

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E  
DO ADOLESCENTE

**ANÁLISE DO FLUXO SANGUÍNEO DA ARTÉRIA  
OFTÁLMICA POR ULTRASSONOGRRAFIA  
DOPPLER EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMOS  
DE MUITO BAIXO PESO**

**CATIA REJANE SOARES DE SOARES**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

PORTO ALEGRE

2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E  
DO ADOLESCENTE

**ANÁLISE DO FLUXO SANGUÍNEO DA ARTÉRIA  
OFTÁLMICA POR ULTRASSONOGRRAFIA  
DOPPLER EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMOS  
DE MUITO BAIXO PESO**

**CATIA REJANE SOARES DE SOARES**

Orientadora: Dra. Rita de Cássia Silveira

Co-orientador: Dr. Renato Soibelman Procianoy

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

**PORTO ALEGRE**

**2009**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO  
ADOLESCENTE**

**ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM**

**22/06/2009**

**E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:**

PROF.DR.: Jacó Lavinsky

INSTITUIÇÃO: Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia – Faculdade de  
Medicina - UFRGS

PROF. DR.: Paulo Roberto Antonacci Carvalho

INSTITUIÇÃO: PPG Saúde da Criança e do Adolescente – Faculdade de Medicina –  
UFRGS

PROF. DR.: Ernani Miura

INSTITUIÇÃO: Faculdade de Medicina – Universidade Federal DE Ciências da  
Saúde de Porto Alegre

## FICHA CATALOGRÁFICA

**S676a** Soares, Catia Rejane Soares de

Análise do fluxo sanguíneo da artéria oftálmica por ultrassonografia doppler em recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso / Catia Rejane Soares de Soares ; orient. Rita de Cássia Silveira ; co-orient. Renato Soibelman Procianoy. – 2009.

90 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Porto Alegre, BR-RS, 2009.

1. Retinopatia da prematuridade 2. Artéria oftálmica 3. Velocidade do fluxo sanguíneo 4. Recém-nascido de muito baixo peso 5. Prematuro I. Silveira, Rita de Cássia II. Procianoy, Renato Soibelman III. Título.

NLM: WW 270

## **Dedicatória**

**A meu pai (in memoriam), minha mãe, meu irmão e meu namorado pelo auxílio, compreensão nos momentos de dificuldade e incentivo que tornaram a concretização desta dissertação uma vitória conjunta.**

### **Agradecimento Especial**

**A minha orientadora, Profa. Dra. Rita de Cássia Silveira e a meu co-orientador, Prof. Dr. Renato Soibermann Procianoy, pelo exemplo e oportunidade de realizar esta pesquisa.**

## **Agradecimentos**

**Agradeço à Equipe da Clínica Cetrus – São Paulo/SP onde pude estudar e praticar a ultrassonografia em Pediatria.**

**Ao Dr. João Borges Fortes e ao Dr. Humberto Lubisco Filho que nos acompanharam nos primeiros exames de ultra-sonografia oftálmica realizados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.**

**A toda as famílias que autorizaram que seus filhos fizessem parte do nosso estudo.**

**A todos os funcionários do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que de algum modo auxiliaram na concretização do nosso estudo.**

**A Deus, presente em todos os dias da minha vida.**

## Resumo

A prematuridade está associada com uma alta incidência de complicações no período neonatal sendo uma das mais importantes a retinopatia da prematuridade (ROP) e suas seqüelas: ambliopia, estrabismo, cegueira. Estudos indicam que alterações no fluxo sanguíneo retiniano estão envolvidas na patogênese da ROP causando um crescimento vascular anormal dos vasos da retina. A análise por ultrassonografia Doppler (USD) dos vasos da órbita permite uma estimativa do fluxo sanguíneo local. Objetivo: estabelecer valores de velocidade do fluxo sanguíneo e de seus índices na artéria oftálmica em recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso (RNPTMBP) “saudáveis” do nascimento até a alta. Metodologia: Coorte de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso, nascidos na UTI Neonatal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período de agosto de 2006 a abril de 2008. Foram obtidas as medidas de velocidade sistólica (VS), velocidade diastólica (VD), índice de pulsatilidade (IP) e índice de resistência (IR) da artéria oftálmica por USD nas primeiras 24 horas de vida, com sete dias, com 28 dias e no momento da alta hospitalar. Incluímos RN com peso de nascimento abaixo de 1500 gramas e idade gestacional  $\leq 32$  semanas, sem ROP graus 2 e 3, e sem hemorragia peri-intraventricular (HPIV) graus 3 e 4. A análise estatística foi realizada utilizando teste t pareado e análise de variância (ANOVA). Resultados: Foram estudados 46 RNPTMBP (92 olhos examinados). No primeiro exame os valores em média do fluxo sanguíneo e índices da artéria oftálmica foram: VS 18,42 cm/s; VD 6,22 cm/s; IP 1,40; IR 0,70 e com 28 dias de vida: VS 22,38 cm/s; VD 6,97 cm/s; IP 1,51; IR 0,75 ( $p < 0.001$ ). Não houve diferença significativa entre as medidas obtidas no olho direito e no esquerdo, e entre primeiro e segundo exames. Da mesma forma, as medidas obtidas com 28 dias de vida foram similares aquelas no momento da alta hospitalar. Conclusão: Ocorre uma elevação nas

velocidades de fluxo sanguíneo da artéria oftálmica do período pós-natal até a alta em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso de nascimento “saudáveis”. Os índices calculados não mostraram diferença estatisticamente significativa. O conhecimento deste padrão normal poderá auxiliar na prevenção e no *screening* para detecção de doença ocular.

Descritores: Velocidade de fluxo sanguíneo; artéria oftálmica; recém-nascidos pré-termos, retinopatia da prematuridade.

## **Abstract**

Retinopathy of prematurity (ROP) is a multifactorial disease of very low birth weight infants (VLBWI), and the vascular component has an important role. Evaluation of retinal blood flow is essential to understand its physiopathology. Objective: To establish normal blood flow velocity and Doppler indices of the ophthalmic arteries from birth to discharge of “healthy” VLBWI. Methods: Cohort study of newborns with birth weight < 1500 grams and gestational age  $\leq$  32 weeks born at our Hospital from August 2006 to April 2008. Doppler ultrasound exam was done in both eyes in the first 24 hours after birth, at 7 and 28 days old, and at hospital discharge for systolic velocity (SV), diastolic velocity (DV), pulsatility index (PI) and resistance index (RI). We excluded those with ROP stage 2 and higher, perintra-ventricular hemorrhage grades 3 and 4, and death. Statistical analysis was performed using paired t test and repeated measures ANOVA. The study was approved by our Ethic Committee. Results: 46 VLBWI (92 eyes) were studied. First exam: SV 18.40 cm/s; DV 6.23 cm/s; PI 1.41; RI 0.70 and 28 days after birth: SV 22.30 cm/s; DV 6.77 cm/s; PI 1.50; RI 0.75 ( $p < 0.001$ ). Both eyes had similar Doppler findings at all examined moments. SV and DV increased significantly from the first 24 hours to hospital discharge. There were no significant changes during the study period in PI and RI. Conclusions: There was an increase of SV and DV retinal blood flow from birth to hospital discharge in “healthy” VLBWI; other Doppler measurements were stable. Knowing this normal pattern will provide prevention and screening for ROP.

Keywords: Blood flow velocity; ophthalmic artery; preterm infants; retinopathy of prematurity.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1:

Representação esquemática dos vasos da órbita.....19

Figura 2:

Fisiopatologia da retinopatia da prematuridade.....27

Figura 3:

Zonas de avaliação da retinopatia da prematuridade .....28

ARTIGO

Figura 1:

Imagens por ultrassonografia Doppler da artéria oftálmica.....72

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1:

Desenvolvimento da mácula .....20

ARTIGO

Tabela 1:

Valores das velocidades de fluxo e índices da artéria oftálmica dos recém-nascidos de muito  
baixo peso.....70

Tabela 2:

Velocidade de fluxo sanguíneo e índices da artéria oftálmica direita e esquerda após  
exclusões.....71

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AAP</b>	<b>Academia Americana Pediatria</b>
<b>ACE</b>	<b>Artéria Cerebral Externa</b>
<b>ACI</b>	<b>Artéria Cerebral Interna</b>
<b>ACR</b>	<b>Artéria Central da Retina</b>
<b>AO</b>	<b>Artéria oftálmica</b>
<b>AIG</b>	<b>Adequado para idade gestacional</b>
<b>ANOVA</b>	<b>Análise de variância</b>
<b>HCPA</b>	<b>Hospital de Clínicas de Porto Alegre</b>
<b>HPIV</b>	<b>Hemorragia peri-intraventricular</b>
<b>IG</b>	<b>Idade gestacional</b>
<b>IP</b>	<b>Índice de pulsatilidade</b>
<b>IR</b>	<b>Índice de resistência</b>
<b>MBP</b>	<b>Muito baixo peso</b>
<b>PVS</b>	<b>Pico de velocidade sistólica</b>
<b>PVD</b>	<b>Pico de velocidade diastólica</b>
<b>RN</b>	<b>Recém-nascido</b>
<b>ROP</b>	<b>Retinopatia da prematuridade</b>
<b>PTMBP</b>	<b>Pré-termo de muito baixo peso</b>
<b>VD</b>	<b>Velocidade diastólica</b>
<b>VFS</b>	<b>Velocidade de fluxo sanguíneo</b>
<b>VS</b>	<b>Velocidade sistólica</b>
<b>USD</b>	<b>Ultrassonografia Doppler</b>
<b>UTIN</b>	<b>Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal</b>

## SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	15
1.1 História do Diagnóstico por Ultrassonografia .....	15
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1 Anatomia Vascular do Olho.....	18
2.2 Desenvolvimento das estruturas oculares .....	19
2.3 Técnicas do exame ocular .....	21
2.4 Regulação do fluxo sanguíneo cerebral em Recém-nascidos .....	22
2.5 Regulação do fluxo sanguíneo ocular em recém-nascidos .....	24
2.6 Retinopatia da prematuridade .....	25
2.6.1 Patogênese.....	26
2.6.2 Exame oftalmológico .....	27
2.6.3 Classificação .....	28
2.6.4 Tratamento .....	30
2.6.5 Prevenção.....	32
2.7 Ultra-sonografia Doppler em oftalmologia.....	33
2.7.1 Estudos realizados em adultos .....	34
2.7.2 Estudos realizados em Recém-nascidos.....	36

3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO .....	40
4 OBJETIVOS .....	41
5 METODOLOGIA .....	42
5.1 População .....	42
5.2 Critérios de Inclusão .....	42
5.3 Critérios de Exclusão .....	42
5.4 Logística.....	43
5.5 Delineamento .....	43
5.6 Consentimento informado.....	44
5.7 Variáveis estudadas.....	44
5.8 Variáveis controladas.....	44
5.9 Cálculo do Tamanho da Amostra .....	44
5.10 Análise Estatística .....	45
6 REFERÊNCIAS.....	46
7 ARTIGO ORIGINAL .....	50
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	69
Anexos .....	70

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.2 História do diagnóstico por ultrassonografia

No final do século XVIII descobriu-se que a energia acústica existia também fora dos limites percebidos pelo ouvido humano. Era uma época cientificamente frutífera durante a qual foram descobertas as ondas de rádio, a radioatividade e os raios *Roentgen*. Na ocasião, poucos cientistas estudaram o ultrassom. Em 1793 o estudioso italiano Spallanzani descobriu que os morcegos podiam voar num ambiente completamente escuro. Se a cabeça dos animais fosse coberta com um capuz eles não conseguiriam evitar os obstáculos durante o vôo, mesmo se este capuz fosse transparente. Spallanzani modificou as experiências para provar que havia um tipo de audição que auxiliava na orientação dos animais. Ao invés dos capuzes, ele colocou esférulas de cera nos canais auditivos dos animais; isto eliminava também a sua faculdade de orientação. Ele postulou: “A fantástica capacidade dos morcegos de se orientarem enquanto voam no escuro está ligada à audição.” Os contemporâneos de Spallanzani consideraram o conceito de que os morcegos “viam com as orelhas” absurdo. Os cientistas ridicularizaram o chamado *problema Spallanzani* de morcegos. Finalmente, em 1940, Griffin e Galambos provaram a existência desta ligação. Os morcegos e alguns mamíferos aquáticos possuem a capacidade de emitir impulsos ultrassônicos para de esta forma reconhecer e avaliar os seus ecos; isto representa verdadeiramente o princípio do diagnóstico clínico do ultra-som (GUTHOFF, 1993).

Passou-se muito tempo antes que a descoberta da energia ultrassônica fosse aplicada da maneira apropriada. Os irmãos Curie descreveram, em 1880, o efeito piezoeletrico. Eles descobriram que se pressionando mecanicamente uma turmalina cria-se um potencial elétrico entre as superfícies opostas. Por outro lado, uma corrente elétrica deformará o cristal (GUTHOFF, 1993).

Durante a Primeira Guerra Mundial o médico francês Paul Langevin utilizou um aparelho para orientação debaixo d'água que, baseado no efeito piezoeletrico, era capaz de emitir e receber ondas ultrassônicas debaixo d'água. Este aparelho tornou-se o princípio do sistema do sonar que foi muito importante durante a Segunda Guerra Mundial (GUTHOFF, 1993).

A invenção do chamado “reflectoscópico” por Firestone (1942) foi o avanço mais importante para o diagnóstico por ultrassom. Este instrumento é utilizado para testar os diferentes tipos de material sem causar nenhum dano a ele mesmo. Com um aparelho similar, Ludwig (1949) conseguiu detectar cálculos biliares em pacientes. A primeira publicação sobre diagnóstico oftalmológico por ultrassom apareceu em 1956 e foi publicada por G.H. Mundt e W.F. Hughes. Eles conseguiram localizar tumores intra-oculares com certo grau de confiabilidade. Em 1957 Oksala e Lethinen publicaram uma série de pesquisas fundamentais sobre o método de diagnóstico da sonda A. Este método foi mais tarde desenvolvido, especialmente na Europa (Buschamnn, Ossoinig, 1972) e foi complementado pelo diagnóstico dos processos orbitais e pela biometria (Gernet, 1978). G. Baum e J. Greenwood (1958) introduziram a sonda B bidimensional à oftalmologia. Eles afirmaram que o seu aparelho acumulava uma lâmpada de fenda com a diferença de que o raio ultrassônico pulsátil era substituído pelo raio luminoso. Projetava pontos luminosos modulados numa tela, obtendo

desta forma seções acústicas do tecido. Eles conseguiram reconhecer descolamentos de retina, hemorragias e até alterações orbitais patológicas. Esta técnica requeria um complicado acoplamento em imersão entre o olho e o transdutor. Bronson (1972) desenvolveu um transdutor de sonda B de contato manual. Isto conduziu a uma rápida disseminação dos métodos ecográficos de diagnóstico em Oftalmologia. Em 1964 Buschmann fundou em Berlim a Sociedade Internacional Pró-Diagnóstico Ultrassônico em Oftalmologia (SIDUO), que é a sociedade de especialidade médica mais antiga no diagnóstico por ultrassom. Os seus encontros são realizados com intervalos de dois anos e freqüentados por cientistas e oftalmologistas interessados no assunto (GUTHOFF, 1993).

