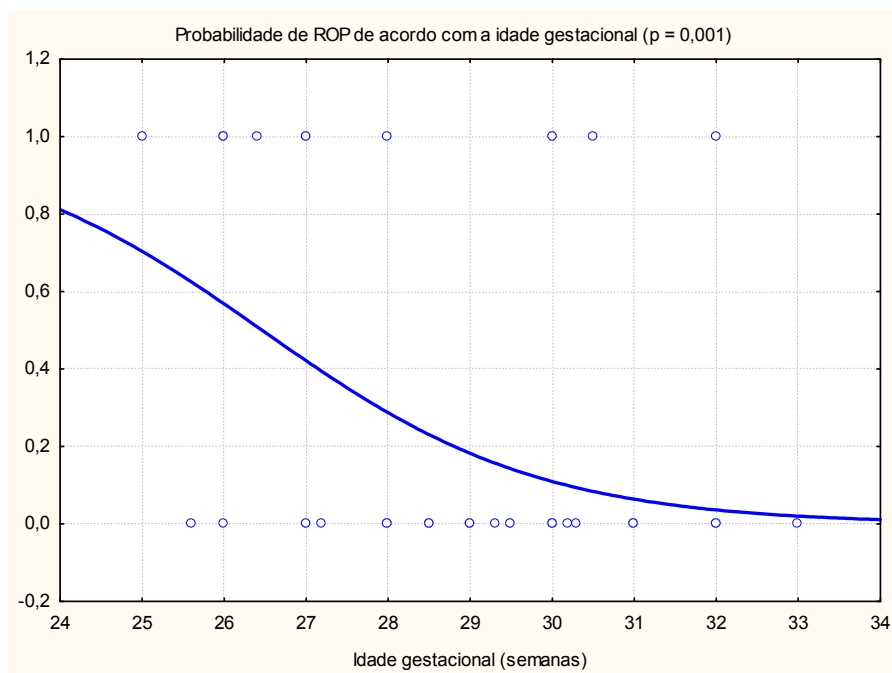
perinatal, de 5 ou mais episódios de infecção e de HPIV, os tempos totais de oxigênio inalatório, de CPAP nasal, de ventilação mecânica e de oxigenioterapia, o uso de surfactante exógeno e de dexametasona pós-natal, a idade da primeira e da última hemotransfusão, o tempo de permanência em NPT, o ganho de peso durante o período de internação na UTI Neonatal e as concentrações de IGF-I na 1^a, 2^a, 3^a e 4^a semanas de vida, assim como após o 28^o dia de vida foram analisadas através de um modelo de regressão logística multivariada *stepwise* para o risco de ROP. Para cada variável foi calculado o coeficiente de regressão logística e estabelecido o *Odds Ratio* (OR) e o respectivo intervalo de confiança (IC). No final do modelo, a idade gestacional ao nascimento e o nível de IGF-I na 4^a semana de vida permaneceram como variáveis significativas, com OR, respectivamente de 0,32 (IC 95% = 0,10 – 0,92, p = 0,04) e 0,78 (IC 95% = 0,61 a 0,97, p = 0,04). Assim, a idade gestacional ao nascimento acima de 27 semanas representou um fator de proteção de 78% para o desenvolvimento de ROP, enquanto o IGF-I mais alto representou um fator de proteção de 32%.

No Gráfico 24 está representado o risco de ROP de acordo com a idade gestacional, através de análise de regressão logística univariada. Neste, é possível observar que probabilidade de ROP foi maior que 50% quando a idade gestacional foi menor que 27 semanas (p = 0,001).

O Gráfico 25 representa o risco de ROP de acordo com a concentração sérica de IGF-I, através de análise de regressão logística univariada. Assim, na 4^a semana de vida, a probabilidade de um recém-nascido desenvolver ROP quando os níveis de IGF-I estavam abaixo de 13µg/L foi superior a 40%.

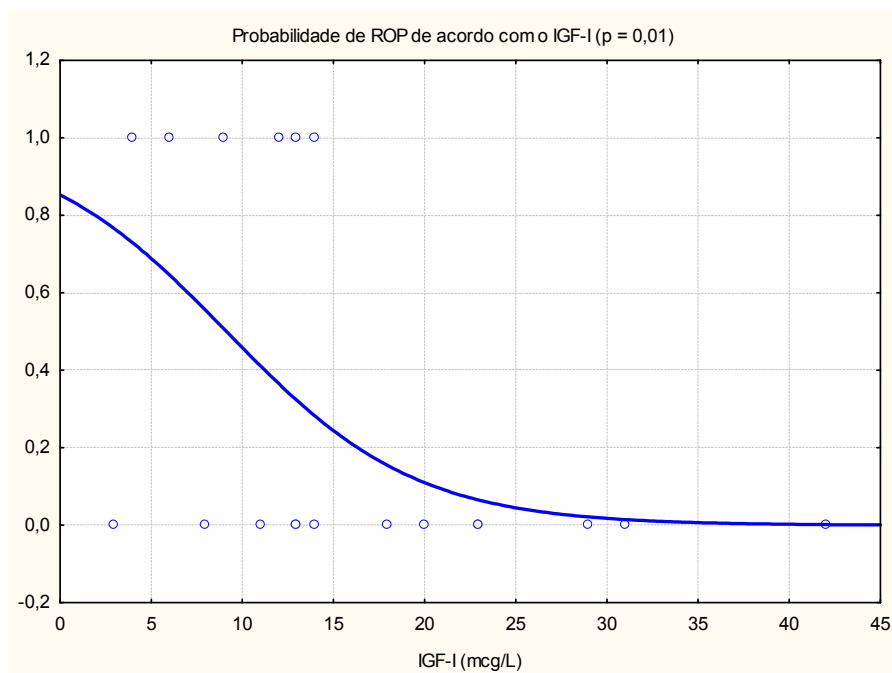
Embora a amostra seja inadequada para aplicação da curva ROC, pode-se observar a tendência a uma alta sensibilidade e especificidade tanto da concentração sérica de IGF-I na 4^a semana de vida, quanto da idade gestacional ao nascimento para o diagnóstico de ROP (Gráfico 26). A área sob a curva da idade gestacional foi de 0,81 (0,57 a 0,94) e da concentração de IGF-I na 4^a semana de vida de 0,80 (0,56 a 0,94), não havendo diferença significativa entre as áreas (p = 0,95).

GRÁFICO 24 – RISCO DE ROP DE ACORDO COM A IDADE GESTACIONAL AO NASCIMENTO (SEMANAS)



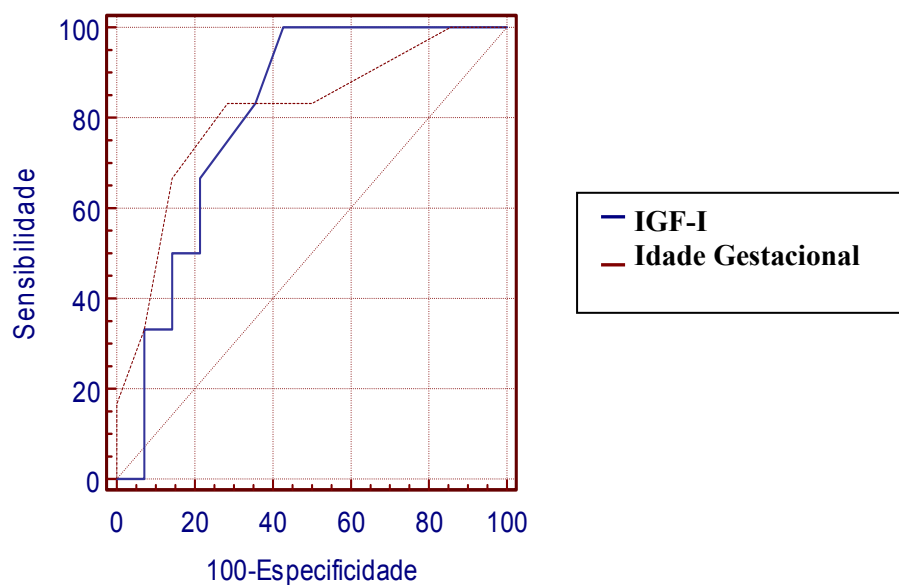
NOTA: $p = 0,001$

GRÁFICO 25 – RISCO DE ROP DE ACORDO COM A CONCENTRAÇÃO DE IGF-I ($\mu\text{g/L}$) NA 4ª SEMANA DE VIDA



NOTA: $p = 0,01$

GRÁFICO 26 – CURVA ROC – IDADE GESTACIONAL AO NASCIMENTO E CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE IGF-I E O RISCO DE ROP



4.12 RISCO RELATIVO DE ROP

O risco relativo de ROP para os recém-nascidos estudados desenvolverem ROP quando as concentrações séricas de IGF-I na 4^a semana de vida eram menores ou iguais a 13 $\mu\text{g/L}$ foi de 2,70 (IC 95%= 1,11 a 6,59).

5 DISCUSSÃO

5.1 PREVALÊNCIA DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE

No presente estudo, a prevalência de ROP nos recém-nascidos de muito baixo peso admitidos nas Unidades de Terapia Intensiva e de Risco Intermediário Neonatal do Serviço de Neonatologia do HC-UFPR foi de 21,67%. Doze dos 46 recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1251 g apresentaram ROP, resultando em uma prevalência de 26,09% e 9 dos 25 recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1001 g tiveram o diagnóstico de ROP, com uma prevalência neste grupo de 36,00%.

Resultados semelhantes foram encontrados por outros estudos de prevalência de ROP, como o de REISNER *et al.* (1985). Estes autores estudaram 1070 recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1500 g e evidenciaram uma prevalência de ROP de 21%. Nos grupos de menor peso de nascimento, a prevalência de ROP mostrou-se maior: de 35% naqueles com peso de nascimento abaixo de 1250 g e de 72% nos com peso de nascimento menor que 1000 g.

HUSSAIN, CLIVE e BANDHARI (1999) encontraram uma prevalência de ROP de 21,3% ao estudar 950 recém-nascidos em uma UTI Neonatal nos EUA. Neste estudo foram incluídos recém-nascidos com idade gestacional menor que 30 semanas ou peso de nascimento menor que 1300 g, recém-nascidos com idade gestacional inferior a 35 semanas ou peso de nascimento menor que 1800 g ou recém-nascidos com qualquer peso de nascimento e idade gestacional que tinham recebido mais de 60 dias de oxigenioterapia.

No estudo com o maior número de recém-nascidos avaliados publicado até o momento, CHIANG *et al.* (2004) incluíram 15691 pacientes nascidos entre 1996 e 2000 nos EUA e encontraram uma prevalência de ROP de 20,3% nos recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1500 g, de 27,3% nos recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1250 g e de 33,2% nos recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1000 g (CHIANG *et al.*, 2004). Outros estudos mostraram resultados semelhantes (LARSSON e HOLMSTRÖM, 2002; LARSSON *et al.*, 2002;

ASPROUDIS *et al.*, 2002; HO *et al.*, 2005, MONTANEZ e OLEA, 2005).

Dados a respeito da prevalência de ROP no Brasil são escassos. GRAZIANO *et al.* (1997), em estudo realizado em São Paulo entre 1992 e 1993, verificaram uma prevalência de ROP de 29,9% em recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1500 g. Considerando-se os recém-nascidos com peso inferior a 1250 g, a prevalência foi de 47% e, de 78,6% entre os recém-nascidos com peso inferior a 1000 g.

Em Porto Alegre, LERMANN, FORTES FILHO e PROCIANOY (2006) observaram uma prevalência de ROP de 27,2% em 114 recém-nascidos com peso de nascimento menor ou igual a 1500 g e/ou idade gestacional menor ou igual a 32 semanas. Neste estudo, a prevalência de ROP entre os recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1000 g foi de 50%.

Na cidade do Rio de Janeiro, ZIN (2001) encontrou uma prevalência maior de ROP do que a encontrada no presente estudo e nos estudos anteriores. A prevalência de ROP foi de 62,4% em recém-nascidos com idade gestacional menor que 33 semanas ou peso de nascimento menor ou igual a 1500 g e de 96% nos recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1000 g.

Prevalências maiores de ROP do que as encontradas no presente estudo foram relatadas por alguns autores: 68% em recém-nascidos menores que 1251 g nos EUA (GOOD *et al.*, 2005); 51,89% em recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1500 g na Índia (VARUGHESE *et al.*, 2001); 65,8% em recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1251 g e 81,6% para os recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1000 g, também nos EUA (PALMER *et al.*, 1991); e 72% em recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1200 g em uma população americana de baixo nível sócio-econômico, composta predominantemente por negros e hispânicos (CHARLES, GANTHIER e APPIAH, 1991).

A variação da prevalência da ROP nos diversos estudos possivelmente está associada às diferentes faixas de peso de nascimento dos recém-nascidos avaliados, às características demográficas da população estudada, à avaliação oftalmológica realizada (quanto à frequência, idade de início, experiência profissional), à qualidade do atendimento neonatal e à taxa de mortalidade neonatal, sobretudo entre os recém-

nascidos de extremo baixo peso.

No presente estudo não houve dificuldades no que diz respeito à frequência do exame oftalmológico e o período da sua realização, uma vez que foram instituídos os critérios da AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, AMERICAN ASSOCIATION FOR PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY AND STRABISMUS, AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY (2001). Entretanto, algumas limitações podem ter ocorrido em decorrência da variação interpessoal entre os oftalmologistas que realizaram o exame, embora todos tenham recebido treinamento para o diagnóstico da ROP.

Quanto às características da ROP, observou-se um predomínio de doença leve (estágio 1 ou 2) em 76,92% dos casos. Em 30,77% dos casos a ROP foi classificada como pré-limiar e, em 15,38% dos casos, como doença limiar. Isto resultou em uma prevalência de ROP moderada a grave de 10,00% na população estudada, com 6,67% de doença pré-limiar e de 3,33% de doença limiar.