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Anatomia Vascular do Olho

O suprimento arterial do olho origina-se a partir da artéria carótida interna (ACI). A artéria carótida comum bifurca-se na altura da região das vértebras C4-C5 gerando as artérias carótida externa (ACE) e interna. A ACE é importante pelo suprimento sanguíneo da dura-máter, nervos cranianos e parte da órbita. Além de irrigar a parte anterior do cérebro, olhos e anexos, a ACI também fornece ramos para a região da face superior e nariz. Seu curso é dividido em quatro porções: cervical, petrosa, cavernosa e cerebral. A extensão da ACI varia de acordo com a extensão da região cervical e do ponto de bifurcação da artéria carótida comum. Raramente origina-se a partir do arco da aorta. Apresenta um curso bastante tortuoso, com numerosos ramos sendo de interesse para esta pesquisa a artéria oftálmica. A artéria oftálmica (AO) fornece o maior suprimento sanguíneo para a órbita sendo o primeiro ramo da ACI, emerge a partir do seio cavernoso no lado medial do processo clinóide anterior. Entra na cavidade orbitária através do forâmen óptico, abaixo e lateral ao nervo óptico. A artéria oftálmica cruza sobre o nervo óptico (em 85% dos casos) para atingir a parede medial da órbita. Segue, então, horizontalmente sob a borda inferior do músculo oblíquo superior e divide-se em dois ramos terminais, frontal e dorsal nasal. Ao cruzar o nervo óptico é acompanhada pelo nervo nasociliar e separada do nervo frontal pelos músculos reto superior e músculo elevador da pálpebra superior. Raramente, a artéria oftálmica emerge a partir da artéria meníngea média. A maioria dos ramos da artéria oftálmica surge no terço posterior da órbita e progride anteriormente. Os ramos dividem-se em um grupo orbitário distribuindo

vasos para a órbita e partes adjacentes e grupo ocular que irriga os músculos e bulbo ocular (RENE, 2006).

No último grupo encontra-se a artéria central da retina. A artéria central da retina é um dos primeiros e um dos menores ramos da artéria oftálmica. Origina-se a partir do terço posterior da artéria oftálmica. A artéria central da retina percorre uma curta distância sob o nervo óptico, cruzando a dura-máter cerca de 5-15 mm atrás do globo ocular. É o principal vaso sanguíneo a irrigar a retina (RENE, 2006). Na figura 1 encontra-se a representação esquemática das relações anatômicas da vascularização e do nervo óptico.

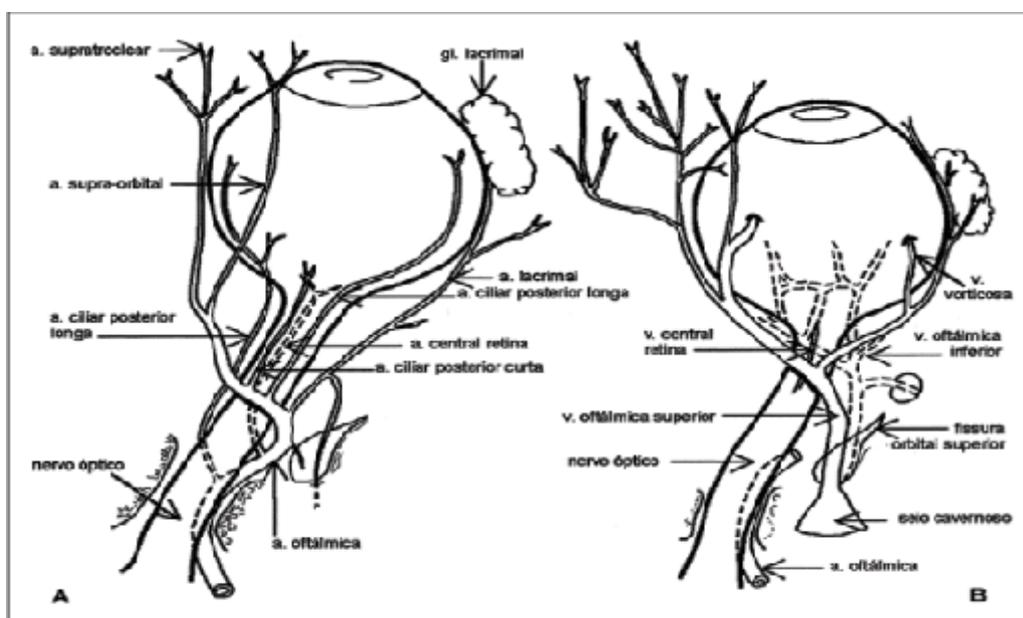


Figura 1. Representação esquemática demonstrando as principais artérias (A) e veias (B) orbitais.

## 2.2 Desenvolvimento das Estruturas Oculares

Ao nascimento, o diâmetro axial do olho é de 16 mm em bebês a termo. Durante o primeiro ano de vida este diâmetro aumenta em 3,8mm, sendo que metade do aumento esperado durante a vida é atingido até os 12 meses de idade (ISENBERG et al, 1995).

O diâmetro corneano é freqüentemente utilizado como indicador do tamanho ocular. Ao termo, a média de diâmetro corneano é de 10 mm. Existem três marcadores de desenvolvimento existentes no olho do RN pré-termo que pode ajudar o neonatologista na determinação da idade gestacional. A túnica vasculosa *lentis*; é um plexo vascular, visível antes de 32-34 semanas pós-concepção, cruzando a pupila anterior ao cristalino. A superfície do cristalino; é coberta por esses vasos com 27 a 28 semanas, começando a se desfazer nesse período. Exceto por alguns poucos vasos na periferia do cristalino, eles não estão presentes após 34 semanas de idade gestacional nesta localização (ISENBERG, 2005).

A pupila também segue um padrão de desenvolvimento previsível ao longo da gestação. Com 26 semanas a 31 semanas de idade pós-concepcional, o diâmetro pupilar é relativamente grande (de até 5 mm) e não há resposta à exposição luminosa. Aproximadamente com 31 semanas, o diâmetro pupilar reduziu para um tamanho estável de 3,5 mm e começa a observar-se reação à luz (ISENBERG, 2005).

Tabela 1. Desenvolvimento da mácula

Observação da mácula	Idade pós-concepcional (semanas)
Ausência de pigmentação	31,5 ± 1,5
Aparecimento de pigmentação vermelho-escura	34,8 ± 1,0
Reflexo anular parcialmente evidente	34,7 ± 2,4
Reflexo anular completo	36,3 ± 2,2
Fóvea visualizada com dificuldade	37,6 ± 3,3
Reflexo luminoso da fóvea facilmente observado	41,7 ± 4,0

De Isenberg SJ. Macular development in the premature infant. Am J Ophthalmol 1986;101:74-80.

A aparência da mácula retiniana é facilmente visualizada com oftalmoscópio após dilatação pupilar. O examinador pode determinar a idade gestacional observando o desenvolvimento de três fatores/pontos de referência: pigmentação, reflexo anular e fóvea, conforme a tabela 1. Através da observação dos anteriores é possível estimar a idade gestacional de 27 semanas até chegar ao termo da gestação (ISENBERG, 2005).

## **2.3 Técnica do Exame Ocular**

### **2.3.1 Acuidade visual**

No período neonatal, raramente há necessidade de determinar a acuidade visual. Nos primeiros dois meses de vida, a acuidade visual não é melhor que 20/400 devido imaturidade da retina. A periferia da retina, entretanto, pode ser estimulada com alvos optocinéticos horizontais para produzir nistagmo. Isso irá provar que o lactente está desenvolvendo alguma visão. Respostas de nistagmo vertical se desenvolvem posteriormente. Uma resposta de “pisar” à luz pode confirmar a percepção da luz (ISENBERG, 2005).

### **2.3.2 Segmento anterior**

O segmento anterior pode ser examinado através de um foco luminoso direcionado com aplicação de uma lupa. Alternativamente, pode ser realizada a oftalmoscopia direta com posicionamento em +5. O examinador deve avaliar as estruturas externas, conjuntivas, córnea,

íris e cristalino; também se realiza medida da córnea e verifica-se a reatividade luminosa (ISENBERG, 2005).

### 2.3.3 Segmento posterior

Para visualização de vítreo e retina, usualmente, necessita-se uso de medicamentos para dilatação pupilar. A escolha da medicação a ser utilizada é importante especialmente por que tal exame é realizado com frequência em recém-nascidos pré-termos para avaliação de ROP. Os colírios simpaticomiméticos podem aumentar a pressão sanguínea, enquanto colírios anticolinérgicos podem aumentar significativamente a acidez gástrica. Uma combinação segura e eficaz que pode ser utilizada é a combinação de fenilefrina 1% e ciclopentolato 0,2%. Uma gota deve ser aplicada em cada olho e repetida em 5 a 10 minutos; eventualmente será necessária a aplicação de uma terceira dose. O posicionamento adequado pode ser atingido com uso de espéculos oculares próprios para a idade, após aplicação de colírio anestésico, ou por um profissional que auxilie durante o exame. Em até 31% dos exames oftalmológicos pode ocorrer algum grau de arritmia ou bradicardia (reflexo óculo-cardíaco). Portanto, durante todo o exame os recém-nascidos precisam estar sob monitorização de sinais vitais constantemente (ISENBERG, 2005).

## **2.4 Regulação do Fluxo Sanguíneo Cerebral em Recém-nascidos**

A prematuridade está associada com uma alta incidência de complicações maiores nos recém-nascidos, como, hemorragia peri-intraventricular (HPIV) e retinopatia da

prematuridade (ROP). Tais condições podem resultar em sérias seqüelas incluindo paralisia cerebral, retardo mental, atrasos do neurodesenvolvimento, estrabismo, ambliopia e cegueira.

A HPIV grave (graus 3 e 4) e formas avançadas da ROP permanecem sendo descritas como as formas mais graves de insultos neurológicos e oculares em recém-nascidos pré-termos. Adicionalmente, formas mais leve de HPIV e de ROP também têm sido associadas com desordens do neurodesenvolvimento e visuais em menor intensidade. Como a sobrevivência de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso tem aumentado com apenas uma moderada redução na incidência de HPIV e ROP, há justificativa para preocupação em relação às complicações desses insultos neste grupo de pacientes de alto risco (HARDY et al, 1997).

Há forte evidência de que a auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) em uma faixa estreita contribui para o desenvolvimento de HPIV. Há uma relação íntima entre o aumento na pressão de perfusão e a ocorrência de HPIV em recém-nascidos. Além disso, condições que alteram a regulação do FSC, como a asfíxia, hipóxia e acidose, precedem o desenvolvimento de HPIV. Para que o fluxo sanguíneo tecidual seja mantido constante durante aumentos na pressão sanguínea, uma adequada vasoconstrição ou vasodilatação restrita é necessária. No recém-nascido, entretanto, quando a pressão sanguínea aumenta rapidamente, como freqüentemente ocorre, há um excesso de distensão na microvasculatura cerebral levando a um aumento no FSC e ruptura de capilares, resultando em HPIV (HARDY et al, 1997).

Mudanças no fluxo sanguíneo cerebral têm papel chave no insulto cerebral em RNs, especialmente recém-nascidos de muito baixo peso. Tais alterações têm sido investigadas

através do uso da ultrassonografia Doppler na medida das velocidades de fluxo sanguíneo e índices relacionados (WRIGHT et al, 1988; OZEK et al, 1995).

Ultrassonografia Doppler para avaliação da circulação cerebral tem sido amplamente utilizada, sendo os principais vasos avaliados por este método as artérias cerebral anterior, basilar e cerebral média. (HAYASHI et al, 1992)

## **2.5 Regulação do Fluxo Sanguíneo Ocular em Recém-nascidos**

Nos olhos, o controle da oxigenação retiniana é dependente da circulação retiniana e, principalmente, da circulação coroidiana. A hiperóxia retiniana pode ocorrer em recém-nascidos porque eles são incapazes de controlar adequadamente a entrega de oxigênio, em contraste aos adultos, o qual é fator crítico para o desenvolvimento da ROP. Portanto, parece que o controle da circulação sanguínea tem papel chave na gênese de HPIV e ROP (FLYNN et al, 1992).

Dois leitos vasculares estão envolvidos no suprimento sanguíneo do olho: os vasos retinianos e vasos da úvea, que inclui no seu segmento posterior a coróide. Os vasos retinianos fornecem o suprimento para a porção interna da retina enquanto a porção externa é nutrida pelos vasos coroidianos. Como a vascularização da retina é incompleta em recém-nascidos pré-termos e a vascularização coroidiana está completa precocemente na gestação, este último tem papel mais importante em suprir a retina no recém-nascido pré-termo (CHEMTOB et al, 1991).

Em adultos o fluxo sanguíneo retiniano é bem regulado e, como resultado, a oxigenação da camada interna da retina é cuidadosamente controlada, sendo mantida estável mesmo numa ampla faixa de variação da perfusão sanguínea – de 45 a 145 mmHg. Em contraste, o fluxo sanguíneo retiniano é auto-regulado em uma faixa bem mais estreita em RNs – de 45 a 85 mmHg. Esta faixa limitada de auto-regulação sugere que há uma vasoconstrição insuficiente em RNs quando a pressão de perfusão aumenta (CHEMTOB et al, 1991).

Já o fluxo sanguíneo coroidiano não é auto-regulado em RNs, diferentemente do que ocorre em adultos. Conseqüentemente, quando há um aumento na pressão sanguínea, ocorre um aumento no fluxo sanguíneo retiniano e coroidiano e, também da liberação de oxigênio local (HARDY et al, 1996).

## **2.6 RETINOPATIA DA PREMATURIDADE**

Em países desenvolvidos, a ROP é uma das maiores causas de cegueira em lactentes. Essa desordem da vascularização anormal da retina, formalmente chamada de fibroplasia retrolental, tende a ocorrer em recém-nascidos de baixo peso, freqüentemente, expostos a concentrações elevadas de oxigênio. Quanto mais pré-termo o recém-nascido, maior é a probabilidade de ocorrência da doença (LERMANN et al, 2006).