Outros estudos também evidenciaram uma maior proporção de casos leves, embora com prevalências mais elevadas de doença moderada ou grave (HUSSAIN, CLIVE e BANDHARI, 1999; BULLARD *et al.*, 1999; BLAIR *et al.*, 2001). PALMER *et al.* (1991) observaram uma incidência de ROP moderadamente grave de 18% e de ROP limiar de 6%. HELLSTRÖM *et al.* (2003) encontraram uma prevalência de ROP proliferativa de 15,48% em recém-nascidos com menos de 32 semanas de idade gestacional. Já ALLEGAERT, COEN e DEVIEGLER (2004) observaram uma prevalência de 25,5% de ROP estágio 3 ou mais e de 19,8% de doença limiar em uma população de recém-nascidos com idade gestacional ≤ 26 semanas.

A menor prevalência de doença grave no presente estudo quando comparada aos estudos anteriores possivelmente está relacionada a uma maior mortalidade no grupo de recém-nascidos de 25 a 26 semanas, embora não seja possível fazer esta afirmação de modo conclusivo, já que os recém-nascidos excluídos por terem ido a óbito antes de 28 dias de vida não foram estudados. A ausência de recém-nascidos com 24 semanas ou menos de idade gestacional entre os pacientes selecionados para o estudo também sugere uma mortalidade maior no grupo de prematuros extremos.

No que diz respeito à idade de início da ROP, observou-se que a doença foi diagnosticada em média com $37,01 \pm 3,76$ semanas de idade pós-conceptual, com uma mediana de 35 semanas e 4 dias. Estes dados estão de acordo com os descritos na literatura (FIELDER, NG e LEVENE, 1986; FIELDER *et al.*, 1992; LUTTY *et al.*, 2006), favorecendo a hipótese de que o desenvolvimento da ROP esteja associado a um determinado estágio de desenvolvimento atingido pelo recém-nascido e não a eventos neonatais específicos.

Embora a incidência e gravidade da ROP sejam muito díspares, vários estudos vêm apontando uma tendência à diminuição da incidência da ROP e da sua forma grave nos países desenvolvidos. BULLARD *et al.* (1999) relataram redução da incidência de ROP em recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1251 g de 71,8% no período de 1986 a 1987, para 41,3% no período de 1995 a 1996. Esta redução mostrou-se significativa em todas as faixas de peso e para todos os níveis de gravidade da doença. De modo semelhante, BLAIR *et al.* (2001) relataram uma redução da incidência de ROP quando compararam os dados obtidos em uma UTI Neonatal americana no período de 1995 a 1997 com a base de dados da rede Vermont-Oxford (36,1% *versus* 57,2%). Outros autores relataram a diminuição da incidência e da gravidade de ROP nos EUA, Austrália e Dinamarca (KEITH e DOYLE, 1995; KENNEDY *et al.*, 1997; HUSSAIN, CLIVE e BANDHARI, 1999; FLEDELIUS e DAHL, 2000). Entre os fatores citados como prováveis responsáveis pela diminuição da incidência de ROP estão a recomendação do uso de corticosteróides pré-natal, a disponibilidade de surfactante exógeno e as novas técnicas de ventilação mecânica instituídas a partir da década de 90.

Por outro lado, os avanços tecnológicos alcançados têm resultado no aumento da sobrevivência de recém-nascidos prematuros, sobretudo dos de extremo baixo peso, que constituem a principal população de risco para desenvolver a ROP (GIBSON *et al.*, 1990). Nos países em desenvolvimento, o aumento da sobrevivência destes recém-nascidos, associado às limitações dos cuidados neonatais impostas por restrições financeiras vem fomentando preocupações quanto ao aumento do número de casos de ROP (GILBERT e FOSTER, 2001; GILBERT *et al.*, 2005).

5.2 FATORES DE RISCO PARA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE

Muitos fatores de risco têm sido associados à ROP, entre os quais destacam-se a prematuridade e a utilização de oxigênio suplementar.

No presente estudo, a prevalência de ROP mostrou-se significativamente maior, quanto menor a idade gestacional ao nascimento. As frequências encontradas de ROP foram de 75,00%, 21,43%, 11,54% e 9,09%, respectivamente, para os recém-nascidos com idade gestacional ao nascimento de 25 a 26 semanas, 27 a 28 semanas, 29 a 30 semanas e de 31 a 32 semanas. Nenhum recém-nascido com idade gestacional igual ou maior a 33 semanas apresentou diagnóstico de ROP. De modo semelhante, LARSSON e HOLMSTRÖM (2002) referiram uma prevalência de ROP inversamente proporcional à idade gestacional, sendo esta de 100% nos recém-nascidos de 23 e 24 semanas, de 88,2% nos recém-nascidos com 25 semanas, de 86,2% nos recém-nascidos com 26 semanas, de 53,3% nos recém-nascidos com 27 semanas, de 34,4% nos recém-nascidos com 28 semanas, de 14% nos recém-nascidos com 29 semanas, de 10,8% nos recém-nascidos com 30 semanas, de 4,6% nos recém-nascidos com 31 semanas e de 5,4% nos recém-nascidos com 32 semanas. TODD *et al.* (1999) encontraram uma prevalência de ROP de 65% em recém-nascidos com 23 a 26 semanas de idade gestacional, de 38,3% em recém-nascidos com 27 a 28 semanas e de 10,8% em recém-nascidos com 29 a 31 semanas.

A idade gestacional se destacou nas análises multivariadas por regressão logística e análise discriminante como o principal fator de risco para o desenvolvimento de ROP.

A prevalência de ROP também se mostrou inversamente proporcional ao peso de nascimento. As frequências encontradas foram de 66,67%, 31,82%, 14,29% e 7,14%, respectivamente, para os recém-nascidos com peso de nascimento menor que 751 g, entre 751 e 1000 g, entre 1001 e 1250 g, e maior que 1250 g. Classificando-os de acordo com o critério de peso de nascimento em menor ou igual a 1000 g e maior que 1000 g, a prevalência de ROP foi, respectivamente, de 36,00% e 11,43%, com diferença estatisticamente significativa. LERMANN, FORTES FILHO e

PROCIANOY (2006) também demonstraram uma prevalência de ROP significativamente maior entre os recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1000 g quando comparados aos recém-nascidos com peso de nascimento igual ou superior a 1000 g (50% *versus* 19,8%). Vários outros autores relataram a relação inversa entre peso de nascimento e a ocorrência de ROP (CHARLES, GANTHIER e APPIAH, 1991; PALMER *et al.*, 1991; GRAZIANO *et al.*, 1997; PHELPS, 1997; THE ITALIAN ROP STUDY GROUP, 1997; HUSSAIN, CLIVE e BANDHARI, 1999; SEIBERTH e LINDERKAMP, 2000; MCCOLM e FLECK, 2001; WHEATLEY *et al.*, 2002; CHIANG *et al.*, 2004; ALLEGAERT, COEN e DEVLIEGER, 2004; LUTTY, 2006).

No que diz respeito à utilização de oxigênio suplementar, se observou no presente estudo que a duração da terapêutica com oxigênio suplementar sob campânula ou cateter, do uso de CPAP nasal e de ventilação mecânica foram significativamente maiores no grupo com ROP, quando comparado ao grupo sem ROP. O tempo total de oxigenioterapia foi mais de 3 vezes maior no grupo com ROP. Na análise discriminante, o tempo total de oxigenioterapia apresentou maior poder de discriminação entre os grupos com e sem ROP, na 1^a, 2^a e 4^a semanas de vida. Entretanto, esta variável não permaneceu significativa no modelo de regressão logística multivariada.

A utilização de oxigênio suplementar foi descrita em diversos estudos como um fator de risco para ROP. CHARLES, GANTHIER e APPIAH (1991), assim como GRAZIANO *et al.* (1997) observaram uma incidência maior de ROP em recém-nascidos submetidos à oxigenioterapia por períodos prolongados. Em outro estudo, a variabilidade nos níveis de oxigênio transcutâneo nas primeiras 2 semanas de vida mostrou-se como fator significativo de ROP grave (CUNNINGHAM *et al.*, 1995). HESSE *et al.* encontraram associação entre a necessidade de ventilação mecânica e de utilização de oxigênio em uma concentração superior a 30% com a ocorrência de ROP. BATTON *et al.* (1992) referiram que a ROP grave mostrou-se relacionada à permanência em ventilação mecânica por mais 21 dias. Alguns autores, utilizando análises multivariadas, encontraram que a utilização de oxigênio e/ou da ventilação

mecânica constituíram risco para ROP (HAMMER *et al.*, 1986; GALLO, JACOBSON e BROBERGER, 1993; HUSSAIN, CLIVE e BANDHARI, 1999; SEIBERTH e LINDERKAMP, 2000).

Outros fatores foram analisados quanto ao risco de desenvolver ROP. O diagnóstico de SDR foi significativamente mais freqüente no grupo com ROP, como descrito por outros autores (THE ITALIAN ROP STUDY GROUP, 1997; HUSSAIN, CLIVE e BANDHARI, 1999). Entretanto, a SDR é uma variável que se correlaciona diretamente com a necessidade de oxigênio suplementar e/ou suporte ventilatório, além de estar intimamente relacionada ao grau de prematuridade. Na análise de regressão logística multivariada, a freqüência de SDR também não permaneceu como variável significativa para o risco de ROP, favorecendo a hipótese de que a presença de SDR e a necessidade de oxigenioterapia prolongada sejam marcadores de imaturidade e não fatores diretamente associados ao risco de ROP.

De modo semelhante, a freqüência de administração de surfactante exógeno para tratamento da SDR foi significativamente maior no grupo com ROP. Entretanto, novamente na análise de regressão logística multivariada, esta variável não permaneceu como variável significativa, provavelmente devido ao fato da população com ROP ser mais prematura e apresentar, portanto, maior imaturidade pulmonar e maior necessidade de reposição de surfactante exógeno.

O efeito da terapêutica com surfactante exógeno sobre a incidência de ROP é controverso na literatura. Alguns estudos registraram aumento na incidência de ROP após o tratamento com surfactante exógeno (TERMOTE *et al.*, 1994; SEIBERTH e LINDERKAMP, 2000). REPKA *et al.* (1992) referiram que a ROP foi menos grave em recém-nascidos tratados com surfactante, embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa quanto à incidência. Outros autores não observaram efeitos significativos da terapêutica com surfactante sobre a incidência de ROP (FUJIWARA *et al.*, 1990; RANKIN *et al.*, 1992; REPKA *et al.*, 1993; PENNEFATHER *et al.*, 1996; KENNEDY *et al.*, 1997). O tratamento com surfactante reduziu a mortalidade dos recém-nascidos prematuros (YOST e SOLL, 1999), o que resultou em aumento da população de risco para ROP. Por outro lado, a terapêutica

com surfactante reduziu o tempo de ventilação mecânica e aumentou a estabilidade pulmonar, (YOST e SOLL, 1999) e, possivelmente, diminuiu o impacto destes como fatores de risco para ROP.

Além da idade gestacional, do peso de nascimento e da oxigenioterapia suplementar, outros fatores de risco para ROP foram avaliados neste estudo. Com relação aos fatores maternos, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem ROP no que diz respeito à etnia materna. Entretanto, devido às características demográficas do local de estudo, a população incluída foi, em sua maioria, caucasiana. A pequena proporção de pacientes da raça negra não permitiu conclusões quanto ao menor risco de ROP grave nesta população, conforme observado por outros autores (PALMER *et al.*, 1991; SAUNDERS *et al.*, 1997).

Já a frequência de realização de acompanhamento pré-natal foi significativamente maior no grupo sem ROP, quando comparado ao com ROP. Provavelmente este achado está relacionado à maior frequência de prematuridade entre as gestantes sem acompanhamento pré-natal adequado.

Quanto às doenças maternas, apesar da Doença Hipertensiva da Gestação ter sido mais freqüente no grupo sem ROP do que no grupo com ROP, esta diferença não se mostrou estatisticamente significativa. Deste modo, não foi possível estabelecer um efeito protetor da pré-eclampsia sobre a ROP, como descrito em outros estudos (SEIBERTH e LINDERKAMP, 2000).

O efeito protetor da administração de corticóides antenatal (THE ITALIAN ROP STUDY GROUP, 1997; SEIBERTH e LINDERKAMP, 2000; MCCOLM e FLECK, 2001) também não foi evidenciado no presente estudo, no qual não se observou diferença estatisticamente significativa na frequência desta terapêutica quando comparados os grupos com e sem ROP.

Em relação a outros possíveis fatores de risco neonatais, o pequeno número de pacientes classificados como PIG não permitiu avaliar a influência deste fator sobre o desenvolvimento da ROP. É possível que a pequena proporção de recém-nascidos classificados como PIG na amostra estudada seja decorrente de uma conduta obstétrica mais agressiva, caracterizada pela interrupção da gestação em função do risco materno

em mais de 50,00% dos casos.

Embora o retardo de crescimento intra-útero e/ou diagnóstico de peso de nascimento pequeno para idade gestacional tenha sido associado a um risco aumentado de ROP em alguns estudos, (BARDIN, ROSSIGNOL e PAPAGEORGIOU, 1995; BARDIN, ZELKOWITZ, PAPAGEORGIOU, 1997; WALLACE *et al.*, 2000; ALLEGAERT *et al.*, 2003), ainda não há consenso sobre isto na literatura. ALLEGAERT, COEN e DEVLIEGER (2004) acreditam que o retardo de crescimento intra-uterino deva ser um fator de risco mais importante de ROP para os recém-nascidos de 27 a 29 semanas do que para os recém-nascidos mais imaturos (com 26 semanas ou menos de idade gestacional). Já HUSSAIN, CLIVE e BANDHARI (1999) acreditam que mais importante do que a classificação de PIG propriamente dita é a causa que levou ao retardo de crescimento.