Dentre os recém-nascidos com peso de nascimento abaixo de 1000 gramas, 82% irá desenvolver algum grau de ROP, com 9,3% progredindo para seqüelas visuais graves. Em

crianças com peso de nascimento entre 1000 e 1500g, 47% evoluiu com ROP e 2% têm risco para perda de visão (PALMER et al, 1991).

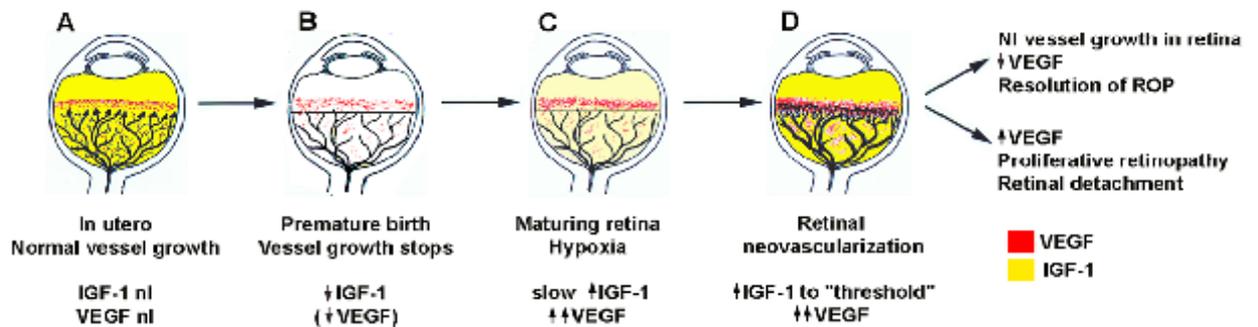
### **2.6.1 Patogênese**

A patogênese da ROP inicia de uma combinação de prematuridade, suplementação com oxigênio e outros possíveis fatores causadores de vasoconstrição dos vasos retinianos imaturos. Essa vasoconstrição interrompe a migração normal dos vasos sanguíneos a partir do nervo óptico periféricamente em direção a ora serrata, o que pode causar uma isquemia localizada. A proliferação endotelial adjacente aos vasos se estende na retina e vítreo. O crescimento de tecido fibroso e glial podem produzir hemorragia, tração e descolamento de retina (ISENBERG, 2005).

Outra teoria descrita é a da neovascularização, que poderia ser induzida por insultos oxidativos. Estando esta possibilidade correta, poderíamos empregar medicamentos antioxidantes para prevenir a doença. Entretanto, a falta de efetividade de algumas substâncias, como a vitamina E, depõe contra esta hipótese (ISENBERG, 2005).

A figura dois resume a fisiopatologia da ROP, considerando diferentes possibilidades de evolução.

## Fisiopatologia da ROP



**Figura 2** Esquema da fisiopatologia da ROP Adaptado de Hellstrom et al. PNAS 2001;98:5804-5808.

### 2.6.2 Exame para avaliação da ROP

A determinação dos possíveis candidatos a triagem pra ROP é ainda controversa. A maioria das UTINs realiza exames para todos aqueles pré-termos com peso de nascimento abaixo de 1250 gramas. A maioria dos Centros de Tratamento Intensivo Neonatal preconiza a realização do primeiro exame com seis semanas de vida (ISENBERG, 2005).

A recomendação atual é realizar triagem para a ROP em todos os RNs com PN igual ou menor que 1500 gramas ou idade gestacional inferior a 30 semanas, assim como em todos aqueles RNs com PN entre 1500 gramas e 2000 gramas ou quando a idade gestacional é maior de 30 semanas naqueles com curso clínico que os coloque em maior risco para o desenvolvimento de ROP, conforme recomendação da Academia Americana de Pediatria, Academia Americana de Oftalmologia e da Associação Americana de Oftalmologia Pediátrica e Estrabismo (AAP, 2006).

Os exames subseqüentes serão conduzidos baseados nos achados do primeiro exame. Se não há ROP, mas a retina ainda está vascularizada, o exame deve ser repetido a cada 1 a 2 semanas. Se há ROP o exame deve ser repetido semanalmente e se foi encontrado ROP com “plus disease” há justificativa para exames a cada 3 a 4 dias. Os exames são repetidos até que a vascularização retiniana alcance a zona três, o limiar para tratamento seja alcançado ou a doença tenha regredido completamente (PHELPS, 2006).

### 2.6.3 Classificação

A classificação internacionalmente estabelecida para ROP objetiva caracterizar adequadamente a extensão da desordem em cada olho avaliado. Três dimensões ou critérios são utilizados: localização, extensão e estágio (GOLE et al, 2005).

A localização é descrita em zonas (figura 3). Zona I, a mais posterior, é um círculo centrado no nervo óptico, com raio duas vezes a distância do nervo óptica à fóvea. A zona II se estende do limite da zona I até a Ora Serrata no lado nasal ao equador anatômico na área temporal. A partir deste ponto inicia a zona III em formato de crescente, na periferia. A ROP localizada na zona I é a mais potencialmente danosa (GOLE et al, 2005).

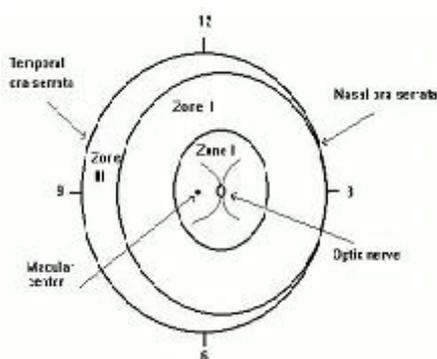


Figura 3. Zonas de avaliação da ROP

A extensão circunferencial é dada em horas, através da divisão da superfície retiniana em setores de 30 graus (GOLE et al, 2005).

No estágio 1, a progressão normal da vascularização da retina em direção à periferia é interrompida por uma fina linha de demarcação identificada como uma mudança abrupta na coloração da retina. Tal linha divide a área vascularizada da não-vascularizada da retina. Importante, os vasos nessa localização formam múltiplas ramificações e encurvam-se. Tal achado diferencia a vascularização normal, onde os vasos apenas se bifurcam. No estágio 2, a linha de demarcação se estende em direção ao vítreo, formando uma espécie de banda, com coloração variando de branco, marrom amarelado ou vermelho. No estágio 3, ocorre o crescimento de tecido fibrovascular extra-retiniano, que apresenta uma aparência serrilhada e irregular, atingindo o vítreo. O estágio 4 é atingido quando a retina apresenta descolamento pela tração exercida por este tecido fibrovascular ou, menos comumente, por secreção serosa elevando a retina. A mácula está preservada da área de descolamento no estágio 4 A, e o prognóstico visual ainda pode ser preservado. Tal prognóstico torna-se reservado no estágio 4B quando há descolamento da área da mácula. No estágio 5 o descolamento da retina é total (GOLE et al,2005).

Ainda avalia-se a presença de “*plus disease*”, que é a presença de tortuosidade e dilatação dos vasos sanguíneos no pólo posterior. Tal alteração pode indicar que um *shunt* arterio-venoso está ocorrendo no tecido fibrovascular extra-retiniano. Indica um sinal de pior prognóstico, com possibilidade de progressão da ROP mais rápido. Opacidade vítrea, ingurgitamento de vasos da íris e dilatação pupilar diminuída podem acompanhar “plus

disease”, sendo chamada previamente de “rush disease”, termo modificado para ROP posterior agressiva. (GOLE et al, 2005).

ROP limiar é definida como 5 horas contíguas ou 8 horas no total de estágio 3 e “plus disease” em zona 1 ou 2. ROP pré-limiar é definida como um dos seguintes: ROP em qualquer estágio menos que a doença limiar em zona 1; estágio 2 e “plus disease” em zona 2; estágio 3 sem “plus disease” em zona 2; estágio 3 com “plus disease” em zona 2 mas com menor número de horas que a doença limiar (GOLE et AL, 2005)

#### **2.6.4 Tratamento**

Muitos olhos que evoluem com ROP apresentarão regressão das lesões sem necessidade de tratamento. O ponto no qual o prognóstico para regressão da lesão é abaixo de 50% é considerado o limiar para indicação de tratamento. Estudo multicêntrico para avaliação do emprego da crioterapia definiu como limiar o estágio 3 em cinco horas adjacentes ou 8 horas cumulativas em combinação com “plus disease”. Essa definição se mostrou apropriada para doenças na zona 2 mas esse limite foi menos favorável quando a lesão é em zona 1 (ISENBERG, 2005).

A base lógica por trás desse tratamento é a ablação da retina periférica avascular no olho afetado. Essa abordagem mostrou em numerosos estudos melhorar a retinopatia diabética, presumivelmente, pela redução ou eliminação do sinal do tecido isquêmico ou avascular da retina para a produção de neovascularização. A crioterapia tem um número importante de complicações, incluindo hematoma subconjuntival, hemorragia vítrea,

bradicardia ou arritmia e laceração conjuntival (*Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, 2001*).

Atualmente, a crioterapia tem sido substituída na maioria das aplicações por uso de lasers. Tal método apresenta uma série de vantagens em relação a crioterapia. A cirurgia para ROP com laser pode ser realizada à beira do leito, com sedação leve e anestesia tópica por causar menos dor que a crioterapia. O tratamento é mais rápido e outras estruturas oculares (pálpebra, cílios, conjuntiva, córnea) não costumam apresentar alterações como pode ocorrer com a crioterapia (edema, sinais flogísticos). Alguns estudos descrevem também um melhor prognóstico visual e estrutural em relação a crioterapia. Os demais efeitos adversos, hematoma subconjuntival e lacerações, também são reduzidos. Entretanto, a ocorrência de catarata é relatada em menos de 1% dos casos (PHELPS, 2006).

Os benefícios em longo prazo demonstrados pela crioterapia foram avaliados em um grande ensaio clínico multicêntrico. A frequência de seqüelas potencialmente causadoras de seqüela pós-ROP foi reduzida pela metade após a crioterapia. Aos 6 anos de idade, uma acuidade visual ruim (20/200 ou pior) foi encontrada em 62% dos olhos não tratados e em 47% dos tratados (*Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, 2001*).

Independente do tipo de cirurgia realizada é importante enfatizar aos pais que embora a incidência de cegueira reduza com o tratamento esta possibilidade ainda existe. Atualmente, mesmo naqueles casos onde ocorre o descolamento total da retina, há possibilidade de realização de cirurgias vítreo-retinianas com possibilidade de melhora no prognóstico visual (ISENBERG, 2005).

### 2.6.5 Prevenção

Recém-nascidos muito prematuros que desenvolvem ROP, com frequência apresentam outras morbidades comuns a prematuridade extrema, assim como um curso hospitalar mais complicado, fato que torna o estudo de correlações entre ROP e outras entidades clínicas muito difícil de interpretar. Mesmo assim, algumas medidas têm sido tomadas para prevenção da ROP, baseadas na etiopatogenia comum com patologias decorrentes da prematuridade. O uso de oxigênio tem sido minimizado, a hiperóxia tem sido demonstrada estar associada ou ser um fator causal de ROP em muitos estudos. Apesar de ter sido recomendada a manutenção da  $paO_2$  entre 50 e 80 mmHg, os estudos não são definitivos em determinar se esta faixa de variação na oxigenação cerebral é realmente a mais segura (FLYNN et al, 1992).

Estudos têm investigado o uso de vitamina E na prevenção de ROP. Apesar do entusiasmo inicial, especialmente em menores de 27 semanas de idade gestacional, estudos mais recentes não foram tão positivos, inclusive com descrição de casos que evoluíram com septicemia, enterocolite necrosante, HPIV e aumento de mortalidade (RAJU et al, 1997).

A exposição à luz excessiva no ambiente da UTI Neonatal também foi considerada como fator contribuinte para a ROP. Estudo publicado por Glass et al, encontrou uma incidência menor de ROP em duas Unidades Neonatais que utilizavam uma menor luminosidade ambiental (GLASS et al, 1985). Entretanto, este mesmo estudo apresentou problemas com os controles, randomização e cegamento, o que não permitiu esclarecer melhor este dado e uma conclusão bem fundamentada (GLASS et al, 1985). Estudos experimentais e em humanos apresentam resultados conflitantes. Um estudo prospectivo

realizado em UTIN com 409 recém-nascidos concluiu que a redução da exposição ambiental à luz não afetou a incidência de ROP (REYNOLDS et al, 1998).

## **2.7 Ultrassonografia Doppler em Oftalmologia**

Os parâmetros de fluxo sanguíneo da circulação orbitária e ocular podem ser avaliados de modo não invasivo utilizando técnicas de ultrassonografia (GREENFIELD et al, 1995).

A investigação por ultrassonografia Doppler dos vasos orbitários tem sido realizada desde os anos 60. É método empregado no auxílio diagnóstico de várias doenças oftalmológicas, sendo acessível e reprodutível (DINIZ et al, 2004). Com o avanço das técnicas utilizadas, o exame permite uma avaliação em tempo-real sobre a perfusão de órgãos e vasos (LINDNER et al, 1988).

Em vista da aplicação disseminada do diagnóstico por ultrassonografia, é importante ressaltar que as baixas intensidades empregadas nos aparelhos utilizados não causam riscos ao tecido avaliado (LIEB, 1998). Em estudos experimentais os níveis que potencialmente poderiam causar algum dano tecido situaram-se em torno de 500-1000 miliwatts/cm<sup>2</sup>. Os aparelhos utilizados no diagnóstico em oftalmologia, em geral, situam-se abaixo de 100 miliwatts/cm<sup>2</sup> (COLEMAN et al, 1977).

Estudos experimentais já demonstraram alterações do fluxo sanguíneo cerebral e ocular devido a mudanças na concentração de oxigênio e gás carbônico, alterações estas que poderiam ser avaliadas também por exames de imagem (STIRIS et al,1989).

### **2.7.1. Estudos realizados em adultos**

GUTHOFF et al. (1991) realizaram estudo com ultrassonografia Doppler em 72 adultos com o objetivo de medir a VFS da artéria oftálmica e artéria/veia central da retina. A média de PVS foi:  $9,5 \pm 3,1$  cm/s na artéria central da retina;  $5,7 \pm 1,5$  cm/s na veia central da retina; e,  $31,6 \pm 9$  cm/s na artéria oftálmica. Na artéria oftálmica houve uma diminuição nos PVS e PVD com o avançar da idade. Os autores concluem que a técnica de medida da VFS por ultrassonografia Doppler não sofre influencia do meio ocular, requerendo pouco tempo para a realização do exame, com mínimo desconforto para o paciente podendo permitir análise de doenças oculares vaso-oclusivas e influência de doenças sistêmicas como diabetes e hipertensão arterial na circulação ocular/orbitária.

Estudo semelhante foi publicado por ROJANAPONGPUN et al (1993) realizando as medidas de VFS da artéria oftálmica em 60 homens e mulheres. O PVS encontrado foi  $45,1 \pm 7,8$  cm/s; PVD de  $12 \pm 3,4$  cm/s; IP de  $1,5 \pm 0,4$ ; e, IR de  $0,7 \pm 0,1$ . Não houve diferença entre os sexos. Também foi encontrada uma diminuição no PVS e PVD com o avançar da idade.

GREENFIELD et al (1995) estudaram 53 olhos normais de 32 indivíduos saudáveis de idades variadas, todos sem fatores de risco para o desenvolvimento de doença vascular sistêmica. Foram estudadas artéria/veia central da retina, artéria oftálmica e artérias ciliares

posteriores. Medidas foram feitas do PVS, PVD, velocidade média e IP de cada vaso. Houve diferença estatisticamente significativa nas medidas da artéria oftálmica entre homens e mulheres o mesmo não sendo verificado nos outros vasos estudados. Houve uma maior variabilidade entre os olhos estudados para as medidas realizadas da artéria oftálmica. Não houve diferença significativa Houve uma diminuição estatisticamente significativa no PVD nas artérias central da retina e ciliares posteriores; a mesma tendência foi observada na artéria oftálmica, porém, sem significância estatística.

STEIGERWALT et al (1996) publicaram estudo no qual realizaram medidas de velocidade de fluxo da artéria central da retina em 48 voluntários, encontrando valores mais altos em relação aos estudos anterior.

KAISER et al (1997) compararam a VFS em vasos extra-oculares de indivíduos saudáveis e de tabagistas. Foram estudados 46 tabagistas e 189 indivíduos saudáveis através da medida do PVS, PVD e IR das artérias oftálmica, central da retina e ciliares posteriores. Na maioria dos vasos as medidas VFS foram maiores em tabagistas do que em não-tabagistas. O IR foi igual ou levemente menor em tabagistas (diferença não significativa).

DINIZ et al (2005) realizou estudo com os objetivos de avaliar os padrões dos índices doplervelocimétricos das artérias oftálmica e central da retina durante o segundo e terceiro trimestres da gestação normal e comparar os valores obtidos do olho direito e esquerdo de gestantes. O emprego da doplervelocimetria em gestantes para análise da artéria oftálmica e central da retina poderia ajudar no melhor entendimento de doenças sistêmicas com comprometimento vascular central, por exemplo, a pré-eclâmpsia. Foram estudadas 51 gestantes com idade gestacional entre 20 e 38 semanas. As variáveis analisadas no estudo

foram IP, IR, PVS e PVD. As medianas dos índices doplervelocimétricos das artérias oftálmicas e centrais da retina foram, respectivamente: IP 1,83; IR 0,78; PVS 34,20; PVD 6,80 e IP 1,34; IR 0,70; PVS 7,40; PVD 2,10. Não houve diferenças na análise comparativa dos índices doplervelocimétricos entre os olhos direito e esquerdo das gestantes. O coeficiente de correlação linear entre a idade gestacional e os índices de ambas as artérias não mostrou diferença significativa durante a gestação normal. Os autores concluíram ser factível a realização da doplervelocimetria de vasos orbitais em gestantes, não sendo verificadas mudanças significativas nos índices avaliados ao longo da gestação.

Outras abordagens da avaliação por ultrassonografia Doppler são descritas. SCHREIBER et al (2006) publicaram estudo no qual realizaram medidas da VFS da artéria oftálmica através da janela transtemporal encontrando uma correlação estatisticamente significativa com as medidas obtidas via transorbitária.

### **2.7.2 Estudos realizados em recém-nascidos**

LINDNER et al (1988) realizaram as medidas de VFS na artéria oftálmica, VFS cerebral e débito cardíaco por ultrassom Doppler em 15 RNs a termo e 10 RNs pré-termos durante a primeira semana de vida. A VFS na artéria oftálmica não apresentou diferença significativa entre RNs a termo e pré-termo (pré-termos: PVS  $29 \pm 5$  cm/s; a termo:  $27 \pm 5$  cm/s). Já em relação à VFS cerebral e ao débito cardíaco houve uma diferença estatisticamente significativa, sendo os valores encontrados nos RNs pré-termos menores que os valores dos RNs a termo. Os autores sugerem que a avaliação por ultrassom Doppler da artéria oftálmica pode ser uma ferramenta útil na monitorização de fatores de risco para o desenvolvimento de ROP.

BAERTS et al (1992) utilizou o ultrassonografia Doppler para estudar as velocidades de fluxo da artéria oftálmica e artéria cerebral média em diferentes condições de luminosidade, em 28 RNs pré-termos durante a primeira semana de vida. Os autores encontraram um aumento significativo nas velocidades de fluxo sanguíneo das artérias estudadas quando a luminosidade ambiental era aumentada de moderada a intensa. Os autores concluíram que estudos com ultrassonografia Doppler da VFS artéria oftálmica poderia esclarecer se alterações na luz ambiental a que os RNs pré-termos estão expostos poderiam induzir também alterações na perfusão ocular desses pacientes.

CABAÑAS et al (1997) estudaram os efeitos do uso de dexametasona na hemodinâmica dos fluxos sanguíneos na circulação cerebral e na oftálmica em RNs através de ultrassonografia Doppler. Foram realizadas as medidas de VFS em 10 recém-nascidos intubados nos quais o uso de dexametasona havia sido indicado para tratamento de displasia broncopulmonar ou na falha de extubação. Os vasos analisados foram as artérias carótida interna, cerebral anterior e oftálmica. As medidas de PVS, PVD e IR eram realizadas 10, 30, 60, 120 e 240 minutos após a primeira, terceira e quinta doses de dexametasona. Todas as medidas obtidas demonstraram uma tendência similar durante o estudo. As medidas de PVS e PVD foram progressivamente maiores com a administração do medicamento e os valores de IR foram progressivamente menores. Os autores concluem que o uso dexametasona aumentou a VFS cerebral e oftálmica na população estudada, levantando a hipótese de que tal medicamento pode ter papel relevante no desenvolvimento de injúria cerebral e retiniana na população neonatal.

HOLLAND et al (1999) realizaram medidas por ultrassonografia Doppler da VFS da artéria central da retina em RNs pré-termos submetidos à avaliação de ROP. Foram estudados

43 olhos em 22 RNs com idade gestacional pós-concepcional de 32 a 39 semanas, antes da realização do exame por oftalmoscopia indireta para triagem de ROP. Foram medidos: PVS, PVD e IR. A média de PVS em pacientes sem ROP foi  $7,2 \pm 1,5$  cm/s, enquanto que a média dos pacientes com qualquer grau de ROP foi  $8,9 \pm 1,8$  cm/s. Em pacientes com ROP e *plus disease* a média foi  $7,0 \pm 1,6$  cm/s. As diferenças encontradas não foram estatisticamente significativas. Houve, entretanto, uma tendência a valores maiores em ROP sem *plus disease*.

A ultrassonografia também já foi utilizada na tentativa de auxiliar na detecção dos estágios de ROP em RNs pré-termos. JOKL et al (2004) utilizaram o método para avaliar 18 RNs (34 olhos), comparando o diagnóstico dos estágios de ROP por oftalmoscopia indireta e por ultrassonografia. Os autores encontraram uma correlação estatisticamente significativa entre os estágios de ROP diagnosticados por oftalmoscopia indireta e por ultrassonografia, sugerindo que este poderia ser um método de triagem para diagnóstico de ROP.

PAPACCI et al (1998) examinaram 45 RNs saudáveis a termo com ultrassonografia Doppler com o objetivo de estabelecer valores de VFS das artérias central da retina e oftálmica e comparar com os valores de VFS das artérias cerebrais anterior e média. Os exames foram realizados no primeiro, terceiro e quinto dias de vida; eram medidas as velocidades sistólicas e diastólicas, IP e IR. No primeiro dia de vida os valores médios encontrados foram: na artéria oftálmica VS  $14 \pm 2,4$  cm/s – VD  $7,3 \pm 1,3$  cm/s – IP  $1,5 \pm 0,2$  – IR  $0,7 \pm 0,03$ ; na artéria central da retina  $8,7 \pm 1,8$  cm/s – VD  $2,7 \pm 0,7$  cm/s – IP  $1,3 \pm 0,1$  – IR  $0,7 \pm 0,04$ . Não houve diferença estatisticamente significativa entre olhos direito/esquerdo. Os valores encontrados nas artérias central da retina e oftálmica foram estatisticamente inferiores aos encontrados nas artérias cerebrais, média e anterior. Entre o primeiro e o segundo exame das artérias central da retina e oftálmica não houve diferença estatisticamente significativa,

contrariamente ao ocorrido com as artérias cerebrais. No quinto dia de vida houve um aumento significativo na VFS e índices da artéria oftálmica em relação aos exames anteriores.

ROMAGNOLI et al (2001) realizaram estudo para definir valores de VFS e índices das artérias oftálmica e central da retina no período neonatal. Foram realizadas medidas de VFS em 42 RNs a termo no primeiro dia de vida, terceiro, quinto e sétimo dias de vida. As VS e VD foram similares nos dois primeiros dias de estudo e aumentaram significativamente no quinto e sétimo dias de vida. O IR aumentou significativamente durante a primeira semana, enquanto o IP manteve-se inalterado. Os valores encontrados na artéria central da retina foram menores que os valores da artéria oftálmica, mas houve uma tendência a comportamento similar ao ocorrido na artéria oftálmica com relação aos valores de VFS.

O estabelecimento de valores de referência para as medidas de ultrassom Doppler e de seus índices na artéria oftálmica de recém-nascidos PTMBP ainda não apresenta um consenso. A determinação de um padrão poderá ser útil no entendimento de doenças que envolvem alterações no fluxo sanguíneo retiniano, como tem sido observado na ROP.

### 3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A prematuridade está associada com uma alta incidência de complicações no período neonatal sendo uma das mais importantes a ROP e a diminuição de acuidade visual.

Estudos indicam que alterações no fluxo sanguíneo retiniano estão envolvidas na patogênese da ROP sendo que tais alterações causariam um crescimento vascular anormal dos vasos da retina.

A análise por USD dos vasos da órbita permite uma estimativa do fluxo sanguíneo local e o estabelecimento de valores de normalidade de grupo específico de recém-nascidos pré-termos fornece uma base para a prevenção de alterações visuais futuras, especialmente na população de prematuro de muito baixo peso (peso de nascimento abaixo de 1500 gramas).

## 4 OBJETIVOS

### 4.1. Geral

Estabelecer um padrão de medidas de velocidade do fluxo sanguíneo na artéria oftálmica de recém-nascidos PTMBP.

### 4.2 Específicos:

4.2.1 Avaliar as medidas de velocidades sistólicas e diastólicas da artéria oftálmica nesta população de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso durante toda a internação na Neonatologia.

4.2.2 Avaliar as medidas dos índices de pulsatilidade e de resistência na artéria oftálmica em recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso durante todo o período de internação na Neonatologia.

4.2.3 Verificar as diferenças nas aferições das medidas de velocidades e de seus índices na artéria oftálmica direita e esquerda.

## **5 METODOLOGIA**

### **5.1 População em Estudo:**

Recém-nascidos de muito baixo peso nascidos internados na UTI neonatal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período do estudo.

### **5.2 Critérios de Inclusão:**

RN com peso de nascimento abaixo de 1500 gramas e com IG igual ou inferior a 32 semanas.

### **5.3 Critérios de Exclusão:**

Recém-nascidos pré-termos nos quais as aferições do Doppler da AO não tenham sido obtidas com segurança, como por exemplo, ocorrência de onda pulsátil falha ou irregular em três medidas distintas.

Lesões presentes na pálpebra (hemangiomas, tumorações, etc) que impossibilitem a realização dos exames.

Não obtenção dos dados de velocidade do fluxo sanguíneo em ambos os olhos.

#### **5.4 Logística:**

Todo recém-nascido pré-termo cujo peso de nascimento era inferior a 1500 gramas, tinha sua ficha-protocolo preenchida com os dados perinatais e das principais morbidades que apresentasse durante sua internação na UTI Neonatal, bem como o desfecho alta ou óbito (anexo I). Depois de obtido consentimento dos pais ou responsáveis legal, era procedido a realização dos exames de ultrassonografia doppler conforme protocolo (anexo II).

O aparelho empregado na nossa pesquisa foi o GE LOGIQ 5 com transdutor de 7,5 MHz. A técnica utilizada na maioria dos estudos é a realização do exame com as pálpebras fechadas usando para isso metilcelulose oftálmica estéril com concentração de 2%. Durante o exame o paciente deve estar em posição supina e deve-se evitar a pressão excessiva sobre o olho para evitar o aumento de pressão intraocular. Foram realizadas 3 medições distintas em cada olho estudado da velocidade de fluxo sanguíneo na artéria oftálmica e seus índices correlacionados a fim de assegurar a acurácia dos dados. Foi registrado na ficha protocolo, a saturação de oxigênio, pressão arterial média por método oscilométrico, hematócrito/hemoglobina mais recentes, obtidos durante a realização dos exames. Registramos ainda, a medida do índice de oxigenação, para avaliar o suporte ventilatório que o RN estivesse recebendo durante o exame.

#### **5.5 Delineamento:**

Estudo de coorte, prospectivo, não controlado, casos incidentes.

### **5.6 Consentimento Informado:**

A assinatura do consentimento informado foi obtida após a leitura do mesmo para o pai, a mãe ou responsável legal pelo RN (ANEXO III).

### **5.7 Variáveis Estudadas:**

Medidas de velocidade sistólica, diastólica, índice de pulsatilidade e índice de resistência na artéria oftálmica bilateralmente nas primeiras 24 horas de vida, com 7 dias, com 28 dias de vida e na alta hospitalar; estágios da avaliação para retinopatia da prematuridade.

### **5.8 Variáveis controladas:**

Idade gestacional pediátrica pelo método New Ballard, classificação da idade gestacional conforme a curva de Alexander, intercorrências maternas, uso de surfactante, suporte ventilatório utilizado durante a internação, presença de patologias como doença da membrana hialiana, sepse neonatal, enterocolite necrotizante, convulsões, persistência do canal arterial, hemorragia peri-intraventricular, leucomalácia periventricular, displasia broncopulmonar.

### **5.9 Cálculo do Tamanho da Amostra:**

Para estimar a média dos valores de Doppler com precisão de 5% como medida de afastamento da média de referência (ROMAGNOLI et al, 2001) com nível de confiança de 95% foram necessários um tamanho mínimo de amostra de 44 pacientes.

### **5.10 Análise Estatística:**

As variáveis contínuas são apresentadas como medianas ou médias e desvio padrão, e as medidas categóricas, em frequências absolutas e relativas.