Quanto à frequência do diagnóstico de infecção, não houve diferença significativa entre os grupos. Entretanto, a frequência do diagnóstico de 5 ou mais episódios de infecção foi significativamente maior no grupo com ROP. A associação entre sepsis e ROP é ainda bastante controversa na literatura. Alguns autores relataram que a sepsis representou um fator de risco para ROP (WALLACE *et al.*, 2000; LIU *et al.*, 2005; YANOVITCH *et al.*, 2006). MANZONI *et al.* (2006) ao estudar a relação entre a sepsis bacteriana e a sepsis fúngica com a ROP grave, observaram que, além da idade gestacional, apenas a sepsis fúngica estava significativa e independentemente associada à ROP em prematuros extremos com doença limiar. Outros autores haviam relatado anteriormente a relação entre sepsis fúngica e a ROP (MITTAL, DHANIREDDY e HIGGINS, 1998; NOYOLA *et al.*, 2002). Para estes autores, existem dois possíveis mecanismos que podem explicar o fato da infecção fúngica sistêmica, na maior parte das vezes causada pela *Candida*, estar associada ao risco de ROP grave. Uma primeira hipótese seria de que a infecção sistêmica por *Candida* possa estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias que poderiam lesar os vasos em desenvolvimento da retina. A segunda hipótese baseia-se na observação, em estudos experimentais, de que a *Candida* induz à angiogênese e, pressupõe que a infecção sistêmica por este agente possa estimular a produção de um fator

angiogênico. Até o momento, estes mecanismos são meramente especulativos, havendo ainda controvérsia na literatura de que a candidemia esteja associada de modo independente ao risco de ROP. KARLOWICZ *et al.* (2000), ao estudarem prospectivamente 449 recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1001 g, relataram que, após o ajuste para a idade gestacional e para o uso de oxigênio, a candidemia não permaneceu como fator de risco para ROP. Para estes autores a baixa idade gestacional é o principal fator de risco tanto para candidemia quanto para ROP.

No presente estudo a hemocultura foi positiva em apenas 16 casos e *Candida* foi isolada em apenas 3 pacientes. Deste modo não foi possível estabelecer o papel da sepsis bacteriana e da sepsis fúngica como fatores de risco para ROP. Na análise multivariada a presença de 5 ou mais episódios de infecção não permaneceu como variável significativa, sugerindo novamente que esta variável não esteja independentemente associada ao risco de ROP, mas sim se constitua em um marcador de gravidade dos recém-nascidos mais prematuros.

No presente estudo, outros fatores não puderam ser confirmados como fatores de risco para ROP. A frequência do diagnóstico de asfixia perinatal foi significativamente maior no grupo com ROP, como descrito por ALLEGAERT, COEN e DEVIEGLER (2004). Entretanto, é provável que a asfixia perinatal não seja um fator de risco independente para ROP, mas que esteja relacionada à prematuridade, uma vez que a asfixia é mais frequente neste grupo de recém-nascidos. Quanto à frequência de PCA, descrita por BATTON *et al.* (1992) como um fator de risco para ROP grave, por causar hipoperfusão da retina, não houve diferenças entre os grupos no presente estudo. O mesmo ocorreu em relação à enterocolite necrosante, cuja frequência não mostrou diferença significativa entre os grupos. Recentemente, um estudo relacionou a ocorrência de ROP grave à enterocolite necrosante (HELLSTRÖM *et al.*, 2003). Para estes autores, o desenvolvimento gastrointestinal do recém-nascido prematuro é incompleto e pode depender de fatores que propiciam o desenvolvimento vascular normal, assim como na ROP.

Algumas estratégias terapêuticas têm sido associadas ao risco de ROP. As hemotransfusões têm sido implicadas como fator de risco para ROP ao fornecer para o

recém-nascido hemoglobina do tipo adulto, a qual se dissocia mais rapidamente do oxigênio, aumentando sua oferta aos tecidos. No presente estudo a frequência de transfusão de concentrado de hemácias foi maior no grupo com ROP, embora esta diferença não tenha se mostrado estatisticamente significativa. Entretanto, a primeira hemotransfusão foi significativamente mais precoce no grupo com ROP (mediana de 1,00 dia *versus* mediana de 5,50 para o grupo sem ROP,) e a última transfusão significativamente mais tardia neste mesmo grupo (mediana de 53,00 dias *versus* 38,00 dias no grupo sem ROP).

HESSE *et al.* (1996) relataram que, após realizarem o ajuste da amostra estudada para o peso de nascimento, para a idade gestacional e para o uso de oxigênio, o risco relativo de ROP foi 6,4 maior em recém-nascidos que receberam 16 a 45 mL/kg de concentrado de hemácias e 12,3 maior para os que receberam mais de 45 mL/kg de concentrado de hemácias. Muitos outros estudos demonstraram a associação entre ROP e transfusões (CLARK *et al.*, 1981; SHOHAT *et al.*, 1983; COOKE *et al.*, 1993; SEIBERTH e LINDERKAMP, 2000; WALLACE *et al.*, 2000; DANI *et al.*, 2001; ALLEGAERT, COEN e DEVLIEGER, 2004). Entretanto, existem controvérsias de que as hemotransfusões sejam um fator de risco independente para ROP, uma vez que recém-nascidos que requerem hemotransfusões repetidas em geral são também menores, mais doentes e requerem oxigenioterapia mais prolongada.

Quanto à frequência de utilização de NPT, não houve diferença entre os grupos. Entretanto, a mediana do tempo de utilização de NPT foi significativamente maior no grupo com ROP (13,00 dias), quando comparado ao grupo sem ROP (9,00 dias). Outros autores (HALL, FREEDMAN e KYLSTRA, 1995; WALLACE *et al.*, 2000) relataram que o uso prolongado de NPT constituiu-se em fator de risco para ROP grave.

Estes autores também encontraram que o ganho de peso pós-natal teve correlação inversa com o risco de ROP. HALL, FREEDMAN e KYLSTRA (1995) relataram os resultados de um estudo de quintuplos com peso de nascimento semelhante e observaram que a ROP grave ocorreu naqueles com pior ganho de peso pós-natal. WALLACE *et al.* (2000) evidenciaram que para cada 60 g abaixo do peso

esperado na 6^a semana de vida, o risco de ROP grave aumentou em 20% e sugeriram que o recém-nascido deva recuperar pelo menos 50% do seu peso de nascimento nas primeiras 6 semanas de vida. Resultados semelhantes foram obtidos no presente estudo no qual as médias de peso para cada faixa de idade gestacional pós-conceptual foram significativamente menores no grupo com ROP quando comparadas ao grupo sem ROP. Existem muitas explicações possíveis para a associação entre o baixo ganho de peso no período pós-natal e a ocorrência de ROP grave. Muitos dos recém-nascidos com baixo ganho de peso no período pós-natal encontram-se gravemente enfermos e sujeitos a outros fatores de risco para ROP, tais como a ventilação mecânica prolongada, a maior frequência de sepsis, a necessidade de um maior volume de hemotransfusões, entre outros. Deste modo, o baixo ganho de peso seria esperado neste grupo de recém-nascidos mais prematuros e mais instáveis clinicamente. Por outro lado, o baixo ganho de peso pode ser o indicativo de um problema mais específico do desenvolvimento e do crescimento pós-natal, que possa influenciar o curso da ROP.

As repercussões do uso de corticosteróides no período pós-natal têm sido intensamente estudadas. No presente estudo, a frequência do uso de dexametasona por via endovenosa foi significativamente maior no grupo com ROP. KARNA *et al.* (2005) relataram que o uso tardio e prolongado de corticosteróides no período pós-natal esteve associado a um maior risco de ROP grave em recém-nascidos de muito baixo peso. Contudo, de modo semelhante ao observado no presente estudo, os recém-nascidos que utilizaram corticóide pós-natal também apresentavam menor idade gestacional e necessidade de ventilação mecânica por um período mais prolongado, não afastando a possibilidade de que o uso pós-natal de corticosteróides fosse apenas um sinal de gravidade. Uma meta-análise que avaliou o impacto do uso tardio (após 3 semanas de vida) de corticosteróides para doença pulmonar crônica em recém-nascidos prematuros concluiu que ocorreu um aumento do risco de ROP (HALIDAY e EHRENKRANZ, 2001a). Outras meta-análises realizadas sobre o uso precoce (nas primeiras 96 horas após o nascimento) e uso moderadamente precoce (entre 7 e 14 dias de vida) de corticosteróides para tratamento da doença pulmonar crônica em recém-

nascidos prematuros não detectaram nenhum efeito destes sobre o risco de ROP (HALIDAY e EHRENKRANZ, 2001b; HALIDAY e EHRENKRANZ, 2001c). Os resultados encontrados neste estudo devem ser considerados com cautela, pois além do pequeno número de casos que utilizaram dexametasona, nem sempre a indicação de seu uso foi a doença pulmonar crônica. Também não foi possível estudar seu impacto em relação ao período de utilização, apesar da mediana da idade da sua administração (20,5 dias), sugerir um uso mais tardio.

A frequência de outras morbidades, entre as quais a displasia broncopulmonar e a hemorragia peri-intraventricular foi maior no grupo com ROP, com diferenças próximas dos níveis de significância estatística. Outros autores encontraram resultados semelhantes (PROCIANOY *et al.*, 1981; BIGLAN *et al.*, 1984; BROWN *et al.*, 1987, BEN SIRA, NISSENKORN, e KREMER, 1988; HELLSTRÖM *et al.*, 2003). Ainda não está esclarecido se existe um fator comum no desenvolvimento da ROP, da displasia broncopulmonar e da hemorragia peri-intraventricular ou se estas complicações são mais comuns nos recém-nascidos mais prematuros, mais instáveis clinicamente e que estão sujeitos a medidas terapêuticas associadas ao risco de ROP.

Finalmente, sabendo que a idade gestacional tem um papel fundamental na determinação do risco de desenvolver a ROP, foi realizada a análise dos resultados, subdividindo os pacientes incluídos no estudo em 2 grupos: o grupo de recém-nascidos com menos de 28 semanas de idade gestacional e de recém-nascidos com 28 semanas ou mais de idade gestacional. Considerando os recém-nascidos com menos de 28 semanas de idade gestacional, observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias do peso de nascimento e da idade gestacional, quando comparados os grupos com e sem ROP. Também não houve diferença significativa quanto às variáveis relacionadas aos antecedentes maternos ou complicações neonatais. Houve diferença significativa somente em relação ao tempo total de ventilação mecânica e ao tempo total de oxigenioterapia, que foram significativamente maiores no grupo com ROP. A idade da última hemotransfusão também foi significativamente maior no grupo com ROP. Esta variável, entretanto, possui íntima relação com as duas variáveis anteriores.

No subgrupo de recém-nascidos com 28 semanas ou mais de idade gestacional não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa quando comparados os grupos com e sem ROP, no que diz respeito ao peso de nascimento, idade gestacional, antecedentes maternos, complicações ou terapêuticas neonatais.

Apesar da subdivisão dos grupos por idade gestacional ao nascimento resultar em amostras pequenas em ambos os subgrupos, estes resultados sugerem que, para o grupo de recém-nascidos mais prematuros (isto é, com menos de 28 semanas de idade gestacional), o tempo de oxigenioterapia e de ventilação mecânica podem constituir fatores de risco importantes para ROP. Por outro lado, nenhum fator de risco foi associado aos recém-nascidos mais maduros (isto é, com 28 ou mais semanas de idade gestacional), sugerindo que outros fatores possam estar relacionados ao risco de ROP nesta população.

Entre os fatores de risco que recentemente vem sendo investigados, está o IGF-I. Estudos experimentais evidenciaram a importância do IGF-I para o desenvolvimento vascular da retina (SMITH *et al.*, 1997; SMITH *et al.*, 1999). Sabe-se também que os níveis de IGF-I correlacionam-se ao peso de nascimento e idade gestacional (BENNETT *et al.*, 1983; GLUCKMAN *et al.*, 1983; ASHTON *et al.*, 1985; LASSARRE *et al.*, 1991; VERHAEGHE *et al.*, 1993; GIUDICE *et al.*, 1995) e que, em recém-nascidos prematuros, os níveis de IGF-I são menores do que os encontrados intra-útero em fetos com a mesma idade gestacional (GIUDICE *et al.*, 1995; SMITH *et al.*, 1997; ENGSTRÖM *et al.*, 2005; SMITH, 2005). Assim, a deficiência de IGF-I em recém-nascidos prematuros tem sido relacionada à ocorrência de ROP (HELSTRÖM *et al.*, 2003).

5.3 CONCENTRAÇÕES DE IGF-I NOS RECÉM-NASCIDOS DE MUITO BAIXO PESO

No presente estudo, foram pesquisados os níveis de IGF-I no sangue de cordão e no sangue obtido no período pós-natal em recém-nascidos de muito baixo peso. Observou-se que a mediana das concentrações de IGF-I foi significativamente maior

no sangue de cordão (13,00 µg/L), quando comparada à do sangue obtido durante a 1ª semana de vida (8,00 µg/L). Esta, por sua vez, mostrou-se significativamente menor do que as medianas das concentrações de IGF-I das amostras obtidas na 2ª (12,00 µg/L), 3ª (13,00 µg/L) e 4ª semana de vida (13,00 µg/L), e após o 28º dia de vida (15,00 µg/L). Assim, demonstrou-se que os níveis de IGF-I diminuem após o nascimento, atingem valores mínimos na primeira semana de vida, e depois voltam a se elevar, atingindo níveis semelhantes aos do cordão a partir da 2ª semana, após a qual os níveis de IGF-I permanecem ascendentes.

A variação dos níveis de IGF-I nos primeiros dias de vida foi descrita em outros estudos. PESCADOR (2000) observou uma diminuição significativa nos níveis séricos de IGF-I com 48 horas de vida em recém-nascidos a termo. GIUDICE *et al.* (1995) também evidenciaram a redução dos níveis de IGF-I nos primeiros 3 dias de vida em recém-nascidos a termo, os quais voltaram a se elevar no final da primeira semana. Para estes autores, a variação observada na concentração de IGF-I nos recém-nascidos a termo pode refletir o estado de jejum relativo que ocorre no período pós-natal imediato, quando há perda da oferta dos nutrientes normalmente disponíveis no ambiente intra-útero e enquanto não se estabelece uma sucção efetiva e uma oferta calórica adequada.

GIUDICE *et al.* (1995) não encontraram variação nos níveis de IGF-I em recém-nascidos prematuros, embora tenham limitado sua avaliação à primeira semana de vida. HIKINO *et al.* (2001) estudaram os níveis séricos de IGF-I em recém-nascidos prematuros mediante dosagem sérica do mesmo nas primeiras 24 horas de vida e mensalmente até a alta hospitalar. Estes autores observaram que as concentrações séricas de IGF-I nos recém-nascidos prematuros de 24 a 27 semanas mostraram-se persistentemente baixas até a 38ª semana de idade pós-conceptual. Já nos recém-nascidos com 32 a 34 semanas de idade gestacional, houve aumento gradual dos níveis de IGF-I após o nascimento. RADETTI *et al.* (1997) e ENGSTRÖM *et al.* (2005) evidenciaram o aumento progressivo dos níveis de IGF-I após o nascimento em recém-nascidos prematuros.

No recém-nascido prematuro a presença de concentrações significativamente menores de IGF-I no sangue obtido na primeira semana de vida, quando comparadas às concentrações dosadas no sangue de cordão, provavelmente está relacionada à perda das fontes fetais deste fator de crescimento, tais como a placenta e o líquido amniótico (LINEHAM *et al.*, 1986; BAUER *et al.*, 1998; HELLSTRÖM *et al.*, 2003; SMITH, 2005), associada à incapacidade de produzir o IGF-I em resposta ao estímulo do GH (HIKINO *et al.*, 2001).

Além disto, a influência da oferta calórica, e especialmente da oferta protéica, sobre os níveis séricos de IGF-I em recém-nascidos prematuros foi descrita por SMITH *et al.* (1997). Recentemente, ENGSTRÖM *et al.* (2005) também observaram uma relação entre o aumento pós-natal de IGF-I e a ingesta protéica diária. Uma relação semelhante foi encontrada entre o aumento dos níveis de IGF-I e o ganho de peso pós-natal.

Embora a oferta calórica e protéica não tenha sido avaliada no presente estudo, foi demonstrado que a tipo de nutrição oferecida ao recém-nascido influenciou os níveis séricos de IGF-I. Assim, é possível que as concentrações significativamente menores de IGF-I encontradas na primeira semana de vida, quando comparadas às concentrações obtidas nas amostras subseqüentes, estejam relacionadas ao jejum. Nos recém-nascidos prematuros o jejum pode ser mais prolongado, uma vez que é comum a dificuldade do fornecimento de aporte calórico adequado em razão da presença de um trato gastro-intestinal imaturo. A instabilidade clínica do paciente, a presença de distúrbios hidro-eletrolíticos e de outros distúrbios relacionados à prematuridade, mais freqüentes na primeira semana de vida, também dificultam a instituição de uma oferta calórica adequada, até mesmo por via parenteral. Nos prematuros extremos, estas dificuldades podem se estender após a primeira semana de vida, uma possível razão para que alguns estudos não tenham observado a elevação dos níveis de IGF-I pós-natal.

Ao contrário do que está descrito por alguns autores (GLUCKMAN *et al.*, 1983; LASSARRE *et al.*, 1991; REECE *et al.*, 1994; ÖSTLUND *et al.*, 1997), no presente estudo não foi possível estabelecer a relação entre os níveis de IGF-I no

sangue de cordão e a idade gestacional. O pequeno número de casos, sobretudo de amostras obtidas em recém-nascidos com 25 a 26 semanas de idade gestacional e em recém-nascidos com 31 semanas ou mais de idade gestacional pode justificar este resultado.

Observou-se também que, para todas as faixas de idade gestacional, houve uma amplitude grande da concentração sérica de IGF-I no sangue de cordão. Ainda não está totalmente estabelecido o impacto do trabalho de parto e do parto propriamente dito sobre as concentrações séricas de IGF-I no recém-nascido logo após o nascimento, porém é provável que estas condições perinatais influenciem este resultado. Em estudos experimentais, o comprometimento do fluxo sanguíneo feto-placentário resultou em diminuição dos níveis de IGF-I (STRAUS *et al.*, 1991; PRICE *et al.*, 1992, OWENS *et al.*, 1994; TAPANAINEN *et al.*, 1994). Outras variáveis relacionadas à gestação podem influenciar os níveis séricos de IGF-I no sangue de cordão. VATTEN *et al.* (2002) relataram a diminuição dos níveis de IGF-I no sangue de cordão umbilical em recém-nascidos com retardo de crescimento causado por pré-eclâmpsia grave ou precoce na gestação. No presente estudo não foi possível estabelecer uma relação entre a variação dos níveis de IGF-I no sangue de cordão umbilical e a presença de fatores maternos e pré-natais. A variação dos níveis de IGF-I no sangue de cordão não se mostrou associada a condições tais como idade ou raça materna, realização de acompanhamento pré-natal, presença de complicações durante a gestação (hipertensão, infecção ou ruptura de membranas amnióticas), administração de corticóide antenatal ou o tipo de parto. Possivelmente, o pequeno número de amostras interferiu na avaliação destes resultados.

A comparação dos níveis de IGF-I no sangue de cordão e no sangue pós-natal revelou que, para uma mesma faixa de idade gestacional, as medianas das concentrações séricas de IGF-I no sangue de cordão tenderam a ser mais elevadas do que as obtidas de sangue colhido no período pós-natal. Estas diferenças mostraram significância estatística limítrofe apenas para os recém-nascidos com 25 a 26 semanas de idade gestacional. É provável que nas amostras obtidas a partir do sangue de cordão haja influência dos fatores relacionados ao ambiente intra-uterino, tais como a placenta

e o líquido amniótico. Por esta razão, as análises subseqüentes referentes aos níveis de IGF-I foram realizadas excluindo-se as amostras obtidas de cordão.

No presente estudo, observou-se que os níveis séricos de IGF-I dosados no sangue colhido no período pós-natal variaram de modo diretamente proporcional à idade pós-conceptual. Os menores níveis de IGF-I foram observados nas amostras obtidas com 25 a 26 semanas de idade pós-menstrual (7,00 µg/L), havendo um aumento até 15,00 µg/L nas amostras obtidas a partir de 35 semanas de idade pós-menstrual.

A amplitude das concentrações de IGF-I nestas amostras também se mostrou grande, exceto para as amostras obtidas com 37 ou mais semanas de idade pós-menstrual, as quais consistiram em um grupo bastante reduzido. Isto possivelmente reflete variações individuais das amostras nos dias de coleta, relacionadas, por exemplo, ao estado nutricional ou ao estado clínico do paciente.

A influência destes fatores foi demonstrada no presente estudo, no qual se observou uma variação significativa dos níveis de IGF-I quando comparados os diversos tipos de nutrição oferecidos no momento da obtenção da amostra. Assim, os menores níveis de IGF-I foram encontrados em recém-nascidos que estavam em jejum ou recebiam nutrição parenteral inicial por ocasião da coleta da amostra (7,00 µg/L). Recém-nascidos em nutrição parenteral total apresentavam medianas das concentrações de IGF-I um pouco mais elevadas (10,00 µg/L), assim como os que estavam em fase de transição para alimentação enteral (12,00 µg/L) e os que estavam recebendo alimentação enteral com leite humano (13,00 µg/L). As maiores concentrações de IGF-I foram observadas em recém-nascidos que recebiam leite humano com fortificante (17,50 µg/L). A relação entre os níveis de IGF-I e a oferta calórica e, sobretudo a oferta protéica, foi demonstrada por outros autores (SMITH *et al.*, 1997; ENGSTRÖM *et al.*, 2005). É possível especular que a introdução de leite humano fortificado seja determinante para o aumento das concentrações séricas de IGF-I. Entretanto, estes resultados devem ser avaliados com cautela por se tratarem de um estudo observacional, no qual as variáveis relacionadas ao tipo de nutrição não foram controladas.

Do mesmo modo, alguns autores sugerem a relação entre o estado clínico do paciente e as concentrações séricas de IGF-I (HELLSTRÖM *et al.*, 2003; SMITH, 2005). Este estudo corroborou estes dados ao evidenciar níveis significativamente menores de IGF-I nas amostras obtidas de recém-nascidos em estado grave (8,00 µg/L), quando comparadas aquelas obtidas em pacientes estáveis (14,00 µg/L).

5.4 IGF-I E RETINOPATIA DA PREMATURIDADE

A comparação dos níveis séricos de IGF-I nos grupos com e sem ROP, de acordo com a idade cronológica em que as amostras foram obtidas, revelou que houve diferença estatisticamente significativa entre as medianas na 4^a semana de vida, com concentrações menores no grupo com ROP. Na 3^a semana e após o 28^o dia de vida as diferenças entre as medianas das concentrações de IGF-I situaram-se próximas ao nível de significância estatística, com níveis menores observados no grupo com ROP. Na 2^a semana de vida a mediana das concentrações de IGF-I também apresentou uma diferença próxima do nível de significância estatística, porém esta foi maior no grupo com ROP. Diferenças quanto ao tipo de nutrição oferecida ou quanto ao estado clínico do paciente nas amostras obtidas durante a 2^a semana de vida não foram encontradas.

As concentrações séricas de IGF-I não foram diferentes entre os grupos com e sem ROP na 1^a, 2^a e 3^a semanas de vida. Entretanto, na 4^a semana de vida a concentração de IGF-I foi significativamente menor no grupo com ROP, havendo uma tendência a permanecer menor após o 28^o dia de vida.

Quanto à variação das concentrações de IGF-I ao longo do tempo, observou-se dois comportamentos distintos nos grupos com e sem ROP. Enquanto no grupo com ROP não houve variação significativa nas concentrações de IGF-I quando comparadas as medianas da 1^a, 2^a, 3^a, 4^a semana e após o 28^o dia de vida, o mesmo não foi observado no grupo sem ROP. Neste grupo, observou-se diferença entre as medianas das amostras colhidas na 4^a semana e após o 28^o dia de vida, que foram significativamente maiores que as medianas das amostras colhidas na 1^a semana de vida.

Assim, enquanto no grupo que não evoluiu com ROP as concentrações de IGF-I elevaram-se significativamente após a redução inicial, mais pronunciada ao final da 1ª semana de vida, o mesmo não ocorreu no grupo que evoluiu com ROP. Neste último, após a 1ª semana de vida não houve elevação significativa nas concentrações séricas de IGF-I durante todo o primeiro mês de vida.

A comparação dos níveis séricos de IGF-I nos grupos com e sem ROP, de acordo com a idade pós-conceptual na qual as amostras foram obtidas, não revelou diferença significativa entre as medianas na maior parte das faixas de idade pós-conceptual. Para as amostras obtidas com 27 a 28 semanas de idade pós-conceptual houve uma diferença limítrofe quanto à significância estatística, com a mediana da concentração de IGF-I maior no grupo com ROP. Neste grupo observou-se uma maior frequência de jejum ou de NPT inicial no grupo sem ROP quando comparado ao grupo com ROP, embora esta diferença não tenha atingido significância estatística. No grupo de amostras colhidas entre 29 e 30 semanas também houve maior frequência de jejum e NPT inicial entre os pacientes sem ROP, de forma significativa.

Além das diferenças quanto ao tipo de nutrição oferecida no momento da coleta da amostra para dosagem de IGF-I, outro fator limita a análise destes resultados. Trata-se do número relativamente pequeno de amostras obtidas a partir da 33ª semana de idade pós-conceptual, período no qual as concentrações de IGF-I seriam críticas para o desenvolvimento da ROP.

Para tentar obter um maior número de amostras e fragmentar menos o grupo de estudo foram analisados separadamente os recém-nascidos com idade gestacional < 28 semanas ao nascimento e os com idade gestacional \geq 28 semanas ao nascimento.

Cumprir lembrar que os recém-nascidos com idade gestacional ao nascimento < 28 semanas constituíram um subgrupo homogêneo quanto à idade gestacional e peso de nascimento, uma vez que na comparação entre os grupo com e sem ROP não se observou diferenças estatisticamente significativas entre estas variáveis. Neste subgrupo observou-se diferença significativa quanto aos tempos de ventilação mecânica e oxigenioterapia, que foram maiores no grupo com ROP. Considerando a idade cronológica na qual as amostras foram colhidas, houve uma tendência das

medianas das concentrações séricas de IGF-I serem menores no grupo com ROP do que no grupo sem ROP. Entretanto, estas diferenças atingiram valores próximos aos de significância estatística apenas na 4ª semana de vida. Quanto à variação da concentração de IGF-I ao longo do tempo, evidenciou-se que esta não foi significativa no grupo com ROP. Esta análise não foi possível no grupo sem ROP. A análise destes resultados foi limitada pelo pequeno número de amostras obtidas no grupo de recém-nascidos sem ROP nesta faixa de idade gestacional.

A avaliação das medianas das concentrações séricas de IGF-I de acordo com a idade pós-conceptual no momento da coleta revelou que no subgrupo de recém-nascidos com menos de 28 semanas de idade gestacional ao nascimento houve variação significativa para todas as faixas de idade pós-conceptual entre 26 e 32 semanas. Nesta análise, as medianas de IGF-I foram significativamente menores no grupo com ROP, quando comparado ao grupo sem ROP. Assim, os resultados obtidos na análise do subgrupo de recém-nascidos com idade gestacional ao nascimento menor que 28 semanas sugerem que tanto o tempo de oxigenioterapia, quanto a incapacidade de aumentar os níveis séricos de IGF-I podem estar relacionados ao risco de ROP na população de prematuros extremos.