Foram utilizados os seguintes testes: test t pareado para análises das medidas de Doppler obtidas no mesmo paciente, teste qui-quadrado para as variáveis descritivas e análise de variância (ANOVA) para as medidas obtidas ao longo do tempo.

Programa estatístico foi o SPSS (*Statistical Package for the Social Science*) versão 15.0.

O nível de significância considerado no estudo foi  $p < 0,05$ .

## 6 REFERÊNCIAS

1. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet & Gynecol.* 1996; 87:163-8.
2. Baerts W, Valentin RAC, Sauer PJJ. Ophthalmic and cerebral blood flow velocities in preterm infants: influence of ambient lighting conditions. *J Clin Ultrasound* 1992; 20:43-48.
3. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, *et al*: New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatrics* 1991; 119:417-423.
4. Cabañas F, Pellicer A, Garcia-Alix A, Quero J, Stiris TA. Effect of dexamethasone therapy on cerebral and ocular blood flow velocity in premature infants studied by colour Doppler flow imaging. *Eur J Pediatr* 1997; 156:41-46.
5. Chemtob S, Beharry K, Rex J, Chatterjee T, Varma DR, Aranda TV. Ibuprofen enhances retinal and choroidal blood flow autoregulation in newborn piglets. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32:1799-1807.
6. Coleman DJ, Lizzi FL, Jack RL. Physics of Ultrasound. In: *Ultrasonography of the Eye and Orbit*: L&F, Philadelphia; 1977: 42-49.
7. Gole GA, Ells AL, Katz XD, Holmstrom G, Fielder AR, Capone A, Flynn JT, Good WG, Holmes JM, McNamara A, Palmer EA, Quinn GE, Shapiro MJ, TRese

MGJ, Wallace DK. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. Arch Ophthalmol 2005; 123:991-999.

8. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group: Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: Ophthalmological outcomes at 10 years. Arch Ophthalmol 2001; 119:1110-1118.

9. Diniz ALD, Moron AF, Santos MC, Sass N, Pires CR. Dopplervelocimetria das artérias oftálmica e central da retina em gestantes normais. Ver Bras Ginecol Obstet 2005; 27:168-173

10. Diniz ALD, Moron AF, Santos MC, Sass N. Dopplervelocimetria colorida dos vasos orbitais: técnica de exame e anatomia vascular normal. Radiol Bra 2004; 37:287-290.

11. Flynn JT, Bancalari E, Snyder ES, Goldberg RN, Feurer W, Cassady J, Schiffmann J, Feldman I, BBachynski B, Buckley E, Gillings D. A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and severity of retinopathy of prematurity. N Engl J Med 1992; 326:1050-1054.

12. Glass P, Avery GB, Subramanian KN. Effect of bright light in the hospital nursery on the incidence of retinopathy of prematurity. N Engl J Med 1985; 313:401-404.

13. Greenfield DS, Heggerick PA, Hedges TR. Color Doppler imaging of normal orbital vasculature. *Ophthalmol* 1995; 102: 1598-1605.
14. Guthoff RF, Berger RW, Winkler P, Helmke K, Chumbley LC. Doppler ultrasonography of the ophthalmic and central retinal vessels. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:532-536.
15. Guthoff R, Thijssen JM. História do diagnostic por ultra-som. In: Guthoff R. *Ultra-Sonografia em Oftalmologia*. Rio de Janeiro: Revinter; 1993.p.1-26.
16. Hardy P, Varma DR, Chemtop S. Control of cerebral and ocular blood flow autoregulation in neonates. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44:137-152.
17. Hayashi T, Ichiyama T, Uchida M, Tashiro N, Tanaka H. Evaluation by colour Doppler and pulsed Doppler sonography of blood flow velocities in intracranial arteries during the early neonatal period. *Eur J Pediatr* 1992; 151:461-465.
18. Holland DR, Saunders RA, Kagemann LE, Bluestein EC, Hutchinson AK, Corson W, Harris A. Doppler imaging of the central retinal artery in premature infants undergoing examination for retinopathy of prematurity. *Journal of AAPOS* 1999; 3: 194-198.
19. Hellström A, Peruzzi C, Ju M, Engström E, Hard A, Liu J, Albertson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, Sjödel D, LeRoith D, Senger D, Smith L. Low IGF-1

suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: Direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *PNAS* 2001; 98:5804-5808.

20. Isenberg SJ. Eye disorders. In: MacDonald MG, Seshia MMK, Mulett MD. *Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.1469-1484.

21. Isenberg SJ. Macular development in the premature infant. *Am J Ophthalmol* 1986;101:74-80.

22. Isenberg SJ, Neumann D, Cheong PY. Growth of the internal and external eye in term and preterm infants. *Ophthalmology* 1995; 102:827-830.

23. Jokl DH, Silverman RH, Springer AD, Towers H, Kane S, Lopez R, Chiang MF, Lloyd HO, Barbazetto I, Horowitz R, Vidne O. Comparison of ultrasonic and ophthalmoscopic evaluation of retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2004; 41: 345-350.

24. Jokl DH, Silverman RH, Nemerofsky SL, Kane SA, Chiang MF, Lopez R, Lee G. Is there a role for high-frequency ultrasonography in clinical staging of retinopathy of prematurity? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2006; 43(1): 31-35.

25. Kaiser HJ, Schoetzau A, Flammer J. *Br J Ophthalmol* 1997; 81:133-135.

26. Lermann VL, Filho JBF, Procianoy RS. The prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight newborn infants. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82: 27-32.
27. Lieb WE. Color Doppler imaging of the eye and orbit. *Radiol Clin North Am* 1998; 36:1059-1071.
28. Lindner W, Schaumberger M, Versmold HT. Ophthalmic artery blood flow velocity in health term and preterm neonates. *Ped Res* 1988; 24:613-616.
29. Ozek E, Koroglu TF, Karakoç F, Kiliç T, Tangoren M, Pamir N, M Basaran, Bekiroglu N. Transcranial Doppler assessment of cerebral blood flow velocity in term newborn. *Eu J Pediatr* 1995; 154:60-63.
30. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991; 98:1628-1640.
31. Papacci P, Rogmagnoli C, Favuzzi A, Luciano R, Giannini R, De Carolis MP, Tortorolo G. Doppler Ultrasound of blood flow velocities in ophthalmic and central retinal arteries during the early neonatal period. *Am J Ophthalmol* 1998; 126:691-697.
32. Phelps DL. Retinopathy of prematurity. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*. Philadelphia: Elsevier;2006.p.1747-1752.

33. Phelps DL. Retinopathy of prematurity. *Pediatr Clin North Am* 1993; 40: 705-714.
34. Policy Statement of Section on Ophthalmology, American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006; 118:1324.
35. Raju TNK, Langenberg P, Bhutani V, Quin GE. Vitamin E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity—a reappraisal of published trials. *J Pediatr* 1997; 131:844-850.
36. Rene C. Update on orbital anatomy. *Eye* 2006; 20:1119-1129.
37. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, Spencer R, van Heuven WAJ, Fielder AR. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group [see comments]. *N Engl J Med* 1998; 338:1572.
38. Rogmanoli C, Papacci P, Giannantonio C, De Carolis MP, Tortorolo G. Normal neonatal Values of ophthalmic and central retinal artery flow velocities. *J Pediatr Ophthalm Strab* 2001; 38: 213-217.
39. Rojanapongpun P, Drance SM. Velocity of ophthalmic flow recorded by Doppler ultrasound in normal subjects. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 174-180.

40. Schreiber SJ, Angstwurm K, Doepp F, Valdueza JM. Transcranial duplex ultrasound of the ophthalmic artery. *Ultrasound in Med & Biol* 2006; 32:309-31
41. Steigerwalt RD, Cesarone MR, Laurora G, Belcaro GV, Sanctis MT, Incandela L, Christopoulos V. Doppler ultrasonography of the central retinal artery by duplex scanning. *Retina* 1996;16:513-517.
42. Stiris T, Odden JP, Hansen TWR, Hall C, Bradlid D. The effect of arterial PCO2 variations on ocular and cerebral blood flow in the newborn piglet. *Ped Res* 1989; 25: 205-208.
43. Wright LL, Baker KR, Hollander DI, Wright J, Nagey DA. Cerebral blood flow velocity in term newborn infants: changes associated with ductal flow. *J Pediatr* 1988;112:768-773

## 7 ARTIGO ORIGINAL

### FLUXO SANGUÍNEO DA ARTÉRIA OFTÁLMICA EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ- TERMOS DE MUITO BAIXO PESO

Catia Rejane S. Soares, MD

Rita de Cássia Silveira, MD, PhD

Renato S. Procianoy, MD, PhD

#### **Instituições às quais o trabalho está vinculado:**

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Programa de Pós-Graduação em  
Medicina – Pediatria**

**Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

#### **Autor responsável pela correspondência:**

**Catia Rejane S. Soares**

**Rua Dário Tota, 514/702**

**Porto Alegre, RS – CEP 90840-290**

**Fone: (51) 84038473**

**e-mail: crssoares@terra.com.br**

## Resumo

A prematuridade está associada com uma alta incidência de complicações no período neonatal sendo uma das mais importantes a retinopatia da prematuridade (ROP) e suas seqüelas: ambliopia, estrabismo, cegueira. Estudos indicam que alterações no fluxo sanguíneo retiniano estão envolvidas na patogênese da ROP causando um crescimento vascular anormal dos vasos da retina. A análise por ultrassonografia Doppler (USD) dos vasos da órbita permite uma estimativa do fluxo sanguíneo local. Objetivo: estabelecer valores de velocidade do fluxo sanguíneo e de seus índices na artéria oftálmica em recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso (RNPTMBP) “saudáveis” do nascimento até a alta. Metodologia: Coorte de RNPTMBP, nascidos na UTI Neonatal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período de agosto de 2006 a abril de 2008. Foram obtidas as medidas de velocidade sistólica (VS), velocidade diastólica (VD), índice de pulsatilidade (IP) e índice de resistência (IR) da artéria oftálmica por USD nas primeiras 24 horas de vida, com sete dias, com 28 dias e no momento da alta hospitalar. Incluídos RN com peso de nascimento abaixo de 1500 gramas e idade gestacional  $\leq$  32 semanas, sem ROP graus 2 e 3, e sem hemorragia peri-intraventricular (HPIV) graus 3 e 4. Resultados: Foram estudados 46 RNMPN (92 olhos examinados). No primeiro exame os valores em média do fluxo sanguíneo e índices da artéria oftálmica foram: VS 18,40 cm/s; VD 6,23 cm/s; IP 1,41; IR 0,70 e com 28 dias de vida: VS 22,30 cm/s; VD 6,77 cm/s; IP 1,50; IR 0,75 ( $p < 0.001$ ). Não houve diferença significativa entre as medidas obtidas no olho direito e no esquerdo, e entre primeiro e segundo exames. Da mesma forma, as medidas obtidas com 28 dias de vida foram similares aquelas no momento da alta hospitalar. Conclusão: Ocorre uma elevação normal nas velocidades de fluxo sanguíneo da artéria oftálmica do período pós-natal até a alta em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso de nascimento “saudáveis”. Os índices calculados não mostraram diferença

estatisticamente significativa. O conhecimento deste padrão normal poderá auxiliar na prevenção e no *screening* para detecção de doença ocular.

Descritores: Fluxo sanguíneo; artéria oftálmica; recém-nascidos pré-termos, retinopatia da prematuridade

## Abstract

Retinopathy of prematurity (ROP) is a multifactorial disease of very low birth weight infants (VLBWI), and the vascular component has an important role. Evaluation of retinal blood flow is essential to understand its physiopathology. Objective: To establish normal blood flow velocity and Doppler indices of the ophthalmic arteries from birth to discharge of “healthy” VLBWI. Methods: Cohort study of newborns with birth weight < 1500 grams and gestational age  $\leq$ 32 weeks born at our Hospital from August 2006 to April 2008. Doppler ultrasound exam was done in both eyes in the first 24 hours after birth, at 7 and 28 days old, and at hospital discharge for systolic velocity (SV), diastolic velocity (DV), pulsatility index (PI) and resistance index (RI). We excluded those with ROP stage 2 and higher, perintra-ventricular hemorrhage grades 3 and 4, and death. Statistical analysis was performed using paired t test and repeated measures ANOVA. The study was approved by our Ethic Committee. Results: 46 VLBWI (92 eyes) were studied. First exam: SV 18.40 cm/s; DV 6.23 cm/s; PI 1.41; RI 0.70 and 28 days after birth: SV 22.30 cm/s; DV 6.77 cm/s; PI 1.50; RI 0.75 ( $p < 0.001$ ). Both eyes had similar Doppler findings at all examined moments. SV and DV increased significantly from the first 24 hours to hospital discharge. All other measurements (PI, and RI) had no significant changes during the study period. Conclusions: There was a normal increase of SV and DV retinal blood flow from birth to hospital discharge in “healthy” VLBWI; all other Doppler measurements were stable. Knowing this normal pattern will be provide prevention and screening for ROP.

Keywords: Blood flow velocity; ophthalmic artery; retinopathy of prematurity (ROP) .

**Abstract: 284 words**

## **Introdução**

A prematuridade está associada a uma alta incidência de complicações no período neonatal sendo a retinopatia da prematuridade (ROP) uma das mais importantes. Estudos indicam que alterações no fluxo sanguíneo retiniano estão envolvidas na patogênese da ROP sendo que tais alterações causariam um crescimento vascular anormal dos vasos da retina (1).

Dados a respeito de valores de normalidade no fluxo sanguíneo das artérias oftálmica e central da retina em neonatos são escassos. (2) Os primeiros estudos sobre o assunto foram descritos no final da década de 80 em recém-nascidos. O interesse pelo estabelecimento de um padrão de normalidade para o fluxo sanguíneo em tais vasos surgiu a partir de observações de que mudanças no fluxo sanguíneo retiniano estão envolvidas na patogênese da retinopatia da prematuridade (3-6).

A análise por USD dos vasos da órbita permite uma estimativa do fluxo sanguíneo local e o estabelecimento de valores de normalidade fornece uma base para a prevenção de alterações visuais futuras, especialmente na população de pré-termos de muito baixo peso, mais propensa a morbidades durante sua internação na UTI neonatal.(3)

O objetivo do estudo é medir a velocidade de fluxo sanguíneo da artéria oftálmica e seus índices relacionados em RN pré-termos de muito baixo durante o seu período de internação na UTI Neonatal.