Os recém-nascidos com idade gestacional ao nascimento ≥ 28 semanas também constituíram um subgrupo homogêneo quanto à idade gestacional e peso de nascimento. Nenhuma outra variável apresentou diferença significativa entre os grupos com e sem ROP. As medianas da concentração de IGF-I de acordo com a idade cronológica da obtenção da amostra não apresentaram variações significativas entre os grupos com e sem ROP. As amostras obtidas na 4ª semana e após o 28º dia de vida apresentaram diferenças limítrofes, com menores níveis de IGF-I observados no grupo com ROP. Quanto à variação dos níveis séricos de IGF-I ao longo do tempo, constatou-se que no grupo com ROP não foi observada variação estatisticamente significativa. Já no grupo sem ROP, a mediana da concentração sérica de IGF-I obtida na 1ª semana de vida foi significativamente menor que as obtidas na 4ª semana e após o 28º dia de vida. Também a mediana das amostras obtidas na 3ª semana de vida mostrou-se significativamente menor que as obtidas após o 28º dia de vida.

A avaliação das medianas das concentrações séricas de IGF-I de acordo com a idade pós-conceptual no momento da coleta revelou que no subgrupo de recém-nascidos com 28 semanas ou mais de idade gestacional ao nascimento houve uma tendência a se observar menores níveis de IGF-I no grupo com ROP. Entretanto, estas variações só apresentaram-se próximas aos níveis de significância estatística para idades pós-conceptuais > 30 – 32 semanas. A análise destes resultados foi limitada pelo pequeno número de amostras obtidas de recém-nascidos com ROP nesta faixa de idade gestacional.

Outros autores evidenciaram diferenças entre os níveis séricos de IGF-I em recém-nascidos com e sem ROP. HELLSTRÖM *et al.* (2001), ao estudarem 31 recém-nascidos com idades gestacionais de 26 a 30 semanas, observaram que os recém-nascidos que desenvolveram ROP apresentavam concentrações séricas de IGF-I significativamente menores na 34^a semana de idade pós-menstrual, quando comparados aos pacientes sem ROP (25 ng/mL, variando de 21 a 35 ng/mL, *versus* 43 ng/mL, variando de 11 a 58 ng/mL). A concentração máxima de IGF-I durante as idades gestacionais de 30 a 35 semanas foi significativamente menor entre os recém-nascidos com ROP (38 ng/mL; variando de 28 a 54 ng/mL), quando comparados aos sem ROP (52 ng/mL; variando de 29 a 90 ng/mL).

Em 2003, HELLSTRÖM *et al.* publicaram os resultados de um estudo que reuniu 84 recém-nascidos com idade gestacional menor que 32 semanas, a fim de testar a hipótese de que níveis séricos de IGF-I inferiores a 33 µg/L por um período prolongado estivessem associados a um maior risco de ROP em prematuros. Para isto, amostras de sangue de recém-nascidos com média de idade gestacional de 27,2 semanas foram obtidas semanalmente e a sua evolução clínica foi registrada.

Acompanhando-se de modo longitudinal os valores médios de IGF-I obtidos em recém-nascidos sem ROP, com ROP moderada (estágio 1 ou 2) ou ROP grave (estágio 3), observou-se que suas concentrações eram tanto menores, quanto maior a gravidade da doença. Aqueles que não evoluíram com ROP apresentaram um aumento na concentração sérica de IGF-I entre 30 e 33 semanas, mantendo-se em níveis próximos aos valores médios de IGF-I detectados intra-útero. Já os recém-nascidos

que evoluíram com ROP, em nenhum dos casos atingiram estes valores. A concentração média de IGF-I entre a 30^a e 33^a semana pós-menstrual foi de $25 \pm 2,41$ $\mu\text{g/L}$ para recém-nascidos com ROP proliferativa, $29 \pm 1,76$ $\mu\text{g/L}$ para recém-nascidos com ROP moderada e de $33 \pm 1,72$ $\mu\text{g/L}$ para recém-nascidos sem ROP.

A média do intervalo de tempo desde o nascimento até o momento em que os níveis de IGF-I atingiram 33 $\mu\text{g/L}$ foi de 23 ± 3 dias para recém-nascidos sem ROP, de 44 ± 5 dias para recém-nascidos com ROP e de 52 ± 7 dias para recém-nascidos com ROP proliferativa, corroborando a hipótese de que quanto maior a duração dos baixos níveis de IGF-I, maior a gravidade da ROP, visto que a deficiência de IGF-I impede o desenvolvimento vascular normal da retina e aumenta a hipóxia local.

Finalmente estes autores demonstraram que o risco de um recém-nascido prematuro com 33 semanas de idade pós-menstrual que apresente níveis séricos de IGF-I abaixo de 33 $\mu\text{g/L}$ desenvolver ROP ou outra morbidade pós-natal foi 2,2 vezes maior. Concluíram, portanto, que as concentrações persistentemente baixas de IGF-I após o nascimento prematuro estão associadas ao desenvolvimento da ROP e que o IGF-I mostrou-se um fator preditivo de ROP tão importante quanto o peso de nascimento e a idade gestacional.

VILLEGAS BECERRIL *et al.* (2005) conduziram um estudo na Espanha no qual incluíram 36 recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1500 g ou idade gestacional menor que 32 semanas, seguindo-os longitudinalmente e realizando uma dosagem de IGF-I entre a 4^a e a 6^a semana de vida pós-natal, concomitantemente ao exame oftalmológico para triagem de ROP. Estes autores relataram que a média da concentração de IGF-I de 10,75 $\mu\text{g/L}$ nos recém-nascidos com ROP ($n = 20$), foi significativamente menor do que a encontrada nos recém-nascidos sem ROP ($n = 16$), que foi de 29,75 $\mu\text{g/L}$. Deste modo, concluíram que a concentração sérica de IGF-I pode ser útil na triagem da ROP.

No presente estudo, a análise discriminante mostrou que até a 3^a semana de idade cronológica a idade gestacional e o tempo total de oxigenioterapia foram as variáveis selecionadas para discriminação entre os grupos com e sem ROP. A partir da 4^a semana de vida, as variáveis selecionadas foram o peso do recém-nascido no

momento da coleta da amostra, o tempo total de oxigenioterapia e a concentração sérica de IGF-I. Em todos os momentos em que foi realizada esta análise o poder de acerto foi maior no grupo sem ROP, sugerindo que a presença de uma idade gestacional maior, um menor tempo de oxigenioterapia e um maior nível sérico de IGF-I são fatores protetores para o desenvolvimento de ROP.

A análise de regressão logística multivariada revelou, no final do modelo, que a idade gestacional ao nascimento e a concentração sérica de IGF-I permaneceram como variáveis significativas para o risco de ROP. Assim, tanto a idade gestacional ao nascimento acima de 27 semanas, quanto a presença de níveis mais elevados de IGF-I representaram fatores de proteção de 32% e 78% para o desenvolvimento de ROP.

Mediante análise de regressão logística univariada evidenciou-se que na 4ª semana de vida, a probabilidade de um recém-nascido desenvolver ROP quando os níveis de IGF-I estavam abaixo de 13 µg/L foi superior a 40%. O risco relativo de ROP para os recém-nascidos estudados desenvolverem ROP quando as concentrações séricas de IGF-I na 4ª semana de vida eram menores ou iguais a 13 µg/L foi 2,70 maior.

Observou-se que as medianas das concentrações séricas de IGF-I encontradas no presente estudo mostraram-se significativamente menores do que as descritas em outros estudos da literatura, tanto nos recém-nascidos com ROP, quanto nos recém-nascidos sem ROP (HELLSTRÖM *et al.*, 2001; HELLSTRÖM *et al.*, 2003). Estes autores observaram que a presença de níveis de IGF-I inferiores a 33 µg/L com 33 semanas de idade pós-conceptual aumentou o risco de ROP em 2,2 vezes, enquanto no presente estudo, a presença de concentrações de IGF-I inferiores a 13 µg/L na 4ª semana de vida determinou o aumento do risco de ROP. Apenas VILLEGAS BECERRIL *et al.* (2005) obtiveram no grupo com ROP níveis de IGF-I semelhantes aos observados no presente estudo.

Não há relatos na literatura quanto aos níveis de IGF-I na população de recém-nascidos prematuros no Brasil, porém é possível que fatores genéticos possam explicar as diferenças encontradas. Além disto, outros fatores podem estar envolvidos, entre os quais as condições sócio-econômicas da população estudada, além de aspectos

nutricionais e aspectos relacionados ao cuidado pré-natal e neonatal.

Algumas características deste estudo limitam sua comparação a estudos semelhantes publicados na literatura. A forma de obtenção das amostras de sangue para dosagem do IGF-I, a partir do sangue excedente em coletas de rotina necessárias para investigação diagnóstica e/ou acompanhamento terapêutico durante o período de internação no Serviço de Neonatologia (HC- UFPR), e não em intervalos pré-determinados, resultou em uma distribuição de amostras caracterizada pelo predomínio daquelas obtidas na 1^a semana de vida e nos recém-nascidos de 29 a 30 semanas de idade gestacional. Como resultado disto, o número de amostras para comparação dos grupos com e sem ROP foi menor nos extremos de idade gestacional, sobretudo com o avançar da idade pós-conceptual.

Além disto, esta forma de obtenção de amostras resultou em um maior número de coletas em recém-nascidos em estado grave (76,99% das amostras coletadas), do que em recém-nascidos estáveis (23,01% das amostras coletadas), nos quais naturalmente o número de exames necessários é menor. O estado clínico tem influência direta sobre os níveis séricos de IGF-I (HELLSTRÖM *et al.*, 2003; SMITH, 2005) e outros fatores como o tipo de nutrição oferecida ao paciente em estado crítico ou as medicações utilizadas podem trazer repercussões sobre os níveis séricos deste fator de crescimento.

Entretanto, a escolha deste método de trabalho baseou-se em questões éticas, visando evitar a espoliação excessiva de sangue no grupo de recém-nascidos estudados, sabendo-se que nos prematuros extremos, a retirada de 1 mL de sangue corresponde a 70 mL no adulto (BLANCHETTE e ZIPURSKY, 1984). Além disto, procurou-se evitar a exposição destes recém-nascidos frágeis a procedimentos dolorosos e não isentos de riscos de complicações.

Mesmo com as limitações decorrentes do número de amostras disponíveis para estudo em determinados momentos do período neonatal e para determinadas faixas de idade gestacional, ficou evidente que no grupo de recém-nascidos que evoluem com ROP não ocorre elevação dos níveis de IGF-I. O contrário foi observado nos recém-nascidos sem ROP, nos quais houve aumento significativo dos níveis de IGF-I após o

nascimento.

Não é possível com os resultados deste estudo afirmar que a presença de baixos níveis séricos de IGF-I seja causa de ROP nos recém-nascidos de muito baixo peso. Os pacientes com ROP foram caracterizados como um grupo mais prematuro, em estado clínico mais grave e, portanto sujeitos a inúmeras intervenções terapêuticas. Estas condições trazem repercussões para a produção pós-natal de IGF-I, não excluindo a possibilidade de que a presença de baixos níveis de IGF-I seja consequência das condições do recém-nascido, assim como a ROP.

De qualquer modo, as diferenças nas concentrações de IGF-I entre os pacientes que evoluem com ROP e os que não evoluem sugerem que o aumento dos níveis séricos de IGF-I após o nascimento possa ter uma ação protetora contra esta doença.

Correlacionando-se os dados obtidos em estudos clínicos com os dados recentemente elucidados quanto à patogênese da ROP, é possível supor que quando os níveis de IGF-I aumentam rapidamente após o nascimento, como se observa em recém-nascidos sem ROP, não ocorre acúmulo de VEGF, pois o crescimento vascular pode ocorrer normalmente. Com isto, o suprimento de oxigênio para retina em amadurecimento não é afetado e não ocorre uma superprodução de VEGF.

Em recém-nascidos prematuros, com a ausência do IGF-I ofertado pela placenta e pelo líquido amniótico, o crescimento vascular cessa, uma vez que o IGF-I é essencial para atuação do VEGF, permitindo o crescimento e a sobrevivência da célula endotelial. Quando é ofertado oxigênio suplementar ao prematuro, o VEGF é suprimido. Assim, tanto a prematuridade quanto o oxigênio são fatores que determinam a supressão do crescimento vascular normal da retina (fase I da ROP). Como as demais estruturas oculares continuam sua maturação sem o suprimento vascular adequado, ocorre hipóxia local, que por sua vez atua como estímulo ao aumento dos níveis de VEGF. À medida que os órgãos e sistemas dos recém-nascidos se tornam mais maduros, ocorre também aumento dos níveis de IGF-I, que ao atingir um determinado patamar considerado “gatilho”, subitamente permite ao VEGF, agora em níveis elevados, a produção de vasos sanguíneos. Esta proliferação neovascular

pode levar à cegueira (fase II da ROP) (HELLSTRÖM, 2001; SMITH, 2003; SMITH 2005).

A compreensão do papel do IGF-I trouxe novas abordagens no estudo dos fatores de risco para ROP. No que diz respeito à corticoterapia pós-natal, cujo papel em relação ao risco de ROP é ainda bastante controverso, um estudo recente trouxe uma nova discussão. BLOOMFIELD *et al.* (2001) demonstraram que o uso de dexametasona diminui significativamente os níveis de IGF-I e IGFBP-3 em recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1250 g, sugerindo que os efeitos da dexametasona sobre a restrição de crescimento são mediados, pelo menos em parte, pela supressão do eixo GH-IGF-I. Portanto, é possível que além de um marcador de gravidade do recém-nascido prematuro, a terapêutica com dexametasona possa influenciar o eixo do GH-IGF-I e, portanto, ter repercussões diretas sobre a incidência de ROP.

Embora os estudos que relacionam os níveis de IGF-I ao risco de ROP sugiram inúmeros meios de intervir no processo da doença, fica evidente que há um momento crítico para que se possa fazer qualquer intervenção, visto que as duas fases da ROP necessitam de abordagens diferentes. Assim, embora seja possível prever que uma intervenção precoce no sentido de aumentar os níveis de IGF-I permitiria o crescimento vascular normal, evitando o desenvolvimento de uma segunda fase potencialmente mais destrutiva da ROP, a intervenção tardia, após o acúmulo de VEGF, poderia desencadear ou exacerbar a neovascularização da retina.

A elevação da concentração sérica de IGF-I para níveis semelhantes aos observados em recém-nascidos sem ROP poderia ser obtida mediante o aumento da ingesta calórica, a ingestão oral de IGF-I, mimetizando a ingestão de líquido amniótico (SMITH, 1997) ou através de um suprimento endovenoso de IGF-I.

A alimentação precoce com leite materno poderia ser uma estratégia benéfica no sentido de aumentar os níveis séricos de IGF-I nos recém-nascidos prematuros, uma vez que foi demonstrado que o leite materno possui IGF-I, e que o seu uso na alimentação do prematuro está associado ao aumento dos níveis séricos de IGF-I de forma mais pronunciada que a suplementação com fórmula (ELMLINGER *et al.*,

1999; DIAZ-GOMES *et al.*, 1997). A dificuldade desta abordagem reside no fato de que, como o desenvolvimento do trato gastro-intestinal destes recém-nascidos é incompleto, nem sempre os mesmos toleram a alimentação enteral.

Tem sido demonstrado que a ROP se correlaciona a outros problemas de desenvolvimento no período neonatal. Isto traz a especulação que o aumento dos níveis de IGF-I possa ser benéfico também no sentido de melhorar o desenvolvimento neurológico e o crescimento somático, já que estaria suprindo uma fase crítica do desenvolvimento e maturação não só dos olhos e dos vasos sanguíneos, mas também do cérebro e de outros órgãos (HELLSTRÖM 2003, SMITH, 2005).

6 CONCLUSÕES

1. A prevalência de ROP em recém-nascidos com peso de nascimento ≤ 1500 gramas e idade gestacional ≤ 34 semanas admitidos no Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas – UFPR no período compreendido entre março de 2004 e agosto de 2005 foi de 21,67%. A prevalência de ROP em recém-nascidos com peso de nascimento < 1251 gramas foi de 26,09% e, em recém-nascidos com peso de nascimento < 1001 gramas, de 36,00%.

2. A maior idade gestacional (superior a 27 semanas) e as concentrações mais elevadas de IGF-I na 4^a semana de vida (acima de 13 $\mu\text{g/L}$) representaram fatores de proteção significativos para o desenvolvimento de ROP.

3. A concentração sérica de IGF-I nos recém-nascidos de muito baixo peso diminuiu após o nascimento, atingindo valores mínimos na primeira semana de vida, e depois voltando a se elevar, alcançando níveis semelhantes aos do cordão a partir da 2^a semana, após a qual permaneceu ascendente. A concentração sérica de IGF-I variou de modo diretamente proporcional à idade pós-conceptual.

4. Os níveis de IGF-I nos pacientes com ROP não se elevaram no período pós-natal de modo significativo, ao contrário do que se observou nos recém-nascidos que não desenvolveram a doença. Com isto, evidenciou-se uma concentração significativamente maior de IGF-I na 4^a semana de vida no grupo sem ROP quando comparado ao com ROP.

REFERÊNCIAS

- ADAMIS, A. P. et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. **American Journal of Ophthalmology**. Chicago, v.118, n.4, p.445-450, 1994.
- AIELLO, L. P. et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. **The New England Journal of Medicine**. Boston, v.331, n.22, p.1480-1487, 1994.
- ALLEGAERT, K. et al. Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity. **Journal of The American Association For Pediatric Ophthalmology and Strabismus**. St.Louis, v.7, n.1, p.34-37, 2003.
- ALLEGAERT, K; COEN, K e DEVLIEGER, H. Threshold retinopathy at threshold of viability: the Epibel study. **The British Journal of Ophthalmology**. London, v.88, n.2, p.239-242, 2004.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, AMERICAN ASSOCIATION FOR PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY AND STRABISMUS, AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. **Pediatrics**. Springfield, v.108, n.3, p.809-811, 2001.
- ANDERSON, C. G.; BENITZ, W. E.; MADAN, A. Retinopathy of prematurity and pulse oximetry: a national survey of recent practices. **Journal of Perinatology**. Philadelphia, v.24, n.3, p.164-168, 2004.
- ANLAR, B.; SULLIVAN, K. A.; FELDMAN, E. C. Insulin-like growth factor-I and central nervous system development. **Hormone and Metabolic Research**. Stuttgart, v.31, n. 2/3, p.120-125, 1999.
- APGAR, V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. **Current Researches in Anesthesia & Analgesia**. Cleveland, v.32, n.4, p.260-267, 1953.
- ASHTON, I. K. et al. Insulin-like growth factors (IGF) 1 and 2 in human foetal plasma and relationship to gestational age and foetal size during midpregnancy. **Acta Endocrinologica**. Copenhagen, v.110, n.4, p.558-563, 1985.
- ASHTON, N. Oxygen and retinal blood vessels. **Transactions of the Ophthalmological Societies of the United Kingdom**. London, v.100, n.3, p.359-362, 1980.

ASKIE, L. M.; HENDERSON-SMART, D. J. Restricted versus liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in preterm low birth weight infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2001. Disponível em : <http://www.nichd.nih.gov/cochrane/askie4/askie.htm> Acesso em: 02 mar. 2006.

ASPROUDIS, I. C. et al. Retinopathy of prematurity and other ocular problems in premature infants weighing less than 1500g at birth. **European Journal of Ophthalmology**. Milano; Birmingham, v.12, n.6, p. 506-511, 2002.

EVERY, G. B.; GLASS, P. Retinopathy of Prematurity: what causes it? **Clinics in Perinatology**. Philadelphia, v.15, n.4, p.917-928, 1988.

BAKER, P. et al. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. **Cell**. Cambridge, v.75, n.1, p.73-82, 1993.

BALLARD, J. L. et al.. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. **The Journal of Pediatrics**. St Louis, v. 119, n. 3, p. 417-423, 1991.

BARDIN, C.; ZELKOWITZ, P.; PAPAGEORGIOU, A. Outcome of small-for-gestational age and appropriate-for-gestational age infants born before 27 weeks of gestation. **Pediatrics**. Springfield, v.100, n.2, p.e4, 1997.

BARDIN, C.; ROSSIGNOL, M.; PAPAGEORGIOU, A. Retinopathy of prematurity and intra-uterine growth retardation in infants < 1000gm. **Pediatric Research**. Basel, New York, v.37, p.249, 1995.

BATTAGLIA, F. C.; LUBCHENCO, L. O. A practical classification for newborn infants by weight and gestational age. **The Journal of Pediatrics**. St. Louis, v.71, n.2, p. 159-163, 1967.

BATTON, D. G. et al. Severe retinopathy of prematurity and steroid exposure. **Pediatrics**. Springfield, v.90, n. 4, p.534-536, 1992.

BAUER, M. K. et al. Fetal growth and placental function. **Molecular and Cellular Endocrinology**. Amsterdam, v.140, n.1/2, p.115-120, 1998.

BENNETT A. et al. Levels of insulin-like growth factor-I and -II in human cord blood. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. Springfield, v.57, n.3, p.609-612, 1983.

BEN-SIRA, I.; NISSENKORN, J.; KREMER, I. Retinopathy of Prematurity. **Survey of Ophthalmology**. Baltimore, v.33, n.1, p.1-16, 1988.

BERGH, T. et al. Deliveries and children born after in-vitro fertilization in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study. **The Lancet**. London, v.354, n.9190, p. 1579-1585, 1999.

BHERMAN, R. E.; SHIONO, P. H. Neonatal Risk Factors. In: FANAROFF, A. A.; MARTIN, R. J. **Neonatal – Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant**. St Louis: Mosby, 1997. p. 3-12.

BIGLAN, A. W. et al. Risk factors associated with retrolental fibroplasia. **Ophthalmology**. Rochester, v.91, n.12, p.1504-1511, 1984.

BLAIR, B. M. et al. Decreased incidence of Retinopathy of Prematurity, 1995 – 1997. **Journal of American Association of Pediatric Ophthalmology and Strabismus**. St. Louis, v.5, n.2, p. 118-122, 2001.

BLANCHETTE, V. S.; ZIPURSKY, A. Assessment of anemia in newborn infants. **Clinics in Perinatology**. Philadelphia, v.11, n.2, p.489-510, 1984.

BROWN, D. R. et al. Retinopathy of prematurity. Risk factors in a five-year cohort of critically ill premature neonates. **American Journal of Diseases of Children**. Chicago, v.141, n.2, p.154-160, 1987.

BULLARD, S. R. et al. The decreasing incidence and severity of Retinopathy of Prematurity. **Journal of American Association of Pediatric Ophthalmology and Strabismus**. St. Louis, v.3, n.1, p.46-52, 1999.

BUNN, R. C. et al. Early developmental changes in IGF-I, IGF-II, IGF binding protein 1, IGF binding protein 3 concentrations in cerebrospinal fluid of children. **Pediatric Research**. Basel, New York, v.58, n.1, p.89-93, 2005.

CARVALHO, M.; GOMES, M. A. S. M. A mortalidade do prematuro extremo em nosso meio: realidade e desafios. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro, v.81, supl.1, p.s111-118, 2005.

CLARK, C. et al. Blood transfusion: a possible risk factor in retrolental fibroplasia. **Acta Paediatrica Scandinavica**. Stockholm, v.70, n.4, p. 535-539, 1981.

COOKE, R. W. I. et al. The apparent role of blood transfusions in the development of retinopathy of prematurity. **The European Journal of Pediatrics**. Berlin, New York, v.152, n.10, p.833-836, 1993.

COWLES, T. A.; GONIK, B. Perinatal Infections. In: FANAROFF, A. A.; MARTIN, R. J. **Neonatal – Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant**. St Louis: Mosby, 2002. p.371-391.

CRISSINGER, K. D. The Neonatal Gastrointestinal Tract - Part Six: Necrotizing Enterocolitis. In: FANAROFF, A. A.; MARTIN, R. J. **Neonatal – Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant**. St Louis: Mosby, 1997. p.1333-1337.

CROSS, K. W. Cost of preventing retrolental fibroplasia? **The Lancet**. London, v.2, n.7835, p.954-956, 1973.

CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. **Pediatrics**. Springfield, v.81, n.5, p.697-706, 1988.

CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. One-year outcome – structure and function. **Archives of Ophthalmology**. Chicago, v.108, n.10, p.1408-1416, 1990.

CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. 3 ½-year outcome – structure and function. **Archives of Ophthalmology**. Chicago, v.111, n.3, p.339-344, 1993.

CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Snellen visual acuity and structural outcome at 5 ½-years after randomization. **Archives of Ophthalmology**. Chicago, v.114, n.4, p.417-424, 1996.

CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. **Archives of Ophthalmology**. Chicago, v.119, n.8, p.1110-1118, 2001.

CUNNINGHAM, S. et al. Transcutaneous oxygen level in retinopathy of prematurity. **The Lancet**. London, v.346, n.8988, p.1464-1465, 1995.

CHARLES, J. B.; GANTHIER, R. J.; APPIAH, A. P. Incidence and characteristics of the retinopathy of prematurity in a low-income inner-city population. **Ophthalmology**. Rochester, v.98, n.1, p.14-17, 1991.

CHIANG, M. F. et al. Incidence of retinopathy of prematurity from 1996 to 2000. analysis of a comprehensive New York State patient database. **Ophthalmology**. Rochester, v.111, n.7, p.1317-1325, 2004.

CHOW, L. C.; WRIGHT, K. W.; SOLA, A. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? **Pediatrics**. Springfield, v.111, n.2, p.339-345, 2003.

D'ERCOLE, A. J. et al. Tissue and plasma somatomedin-C/insulin-like growth factor I concentrations in the human fetus during first half of gestation. **Pediatric Research**. Basel, New York, v.20, n.3, p.253-255, 1986.

D'ERCOLE, A. J. Insulin-like growth factors and their receptors in growth. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**. Philadelphia, v.25, n.3, p.573-590, 1996.

D'ERCOLE, A. J.; YE, P.; O'KUSKY, J. R. Mutant mouse models of insulin-like growth factors actions in the central nervous system. **Neuropeptides**. Edinburgh; New York, v.36, n.2/3, p.209-220, 2002.

DANI, C. et al. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. **Early Human Development**. Amsterdam, v.62, n.1, p.57-63, 2001.

DAUGHADAY, W. H. et al. Somatomedin: proposed designation for sulphatation factor. **Nature**. London, v.235, n.5333, p.107, 1972.

DECHIARA, T. M.; EFSTRATIADIS, A.; ROBERTSON, E. J. A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting. **Nature**. London, v. 345, n.6270, p.78-80, 1990.

DILDY, G. A.; MASON, B. A.; COTTON, D. B. Trauma, shock and critical care in Obstetrics. In: REECE, E. A., HOBBS, J. C. **Medicine of Fetus and Mother**. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999. p.880 – 903.

DULAK, N. C.; TEMIN, H. M. A partially purified polypeptide fraction from rat liver cell conditioned medium with multiplication-stimulating activity for embryo fibroblasts. **Journal of Cellular Physiology**. Philadelphia, v.81, n.2, p.153-60, 1973.

ENGSTRÖM, E. et al. The role of maternal factors, postnatal nutrition, weight gain, and gender in regulation of serum IGF-I among preterm infants. **Pediatrics Research**. Basel, New York, v.57, n.4, p.605-610, 2005.