## Métodos

Estudo de coorte prospectivo, não controlado e de casos incidentes com RNMBP nascidos em uma UTIN de um hospital universitário terciário no período de agosto de 2006 a abril de 2008. Foram incluídos no estudo uma amostra por conveniência de recém-nascidos com peso de nascimento abaixo de 1500 gramas e com idade gestacional  $\leq 32$  semanas. Foram excluídos recém-nascidos pré-termo nos quais as aferições do Doppler da AO não foram obtidas com segurança (onda pulsátil falha ou irregular em três medidas distintas), lesões presentes na pálpebra (hemangiomas, tumorações, etc) que pudessem impossibilitar a realização dos exames e doenças do grupo STORCH.

As variáveis medidas foram: velocidades sistólica e diastólica, índices de pulsatilidade e de resistência na artéria oftálmica; bilateralmente, nas primeiras 24 horas de vida, com 7 dias, com 28 dias de vida e na alta hospitalar. Registramos dados do pré-natal e intercorrências do período neonatal (uso de surfactante profilático ou terapêutico, modalidades de suporte ventilatório, diagnóstico doença da membrana hialiana, sepsse neonatal, enterocolite necrosante, convulsões neonatais, presença de hemorragia periventricular, presença de leucomalácia, displasia broncopulmonar e retinopatia da prematuridade.

O aparelho utilizado foi o GE LOGIQ 5 com transdutor de 7,5 MHz. O exame foi realizado com as pálpebras fechadas usando um colírio de metilcelulose oftálmica estéril com concentração de 2%. Durante o exame o paciente mantinha-se em posição supina, evitando-se a pressão excessiva sobre o olho para não ocasionar o aumento de pressão intraocular e

desconforto. Foram realizadas três medições distintas, em cada olho estudado, da velocidade de fluxo sanguíneo na artéria oftálmica e de seus índices correlacionados a fim de assegurar a acurácia dos dados. Registramos durante o exame a saturação de oxigênio, pressão arterial média por método oscilométrico, hematócrito/hemoglobina mais recentes. Também registramos o suporte ventilatório recebido pelo recém-nascido durante o exame.

Após a análise dos resultados em toda a população, foram excluídos os óbitos durante a internação hospitalar, os que apresentaram hemorragia peri-intraventricular graus 3 e 4 e/ou ROP estágio 2 ou mais e seus dados foram analisados de forma longitudinal e comparados com os dados da população inicial.

O consentimento informado foi obtido com o pai, a mãe ou responsável legal pelo recém-nascido e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

### **Análise estatística**

A análise e o processamento dos dados foram realizados com o programa SPSS versão 15.0. O cálculo do tamanho da amostra foi efetuado estimando-se a média dos valores de Doppler com precisão de 5% como medida de afastamento da média de referência e com nível de confiança de 95%, sendo resultante o número mínimo de 44 pacientes. As variáveis contínuas são apresentadas como medianas ou médias e desvio padrão, e as medidas categóricas, em frequências absolutas e relativas. Foram utilizados os seguintes testes: test t pareado para análises das medidas de Doppler obtidas no mesmo paciente, teste de qui-

quadrado nas variáveis descritivas e a análise de variância (ANOVA) para as medidas obtidas ao longo do tempo.

## **Resultados**

No período de agosto de 2006 a abril de 2008, foram acompanhados 85 recém-nascidos que preencheram critérios de inclusão no estudo, com médias de idade gestacional de  $29,6 \pm 2,4$  semanas e peso de nascimento  $1095 \pm 288$  gramas. Recém-nascidos pequenos para idade gestacional representaram 58,5% da população. Os diagnósticos mais freqüentes foram doença da membrana hialina (39,4%), sepse neonatal (76,6%), convulsões neonatais (21,3%), enterocolite necrosante (12,8%) e displasia broncopulmonar (11,7%). Oito recém-nascidos apresentaram ROP graus 2 ou 3 (8,5%) e treze HPIV graus 3 ou 4. Ocorreram 25 óbitos durante a internação hospitalar, sendo que 7 destes óbitos tinham HPIV 3 ou 4 e nenhum com diagnóstico de ROP 2 ou 3 até o momento do óbito.

Os valores da velocidade de fluxo da artéria oftálmica são sumarizados nas tabelas 1 e 2. A tabela 1 apresenta os valores encontrados em toda a amostra de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso. Após excluirmos recém-nascidos com diagnóstico de ROP graus 2 ou 3, HPIV graus 3 ou 4; e os óbitos, tivemos 46 recém-nascidos (92 olhos) avaliados longitudinalmente com medidas de velocidade de fluxo da artéria oftálmica e de seus índices (tabela 2).

A idade gestacional corrigida no momento da alta hospitalar, quando foi realizado o último exame de Ultrassom Doppler dos vasos da órbita foi  $37,7 \pm 0,25$  semanas.

Os valores encontrados para as velocidades de fluxo sanguíneo da artéria oftálmica e de seus índices foram semelhantes entre a amostra inicial e a amostra avaliada depois de excluídos óbitos, ROP 2 e 3 e HIPV 3 e 4.

Observou-se uma modificação ao longo do tempo – diferença estatisticamente significativa entre os dias 1 e 7 em relação ao dia 28 e medida da alta para as velocidades máxima e mínima ( $p < 0,001$  e  $p < 0,02$ , respectivamente), o mesmo não verificado para os índices de pulsatilidade e de resistência .

### **Discussão**

Estabelecemos valores para velocidades máxima e mínima de fluxo sanguíneo da artéria oftálmica e índices de pulsatilidade e resistência em recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso saudável, ou seja, sem doença que possa interferir no fluxo sanguíneo cerebral, como hemorragia peri-intraventricular grave ou fluxo sanguíneo local, como ROP. Ao longo do tempo houve um aumento estatisticamente significativo nas velocidades máximas e mínimas, fatos não observados com os índices de pulsatilidade e de resistência, estes apresentaram uma tendência à elevação com o avanço da idade gestacional, mas não foi demonstrada significância estatística.

O uso do USD para análise dos vasos periorbitários é utilizado em adultos desde a década de 60. (7-12) Estudos dos vasos intracranianos e oculares em recém-nascidos a termo e prematuros têm sido descritos (13-19). Em oftalmologia, o ultrassom Doppler provou-se

efetivo no estudo da vasculatura orbitária e intraocular, da vascularização tumoral e na diferenciação de neoplasias/hemorragias sub-retiniana e coroidiana. Além de ser utilizado no diagnóstico e seguimento de malformação arteriovenosa, de varizes, e de fistulas de seio cavernoso e carotídeo. É uma técnica não-invasiva promissora no tratamento da oclusão/obstrução da veia e artéria central da retina e no tratamento da retinopatia diabética.

(7-12)

Lindner e colaboradores avaliaram as velocidades de fluxo sanguíneo da artéria cerebral anterior, da artéria oftálmica, e o débito cardíaco por ultrassom Doppler em 15 recém-nascidos a termo e 10 pré-termos na primeira semana de vida. Estes autores não encontraram diferença estatisticamente significativa na velocidade de fluxo sanguíneo na artéria oftálmica (VFSAO) entre recém-nascidos a termo e pré-termos, e sim maior velocidade de fluxo sanguíneo cerebral com o aumento da idade gestacional; talvez o curto período de seguimento não tenha permitido evidenciar uma possível diferença na VFSAO, mas foi dos primeiros trabalhos a relatar uma abordagem não invasiva mais próxima da circulação retiniana em neonatos (15).

Romagnoli C. e colaboradores, realizaram medidas de VFS e índices da AO e ACR nos dias 1,3,5 e 7 de vida em 41 recém-nascidos a termo, sem história de disfunção fetal ou perinatal, alimentados ao seio materno, apropriado para a idade gestacional. Os valores na AO foram significativamente maiores que na ACR. Houve ausência de correlação entre os dados do Doppler nas AO, ACR, frequência cardíaca ou pressão arterial sugerindo que a idade seria o único determinante em condicionar variações do fluxo sanguíneo normal durante a primeira semana de vida (2). Holland D e colaboradores determinaram a velocidade de fluxo sanguíneo

na artéria central da retina em recém-nascidos prematuros submetidos à avaliação para ROP. Foi realizado a medida do pico de velocidade sistólica da artéria central da retina pelo método de Dopplervelocimetria em 22 RNs (43 olhos examinados) submetidos, também ao exame oftalmológico para diagnóstico de ROP. Os autores não encontraram diferença estatisticamente significativa nas medidas do Doppler entre RNs com ou sem ROP (21).

Jokl DH e colaboradores, publicaram recentemente dois estudos avaliando a eficácia do Ultra-som em recém-nascidos prematuros em correlacionar os achados encontrados no exame com o diagnóstico de ROP. Aproximadamente 40 pré-termos tiveram achados de alterações na oftalmoscopia indireta compatíveis com ROP comparados à ultra-sonografia de 10 MHz e 20MHz. Em ambos os estudos, houve boa correlação entre ROP e alterações ao ultra-som, concluindo ser a ultra-sonografia retiniana um bom método de triagem para avaliação dos recém-nascidos. Nesses estudos não foram avaliados velocidade de fluxo sanguíneo e índices da artéria oftálmica (22,23).

Estudos correlacionando especificamente as alterações de fluxo sanguíneo da artéria oftálmica e ocorrência de ROP são necessários. Nosso estudo permitiu definir um padrão de normalidade para as velocidades sistólica e diastólica, além dos índices de resistência e pulsatilidade, através da realização de um seguimento prolongado durante internação em UTIN. Destacamos a facilidade da ultra-sonografia Doppler em recém-nascidos pré-termos de muito baixo, exame que pode ser feito à beira do leito e sem efeitos adversos observados em nossa amostra. Analisamos um grupo de pacientes que não apresentavam patologias associadas com possíveis alterações de fluxo sanguíneo cerebral ou oftálmico como as

hemorragias peri-intraventriculares graus 3 ou 4 e ROP graus 2 ou 3. Assim, a amostra obtida foi de recém-nascidos pré-termos “saudáveis”, permitindo uma avaliação consistente da velocidade de fluxo sanguíneo na artéria oftálmica de seus índices, sem interferência de tais patologias.

Não foi possível realizar uma correlação entre as velocidades de fluxo sanguíneo da artéria oftálmica e ROP visto o pequeno número de pacientes que evoluíram com tal patologia durante seu período de internação na UTI Neonatal. Novos estudos serão necessários, visando correlacionar alterações de fluxo na artéria oftálmica e seus índices como preditores de ROP. O seguimento até o momento da alta hospitalar, onde alguns recém-nascidos podem não ter completa sua vascularização retiniana é outra possível limitação, no entanto obtemos significativa elevação nas velocidades sistólicas e diastólicas em ambos os olhos, sendo possível manter o screening somente até 28 dias de vida, já que mesmo naqueles recém-nascidos com internação mais prolongada não foi observada diferença significativa entre 28 dias e o momento da alta hospitalar.

No nosso estudo utilizamos a ultrassonografia convencional, limitada na avaliação do desenvolvimento vascular, especialmente quando o fluxo sanguíneo ocular pode não ser detectável em frequências muito baixas, no entanto, o emprego do Ultrassom Doppler com altas frequências ainda é restrito em seres humanos. Estudos experimentais, onde foi empregada a técnica de Ultrasound biomicroscopy (UBM) demonstraram a importância do conhecimento da estrutura e função vascular do complexo hialóide do rato para o

conhecimento dos achados patológicos de doenças como retinopatia diabética, onde pode ocorrer atrofia vascular (24,25).

### **Conclusão**

A realização de exame de ultrassonografia Doppler da artéria oftálmica mostrou-se factível na população de pacientes da UTI Neonatal. Os dados coletados em nossa população permitem descrever uma modificação na velocidade de fluxo da artéria oftálmica ao longo do tempo em recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso. São necessários estudos com maior número de pacientes para verificar a possível associação entre fluxo da artéria oftálmica e retinopatia da prematuridade.

## **Agradecimentos**

Agradecemos ao Dr. Mário Wagner, pela orientação estatística e aos Dr João Borges Fortes e Dr. Humberto Lubisco Filho pelo auxílio nos primeiros exames em ultrassonografia oftálmica.

## Referências

1. Papacci P, Rogmagnoli C, et al. Doppler Ultrasound of blood flow velocities in ophthalmic and central retinal arteries during the early neonatal period. *Am J Ophthalmol* 1998; 126:691-697.
2. Rogmanoli C, Papacci P, et al. Normal neonatal Values of ophthalmic and central retinal artery flow velocities. *J Pediatr Ophthalm Strab* 2001; 38: 213-217.
3. Hardy P, Varma DR, Chemtop S. Control of cerebral and ocular blood flow autoregulation in neonates. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 137-152.
4. Phelps DL. Retinopathy of prematurity. *Pediatr Clin North Am* 1993; 40: 705-714.
5. Lermann VL, Filho JBF, Procianoy RS. The prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight newborn infants. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82: 27-32.
6. Lucey JF, Damngman B. A reexamination of the role of oxygen in retrolental fibroplasias. *Pediatrics* 1984; 73:82-96.
7. Flower RW, Blake DA. Retrolental fibroplasias: evidence for a role of the prostaglandin cascade in pathogenesis of oxygen-induced retinopathy in the newborn beagle. *Pediatr Res* 1981; 15:1293-1302.
8. Coleman DJ, Lizzi FL, Jack RL. Physics of Ultrasound. In: *Ultrasonography of the Eye and Orbit*: L&F, Philadelphia; 1977: 42-49.
9. Greenfield DS, Heggerick PA, et al. Color Doppler imaging of normal orbital vasculature. *Ophthalmol* 1995; 102: 1598-1605.

10. Lieb WE. Color Doppler imaging of the eye and orbit. *Radiol Clin North Am* 1998; 36:1059-1071.
11. Rojanapongpun P, Drance SM. Velocity of ophthalmic flow recorded by Doppler ultrasound in normal subjects. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 174-180.
12. Doppler ultrasonography of the central retina artery by duplex scanning. *Retina* 1996; 16: 513-517.
13. Guthoff RF, Berger RW, et al. Doppler ultrasonography of the ophthalmic and central retinal vessels. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 532-536.
14. Baerts W, Valentin RAC, Sauer PJJ. Ophthalmic and cerebral blood flow velocities in preterm infants: influence of ambient lighting conditions. *J Clin Ultrasound* 1992; 20:43-48.
15. Lindner W, Schaumberger M, Versmold HT. Ophthalmic artery blood flow velocity in health term and preterm neonates. *Ped Res* 1988; 24: 613-616.
16. Hayashi T, Ichiyama T, Uchida M, et al. Evaluation by colour Doppler and pulsed Doppler sonography of blood flow velocities in intracranial arteries during the early neonatal period. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 461-465.
17. Stiris T, Odden JP, Hansen TWR, et al. The effect of arterial PCO<sub>2</sub> variations on ocular and cerebral blood flow in the newborn piglet. *Ped Res* 1989; 25: 205-208.
18. Wright LL, Baker KR, Hollander DI, et al. Cerebral blood flow velocity in term newborn infants: changes associated with ductal flow. *J Pediatr* 1988; 112:768-773.