FANT, M. E.; WEISOLY, D. Insulin and insulin-like growth factors in human development: implications for the perinatal period. **Seminars in Perinatology**. Philadelphia, v.25, n.6, p.426-435, 2001.

FIELDER, A. R. et al. Natural history of retinopathy of prematurity: a prospective study. **Eye**. London, v.6, n.3, p.233-242, 1992.

FIELDER, A. R. Retinopathy of Prematurity. In: TAYLOR, D. **Paediatric Ophthalmology**. Milan: Blackwell Science, 1997, p.537-556.

FIELDER, A. R.; NG, Y. K.; LEVENE, M. I. Retinopathy of prematurity: age at onset. **Archives of Diseases in Childhood**. London, v.61, n.8, p.774-778, 1986.

FIELDER, A. R.; REYNOLDS, J. D. Retinopathy of prematurity: clinical aspects. **Seminars in Neonatology**. London, v.6, n.6, p.461-475, 2001.

FLEDELIUS, H. C.; DAHL, H. Retinopathy of prematurity, a decrease in frequency and severity. Trends over 16 years in a Danish county. **Acta Ophthalmologica Scandinavica**. Hvidovre, Denmark, v. 74,n.3, p.359-361, 2000.

FOLEY, T. P. et al. Low somatomedin activity in cord serum from infants with intrauterine growth retardation. **The Journal of Pediatrics**. St Louis, v.96, n.3, p.605-610, 1980.

FREIJ, B. J.; McCracken, G. H. Jr. Acute Infections. In: AVERY, G. B.; FLETCHER, M. E.; MACDONALD, M.G. **Neonatology: Pathology and Management of the Newborn**. Philadelphia: Lippincott, 1994. p.1082-1116.

FROESCH, E. R. et al. Biological properties of NSILAs. **Advances in Metabolic Disorders**. New York, v.8, p. 211-235, 1975.

FUJIWARA, T. Surfactant replacement therapy with a single postventilatory dose of a reconstituted bovine surfactant in preterm neonates with respiratory distress syndrome: final analysis of a multicenter, double-blind, randomized trial and comparison with similar trials. The Surfactant-TA Study Group. **Pediatrics**. Springfield, v.86, n.5, p.753-764, 1990.

GALLO, J. E.; JACOBSON, L.; BROBERGER, U. Perinatal factors associated with retinopathy of prematurity. **Acta Paediatrica**. Stockholm, v.82, n.10, p.829-834, 1993.

GELLEN, B. et al. Is the partial pressure of carbon dioxide in the blood related to the development of retinopathy of prematurity? **The British Journal of Ophthalmology**. London, v.85, n.9, p.1044-1045, 2001.

GIBSON, D. L. et al. Retinopathy of prematurity-induced blindness: birth-weight specific survival and the new epidemic. **Pediatrics**. Springfield, v.86, n.3, p.405-412, 1990.

GILBERT, C. et al. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. **The Lancet**. London, v.350, n.9070, p.12-14, 1997.

GILBERT, C. et al. Characteristics of infants with severe Retinopathy of Prematurity in countries with low, moderate and high levels of development: implications for screening programs. **Pediatrics**. Springfield, v. 115, n.5, p. e518-e525; 2005.

GILBERT, C.; FOSTER, A. Childhood blindness in the context of VISION 2020. The right to sight. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 79, n.3, p.227-232, 2001. Disponível em < <http://www.who.int> >. Acesso em: 11 mai. 2006.

GIUDICE, L. C. et al. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. Springfield, v.80, n.5, p.1548-55, 1995.

GLASS, P. et al. Effect of bright light in the hospital nursery on the incidence of retinopathy of prematurity. **The New England Journal of Medicine**. Boston, v.313, n.7, p.401-4, 1985.

GLUCKMAN, P. D. et al. Studies of insulin-like growth factor-I and -II by specific radioligand assays in umbilical cord blood. **Clinical Endocrinology**. Oxford, v.19, n.3, p.405-413, 1983.

GOMELLA, T. L. **Neonatologia: manejo, procedimentos, problemas no plantão, doenças e farmacologia neonatal**. 5^a ed. São Paulo: Artmed, 2004.

GOOD W. V. et al. EARLY TREATMENT FOR RETINOPATHY OF PREMATURETY COOPERATIVE GROUP. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. **Pediatrics**. Springfield, v.116, n.1, p.15-23, 2005.

GOOD, W. V. et al. EARLY TREATMENT FOR RETINOPATHY OF PREMATURETY COOPERATIVE GROUP. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. **Transactions of the American Ophthalmological Society**. Rochester, v.102, p.233-48, 2004.

GOOD, W. V.; HARDY, R. J. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Multicenter Study Group. **Ophthalmology**. Rochester, v.108, n.6, p.1013-1014, 2001.

GRAZIANO, R. M. et al. Prevalência da retinopatia da prematuridade em recém-nascidos de muito baixo peso. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro, v.73, n.6, p.377-382, 1997.

GUNN, T. R. et al. Risk factors in retrolental fibroplasia. **Pediatrics**. Springfield, v.65, n.6, p. 1096-1100, 1980.

HAINES, L. et al. UK population based study of severe retinopathy of prematurity: screening, treatment, and outcome. **Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition**. London, v.90, n.3, p.F240-244, 2005.

HALL, J. G.; FREEDMAN, S. F.; KYLSTRA, J. A. Clinical course and systemic correlates of retinopathy of prematurity in quintuplets. **American Journal of Ophthalmology**. Chicago, v.119, n.5, p.658-660, 1995.

HALLIDAY, H. L.; EHRENKRANZ, R. A. Delayed (>3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants (Cochrane Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2001 (a). Disponível em <http://www.nichd.nih.gov/cochrane/hallida4/halliday.htm>. Acesso em: 22 jan. 2006.

HALLIDAY, H. L.; EHRENKRANZ, R. A. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants (Cochrane Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2001(b). Disponível em <http://www.nichd.nih.gov/cochrane/hallida3/halliday.htm>. Acesso em: 22 jan. 2006.

HALLIDAY, H. L.; EHRENKRANZ, R. A. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants (Cochrane Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2001(c). Disponível em <http://www.nichd.nih.gov/cochrane/hallida2/halliday.htm>. Acesso em: 22 jan. 2006.

HAMMER, M. E. et al. Logistic analysis of risk factors in acute retinopathy of prematurity. **American Journal of Ophthalmology**. Chicago, v.102, n.1, p.1-6, 1986.

HARDY, R. J. et al. Multicenter trial of early treatment for retinopathy of prematurity: study design. **Controlled Clinical Trials**. New York, v.25, n.3, p.311-325, 2004.

HELLSTRÖM, A. et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**. Washington, v.98, n.10, p.5804-5808, 2001.

HELLSTRÖM, A. et al. IGF-I is critical for normal vascularization of the human retina. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. Springfield, v.87, n.7, p.3413-3416, 2002.

HELLSTRÖM, A. et al. Postnatal Serum Insulin-Like Growth Factor I Deficiency is Associated with Retinopathy of Prematurity and Other Complications of Premature Birth. **Pediatrics**. Springfield, v.112, n.5, p. 1016-1020, 2003.

HESSE, L. et al. Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity. **European Journal of Pediatrics**. Berlin, New York, v.156, n.6, p.465-470, 1996.

HIKINO, S. et al. Physical growth and retinopathy in preterm infants: involvement of IGF-I and GH. **Pediatric Research**. Basel, New York, v.50, n.6, p.732-736, 2001.

HO, S. F. et al. Retinopathy of prematurity: an optimum screening strategy. **Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus**. St. Louis, v.9, n.6, p.584-588, 2005.

HUSSAIN, N.; CLIVE, J. BHANDARI, V. Current incidence of retinopathy of prematurity. **Pediatrics**. Springfield, v.104, n.3, p.e26, 1999.

INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. **Archives of Ophthalmology**. Chicago, v.123, n.7, p.991-999, 2005.

INTERNATIONAL NEONATAL NETWORK. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. **The Lancet**. London, v.342, n.8865, p.193-198, 1993.

JOBE, A. H.; BANCALARI, E. Bronchopulmonary dysplasia. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. New York, v.163, n.7, p.1723-1729, 2001.

KARLOWICZ, M. G. et al. Does candidemia predict threshold retinopathy of prematurity in extremely low birth weight ($\leq 1000\text{g}$) neonates? **Pediatrics**. Springfield, v.105, n.5, p.1036-1040, 2000.

KARNA, P. et al. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. **BMC Pediatrics**. London, v.5, n.1, p.18, 2005. Disponível em <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/5/18>. Acesso em: 22 jan. 2006.

KATTWINKEL, J. (Ed.). **Textbook of Neonatal Resuscitation**. 4th ed. USA: American Academy of Pediatrics and American Heart Association, 2000.

KAUFMAN, G. E. et al. Neonatal morbidity and mortality associated with triplet pregnancy. **Obstetrics & Gynecology**. New York, v.91, n.3, p.342-348, 1998.

KEITH, C. G.; DOYLE, L. W. Retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. **Pediatrics**. Springfield, v.95, n.1, p.42-45, 1995.

KENNEDY, J. et al. Retinopathy of prematurity in infants less than 29 weeks' gestation: 3 ½ pre- and postsurfactant. **Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus**. Thorofare, v.34, n.5, p.289-292, 1997.

KIPICASA, J.; BOLOGNESE, R. J. Obstetric management of prematurity. In: FANAROFF, A. A.; MARTIN, R. J. **Neonatal – Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant**. St Louis: Mosby, 1997. p.289-294.

LANGFORD, K.; NICOLAIDES, K.; MIELL, J. P. Maternal and fetal insulin-like growth factors and their binding proteins in the second and third trimesters of human pregnancy. **Human Reproduction**. Oxford, v.13, n.5, p.1389-1393, 1998.

LARSSON, E. et al. Incidence of ROP in two consecutive Swedish population based studies. **The British Journal of Ophthalmology**. London, v.86, n.10, p.1122-1126, 2002.

LARSSON, E.; HOLMSTRÖM, G. Screening for retinopathy of prematurity: evaluation and modifications of guidelines. **The British Journal of Ophthalmology**. London, v.86, n.12, p. 1399-402, 2002.

LASSARRE, C. et al. Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation. **Pediatric Research**. Basel, New York, v.29, n.3, p.219-225, 1991.

LERMANN, V. L.; FORTES FILHO, J. B.; PROCIANOY, R. S. Prevalência de retinopatia da prematuridade em recém-nascidos de muito baixo peso. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro, v.82, n.1, p.27-32, 2006.

LINEHAM, J. D. et al. Circulating insulin-like growth factor I levels in newborn premature and full-term infants followed longitudinally. **Early Human Development**. Amsterdam, v.13, n.1, p.37-46, 1986.

LIU, J. et al. Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I and type 1 IGF receptor. **Cell**. Cambridge, v.75, n.1, p. 59-72, 1993.

LÖFVQIST C. et al. Postnatal head growth deficit among premature infants parallels retinopathy of prematurity and insulin-like growth factor-I deficit. **Pediatrics**. Springfield, v.117, n.6, p.1930-1938, 2006.

LUCEY, J. L.; DANGMAN, B. A re-examination of the role of oxygen in retrolental fibroplasia. **Pediatrics**. Springfield, v.73, n.1, p.82-96, 1984.

LUNDBAEK, K. et al. Diabetes, diabetic angiopathy and growth hormone. **The Lancet**. London, v.2, n. 7664, p.131-133, 1970.

LUTTY, G. A. Proceedings of the Third International Symposium on Retinopathy of Prematurity: An Update on ROP from the lab to the nursery. **Molecular Vision**. Atlanta, v.12, p. 532-580, 2006. Disponível em: <http://www.molvis.org/molvis/v12/a63/> Acesso em: 26 mai. 2006.

MANZONI, P. et al. Fungal and bacterial sepsis and threshold retinopathy in preterm very low birth weight neonates. **Journal of Perinatology**. Philadelphia, v.26, n.1, p.23-30, 2006.

MARIOTONI, G. G. B.; BARROS FILHO, A. A. Peso ao nascer e características maternas ao longo de 25 anos na Maternidade de Campinas. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro, v.76, n.1, p.55-64, 2000.

MARTIN, R. J.; FANAROFF, A. A. The Respiratory System – Part Three: The Respiratory Distress Syndrome and Its Management. In: FANAROFF, A. A.; MARTIN, R. J. **Neonatal – Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant**. St Louis: Mosby, 1997. p.1018-1019.

MCCOLM, J. R.; FLECK, B. W. Retinopathy of prematurity: causation. **Seminars in Neonatology**. London, v.6, n.6, p.453-460, 2001.

MILLER, M. J.; FANAROFF, A. A. e MARTIN, R. J. The Respiratory System – Part Five: respiratory Disorders in Preterm and Term Infants. In: FANAROFF, A. A.; MARTIN, R. J. **Neonatal – Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant**. St Louis: Mosby, 1997. p.1139-1164.

MITTAL, M., DHANIREDDY, R.; HIGGINS, R. D. Candida sepsis and association on threshold retinopathy of prematurity. **Pediatrics**. Springfield, v.104, n.4, p.654-657, 1998.

MIYAKI, M. et al. **Manual da UTI Neonatal do Hospital de Clínicas - UFPR**. (Rotina médica do Serviço de Neonatologia do HC-UFPR), 2005.

MONTANEZ, F. J.; OLEA, J. L. Eleven years experience in the management of retinopathy of prematurity in the Balearic Islands. **Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología**. Madrid, v.80, n.12, p.713-718, 2005.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**. St. Louis, v.173, n.1, p.246-252, 1995.

NG, Y. K. et al. Epidemiology of retinopathy of prematurity. **The Lancet**. London, v.2, n.8622, p.1235-1238, 1988.

NOYOLA, D. E. et al. Association of candidemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. **Ophthalmology**. Rochester, v.109, n.1, p.80-84, 2002.