19. Ozek E, Koroglu TF, Karakoç F, et al. Transcranial Doppler assessment of cerebral blood flow velocity in term newborns. *Eur J Pediatr* 1995; 154:60-63.
20. Cabañas F, Pellicer A, et al. Effect of dexamethasone therapy on cerebral and ocular blood flow velocity in premature infants studied by colour Doppler flow imaging. *Eur J Pediatr* 1997; 156:41-46.
21. Holland DR, Saunders RA, et al. Doppler imaging of the central retinal artery in premature infants undergoing examination for retinopathy of prematurity. *Journal of AAPOS* 1999; 3 (4): 194-198.
22. Jokl DH, Silverman RH, et al. Comparison of ultrasonic and ophthalmoscopic evaluation of retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2004; 41(6): 345-350.
23. Jokl DH, Silverman RH, et al. Is there a role for high-frequency ultrasonography in clinical staging of retinopathy of prematurity? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2006; 43(1): 31-35.
24. Joussen AM, Poulaki V, Tsujikawa A. Suppression of diabetic retinopathy with angiopoietin-1. *Am J Pathol* 2002; 160:1683-1693.
25. Brown AS, Leamen L, Cucevic V, Foster S. Quantitation of hemodynamic function during developmental vascular regression in the mouse eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 2231-2237.

Tabela 1 – Valores das velocidades de fluxo e índices da artéria oftálmica dos recém-nascidos de muito baixo peso

	OD 1 DIA n 85	OE 1 DIA	OD 7 DIAS n 76	OE 7 DIAS	OD 28 DIAS n 65	OE 28 DIAS	OD ALTA n 58	OE ALTA	P
Vmax (cm/s)	18,42 ± 5,54	18,38 ± 5,15	19,90 ± 5,36	19,23 ± 5,09	22,38 ± 5,16	22,21 ± 5,51	24,22 ± 5,92	24,56 ± 6,28	0,001
									0,02
Vmin (cm/s)	6,22 ± 1,29	6,24 ± 1,22	6,52 ± 1,48	6,48 ± 1,59	6,97 ± 1,85	6,57 ± 1,51	6,87 ± 1,21	6,96 ± 1,48	0,10
IR	0,70 ± 0,18	0,70 ± 0,18	0,71 ± 0,15	0,72 ± 0,15	0,75 ± 0,14	0,75 ± 0,15	0,72 ± 0,12	0,73 ± 0,11	0,10
IP	1,40 ± 0,39	1,41 ± 0,37	1,42 ± 0,34	1,48 ± 0,33	1,51 ± 0,30	1,50 ± 0,30	1,50 ± 0,27	1,48 ± 0,29	

Valores expressos em média e desvio padrão.

Abreviações: OD, olho direito; OE, olho esquerdo; Vmax, velocidade máxima; Vmin, velocidade mínima; cm/s, centímetro/segundo; IR, índice de resistência; IP, índice de pulsatilidade.

Teste estatístico: ANOVA de medidas repetidas

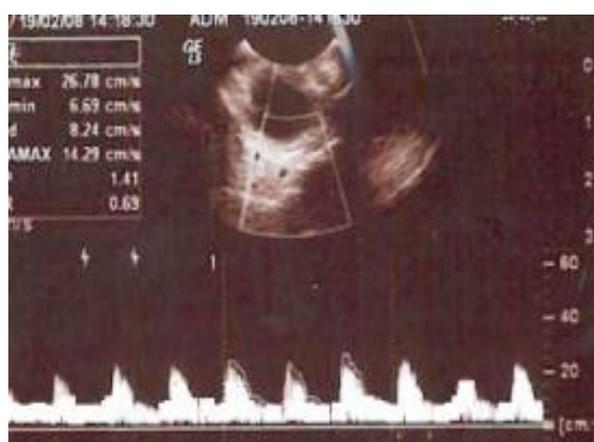
Tabela 2 - Velocidade de fluxo sanguíneo e índices da artéria oftálmica direita e esquerda após excluindo óbitos, ROP 2 e 3 e HPIV 3 e 4 (n 46)

	OD 1 DIA	OE 1 DIA	OD 7 DIAS	OE 7 DIAS	OD 28 DIAS	OE 28 DIAS	OD ALTA	OE ALTA	P
Vmax	17,85	17,78	19,73	19,02	21,90	21,59	23,18	23,51	0,001
(cm/s)	± 5,30	± 5,19	± 5,44	± 5,22	± 5,18	± 5,57	± 4,88	± 5,63	0,02
Vmin	6,17	6,34	6,41	6,61	6,96	6,47	6,76	6,94	
(cm/s)	± 1,13	± 1,26	± 1,41	± 1,69	± 1,95	± 1,42	± 1,12	± 1,53	0,20
IR	0,68	0,68	0,70	0,72	0,76	0,75	0,72	0,73	
	± 0,18	± 0,18	± 0,15	± 0,15	± 0,14	± 0,14	± 0,12	± 0,12	0,26
IP	1,42	1,38	1,46	1,49	1,53	1,50	1,49	1,47	
	± 0,41	± 0,37	± 0,34	± 0,34	± 0,30	± 0,31	± 0,29	± 0,31	

Valores expressos em média e desvio padrão.

Abreviações: ROP, retinopatia da prematuridade; HPIV, hemorragia peri-intraventricular; OD, olho direito; OE, olho esquerdo; Vmax, velocidade máxima; Vmin, velocidade mínima; cm/s, centímetro/segundo; IR, índice de resistência; IP, índice de pulsatilidade.

Teste estatístico: ANOVA de medidas repetidas.



**Figura 1.**

**Imagens obtidas por ultra-sonografia Doppler da artéria oftálmica**

OPHTHALMIC ARTERY BLOOD FLOW IN VERY LOW BIRTH WEIGHT  
PRETERM INFANTS

Catia Rejane S. Soares, MD

Rita de Cássia Silveira, MD, PhD

Renato S. Procianoy, MD, PhD

Department of Pediatrics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, and Newborn  
Section, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

Corresponding author:

Catia Rejane S. Soares

Rua Dário Tota, 514/702

Porto Alegre, RS – CEP 90840-290

Fone: (51) 84038473

e-mail: crssoares@terra.com.br

The authors do not have any conflict of interest to disclose.

## Abstract

Eye vascular disorders are common in very low birth weight infants (VLBWI), and evaluation of ophthalmic blood flow is essential to understand their physiopathology. We evaluated normal blood flow velocity and Doppler indices of the ophthalmic arteries from birth to hospital discharge of VLBWI. Inborn infants with birth weight between 500 grams and 1500 grams and gestational age  $\leq 32$  weeks were included. Doppler ultrasound was done in both eyes with 24 hours, at 7 and 28 days of life, and at hospital discharge for systolic velocity (SV), diastolic velocity (DV), pulsatility index (PI) and resistance index (RI). ROP stage 2 and higher, peri-intraventricular hemorrhage grades 3 and 4, and death were excluded. We studied 46 VLBWI (92 eyes) (birth weight: 1095  $\pm$ 288 grams; gestational age: 29.6  $\pm$ 2.4 weeks). Both eyes had similar Doppler findings at all examined moments. SV increased significantly from birth to hospital discharge ( $p < 0,05$ ) (right eye: 17.85  $\pm$ 5.3 cm/sec and 23.18  $\pm$ 4.88 cm/sec; left eye: 17.78  $\pm$ 5.19 cm/sec and 23.51  $\pm$ 5.63 cm/sec). DV increased also. PI and RI were similar. There is a normal pattern of ophthalmic artery blood flow velocity, PI and RI during the neonatal period in VLBWI and changes suggest vascular-circulatory disorders of the eye.

**Keywords:** blood flow; ophthalmic artery, newborn, preterm infants, retinopathy of prematurity

## **Introduction**

Intracranial and retinal blood flow share the same control mechanisms, and both circulations are supplied by branches of the internal carotid artery (1). Peri-intraventricular hemorrhage (PIVH) and retinopathy of prematurity (ROP) are common diseases in very low birth weight (VLBW) preterm newborn infants (2, 3). Both are vascular-circulatory disorders related to altered blood flow. PIVH is an important risk factor for delayed neurodevelopment of VLBW infants (2), and ROP is a very prevalent cause of blindness (4).

Studies indicate that changes in retinal blood flow are involved in the pathogenesis of ROP as such changes cause an abnormal growth of vascular vessels of the immature retina (5, 6). Examination of the retinal blood flow may also serve as a window for intracranial circulation evaluation. Hence it is important to establish in a longitudinal study normal ranges for ophthalmic artery blood flow in VLBW infants. Data regarding values of normal flow in ophthalmic artery in newborns are very scarce, limited to the first week of life, and just for term newborns (7, 8).

The objective of the study was to measure blood flow velocity of the ophthalmic artery and its related indices in very low birth weight (VLBW) preterm infants during their stay in NICU.

## Methods

A prospective cohort study included newborn infants with birth weight between 500 grams and 1500 grams and gestational age  $\leq 32$  weeks (VLBW infants) born in a tertiary hospital from August 2006 to April 2008. We excluded neonates in which the Doppler measurements were not adequately obtained (failure or irregular pulsatile wave in three separate measures), eyelid lesions (hemangiomas, tumors, etc.) that made impossible the examinations and diagnosis of any congenital infectious diseases.

The variables measured were: systolic and diastolic velocities, pulsatility index and resistance index in the ophthalmic artery, bilaterally, in the first 24 hours of life, 7 and 28 days of life and hospital discharge. We recorded data on surfactant use, peri-intraventricular hemorrhage (PIVH), bronchopulmonary dysplasia (BPD) and ROP.

We used GE Logiq 5 with transducer 7.5 MHz. The examination was performed with the eyelids closed using a sterile ophthalmic eye drops of 2% methylcellulose. During examination patient was in supine position, avoiding the excessive pressure on the eye not to cause an increase in intraocular pressure and discomfort. Ophthalmic artery measurements were obtained with homogeneous blood flow wave patterns over 10 cardiac cycles with very good clear signal. All Doppler ultrasounds were performed by the same investigator (9-13).

After analyzing the results across the population, were excluded: deaths, those who had PIVH grades 3 and 4, and ROP stage 2 or more. The data obtained after those exclusions were longitudinally analyzed and compared with data from the initial population.

The informed consent was obtained from the father, mother or legal guardian of the newborn and the study was approved by the Research Ethics Committee of the institution.

### **Statistical Analysis**

The analysis and processing data were performed with the program SPSS version 15.0. The calculation of sample size was done by estimating the mean values of Doppler with accuracy of 5% as a departure from the average of reference and with a confidence level of 95%, and from the minimum number of 44 patients (8). Continuous variables were presented as median or mean and standard deviation, and categorical measures in absolute and relative frequencies. We used the following tests: paired t test for analysis of Doppler derived measures of the same patient, chi-square test and repeated measures ANOVA for measures obtained over time.

### **Results**

From August 2006 to April 2008, we followed 85 newborns with mean gestational age of  $29.6 \pm 2.4$  weeks and birth weight of  $1095 \pm 288$  grams. Forty eight newborns were small for gestational age. Twenty three received prophylactic surfactant at delivery room, and 15 required rescue treatment. RDS was diagnosed in 37 and BPD in 11. Eight newborns had ROP grade 2 or 3 (8.5%) and thirteen PIVH grade 3 or 4. There were 25 deaths during hospitalization, 7 of them had PIVH 3 or 4 and none ROP stage 2 or 3. All newborns on oxygen therapy were kept the whole period with hemoglobin saturation between 89% and

92%.

Table 1 shows the values found in the whole studied population. After excluding deaths, those who had PIVH grades 3 and 4, and ROP stage 2 or more, 46 newborns were studied (92 eyes), and their values are shown in Table 2.

The last ophthalmic artery Doppler ultrasound (hospital discharge) was done at  $37.7 \pm 0.25$  weeks corrected age.

There was a change over time in systolic and diastolic velocities; measurements on the 1st and on the 7th day were significantly lower than those on the 28<sup>th</sup> and at hospital discharge ( $p < 0.001$  and  $p < 0.02$  for systolic and diastolic velocities respectively). The Doppler indices were similar along the studied period.

The values found for the blood flow velocities, RI and PI were similar between the whole population and those evaluated after the exclusions.

## **Discussion**

Our study showed that there was a statistically significant increase in systolic and diastolic velocities with no changes in PI and RI in VLBW infants from birth to 38 weeks corrected age and allow defining standard of ophthalmic artery blood flow velocities and indices values during NICU stay.

Lindner et al. assessed the ophthalmic artery blood flow velocity by Doppler ultrasound in 15 newborns at term and 10 preterm infants with gestational age between 26 and 35 weeks in the first week of life. They found no statistically significant difference in blood flow velocity in the ophthalmic artery between full-term newborns and preterm infants (14). Holland et al determined the velocity of blood flow and RI in central retinal artery in a small sample of premature newborns with 34 weeks corrected age undergoing evaluation for ROP. Six had no ROP, 9 had ROP without plus and 7 had ROP with plus, and they did not find any statistically significant difference in measures between those three groups (15). Pappacci et al studied 45 term healthy newborn infants from the first to the fifth day of life, measuring ophthalmic and central retinal blood flow velocities, RI and PI. They reported an increase of blood flow velocities and indices on the fifth day of life (7). Romagnoli et al measured ophthalmic and central retinal artery blood flow velocities, RI and PI on days 1, 3, 5 and 7 of life in 41 healthy term newborns. Both blood flow velocities and RI increased significantly from the third to seventh postnatal day in both arteries (8). Our results comprise VLBW infants studied longitudinally from birth to hospital discharge. The published data do not permit comparison with our findings.

Our study set a longitudinal standard for normal systolic and diastolic velocities, PI and RI during hospitalization in NICU from birth to 38 weeks corrected age. We want to stress that eye Doppler ultrasound is an innocuous, fast and very easy exam to be performed in VLBW infants (16). Currently, the clinical detection of ROP is limited to indirect ophthalmoscopy, a technique that requires a skilled and experienced examiner and has the possibility of significant morbidity (17-19).

Since ROP is a vascular-circulatory disease, we suggest that further studies are needed, to associate changes of ophthalmic artery blood flow as an early predictor for ROP.

We were unable to perform an association among ophthalmic artery blood flow, severe ROP and PIVH grades 3 and 4 because of the small number of patients that presented those disorders in our study population. We have a strict guideline for oxygen therapy in preterm neonates and our threshold ROP disease affects 2.3% of the VLBW infants (20).