ÖSTLUND, E. et al. Insulin-like growth factor I in fetal serum obtained by cordocentesis is correlated with intrauterine growth retardation. **Human Reproduction**. Oxford, v.12, n.4, p.840-844, 1997.

OWENS, J. A. et al. Circulating insulin-like growth factors-I and -II and substrates in fetal sheep following restriction of placental growth. **The Journal of Endocrinology**. London, v.140, n.1, p.5-13, 1994.

PALMER, E. A. et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. **Ophthalmology**. Rochester, v.98, n.11, p.1628-1640, 1991.

PAPILE, L. A. et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1.500gm. **The Journal of Pediatrics**, St Louis, v.92, n.4, p.529-534, 1978.

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde. **Manual de atendimento ao recém-nascido de risco**. 3ª ed. Curitiba: SESA, 2004.

PENNEFATHER, P. M. et al. Retinopathy of prematurity in a controlled trial of prophylactic surfactant treatment. **The British Journal of Ophthalmology**. London, v. 80, n.5, p.420-424, 1996.

PESCADOR, M. V. B. **Níveis séricos de IGF-I e IGBP-3 durante os primeiros dias de vida em crianças nascidas pequenas para idade gestacional: relação com parâmetros antropométricos**. Curitiba, 2000. 92f. Dissertação (Mestrado em Pediatria) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

PHELPS, D. L.; WATTS, J. L. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weights infants (Cochrane Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2000. Disponível em <http://www.nichd.nih.gov/cochrane/phelps/phelps.htm>. Acesso em: 23 jan. 2006.

PHELPS, D. L. The Eye. Part Three: Retinopathy of Prematurity. In: FANAROFF, A. A.; MARTIN, R.J. **Neonatal – Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant**. St Louis: Mosby, 2002. p. 1137-1158.

PIERCE, E. A.; FOLEY, E. D.; SMITH, L. E. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. **Archives of Ophthalmology**. Chicago, v.114, n.10, p.1219-1228, 1996.

POPKEN, G. J. et al. In vivo effects of insulin-like growth factor-I on prenatal and early postnatal development of central nervous system. **The European Journal of Neuroscience**. Oxford, v.19, n.8, p.2056-2068, 2004.

PRICE, W. A. et al. Changes in IGF-I and -II, IGF binding protein, and IGF receptor transcript abundance after uterine artery ligation. **Pediatric Research**. Basel, New York, v.32, n.3, p.291-295, 1992.

PROCIANOY, R. S. et al. An association between retinopathy of prematurity and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. **Acta Paediatrica Scandinavica**. Stockholm, v.70, n.4, p.473-477, 1981.

RADETTI, G. et al. Growth hormone bioactivity and levels of Growth Hormone, Growth Hormone Binding Proteins, Insulinlike Growth Factor I and Insulinlike Growth Factor Binding Protein in prematures and full term newborns during the first month of life. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**. Chicago, v.151, n.2, p.170-175, 1997.

RAHI, J; DEZATEUX, C. Epidemiology of visual impairment in Britain. **Archives of Disease in Childhood**. London, v.78, n.4, p.381-386, 1998.

RAMSEY, P.; GOLDENBERG, R. L. Obstetric Management of Prematurity. In: FANAROFF, A. A.; MARTIN, R. J. **Neonatal – Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant**. St Louis: Mosby, 2002. p.287-319.

RANKIN, S. J. et al. Retinopathy of prematurity in surfactant treated infants. **The British Journal of Ophthalmology**. London, v.76, n.4, p.202-204, 1992.

REECE, E. A. et al. The relation between human fetal growth and fetal blood levels of insulin-like growth factors I and II, their binding proteins, and receptors. **Obstetrics & Gynecology**. New York, v.84, n.1, p.88-95, 1994.

REISNER, S. H. et al. Retinopathy of prematurity: incidence and treatment. **Archives of Disease in Childhood**. London, v.60, n.8, p.698-701, 1985.

REPKA, M. X. et al. Calf lung surfactant extract prophylaxis and retinopathy of prematurity. **Ophthalmology**. Chicago, v.99, n.4, p.531-536, 1992.

REPKA, M. X. et al. Surfactant prophylaxis and retinopathy of prematurity. **Archives of Ophthalmology**. Chicago, v.111, n.5, p.618-620, 1993.

REPORT OF A JOINT WORKING PARTY OF THE ROYAL COLLEGE OF OPHTHALMOLOGISTS AND BRITISH ASSOCIATION OF PERINATAL MEDICINE. Retinopathy of prematurity: guidelines for screening and treatment. **Early Human Development**. London, v.46, n.3, p.239-258, 1996.

REYNOLDS J. D. et al. For the Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. Lack of efficacy of light reduction in preventing

retinopathy of prematurity. **New England Journal of Medicine**. Boston, v.338, n.22, p.1572-1576, 1998.

RODWELL, R. L.; TUDEHOPE, D. I. Early diagnosis of neonatal sepsis using hematological scoring system. **The Journal of Pediatrics**, St Louis, v.112, n.5, p.761-767, 1988.

ROGERS, M. Vision impairment in Liverpool: prevalence and morbidity. **Archives of Disease in Childhood**. London, v.74, n.4, p.299-303, 1996.

ROSENFELD, R. G.; COHEN, P. Disorders of Growth Hormone/Insulin-like Growth Factor Secretion and Action. In: SPERLING, M. **Pediatric Endocrinology**. Philadelphia: Saunders, 2002. p.211-83.

SALMON, W. D.; DAUGHADAY, W. H. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. 1957. **The Journal of Laboratory and Clinical Medicine**. St Louis, v.116, n.3, p.408-419, 1990.

SAUNDERS, R. A. et al. A. Racial variations in retinopathy of prematurity. **Archives of Ophthalmology**. Chicago, v.115, n.5, p.604-608, 1997.

SCHAFFER, D. B. et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. **Ophthalmology**. Rochester, v.100, n.2, p.230-237, 1993.

SEIBERTH, V.; LINDERKAMP, V. Risk factors in Retinopathy of Prematurity: a multivariate statistical analysis. **Ophthalmologica**. Basel, v.214, n.2, p.131-135, 2000.

SHAH, D. M. Hypertensive Disorders of Pregnancy. In: FANAROFF, A. A.; MARTIN, R. J. **Neonatal – Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant**. St Louis: Mosby, 2002. p.263-276.

SHOHAT, M. et al. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. **Pediatrics**. Springfield, v.72, n.2, p.159-163, 1983.

SMITH, L. E. H. et al. Essential role of growth hormone in ischemia-induced retinal neovascularization. **Science**. Washington, v.276, n. 5319, p.1706-1709, 1997.

SMITH, L. E. H. et al. Regulation of vascular endothelial growth factor – dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. **Nature Medicine**. New York, v.5, n.12, p.1390-1395, 1999.

SMITH, L. E. H. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. **Seminars in Neonatology**. London, v.8, n.6, p.469-473, 2003.

SMITH, L. E. H. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. **Growth Hormone & IGF Research**. London, v.14, suppl A, p.S140-S144, 2004.

SMITH, L. E. H. IGF-I and Retinopathy of Prematurity in the Preterm Infant. **Biology of the Neonate**. Basel; New York, v.88, n.3, p. 237-244, 2005.

SMITH, W. J. et al. Use of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein measurements to monitor feeding of premature infants. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. Springfield, v.82, n. 12, p.3982-3988, 1997.

STONE, J. et al. Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. **The Journal of Neuroscience**. Baltimore, v.15, n.7, p.4738-4747, 1995.

STOUT, A. U.; STOUT, J. T. Retinopathy of prematurity. **The Pediatric Clinics of North America**. Philadelphia, v.50, n.1, p.77-87, 2003.

STRAUS, D. S. et al. Expression of the genes for insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF-II, and IGF-binding proteins 1 and -2 in fetal rat under conditions of intrauterine growth retardation caused by maternal fasting. **Endocrinology**. Springfield., v.128, n.1, p.518-525, 1991.

SUPPLEMENTAL THERAPEUTIC OXYGEN FOR PRETHRESHOLD RETINOPATHY OF PREMATURITY - STOP-ROP. A randomized controlled trial. I: Primary outcomes. **Pediatrics**. Springfield, v.105, n.2, p.295-310, 2000.

TAPANAINEN, P. J. et al. Maternal hypoxia as a model for intrauterine growth retardation: effects on insulin-like growth factors and their binding proteins. **Pediatric Research**. Basel, New York, v.36, n.2, p.152-158, 1994.

TERMOTE, J. U. M. et al. Surfactant replacement therapy: a new risk factor in developing retinopathy of prematurity? **European Journal of Pediatrics**. Berlin, New York, v.153, n.2, p.113-116, 1994.

THE COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY. An international classification of retinopathy of prematurity. **Archives of Ophthalmology**. Chicago, v.102, n.8, p.1130-1134, 1984.

THE INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF THE LATE STAGES OF RETINOPATHY OF PREMATURITY. An international classification of retinopathy of prematurity II. **Archives of Ophthalmology**. Chicago, v.105, n.7, p.906-912, 1987.

THE ITALIAN ROP STUDY GROUP. Italian multicenter study on retinopathy of prematurity. **European Journal of Pediatrics**. Berlin, New York, v.156, n.12, p.939-943, 1997.

TIN, W. et al. Pulse oxymetry, severe retinopathy and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. **Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition**. London, v.84, n.2, p. F106-110, 2001.

TIN, W.; WALKER, S.; LACAMP, C. Oxygen monitoring in preterm babies: too high, too low? **Paediatric Respiratory Reviews**. London, v.4, n.1, p.9-14, 2003.

TIN, W.; WARIYAR, U. Giving small babies oxygen: 50 years of uncertainty. **Seminars in Neonatology**. London, v.7, n.5, p.361-367, 2002.

TODD, D. A. et al. Retinopathy of prematurity in infants < 32 weeks' gestation at birth in New South Wales in 1993 and 1994. **Journal of Paediatrics and Child Health**. Melbourne; Boston, v.35, n.4, p.355-357, 1999.

TSUCHIYA, S.; TSUYAMA, K. Retinopathy of prematurity (1) birth weight, gestational age and maximum PaCO₂. **The Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine**. Tokyo, v.12, n.1, p.39-42, 1987.

VARUGHESE, S. et al. Magnitude of the problem of retinopathy of prematurity. Experience in a large maternity unit with a medium size level-3 nursery. **Indian Journal of Ophthalmology**. Bombay, v.49, n.3, p.187-8, 2001.

VATTEN, L. J. et al. Relationship of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding proteins in umbilical cord plasma to preeclampsia and infant birth weight. **Obstetrics & Gynecology**. New York, v.99, n.1, p.85-90, 2002.

VERHAEGHE, J. et al. C-peptide, insulin-like growth factors I and II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in umbilical cord serum: correlations with birth weight. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**. St Louis, v. 169, n.1, p. 89-97, 1993.

VILLEGAS BECERRIL, E. et al. Valores de IGF-I séricos en la ROP. Buscando nuevas indicaciones para su screening. **Archivos de La Sociedad Española de Oftalmología**. Madrid, v. 80, n.4, p.233-8, 2005.

WALSH, M. C.; KLIEGMAN, R. M. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. **The Pediatric Clinics of North America**. Philadelphia, v.33, n.1, p.179-201, 1986.

WALLACE, D. K. et al. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. **Journal of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus**. St. Louis, v.4, n.6, p.343-347, 2000.

WANG, H. S.; CHARD, T. The role of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor I binding protein in the control of human fetal growth. **The Journal of Endocrinology**. London, v.132, n.1, p.11-19, 1992.

WEAKLEY, D. R.; SPENCER, R. Current concepts in retinopathy of prematurity. **Early Human Development**. Amsterdam, v.30, n.2, p.121-138, 1992.

WHEATLEY, C. et al. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. **Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition**. London, v.87, n.2, p.F78-F82, 2002.

WHITSETT, J. A. et al. Acute Respiratory Disorders. In: AVERY, G. B.; FLETCHER, M. E.; MACDONALD, M. G. **Neonatology: Pathology and Management of the Newborn**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1994. p.429-452.

WHO. **Low birth weight. Country, regional and global estimates**. 2005. Disponível em: http://www.who.int/reproductive-health/publications/low_birthweight/. Acesso em 16 jan. 2006.

WITLIN, A. G; SIBAI, B.M. Hypertensive diseases in pregnancy. In: REECE, E. A., HOBBS, J.C. **Medicine of Fetus and Mother**. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999. p. 997-1020.

WRIGHT, A. D. et al. Serum growth hormone levels and the response of diabetic retinopathy to pituitary ablation. **The British Medical Journal**. London, v.2, n.653, p.346-348, 1969.

WRIGHT, K. W. Retinopathy of Prematurity and Pediatric Retinal Tumors. In: _____. **Textbook of Ophthalmology**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. p.337-342.

YOST, C. C.; SOLL, R. F. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome (Cochrane Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 1999. Disponível em <http://www.nichd.nih.gov/cochrane/yost/yost.htm>. Acesso em: 02 mar. 2006.

YOUNG, T. L. et a. Histopathology and vascular endothelial growth factor in untreated and diode treated laser-treated retinopathy of prematurity. **Journal of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus**. St. Louis, v.1, n.2, p.105-110, 1997.

ZAHKA, K. G.; PATEL, C.R. The Cardiovascular System – Part Six: Congenital Defects. In: FANAROFF, A. A.; MARTIN, R. J. **Neonatal – Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant**. St Louis: Mosby, 1997. p.1137-1158.

ZIN, A. The increasing problem of Retinopathy of Prematurity. **Community Eye Health**. London, v.15, n.40, p.58-59, 2001.

ANEXO 1 – TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
EM SERES HUMANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS - UFPR

ANEXO 2 – PUBLICAÇÃO ENVIADA PARA O *WORLD ROP MEETING*,
SETEMBRO 2006, LITUÂNIA