In our study we used conventional ultrasound that is limited in the assessment of vascular development, especially when the ocular blood flow may not be detectable at very low frequencies. Doppler ultrasound with high frequencies would be more useful but its use is still limited in humans (21, 22). The mouse eye appears to be a good model to evaluate the vascular development (23). Ultrasound biomicroscopy (UBM) utilizes higher frequencies than conventional ultrasound, providing anatomic and functional information about in vivo mouse's ocular structures. Vascular development can also be assessed with high-frequency Doppler imaging, which permits detection and characterization of ocular blood flow not detectable at lower conventional Doppler frequencies (22).

We suggest that Doppler ultrasound examination of the ophthalmic artery is easily feasible in VLBW infants admitted to neonatal ICU. The data collected in our population describe a normal pattern of ophthalmic artery blood flow velocity, PI and RI during the neonatal period in VLBW infants. Those data should be used to evaluate vascular-circulatory disorders of the eye.

## Acknowledgments

We thank Dr. Mário Wagner, for statistical guidance; Dr João Borges Fortes and Dr Humberto Lubisco Filho for assistance with Doppler Ultrasound technique.

## References

- 1 Procianoy RS, Garcia-Prats JA, Hittner HM, Adams JM, Rudolph AJ 1981 An association between retinopathy of prematurity and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Acta Paediatr Scand* 70:473-477.
- 2 Carteaux P, Cohen H, Check J, George J, McKinley P, Lewis W, Hegwood P, Whitfield JM, McLendon D, Okuno-Jones S, Klein S, Moehring J, McConnell C 2003 Evaluation and Development of Potentially Better Practices for the Prevention of Brain Hemorrhage and Ischemic Brain Injury in Very Low Birth Weight . *Pediatrics* 111: e489-e496.
- 3 Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ Australian and New Zealand Neonatal Network 2005 Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics* 115:990-996.
- 4 Gilbert C 2008 Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev* 84: 77-82.
- 5 Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis*. 2007; 10:133-140.
- 6 Hardy P, Varma DR, Chemtop S 1997 Control of cerebral and ocular blood flow autoregulation in neonates. *Pediatr Clin North Am* 44: 137-152.

7 Papacci P, Rogmagnoli C, Favuzzi A, Luciano R, Giannini R, De Carolis MP, Tortorolo G 1998 Doppler Ultrasound of blood flow velocities in ophthalmic and central retinal arteries during the early neonatal period. *Am J Ophthalmol* 126: 691-697.

8 Rogmanoli C, Papacci P, Zecca E, Giannantonio C, De Carolis MP, Tortorolo G 2001 Normal neonatal values of ophthalmic and central retinal artery blood flow velocities. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 38: 213-217.

9 Greenfield DS, Heggerick PA, Hedges TR 1995 Color Doppler imaging of normal orbital vasculature. *Ophthalmol* 102: 1598-1605.

10 Lieb WE 1998 Color Doppler imaging of the eye and orbit. *Radiol Clin North Am* 36:1059-1071.

11 Steigerwalt RD, Cesarone MR, Laurora G, Belcaro GV, Sanctis MT, Incandela L, Christopoulos V 1996 Doppler ultrasonography of the central retinal artery by duplex scanning. *Retina* 16: 513-517.

12 Guthoff RF, Berger RW, Winkler P, Helmke K, Chumbley LC 1991 Doppler ultrasonography of the ophthalmic and central retinal vessels. *Arch Ophthalmol* 109: 532-536.

13. Baerts W, Valentin RAC, Sauer PJ 1992 Ophthalmic and cerebral blood flow velocities in preterm infants: influence of ambient lighting conditions. *J Clin Ultrasound* 20:43-48.

14. Lindner W, M Schaumberg, Versmold HT 1988 Ophthalmic artery blood flow velocity in health term and preterm neonates. *Pediatr Res* 24: 613-616.

15 Holland DR, Saunders RA, Kagemann LE, Bluestein EC, Hutchinson AK, Corson DW, Harris A 1999 Doppler imaging of the central retinal artery in premature infants undergoing examination for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 3:194-198.

16 Rojanapongpun P, Drance SM 1993 Velocity of ophthalmic flow recorded by Doppler ultrasound in normal subjects. *Am J Ophthalmol* 115: 174-180.

17 Laws DE, Morton C, Weindling M, Clark D 1996 Systemic effects of screening for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol.* 80:425-428.

18 Slevin M, Murphy JF, Daly L, O'Keefe M 1997 Retinopathy of prematurity screening, stress related responses, the role of nesting. *Br J Ophthalmol* 81:762-764.

19 Epley KD, Tychsens L, Lueder GT 2002 The effect of an eyelid speculum on intraocular pressure measurement in children. *Am J Ophthalmol* 134:926-927.

20. Fortes Filho JB, Eckert GU, Procianoy L, Barros CK, Procianoy RS 2009 Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and in extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil. *Eye* 23: 25-30.

21. Jousseaume AM, Poulaki V, Tsujikawa A 2002 Suppression of diabetic retinopathy with angiopoietin-1. *Am J Pathol*, 160:1683-1693.

22 Brown AS, Leamen L, Cucevic V, Foster S 2005 Quantitation of hemodynamic function during developmental vascular regression in the mouse eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46: 2231-2237.

23 Achiron R, Kreiser D, Achiron A 2000 Axial growth of the fetal eye and evaluation of the hyaloid artery: in utero ultrasonographic study. *Prenat Diagn* 20: 894-899.

Table 1 - Ophthalmic artery blood flow and indices in very low birth weight preterm infants

	RE	LE	RE	LE	RE	LE	RE	LE	P
	Day 1	Day 1	Day 7	Day 7	Day 28	Day 28	HD	HD	value
N	85	85	76	76	65	65	58	58	
Vmax (cm/s)	18.42 ± 5.54	18.38 ± 5.15	19.90 ± 5.36	19.23 ± 5.09	22.38 ± 5.16	22.21 ± 5.51	24.22 ± 5.92	24.56 ± 6.28	0.001
Vmin (cm/s)	6.22 ± 1.29	6.24 ± 1.22	6.52 ± 1.48	6.48 ± 1.59	6.97 ± 1.85	6.57 ± 1.51	6.87 ± 1.21	6.96 ± 1.48	0.02
IR	0.70 ± 0.18	0.70 ± 0.18	0.71 ± 0.15	0.72 ± 0.15	0.75 ± 0.14	0.75 ± 0.15	0.72 ± 0.12	0.73 ± 0.11	0.10
IP	1.40 ± 0.39	1.41 ± 0.37	1.2 ± 0.34	1.48 ± 0.33	1.51 ± 0.30	1.50 ± 0.30	1.50 ± 0.27	1.48 ± 0.29	0.10

Values expressed: mean and standard deviation.

RE: right eye, LE: left eye, Vmax: systolic velocity, Vmin: diastolic velocity cm / s, RI: Resistance Index, PI: Pulsatility Index, HD: hospital discharge.  
Repeated measures ANOVA

Table 2 - Ophthalmic artery blood flow velocities and indices in “healthy” preterm neonates during all hospital stay

	RE	LE	RE	LE	RE	LE	RE	LE	P
	Day 1	Day 1	Day 7	Day 7	Day 28	Day 28	HD	HD	value
Vmax (cm/s)	17.85 ± 5.30	17.78 ± 5.19	19.73 ± 5.44	19.02 ± 5.22	21.90 ± 5.18	21.59 ± 5.57	23.18 ± 4.88	23.51 ± 5.63	0.001
									0.02
Vmin (cm/s)	6.17 ± 1.13	6.34 ± 1.26	6.41 ± 1.41	6.61 ± 1.69	6.96 ± 1.95	6.47 ± 1.42	6.76 ± 1.12	6.94 ± 1.53	0.20
RI	0.68 ± 0.18	0.68 ± 0.18	0.70 ± 0.15	0.72 ± 0.15	0.76 ± 0.14	0.75 ± 0.14	0.72 ± 0.12	0.73 ± 0.12	0.26
PI	1.42 ± 0.41	1.38 ± 0.37	1.46 ± 0.34	1.49 ± 0.34	1.53 ± 0.30	1.50 ± 0.31	1.49 ± 0.29	1.47 ± 0.31	

Values expressed: mean and standard deviation.  
 RE: right eye, LE: left eye, Vmax: systolic velocity, Vmin: diastolic velocity cm / s, RI: Resistance Index, PI: Pulsatility Index, HD: hospital discharge.  
 Repeated measures ANOVA

## 14 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso da ultrassonografia Doppler para diagnóstico de doenças oftálmicas tem sido cada vez mais relatado na literatura. A identificação de alterações vasculares presentes em várias patologias oculares através do método é campo fértil para pesquisa e também para auxílio na conduta terapêutica. Seu uso em neonatologia ainda é pouco descrito, porém estudos têm demonstrado que a ultrassonografia Doppler poderá auxiliar no esclarecimento de fatores que podem predispor ao aparecimento da retinopatia da prematuridade. Em nosso estudo descrevemos os valores de velocidade sistólica e diastólica de fluxo sanguíneo da artéria oftálmica e índices relacionados (índice de pulsatilidade e índice de resistência) em população de RNs pré-termos de muito baixo peso. Estudos posteriores poderão buscar um esclarecimento em relação à possível correlação entre alterações nos valores encontrados e o surgimento de retinopatia da prematuridade, patologia com possibilidade de seqüelas potencialmente graves na população neonatal.

## ANEXOS

## ANEXO I - PROTOCOLO DE PESQUISA

NOME: \_\_\_\_\_ REGISTRO: \_\_\_\_\_  
 DATA DE NASCIMENTO: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_  
 PN(g): \_\_\_\_\_ C(cm): \_\_\_\_\_ PC(cm): \_\_\_\_\_  
 TIPO DE PARTO: ( ) VAGINAL ( ) CESÁREA Apgar: \_\_\_\_\_  
 IGP: \_\_\_\_\_ CLASSIFICAÇÃO RN: ( ) AIG ( ) GIG ( ) PIG  
 INTERCORRÊNCIAS MATERNAS: \_\_\_\_\_  
 SURFACTANTE: ( ) PROFILÁTICO ( ) TERAPÊUTICO  
 SUPORTE VENTILATÓRIO: ( ) VM ( ) CPAPN ( ) OUTROS  
 DMH: ( ) SIM ( ) NÃO  
 SEPSE NEONATAL: ( ) SIM ( ) NÃO  
 ENTEROCOLITE: ( ) SIM ( ) NÃO  
 CONVULSÕES NEONATAIS: ( ) SIM ( ) NÃO  
 HPIV: ( ) SIM NÃO ( )  
 SE SIM: ( ) GRAU 1 ( ) GRAU 2 ( ) GRAU 3 ( ) GRAU 4  
 LPV: ( ) SIM ( ) NÃO  
 DBP: ( ) SIM ( ) NÃO  
 RETINOPATIA: ( ) SIM ( ) NÃO  
 SE SIM: ( ) GRAU 1 ( ) GRAU 2 ( ) GRAU 3 ( ) GRAU 4  
 MEDIDAS NA ALTA:  
 PESO (g): \_\_\_\_\_ C (cm): \_\_\_\_\_ PC (cm): \_\_\_\_\_  
 DESFECHO CLÍNICO:  
 ( ) ALTA PARA DOMÍLIO ( ) TRANSFERÊNCIA ( ) ÓBITO

## ANEXO II - PROTOCOLO DE REGISTRO DOS EXAMES

ARTÉRIA OFTÁLMICA	1 DIA		7 DIAS		28 DIAS		ALTA	
	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE
Vmáx (cm/s)								
Vmín (cm/s)								
IP								
IR								
Sat O2								
Ht/Hb								
PAM								
Índice de oxigenação (IO)								

OD: olho direito

OE: olho esquerdo

Cálculo IO:  $MAP \times FiO_2 / PaO_2 \times 100$

MAP – pressão média de vias aéreas

FiO<sub>2</sub> – fração inspirada de oxigênio

PaO<sub>2</sub> – pressão arterial de oxigênio

## ANEXO III - CONSENTIMENTO INFORMADO

**Título da Pesquisa:** Análise do fluxo sanguíneo na artéria oftálmica por ultrassonografia Doppler em recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso.

**Pesquisador:** Catia Rejane Soares de Soares, médica pediatra e neonatologista.

O bebê prematuro é uma criança que merece cuidados especiais durante todo o seu período de acompanhamento na UTI neonatal. Crianças que nascem com peso de nascimento abaixo de 1500 gramas são as de maior risco para seqüelas no futuro. Uma possível complicação é uma doença chamada retinopatia da prematuridade que ocorre por imaturidade na formação do olho. Toda criança prematura com peso de nascimento abaixo de 1500 gramas precisa realizar acompanhamento com oftalmologista durante a sua internação.

Pesquisadores em outros países têm utilizado o exame através de ecografia para ajudar no diagnóstico mais precoce da retinopatia da prematuridade podendo, assim, ajudar muitas crianças. Estaremos realizando aqui no HCPA uma pesquisa com o objetivo de medir a velocidade do fluxo de sangue na artéria oftálmica (artéria que fica localizada no olho/retina) em recém-nascidos prematuros de muito baixo (peso de nascimento menor que 1500 gramas). Os valores que encontrarmos será comparado com valores publicados em outras pesquisas em recém-nascidos a termo.

A ecografia do olho é realizada com a aplicação de um colírio estéril sobre a pálpebra fechada do bebê e colocação do aparelho de ecografia sobre a pálpebra fechada. Tal exame é realizado sem custo ou risco para a criança, exames semelhantes já foram realizados em vários países sem danos para os bebês participantes.

Seu filho(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa na qual estaremos realizando ecografias dos olhos em 4 períodos de sua internação: durante as primeiras 24 horas, com 7 dias de vida, aos 28 dias de vida e no dia da alta hospitalar.

Seu filho poderá sair do estudo a qualquer momento, se assim for desejado por seus responsáveis. Poderá também não participar, sem prejuízo ao atendimento rotineiro que é oferecido na Neonatologia. O maior benefício será auxiliar no conhecimento das doenças oculares que comprometem a vascularização do olho.

\_\_\_\_\_, pesquisadora, leu e discutiu comigo a respeito das informações da pesquisa, oferecendo-se para responder minhas dúvidas. Se eu tiver outras perguntas poderei entrar em contato com a equipe da pesquisa pelo telefone 32661326 ou 91148189.

Eu, \_\_\_\_\_, responsável pelo recém-nascido \_\_\_\_\_, autorizo a sua participação nesta pesquisa.

Recebi uma cópia deste consentimento informado. Todas as minhas dúvidas foram esclarecidas totalmente.

Assinatura do responsável pela criança:

Assinatura do participante da pesquisa:

Data:

