

João Borges Fortes Filho

**BAIXO GANHO PONDERAL COMO PREDITOR DA
RETINOPATIA DA PREMATURIDADE**

**Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo,
Escola Paulista de Medicina,
para a obtenção do título de Doutor em Medicina.**

**São Paulo
2009**

João Borges Fortes Filho

**BAIXO GANHO PONDERAL COMO PREDITOR DA
RETINOPATIA DA PREMATURIDADE**

**Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo,
Escola Paulista de Medicina,
para a obtenção do título de Doutor em Medicina.**

Orientador: Mauricio Maia

**Co-orientadores: Pedro Paulo de Oliveira Bonomo e
Renato Soibermann Procianoy**

São Paulo

2009

Fortes Filho, João Borges

Baixo ganho ponderal como preditor da retinopatia da prematuridade
/João Borges Fortes Filho. – São Paulo, 2009.
xviii. xxxf.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina.

Título em inglês: Low weight gain as a predictor of retinopathy of prematurity.

1.Retinopathy of prematurity. 2.Risk factors. 3.Low weight gain.

ORIENTADOR

Professor Dr. Mauricio Maia
Professor Orientador da Pós-Graduação em Oftalmologia - Escola Paulista de Medicina
Doutor e Pós-Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo, São Paulo
Departamento de Oftalmologia - São Paulo, SP - Brasil

CO-ORIENTADOR

Professor Dr. Pedro Paulo de Oliveira Bonomo
Professor Adjunto e Orientador da Pós-Graduação em Oftalmologia - Escola Paulista de Medicina
Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo
Departamento de Oftalmologia - São Paulo, SP - Brasil

CO-ORIENTADOR

Professor Dr. Renato Soibelman Procianoy
Professor Titular de Neonatologia - Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Chefe do Serviço de Neonatologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul
Doutor em Pediatria e Neonatologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Departamento de Neonatologia - Porto Alegre, RS - Brasil

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGIA

CHEFE DO DEPARTAMENTO

Professora Dra. Denise de Freitas

COORDENADOR DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Professor Dr. Mauro Silveira de Queiroz Campos

**Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre, RS - Brasil
Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

Este trabalho deu origem às seguintes publicações dentro da Linha de Pesquisa PROROP: Programa de Prevenção da Cegueira pela Retinopatia da Prematuridade no HCPA.

Artigos publicados na íntegra em periódicos internacionais ou nacionais indexados durante o ano de 2006.

1 - The prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight newborn infants.

Lermann VL, Fortes Filho JB, Procianoy RS
J Pediatr (Rio J) 2006;82(1):27-32.

ISI/MEDLINE/PUBMED/SCIELO

<http://www.jpmed.com.br/conteudo/06-82-01-27/ing.pdf>

2 - Prevalence of retinopathy of prematurity at the Neonatal Intensive Care Unit at *Hospital de Clínicas de Porto Alegre*, Brazil.

Fortes Filho JB, Lermann VL, Barros CK, Innocente C, Costa MC, Procianoy RS
Rev HCPA 2006;26(2):12-17.

BIREME/LILACS

http://www.hcpa.ufrgs.br/downloads/RevistaCientifica/2006/2006_26_2.pdf

3 - Prevention of blindness due to retinopathy of prematurity at *Hospital de Clínicas de Porto Alegre*, Brazil: incidence, risk factors, laser treatment and outcomes from 2002 to 2006.

Fortes Filho JB, Barros CK, Lermann VL, Eckert GU, Costa MC, Procianoy RS
Acta Med Lituanica 2006;13(3):130-136.

GOOGLE MEDICAL

http://www.maleidykla.katalogas.lt/groups.asp?by_group=1&group=000

4 - Retinopatia da Prematuridade - Artigo de Revisão

Fortes Filho JB
Rev Bras Oftalmol 2006;65(4):246-258.

SCIELO/BIREME/LILACS

<http://www.sboportal.org.br/sbo/doc/RBO/rbo-jul-ago-2006.pdf>

Artigos publicados na íntegra em periódicos internacionais ou nacionais indexados durante o ano de 2007.

1 - Results of a program for the prevention of blindness caused by retinopathy of prematurity in southern Brazil.

Fortes Filho JB, Barros CK, Costa MC, Procianoy RS

J Pediatr (Rio J) 2007;83(3):209-216.

ISI/MEDLINE/PUBMED/SCIELO

<http://www.jpmed.com.br/conteudo/07-83-03-209/ing.pdf>

2 - Retinopathy of prematurity in a tertiary center in south of Brazil.

Fortes Filho JB, Barros CK, Eckert GU, Procianoy L, Procianoy RS

Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi) China 2007;7(1):31-35.

EMBASE/China Core Periodical of Science and Technology

GOOGLE MEDICAL

<http://mzgjykhz.periodicals.net.cn/default.html>

3 - Incidence, treatment and outcomes of retinopathy of prematurity at Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil

Fortes Filho JB, Barros CK, Eckert GU, Procianoy L, Procianoy RS

Rev HCPA 2007;27(1):21-25.

BIREME/LILACS

<http://www.seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/viewFile/470/820>

4 - Proposta de diretrizes brasileiras do exame e tratamento de retinopatia da prematuridade (ROP).

Zin A, Florêncio T, Fortes Filho JB, Nakanami CR, Gianini N, Graziano RM,

Moraes NS

Arq Bras Oftalmol 2007;70(5):875-883.

MEDLINE/PUBMED/SCIELO

<http://www.abonet.com.br/abo/705/875-883.pdf>

5 - Incidence of retinopathy and neonatal nurse practitioner's role in prevention of blindness due to retinopathy of prematurity at Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil - prospective observational descriptive study.

Costa MC, Eckert GU, Valiatti FB, Bonomo PP, Fortes Filho JB

OBJN Online Brazilian Journal of Nursing 2007;6(3).

BIREME/LILACS/GOOGLE MEDICAL/DOAJ

<http://www.uff.br/objnursing/index.php/nursing/article/viewj.1676-4285.2007.976/257>

Artigos publicados na íntegra em periódicos internacionais ou nacionais indexados durante o ano de 2009.

1 - Weight gain measured at 6 weeks after birth as a predictor for severe retinopathy of prematurity: study with 317 very low birth weight preterm babies.

Fortes Filho JB, Bonomo PP, Maia M, Procianoy RS

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, DOI 10.1007/s00417-008-1012-3

ISI/MEDLINE/PUBMED

<http://www.springerlink.com/content/58255h205u71824g/>

2 - 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.

Fortes Filho JB, Eckert GU, Procianoy L, Barros CK, Procianoy RS

Eye 2009, 23(1):25-30, advance online publication, 6 July 2007; doi:10.1038/sj.eye.6702924

ISI/MEDLINE/PUBMED

<http://www.nature.com/eye/journal/vaop/ncurrent/pdf/6702924a.pdf>

3 - Is being small for gestational age a risk factor for retinopathy of prematurity? Study with 345 very low birth weight preterm infants.

Fortes Filho JB, Valiatti FB, Eckert GU, Costa MC, Silveira RC, Procianoy RS

J Pediatr (Rio J) 2009; 85(1):48-54. doi:10.2223/JPED.1870

ISI/MEDLINE/PUBMED

<http://www.jpmed.com.br/conteudo/09-85-01-48/ing.pdf>

4 - Score for neonatal acute physiology and perinatal extension II as a predictor of retinopathy of prematurity: study in 304 very-low-birth-weight preterm infants.

Fortes Filho JB, Dill JC, Ishizaki A, Aguiar WWS, Silveira RC, Procianoy RS

Ophthalmologica 2009;223:177-182, DOI: 10.1159/000197114

ISI/MEDLINE/PUBMED

<http://content.karger.com/ProdukteDB/produkte.asp?Aktion=ShowFulltext&ArtikelNr=197114&Ausgabe=243510&ProduktNr=224269>

5 - Weight gain and retinopathy of prematurity (ROP). A letter to Hellström.

Fortes Filho JB, Procianoy RS

Pediatrics 2009, <http://pediatrics.aapublications.org/cgi/eletters/123/4/e638>

ISI/MEDLINE/PUBMED

<http://pediatrics.aapublications.org/cgi/eletters/123/4/e638>

6 - Prevalência e fatores de risco para a retinopatia da prematuridade: estudo com 450 pré-termos de muito baixo peso.

Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB, Costa MC, Bonomo PP, Procianoy RS
Rev Bras Oftalmol 2009; 68(1):22-29

SCIELO/BIREME/LILACS

http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-72802009000100005&script=sci_arttext&tlng=pt

O trabalho “Baixo ganho ponderal na 6ª semana de vida como fator de risco para a retinopatia da prematuridade” foi apresentado, parcialmente, nos seguintes eventos com resumos publicados em seus anais:

1 - 26ª Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2006.

Low weight gain at 6th week of life as a risk factor for retinopathy of prematurity.

Fortes Filho JB, Bonomo PP, Procianoy RS.
Rev. HCPA 2006;26 (Supl 1):189.

2 - World ROP Meeting, Vilnius, Lithuania, 2006.

Low weight gain at 6th week of life as a risk factor for retinopathy of prematurity.

Fortes Filho JB, Bonomo PP, Procianoy RS.
World ROP Meeting Abstract Book 2006 (Abstract 086):140.

3 - ARVO 2007, Fort Lauderdale FL, USA, 2007.

Low weight gain at 6th week of life as a risk factor for retinopathy of prematurity.

Fortes Filho JB, Bonomo PP, Procianoy RS.
ARVO 2007 Abstract 07-A-2116 ARVO.
Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48: E-Abstract 3099.

O trabalho “Baixo ganho ponderal na 6ª semana de vida como fator de risco para a retinopatia da prematuridade” recebeu os seguintes prêmios em eventos científicos:

1 - Prêmio de Melhor Trabalho Científico da 15ª Jornada Gaúcha de Oftalmologia, Gramado RS, 2006.

2 - Prêmio Opto de Melhor Trabalho Científico no 32º Congresso Internacional da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo, Uberlândia MG, 2007.

DEDICATÓRIA

Aos colegas pioneiros que, a partir dos anos 80, iniciaram, de modo anônimo, praticamente autodidático e com grande limitação de recursos tecnológicos, a luta contra a cegueira decorrente da **Retinopatia da Prematuridade** em nosso país.

Aos amigos que fiz nas reuniões do **Grupo de Retinopatia da Prematuridade - Brasil (Grupo ROP Brasil)** em seus vários *workshops*, realizados a partir de 2002. Esse grupo incomparável de profissionais dedicados ao estudo da **Retinopatia da Prematuridade**, liderado pela incansável colega **Dra. Andrea Zin**, tem possibilitado maior difusão do conhecimento sobre essa doença, produzindo diretrizes e possibilitando às novas gerações de oftalmologistas o correto aprendizado sobre o diagnóstico precoce e o adequado tratamento desses pequenos pacientes, contribuindo, assim, para diminuir a cegueira infantil em nosso país.



Logotipo do Grupo ROP Brasil - 2006

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao **Professor Doutor Rubens Belfort de Mattos Júnior**, professor titular de Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, por ter sempre aberto as portas dessa Casa para todas as minhas atividades de pós-graduação, desde o ano de 1988.

Ao **Professor Doutor Renato Soibermann Procianoy**, professor titular de Neonatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, por seu apoio irrestrito ao Programa de Prevenção da Cegueira pela Retinopatia da Prematuridade, que implantamos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, desde o ano de 2002.

À **Enfermeira Marlene Coelho da Costa** do Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pós-graduanda da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e responsável pela Triagem Neonatal para a Retinopatia da Prematuridade no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela dedicação permanente ao Programa de Prevenção da Cegueira pela Retinopatia da Prematuridade e pelo apoio aos projetos originados pelo Grupo de Pesquisa PROROP / HCPA.

AGRADECIMENTOS

Às médicas neonatologistas **Dra. Nicole M. Gianini** e **Dra. Márcia C. Bellotti de Oliveira**, ambas participantes do I *Workshop* ROP, realizado no Rio de Janeiro no ano de 2002, pelo estímulo inicial para a realização desta pesquisa. Por meio delas, pela primeira vez, tomei conhecimento sobre o artigo de Wallace e colaboradores, publicado no ano de 2000, e, com base nele, realizei minhas observações sobre o tema em questão.

Ao **Dr. Wolfgang William Schmidt Aguiar**, consultor estatístico do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela valiosa contribuição ao complexo tratamento estatístico deste estudo.

SUMÁRIO

Dedicatória.....	ix
Agradecimentos especiais.....	x
Agradecimentos.....	xi
Lista de figuras.....	xiv
Lista de quadros.....	xv
Lista de tabelas.....	xvi
Lista de abreviaturas.....	xvii
Resumo.....	xix
1 - INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA.....	1
1.1 - Revisão bibliográfica.....	1
1.2 - Patogênese e fatores de risco para o surgimento da ROP.....	3
1.3 - Classificação e estadiamentos da ROP.....	5
1.3.1 - Mapa para a localização da doença nas zonas de envolvimento do FO.....	5
1.3.2 - Estadiamento da doença.....	6
1.3.3 - Extensão da doença.....	6
1.3.4 - Conceito de doença <i>plus</i>	7
1.4 - Diagnóstico da ROP a partir de exames em Centro de Neonatologia.....	11
1.5 - Incidência e prevalência da ROP no Brasil	12
1.6 - Tratamento da ROP.....	13
1.7 - Diagnóstico diferencial da ROP.....	13
1.8 - Prognóstico e prevenção da ROP.....	14
1.9 - VEGF, IGF-I e o desenvolvimento da ROP.....	15
1.10 - Baixo ganho ponderal pós-natal e a ROP.....	16
2 - OBJETIVOS DO ESTUDO.....	19

3 - MÉTODOS.....	20
Exame clínico.....	20
Análise estatística.....	24
4 - RESULTADOS.....	26
4.1 - Características gerais da amostra estudada.....	26
4.2 - Relação do ganho ponderal com as prevalências de ROP na coorte.....	29
4.3 - Análise univariada entre os pacientes que desenvolveram a ROP e os que não desenvolveram ROP nos dois grupos de pacientes.....	31
4.4 - Regressão logística.....	34
4.5 - Curva ROC para o ganho ponderal e o surgimento da ROP em qualquer estadiamento, sendo 98 pacientes com ROP.....	36
4.6 - Curva ROC para o ganho ponderal e o surgimento da ROP grave em toda a coorte, sendo 24 pacientes com ROP grave.....	37
5 - DISCUSSÃO.....	38
6 - CONCLUSÕES.....	48
7 - REFERÊNCIAS.....	49
ABSTRACT.....	56
APÊNDICE.....	58
Aprovação por comitê de ética em pesquisa.....	58
Tabelas geradas pelo Software SPSS.....	59
BIBLIOGRAFIA CONSULTADA.....	110

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Mapa para a localização da ROP nas zonas do fundo de olho.....	6
Figura 2: Doença <i>plus</i>	7, 8
Figura 3: Achados clínicos das diferentes fases da ROP.....	10, 11
Figura 4: Curva de crescimento de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso de nascimento (Ehrenkranz et cols.).....	16
Figura 5: Equipamentos utilizados nos exames oftalmológicos.....	21
Figura 6: Exame oftalmológico em pré-termos internados.....	22
Figura 7: Pré-termos de muito baixo peso de nascimento em uso de oxigênio.....	24
Figura 8: Distribuição dos pré-termos segundo o peso de nascimento.....	26
Figura 9: Distribuição dos pré-termos segundo o ganho ponderal.....	27
Figura 10: Ganho ponderal X Desfecho clínico.....	29
Figura 11: Média da proporção do ganho ponderal em função do estadiamento da ROP.....	30
Figura 12: Curva ROC para ROP em qualquer estadiamento evolutivo.....	36
Figura 13: Curva ROC para ROP grave.....	37

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação Internacional da ROP de 1984/1987/2005.....	9
Quadro 2. Variáveis do estudo.....	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características gerais dos pacientes.....	28
Tabela 2. Prevalências de ROP em toda a coorte nos dois grupos.....	31
Tabela 3. Análise Univariada dos fatores de risco para ROP no Grupo 1.....	32
Tabela 4. Análise Univariada dos fatores de risco para a ROP no Grupo 2.....	33
Tabela 5. Razão de chances do surgimento de ROP nos pacientes conforme o ganho ponderal na 6ª semana de vida após regressão logística nos Grupos 1 e 2 sem pontos de corte	34
Tabela 6. Razão de chances do surgimento de ROP nos pacientes com menor ganho ponderal (<51,2%) quando comparados com pacientes de ganho ponderal maior (>51,2%), após regressão logística nos Grupos 1 e 2.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS

CPAP nasal	- <i>Nasal Continuous Positive Airway Pressure</i>
CRYO-ROP	- <i>Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group</i>
DP	- Desvio-padrão
ET-ROP	- <i>Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group</i>
FO	- Fundo de olho
FR	- Fator(es) de risco
FRL	- Fibroplasia retrolental
GP	- Ganho ponderal ou ganho de peso
HCPA	- Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IC	- Intervalo de confiança
IG	- Idade gestacional
IGF-I	- Fator de crescimento <i>insulin-like growth factor-I</i>
OBI	- Oftalmoscópio binocular indireto ou oftalmoscopia binocular indireta
OR	- <i>Odds Ratio</i>
PIG	- Pequeno para a idade gestacional
PEBP	- Prematuro de extremo baixo peso
PMBP	- Prematuro de muito baixo peso
PN	- Peso de nascimento
RNP	- Recém-nascido prematuro ou recém-nascido pré-termo
ROC	- <i>Receiver Operating Characteristic</i>
ROP	- Retinopatia da Prematuridade
SPSS	- <i>Statistical Package for Social Sciences</i>

UTIN - Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

VEGF - *Vascular endothelial growth factor* (Fator de crescimento do endotélio vascular)

RESUMO

Objetivos: Avaliar o baixo ganho ponderal do nascimento até a 6ª semana de vida como um fator de risco independente para o surgimento da retinopatia da prematuridade (ROP), bem como avaliar uma possível relação inversa do ganho ponderal com o estadiamento da ROP.

Métodos: Estudo de coorte institucional, observacional e prospectivo, comparando a prevalência da ROP e o ganho de peso após o nascimento pré-termo. Foram incluídos todos os nascidos com peso ≤ 1500 gramas e com idade gestacional ≤ 32 semanas ao nascimento, no período entre outubro de 2002 e dezembro de 2006, e que sobreviveram da 6ª até a 42ª semana de idade gestacional corrigida. Os desfechos clínicos principais foram: surgimento da ROP em qualquer estadiamento evolutivo e surgimento da ROP grave necessitando tratamento. A principal variável do estudo foi a proporção do ganho ponderal sobre o peso do nascimento medido na 6ª semana de vida. Para determinar se o ganho ponderal foi influenciado pelo peso de nascimento, os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo 1, com peso de nascimento ≤ 1.000 gramas e Grupo 2, com peso de nascimento > 1.000 gramas. Foi determinada a prevalência da ROP nos dois grupos. Qui-quadrado e Teste *t* - Student foram utilizados para comparar os pacientes com e sem retinopatia. Realizou-se regressão logística para determinar se o ganho ponderal foi relacionado com o surgimento da ROP de forma independente das outras variáveis. Foi determinada a razão de chances para o desenvolvimento da retinopatia da prematuridade com intervalo de confiança de 95%. A acurácia do ganho ponderal para o surgimento da ROP em qualquer estadiamento ou da ROP grave foi avaliada por curvas *receiver operating characteristic* (ROC) com os respectivos pontos de corte de sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos.

Resultados: Foram estudados 317 pré-termos, sendo que 98 (30,9%) apresentaram ROP em qualquer estadiamento. A média do ganho ponderal entre os pacientes sem ROP foi 678,8 gramas (DP 258,6) e, nos pacientes com ROP, 462,8 gramas (DP 209,4), ($P < 0,001$). A média da proporção do GP mostrou redução significativa a partir das crianças que não desenvolveram ROP para as que a desenvolveram nos estadiamentos 1 e 2 ($P < 0,001$). Não foi possível determinar essa redução nos casos de ROP estadiamentos 3 ou mais. A regressão logística ajustada no Grupo 1 indicou

OR para ROP de 1,055 (IC95%: 1,028-1,083; $P < 0,001$) e, no Grupo 2, OR para ROP de 1,031 (IC95%: 1,008-1,054; $P = 0,007$). A área sob a curva ROC foi 0,67% (IC95%: 0,598-0,729; $P < 0,001$). O ponto de corte de 51,2% do GP demonstrou sensibilidade de 61,2% (IC95%: 51,3-70,5%) e especificidade de 64,4% (IC95%: 57,9-70,5%), valor preditivo positivo para ROP qualquer estadiamento 43,5% (IC95%: 35,4-51,8%) e valor preditivo negativo de 78,8% (IC95%: 72,3-84,3%). Para a ROP grave, a área grave a curva foi 0,63% (IC95%: 0,495-0,761; $P = 0,037$), o ponto de corte demonstrou sensibilidade de 62,5% (IC95%: 42,2-80,0%), especificidade de 58,0% (IC95%: 52,3-63,6%), valor preditivo positivo 10,8% (IC95%: 6,5-16,9%) e valor preditivo negativo 95,0% (IC95%: 91,0-97,5%).

Conclusões: O baixo ganho ponderal aferido na 6ª semana de vida foi um fator de risco importante, independente e capaz de predizer o surgimento da ROP em qualquer estadiamento evolutivo assim como da ROP grave. Não foi possível demonstrar uma relação inversa do ganho ponderal com os estadiamentos mais avançados da ROP.

PALAVRAS-CHAVE: Retinopatia da prematuridade, fatores de risco, prevalência, ganho ponderal.

1 - INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

Distúrbios do desenvolvimento são comuns em crianças nascidas a termo, mas são ainda mais freqüentes em nascidos pré-termos, pois estes tendem a apresentar intercorrências clínicas muito importantes, algumas profundamente prejudiciais à visão como ocorre no aparecimento da Retinopatia da Prematuridade ou ROP (ROP: abreviatura internacional da doença e sigla comumente utilizada em nosso meio; anglicismo proveniente das iniciais dos termos *retinopathy of prematurity*).

Apesar de ter sido descrita há mais de 50 anos, a ROP tornou-se uma das maiores causas de cegueira infantil (definida pela Organização Mundial de Saúde como cegueira ocorrendo até os 15 anos de idade), nos países desenvolvidos. A evolução natural da doença gera um elevado custo social e financeiro para toda a comunidade, por causar, em suas fases mais avançadas, dano irreversível à visão, prejudicando, também, todo o desenvolvimento cognitivo e psicomotor da criança afetada. ⁽¹⁻³⁾ Nos anos mais recentes, devido à maior disponibilidade de hospitais habilitados ao atendimento de gestantes de risco e pela melhora na qualidade assistencial, aliada ao grande desenvolvimento tecnológico da Neonatologia, houve um aumento da sobrevivência de prematuros de extremo baixo peso (PEBP: nascidos com peso igual ou inferior a 1.000 gramas) de 8% para em torno de 35% na maioria dos países em desenvolvimento e, desde os anos 80, essa entidade tem sido considerada uma das maiores causadoras de cegueira infantil também nos países de economia ascendente, dentre os quais, encontra-se o Brasil. ⁽⁴⁻⁷⁾

1.1 - Revisão bibliográfica

A ROP foi descrita inicialmente por Terry em 1942. Este autor identificou um crescimento anormal de tecido fibroblástico e de vasos sangüíneos justapostos posteriormente ao cristalino, causando cegueira bilateral em crianças nascidas prematuras. Naquele momento, Terry chamou a doença de Fibroplasia Retrolental (FRL) e descreveu, entre 1942 e 1945, um total de 117 casos de cegueira entre prematuros sobreviventes. ^(8,9) Uma década depois, a FRL era a maior causadora de cegueira entre crianças em todos os países desenvolvidos, tendo Silverman

estimado que, entre 1943 e 1953, mais de 7.000 crianças nascidas pré-termo teriam ficado cegas pela doença, apenas nos Estados Unidos. ⁽¹⁰⁾

À medida que novos conhecimentos sobre a patogênese da doença foram se acumulando, o termo FRL foi gradualmente abandonado. Health, em 1951, foi o primeiro autor a denominar essa entidade de Retinopatia da Prematuridade. ^(11,12)

Até a introdução da Oftalmoscopia Binocular Indireta (OBI) por Schepens, nos anos 50, somente as formas mais avançadas e finais da doença puderam ser reconhecidas, uma vez que as manifestações iniciais da ROP estão todas localizadas na retina equatorial e periférica. ⁽¹³⁾

O relacionamento da doença com o uso do oxigênio, vital para a sobrevivência dos nascidos pré-termo, foi evidenciado por Campbell, na Austrália, em 1951, ⁽¹⁴⁾ e por Crosse e Evans, na Inglaterra, em 1952. ⁽¹⁵⁾ Esses trabalhos, sugerindo que o uso indiscriminado do oxigênio, logo após o nascimento, estava relacionado com o aparecimento da ROP, produziram um efeito imediato em todo o mundo e, entre 1951 e 1960, uma grande restrição ao uso do oxigênio pós-natal levou à falsa impressão de que a ROP estivesse controlada. Esse período, em que ocorreu uma diminuição real nos casos de cegueira pela doença, coincidiu, também, com maior mortalidade ou aumento das co-morbidades entre os nascidos pré-termo sobreviventes. Cross estimou, em 1973, que, para cada caso de cegueira pela ROP que foi prevenido, ocorreram 16 casos de óbito entre nascidos pré-termo nos Estados Unidos. ⁽¹⁶⁾ O período transcorrido entre a identificação de uma doença, que levava prematuros sobreviventes à cegueira total e o início dos anos 60, ficou conhecido como a “primeira epidemia da ROP”. ⁽¹⁷⁾

No período entre 1960 e 1970, ocorreu maior liberação ao uso do oxigênio nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) e, novamente, apareceram muitos casos da doença, coincidindo com um aumento importante na sobrevivência de prematuros. Esse período, que ficou conhecido como “a segunda epidemia da ROP”, proporcionou um melhor entendimento sobre a fisiopatogenia do aparecimento da doença pelo uso cada vez maior da OBI que possibilitou a identificação da doença antes do desfecho final. ^(18,19)

A partir dos anos 80, tem sido identificada pela comunidade científica internacional uma “terceira epidemia da ROP”. Essa entidade passou a ser

considerada a maior causadora de cegueira infantil em todos os países desenvolvidos bem como nos países de economia em crescimento em função de um aumento acentuado na sobrevivência de pré-termos de muito baixo peso (PMBP: nascidos com peso ≤ 1.500 gramas), mas, especialmente, pela maior sobrevivência conseguida entre os PEBP. ^(1,6,20,21)

Allinson, em 2002, ⁽²²⁾ estimou que 0,3% de todos os prematuros nascidos com peso inferior a 1.500 gramas ficariam cegos pela ROP nos países desenvolvidos. Nos Estados Unidos, a previsão do *National Eye Institute*, para o ano de 2003, foi que nasceriam mais de 14 mil prematuros com peso de nascimento (PN) inferior a 1.250 gramas e que ao redor de 1.500 pré-termos desse grupo desenvolveriam as formas mais avançadas da doença. ⁽²³⁾

1.2 - Patogênese e fatores de risco para o surgimento da ROP

O conhecimento de que a doença se manifestava logo após o nascimento e não era uma entidade congênita ou hereditária foi demonstrado desde as primeiras descrições, quando Terry avaliou que recém-nascidos pré-termo (RNP) com fundo de olho (FO) normal ao nascimento desenvolveram FRL alguns meses depois. ^(9,10) William e Ella Owens, a partir de 1948, examinaram, por oftalmoscopia direta, mensalmente, desde o nascimento até a idade de seis meses, um grupo com mais de 200 RNP e não encontraram nenhum caso de FRL ao nascimento. Relataram que quatro pacientes desenvolveram a doença até a fase final de leucocoria e concluíram que a mesma se formava, em algum momento, após o nascimento em olhos previamente normais. Esses autores notaram as progressivas alterações na aparência dos vasos da retina, começando entre dois meses e meio até três meses e meio após o nascimento prematuro. ^(10,24)

Durante o processo de formação embrionária do olho, a vascularização da retina nasal completa-se ao redor da 32ª semana de idade gestacional (IG), enquanto a vascularização da retina temporal completa-se ao redor da 40ª semana após a concepção, ou logo após o nascimento a termo. A ROP pode surgir, portanto, quando ocorre uma interrupção na vasculogênese natural retiniana em função do nascimento prematuro. ⁽¹⁷⁾

O aparecimento da ROP está relacionado com o fator de crescimento do endotélio vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), regulado pelo

oxigênio, e com fatores não regulados pelo oxigênio como o fator de crescimento *insulin-like-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-I)*. O IGF-I é necessário para o desenvolvimento normal da vascularização retiniana. Esse fator, quando em baixo nível sérico, inibe a vascularização natural na retina e, quando em excesso, estimula a neovascularização. Especula-se que baixos valores séricos de IGF-I, nas primeiras semanas após o nascimento prematuro, estejam relacionados à maior chance de desenvolvimento posterior da ROP. O período de duração do IGF-I baixo, medido no soro do nascido pré-termo, poderia se relacionar com a gravidade da doença. ⁽²⁵⁻²⁸⁾

Após o nascimento prematuro, o oxigênio suplementar a que o RNP é submetido leva a uma situação de hiperóxia que desencadeia vaso-constricção, obliteração vascular, isquemia periférica e interrupção definitiva da formação vascular retiniana. A hiperóxia, se mantida por um maior período de tempo, causa superprodução do VEGF, que estimula a neovascularização indesejada da retina e o aparecimento das demais complicações da ROP. ⁽²⁹⁾

A ROP é, portanto, uma doença ocular vasoproliferativa secundária à vascularização inadequada da retina, que ocorre em pré-termos de baixo PN, cujas retinas ainda são imaturas, pela baixa IG ao nascimento.

Nem todos os RNPs, porém, desenvolvem essa enfermidade, pois existem muitos fatores que poderiam desencadear o aparecimento de suas graves complicações. ⁽³⁰⁻³⁴⁾ Diferentes causas, tanto pré quanto pós-natais, foram propostas para explicar o aparecimento da doença em nascidos pré-termo, tais como: infecção viral ou bacteriana primária ou transmitida pela mãe ao RNP, deficiências de vitamina E, ferro ou hormonais, anoxia, anemia, exposição à luz e hipercapnia. ⁽¹³⁾

Muitos fatores de risco (FR) para o surgimento da ROP têm sido estudados ao longo dos últimos cinquenta anos. Entre eles, a imaturidade geral e a debilidade do estado físico da criança, o baixo peso ao nascer e o uso prolongado de oxigenioterapia, têm sido os mais consistentemente relacionados com o surgimento da doença. O uso materno pré-natal de esteróides e beta-bloqueadores, a exposição à luz intensa nos berçários, o uso de corticóides, indometacina, surfactante e eritropoetina, a situação de gemelaridade, a necessidade de tratamento do ducto-arterial, a presença de hemorragia intracraniana, o descontrole da oxigenioterapia, as apnéias recorrentes, as transfusões sangüíneas, a imunossupressão, a presença

concomitante de infecções e o uso de antibióticos, também foram relacionados com o surgimento da ROP. ^(13,30-36)

1.3 - Classificação e estadiamentos da ROP

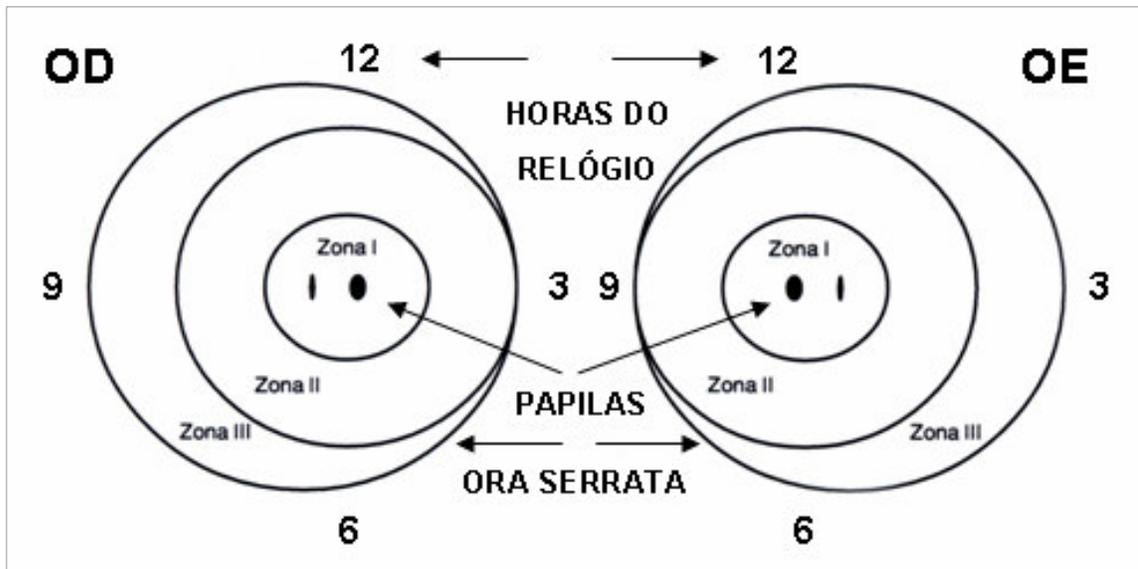
Em 1984, um grupo composto por vinte e três oftalmologistas de onze diferentes países, que se tornou conhecido como *The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity*, publicou a Classificação Internacional da ROP, que localizava a doença em um mapa da retina, dividido em três zonas e descrevia sua extensão de acordo com os meridianos envolvidos, contados em horas do relógio. As alterações retinianas foram, inicialmente, classificadas em quatro estadiamentos evolutivos e foi, também, estabelecido o conceito de doença *plus*. ⁽³⁷⁾

1.3.1 - Mapa para a localização da doença nas zonas de envolvimento da retina

O mapa (Figura 1), criado em 1984, era composto de dois círculos concêntricos, tendo a papila óptica como centro. Um terceiro círculo de forma semilunar era posicionado no setor temporal. O conjunto dos círculos limitava três zonas diferentes do FO. Cada uma dessas zonas estava centrada na papila óptica, ao contrário do habitualmente utilizado em oftalmologia que centraliza sempre o FO na região macular. Esses três círculos delimitavam as chamadas zonas de envolvimento da doença:

- **Zona I (zona do pólo posterior)** - centralizada a partir da papila atinge seu limite a uma distância equivalente a duas vezes a distância entre a papila e a mácula, em todas as direções;
- **Zona II (zona equatorial)** - atinge seu limite tangenciando a *ora serrata*, no lado nasal, e a uma extensão equivalente à zona equatorial no setor temporal e
- **Zona III (zona periférica temporal)** - área de forma semilunar situada externamente à Zona II no setor temporal. Essa é a zona em que mais tardiamente se completa a vascularização da retina nos prematuros, sendo, portanto, a zona mais freqüentemente envolvida na ROP. ⁽³⁸⁾

Figura 1: Mapa para a localização da doença nas zonas de envolvimento da retina.



1.3.2 - Estadiamento da doença

As alterações retinianas, na classificação de 1984, foram, inicialmente, divididas em quatro estadiamentos evolutivos:

- **Estadiamento 1** - isquemia retiniana periférica com presença de linha de demarcação entre a retina vascularizada e a retina isquêmica;
- **Estadiamento 2** - alargamento da linha de demarcação e presença de uma crista elevada sobre a região periférica da retina;
- **Estadiamento 3** - presença de proliferação fibrovascular retiniana ou extra-retiniana sobre as áreas das cristas elevadas e
- **Estadiamento 4** - início de descolamento tracional parcial periférico ou central da retina.

1.3.3 - Extensão da doença

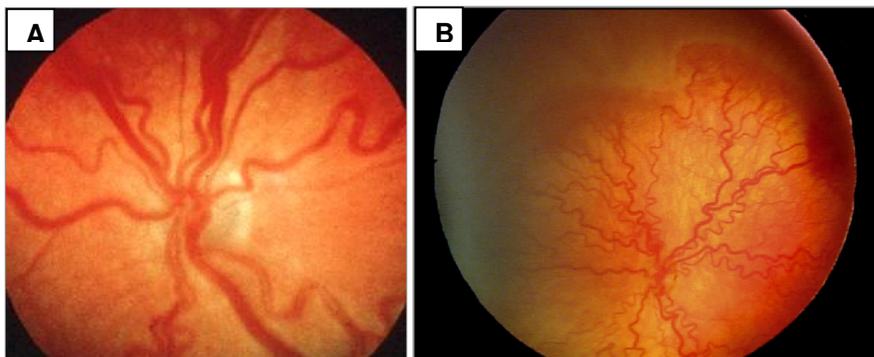
Definiu-se que a extensão da doença seria mensurada em horas do relógio. Quando se olha o mapa do FO, o meridiano das 3 horas está localizado no lado nasal do olho direito e no lado temporal do olho esquerdo (Figura 1). ^(38,39)

1.3.4 - Conceito de doença *plus*

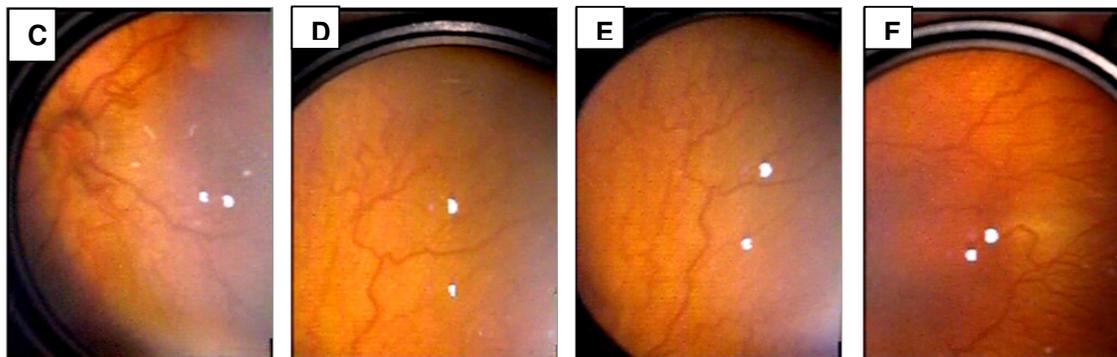
Diz-se que um RNP apresenta doença *plus*, quando se identifica, no FO, importante dilatação e tortuosidade dos vasos retinianos venosos ou arteriais, desde a periferia até o pólo posterior (Figura 2).

Poderá ocorrer, nesse momento, turvação discreta no vítreo, alterações vasculares na íris e dificuldade em se conseguir uma boa dilatação das pupilas. O significado clínico desses achados é o de ROP em progressão, com risco aumentado de perda visual no RNP afetado. ^(39,40)

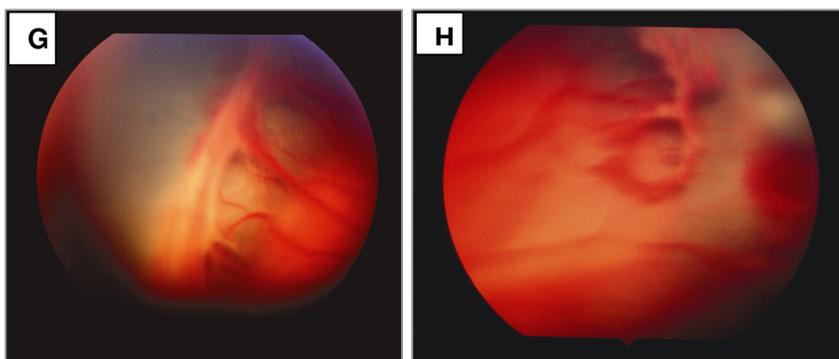
Figura 2: Exemplos de pacientes com doença *plus*. Notar a tortuosidade importante dos vasos retinianos, tanto no pólo posterior quanto na retina equatorial e periférica (Zonas I, II e III).



2A: Imagem considerada padrão da doença *plus*. ^(38,39)
2B: Imagem da doença *plus* obtida pela RetCam[®]
(Clarity Medical Systems, Pleasanton, CA, USA)



2C, 2D, 2E, 2F: Imagens da doença *plus* obtidas com o OBI ODN 4.4 da Eyetec[®]
(Eyetec Equipamentos Oftálmicos Ind. e Com. Ltda., São Carlos, SP)



2G, 2H: Imagens obtidas com o retinógrafo portátil da Kowa[®] (Kowa Hand-Held Retinal Camera, Kowa Company, Ltd, Japan) ⁽⁴⁸⁾

Em 1987, novamente se reuniu o *The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity* para estudar o desenvolvimento do descolamento da retina na ROP. A partir desse ano, foi publicada uma revisão da classificação anterior, dividindo o estadiamento 4 em dois subgrupos, A e B, e foi criado o estadiamento 5 para os casos finais da fase aguda da doença. ⁽⁴¹⁾

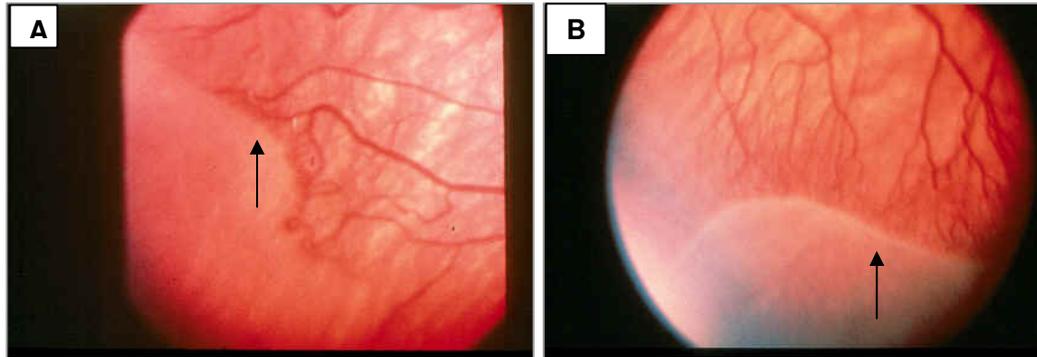
- **Estadiamento 4A** - presença de descolamento parcial da retina que não afeta a região macular.
- **Estadiamento 4B** - presença de descolamento parcial da retina que afeta a região macular.
- **Estadiamento 5** - presença de descolamento total da retina complicado por proliferação de tecido fibroso ou retrolental.

Em 2005, novas modificações foram incluídas na classificação internacional ⁽⁴²⁾, com a introdução do conceito de “doença agressiva posterior” (*rush disease* ou *agressive posterior ROP*), observada especialmente entre PEBP. Foi, também, estabelecido o conceito de um nível intermediário da doença *plus* (*pre-plus disease*), além de uma maneira de se estimar facilmente a extensão da Zona I, quando se faz a oftalmoscopia indireta com a lente de 28 dioptrias. As classificações atualizadas da ROP estão apresentadas no Quadro 1 e exemplificadas, dentro do possível, na Figura 3.

Quadro 1. Classificações da ROP (1984/1987/2005)

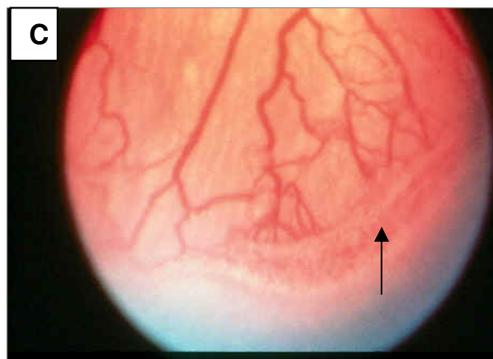
ROP 1	Identificação de linha branca e plana que separa a retina vascular da avascular.
ROP 2	Alargamento da linha de demarcação e presença de crista elevada.
ROP 3	Presença de proliferação fibrovascular, a partir da crista, saindo do plano da retina. Esse estadiamento foi subdividido, a partir de 2005, em: ROP 3 LEVE ROP 3 MODERADA ROP 3 GRAVE, <i>threshold disease</i> (termo utilizado desde 1984)
ROP 4	Presença de descolamento de retina (DR) subtotal. ROP 4A: DR que não afeta a região macular. ROP 4B: DR que afeta a região macular.
ROP 5	Descolamento total de retina (em funil aberto ou fechado).
DOENÇA LIMIAR (<i>threshold disease</i>) (Indicação clássica para o tratamento, a partir do CRYO-ROP, em 1988, pois, se não tratada, pode apresentar resultados anatômicos e funcionais desfavoráveis em 50% dos casos).	ROP 3, em Zonas I ou II, com pelo menos 5 horas de extensão contínuas ou 8 horas intercaladas, na presença de doença <i>plus</i> (dilatação arteriolar e venodilatação).
DOENÇA PRÉ-LIMIAR TIPO 1 (Risco de desfecho não favorável maior do que 15%; considerada para indicação de tratamento a partir de 2003, após o ET-ROP).	Qualquer estadiamento da ROP em Zona I com <i>plus</i> ROP 3, Zona I, sem <i>plus</i> ROP 2 ou 3 em Zona II, com <i>plus</i>
DOENÇA PRÉ-LIMIAR TIPO 2 (Risco de desfecho não favorável menor do que 15%; considerações mais recentes entre as indicações de tratamento).	ROP 1 ou 2, Zona I, sem <i>plus</i> ROP 3, Zona 2, sem <i>plus</i>
ROP AGRESSIVA POSTERIOR (<i>Rush Disease</i>) Introduzida na classificação de 2005.	Forma muito grave e de rápida progressão da doença que não segue um padrão de evolução por estadiamentos.

Figura 3: Achados clínicos das diferentes fases da ROP

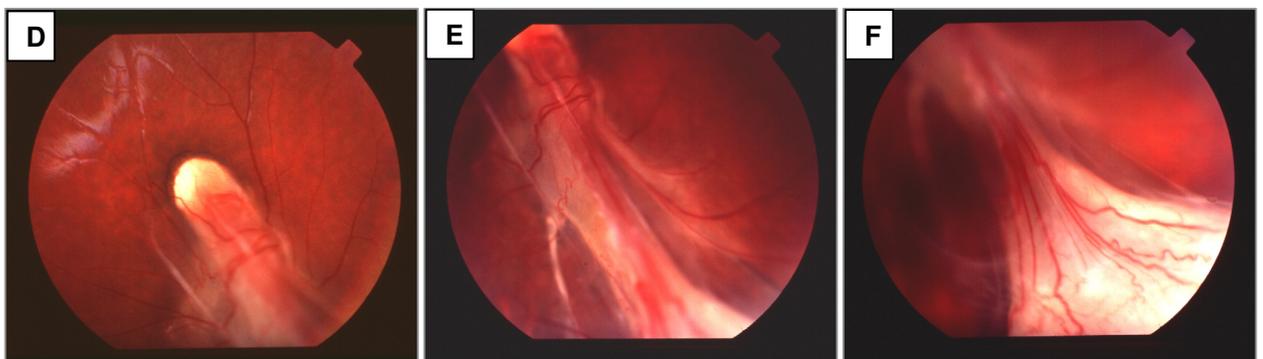


3A: ROP 1, Zona II, interrupção dos vasos na periferia retiniana, área de isquemia periférica, tortuosidades e dilatações no calibre dos vasos periféricos.

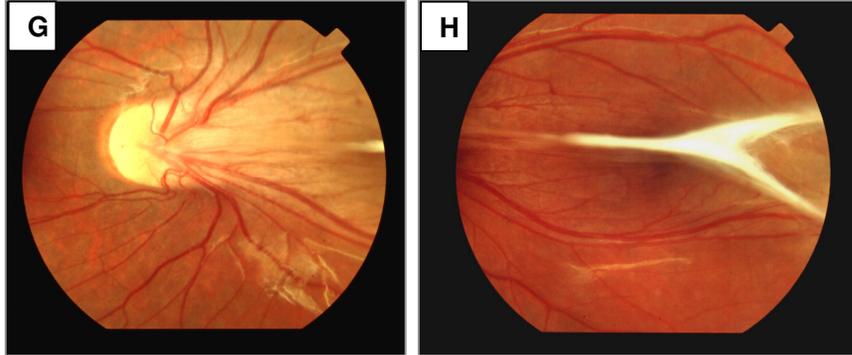
3B: ROP 2, Zona II, mesmos achados do ROP 1, mas com linha de demarcação mais espessa e no plano da retina (seta).



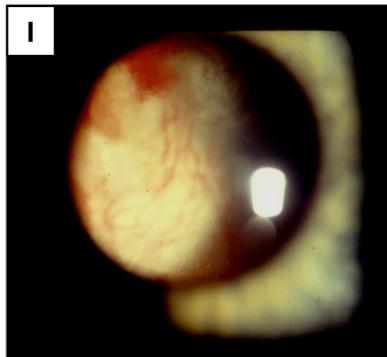
3C: ROP 3, Zona II, mesmos achados do ROP 2, mas com linha de demarcação ainda mais espessa, elevada e fora do plano da retina (setas). Tortuosidade maior nos vasos periféricos e presença de doença *plus* da periferia ao pólo posterior. Nota-se a periferia retiniana totalmente isquêmica inferiormente nas duas imagens.



3D, 3E, 3F: ROP 4A, Zona I, em fase cicatricial com descolamento da retina que não afeta a área macular e desaparecimento da doença *plus*. Formação de membrana falciforme retiniana que se estende desde a papila até a periferia retiniana. ⁽⁴⁸⁾



3G, 3H: ROP 4B, Zona I, em fase cicatricial com descolamento tracional da retina afetando a região macular e formação de membrana falciforme retiniana que se estende desde a papila até a periferia retiniana. ⁽⁴⁸⁾



3I: ROP 5 ou Fibroplasia retrolental, conforme descrita por Terry em 1942. ⁽⁸⁾

1.4 - Diagnóstico da ROP a partir de exames em Centro de Neonatologia

Os programas de triagem oftalmológica para a detecção da ROP, com exames de FO sistematicamente realizados nas UTIN nos RNP no grupo de risco para o surgimento da ROP, são a melhor possibilidade de se diagnosticar a doença para o tratamento adequado antes da progressão para os estadiamentos mais avançados.

Os critérios de inclusão dos RNPs, nos chamados grupos de risco, variam entre diferentes países e são baseados no PN e na IG. Muitos programas utilizam, como critério para a triagem, a idade cronológica (semanas desde o nascimento), enquanto outros utilizam o critério da idade pós-concepção (semanas desde a

concepção). Outros programas preconizam, ainda, a associação de ambos os critérios. ⁽⁴³⁾

No Brasil, em 2002, 67 oftalmologistas, pediatras e neonatologistas de 17 cidades, reuniram-se no Rio de Janeiro, apoiados pelo Conselho Brasileiro de Oftalmologia, Sociedade Brasileira de Pediatria e Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica. Esse encontro, conhecido como o I *Workshop* ROP RJ 2002, teve como objetivo estabelecer critérios para um programa eficiente de triagem neonatal no país. Ficou estabelecido que os exames para a detecção precoce da ROP seriam realizados em todos os RNP com PN de 1.500 gramas ou menos e/ou com IG igual ou menor do que 32 semanas ao nascimento. O exame oftalmológico inicial seria realizado entre a 4ª e a 6ª semana de vida, utilizando-se OBI e dilatação das pupilas. Poderiam, ainda, ser incluídos, nas triagens, todos os RNP com maior PN ou com maior IG que estivessem sob risco de desenvolver a doença em função de suas condições clínicas, quando solicitado pelo neonatologista responsável. ^(21,35,44)

1.5 - Incidência e prevalência da ROP no Brasil

No Brasil, Graziano e cols., em 1997, analisaram, prospectivamente, os dados de 102 pré-termos nascidos com menos de 1.500 gramas, no período entre janeiro de 1992 e dezembro de 1993. Os autores detectaram a ocorrência de 29,9% de ROP, incluindo todos os estadiamentos naquela população e chamaram a atenção para a alta prevalência da ROP (78,5%) entre pacientes com PN menor do que 1.000 gramas e para o percentual de 72,7% de retinopatia entre nascidos com menos de 30 semanas de IG. O estudo concluiu que as crianças de menor peso e de menor IG (abaixo de 1.000 gramas ou abaixo de 28 semanas) teriam risco maior de desenvolver ROP em estadiamento 3 ou mais avançada. ⁽⁴⁵⁾

A prevalência de ROP encontrada no estudo prospectivo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período entre 2002 e 2005, foi 28,5% (55 ROPs em 195 PMBP analisados). No grupo estudado, não ocorreu nenhum caso de ROP nos estadiamentos 4 ou 5. ⁽⁴⁶⁾ Em outros trabalhos, junto ao HCPA, também ficou demonstrada a alta prevalência de ROP (45,6%) em crianças nascidas na instituição, com PN \leq 1.000 gramas ou com IG \leq 30 semanas (40,3%). ^(47,48)

No Brasil, calcula-se que mais de 15 mil RNP, sobreviventes a cada ano, estão dentro do grupo de risco para o aparecimento da ROP (PN \leq 1.500 gramas e/ou IG \leq 32 semanas), gerando uma expectativa de cegueira pela doença entre 500 a 1.500 RNPs, por ano, em nosso país. ^(30,32,47,48)

1.6 - Tratamento da ROP

A crioterapia da retina avascular periférica foi o tratamento padrão para a ROP classificada como doença limiar, a partir de 1988, em função dos resultados do *Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity* (CRYO-ROP), o qual confirmou que esse tratamento preveniu a progressão da ROP em um número significativo de pacientes. ⁽⁴⁹⁾ A crioterapia, apesar de ser ainda bastante utilizada, tem perdido espaço para o laser aplicado através da OBI como método de escolha para o tratamento da ROP. ⁽⁵⁰⁾ Os resultados do tratamento pela fotocoagulação transpupilar, tanto com o laser argônio quanto com o laser diodo, são bons, e se consegue deter a progressão natural da doença na grande maioria dos pacientes tratados. ⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾ Modernamente, o arsenal farmacológico para o tratamento da ROP poderia incluir o uso de drogas anti-angiogênicas de uso intravítreo, especialmente as drogas consideradas seletivas, havendo aqui muito espaço para futuras pesquisas neste tema.

1.7 - Diagnóstico diferencial da ROP

As principais doenças vitreoretinianas congênitas a serem consideradas no diagnóstico diferencial da ROP são: a Síndrome de Norrie, de herança recessiva ligada ao sexo, e a Vitreoretinopatia Exsudativa Familiar, de herança autossômica dominante. Ambas são anomalias da formação e do desenvolvimento da retina podendo mostrar aspectos de FO muito parecidos com as fases mais avançadas da ROP. A grande pista para o diagnóstico diferencial entre a ROP e essas entidades é que estas ocorrem, geralmente, em crianças nascidas a termo. ⁽⁵⁵⁾

A principal doença adquirida a ser considerada no diagnóstico diferencial da ROP cicatricial ou regressiva é a Toxocaríase Ocular com desorganização vitreoretiniana, especialmente, quando ocorre a formação de traves vítreas e granulomas periféricos. Para esse diagnóstico diferencial, usa-se o Teste de ELISA para a toxocaríase.

1.8 - Prognóstico e prevenção da ROP

A ROP habitualmente regride na maioria dos pacientes que desenvolvem apenas os estadiamentos 1 ou 2, pois a vascularização da retina periférica pode ir se completando nas semanas seguintes ao nascimento prematuro, deixando poucas alterações anatômicas e funcionais residuais. Sabe-se que ao redor de 90% dos pacientes nesses estadiamentos evolutivos apresentam involução espontânea da doença, não necessitando de nenhum tratamento específico. Esses pacientes precisam apenas de acompanhamento evolutivo, durante os primeiros anos de sua vida, para a prevenção de ambliopia e do estrabismo e para a correção de ametropias, cujas incidências parecem ser maiores em RNP, quando comparadas com nascidos não prematuros.⁽⁵⁶⁾

Quando a ROP atinge estadiamento 3 e doença limiar ou estadiamentos 2 ou 3 e doença pré-limiar, o RNP necessita de tratamento, pois sabe-se que 50% dos pacientes em doença limiar e mais do que 15% dos pacientes em doença pré-limiar do tipo 1 irão apresentar desfecho anatômico e funcional desfavorável sem o adequado tratamento.^(38,57-60)

O prognóstico do tratamento pela crioterapia ou pela fotocoagulação pelo laser diodo nos pacientes com a doença limiar é bom e se consegue evitar a perda da visão em cerca de 70 a 80% dos pacientes, nos dias de hoje.⁽⁶⁰⁾ Contudo, muitas das crianças tratadas mostram, posteriormente, acuidade visual não muito satisfatória em função de alterações anatômicas residuais que podem se localizar na região macular ou pela ocorrência de estrabismo, ambliopia ou alta ametropia.⁽⁶¹⁾

Modernamente, se prematuros com risco potencial de desenvolver ROP grave pudessem ser identificados, precocemente, os mesmos poderiam receber atendimento perinatal ainda mais cuidadoso e personalizado em relação aos seus vários fatores de risco. Isso facilitaria o planejamento para a escolha do melhor momento para o tratamento oftalmológico, pois as crianças mais doentes e com um pior prognóstico pós-natal são as que estão em maior risco para o surgimento da ROP. Esse manejo perinatal mais adequado do paciente prematuro em risco de desenvolver ROP avançada poderia levar a uma eficiente prevenção das formas mais graves da doença com diminuição dos índices de ocorrência de cegueira infantil.

1.9 - VEGF, IGF-I e o desenvolvimento da ROP

Em pacientes que vão desenvolver a ROP, o crescimento dos vasos retinianos periféricos torna-se mais lento ou fica interrompido, definitivamente, após o nascimento prematuro, deixando a retina periférica avascular e hipóxica (Fase 1 da ROP). A fase proliferativa da doença dá-se em função dessa isquemia. A extensão total da falta de perfusão da retina na fase inicial da ROP parece determinar o grau subsequente de neovascularização, ou seja, da gravidade da doença que pode levar ao descolamento da retina e à cegueira irreversível.

O VEGF é um potente fator angiogênico necessário para o crescimento normal dos vasos sangüíneos, mas está, ao mesmo tempo, associado com a neovascularização indesejada, tanto da retina quanto da íris.⁽²⁵⁾ Quando ocorre o nascimento prematuro, a expressão de VEGF é reduzida. Acredita-se que esse fenômeno se deve à hiperóxia experimentada pelos RNP, pois a hipóxia induz a um estado de vaso-obliteração por apoptose de células endoteliais. Esta vaso-obliteração pode ser prevenida, ao menos em parte, pela administração exógena de VEGF. Conforme a retina amadurece e se torna hipóxica, devido à parada do crescimento vascular, os níveis de VEGF aumentam, progressivamente, até provocarem a neovascularização indesejada da retina (Fase 2 da ROP). A inibição do VEGF, nessa fase, não previne, porém, completamente a neovascularização retiniana da ROP, mostrando que a mesma é uma doença multifatorial.⁽²⁵⁻²⁸⁾

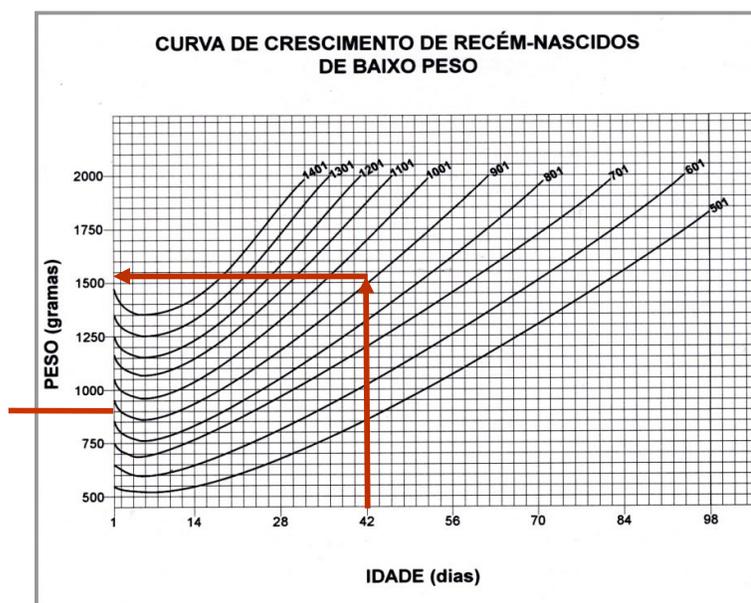
A primeira relação do IGF-I com a ROP foi demonstrada, quando se determinou que esse fator controlava a ativação máxima do VEGF mediada pela via de sobrevivência das células endoteliais. Hellström e cols. demonstraram que níveis muito baixos de IGF-I preveniram a ativação *in vitro* da proteína quinase-B, criticamente envolvida na manutenção da sobrevivência celular endotelial. Outros autores examinaram o efeito do IGF-I na sobrevivência de células endoteliais retinianas a altos níveis de glicose e observaram que o IGF-I protegeu essas células da apoptose. Esses achados explicam como a perda de IGF-I pode causar a ROP prevenindo a sobrevivência normal das células endoteliais.⁽²⁶⁾

Essas observações foram confirmadas em pacientes com ROP. Hellström e cols. demonstraram que em prematuros pareados por IG ao nascimento, os níveis séricos de IGF-I foram significativa e proporcionalmente menores nos bebês que desenvolveram ROP do que naqueles que não a desenvolveram.⁽²⁷⁾

1.10 - Baixo ganho ponderal pós-natal e a ROP

De acordo com as curvas de crescimento longitudinal de PMBP hospitalizados utilizadas pela moderna Neonatologia, desenvolvidas e validadas internacionalmente por Ehrenkranz e cols. ⁽⁶²⁾, a partir de 1999, é esperado que os nascidos pré-termo percam peso logo após o nascimento, recuperando-o, já, a partir da 2ª semana de vida. Na 6ª semana de vida, as curvas de ganho ponderal (GP) mostrariam uma tendência à que os nascidos pré-termo alcançassem peso eqüivalente à, pelo menos, 50% sobre o seu PN. Por exemplo: um paciente nascido com 1.000 gramas, de acordo com as curvas de Ehrenkranz e cols., (Figura 4), deveria atingir ao redor de 1.500 gramas de peso, quando completada sua 6ª semana de vida. Segundo Ehrenkranz e cols., a variação ponderal, durante a 1ª semana de vida, parece refletir apenas as variações do volume do conteúdo hídrico-corporal, enquanto a variação após a 2ª semana de vida reflete crescimento em resposta ao suporte nutricional recebido pelo pré-termo durante sua internação na UTIN. ⁽⁶²⁾ Nesse sentido, os pacientes mais imaturos, com menor PN e portadores de maiores co-morbidades, ganhariam peso com mais dificuldade e em maior espaço de tempo, sendo esse o grupo de pacientes mais predisposto ao surgimento da ROP.

Figura 4. Curva de crescimento de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso de nascimento (Ehrenkranz et cols.) ⁽⁶²⁾



O GP, após o nascimento prematuro, como FR para o surgimento da ROP, já foi estudado anteriormente. Hall e cols., em 1995, relataram que um baixo GP foi associado com a severidade da ROP em quatro sobreviventes de um nascimento de quíntuplos, com idênticas IG e semelhante PN. ⁽⁶³⁾

Holmes e Düffner, em 1996, demonstraram que ratos submetidos a um retardo de crescimento desenvolveram neovascularização retiniana com mais gravidade e com maior frequência. ⁽⁶⁴⁾

Wallace e cols., em 2000, sugeriram que o GP abaixo de 50% sobre o PN nas primeiras seis semanas de vida poderia indicar um importante risco para o aparecimento da ROP em suas formas mais graves (estadiamentos 3, 4 ou 5) e concluíram que havia diferença significativa de GP nas crianças que desenvolveram ROP (estadiamentos 3 ou mais), quando comparadas com as crianças sem ROP ou com ROP discreta (estadiamentos 1 ou 2). ⁽⁶⁵⁾

Allegaert e cols., em 2003, documentaram características de crescimento perinatal em pacientes que desenvolveram ROP doença limiar e concluíram que prematuros pequenos para a IG (PN <percentil 10 para a IG) e prematuros com restrição de crescimento (PN <percentil 25 para a IG) tiveram risco aumentado de desenvolver ROP doença limiar. ⁽⁶⁶⁾

Löfqvist e cols. propuseram, em 2006, a utilização da variação do GP pós-natal, conjuntamente com a dosagem sérica do fator IGF-I como marcadores definitivos e precoces do risco de um nascido pré-termo vir a desenvolver a ROP em tempo hábil de se identificar os bebês em risco de desenvolverem as fases mais graves da ROP. ⁽⁶⁷⁾ O estudo de Löfqvist e cols., assim como o algoritmo proposto pelos autores para a detecção da ROP, baseado na variação do GP e nas medidas séricas do IGF-I, têm uma inegável contribuição científica, porém seu uso por oftalmologistas envolvidos nos programas de triagem neonatal para a detecção da ROP, na grande maioria dos países em desenvolvimento, é de pouca praticidade por ser a medida da dosagem sérica do IGF-I um exame invasivo, de custo elevado, que precisa ser feito, já, a partir da primeira semana de vida, devendo ser repetido semanalmente.

A ocorrência de um GP abaixo do esperado, nas seis primeiras semanas de vida, por ser uma situação facilmente identificável durante os exames de triagem

para a detecção da ROP, e, especialmente, por não acrescentar custo aos sistemas de saúde nos países em desenvolvimento, como o Brasil, teria uma grande importância prática para os oftalmologistas que executam as sessões de triagem. Essa é a razão de nosso estudo.

2 - OBJETIVOS DO ESTUDO

Os objetivos deste estudo são:

1. Avaliar a importância do GP, desde o nascimento até a 6ª semana de vida, como um FR independente para o surgimento da ROP em qualquer estadiamento evolutivo e da ROP grave, necessitando tratamento.
2. Avaliar a possibilidade de que um GP baixo, nesse mesmo período temporal, possa prever o surgimento da ROP em qualquer estadiamento e da ROP grave, por meio dos valores da sensibilidade, especificidade, preditivo positivo e preditivo negativo desse fator de risco.
3. Avaliar uma possível relação inversa do GP, em suas formas absoluta e proporcional ao PN, com o estadiamento evolutivo da ROP.
4. Avaliar a prevalência da ROP, em qualquer estadiamento evolutivo e da ROP grave necessitando tratamento, numa coorte de pacientes admitidos na UTIN do HCPA, em Porto Alegre, RS, Brasil.

3 - MÉTODOS

O estudo foi aprovado em suas considerações éticas pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, em 14 de novembro de 2003, sob o número 03-483 (documento em anexo).

Foi realizado um estudo de coorte (prospectivo), avaliando a prevalência da ROP e o GP, desde o nascimento até a 6ª semana de vida. Foram incluídos todos os RNP com PN \leq 1.500 gramas e com IG \leq 32 semanas admitidos na UTIN do HCPA, entre 1º de outubro de 2002 e 31 de dezembro de 2006, que sobreviveram até o final da 42ª semana de IG corrigida (semanas decorridas desde a última menstruação). Não houve critérios de exclusão.

Exame clínico

O exame oftalmológico em todos os pacientes foi sempre realizado pelo mesmo especialista em retina (JBFF) e consistiu de OBI, após dilatação das pupilas com a associação dos colírios tropicamida 0,5% e fenilefrina 2,5%, instilados por 3 vezes, com intervalo de 5 minutos entre as instilações, antes do exame. Os diagnósticos foram feitos com lentes de 28 dioptrias (Nikon® ou Volk®, EUA) e com o blefarostato para recém-nascidos de Alfonso (*Alfonso Eye Speculum* (Storz®, EUA), após anestesia tópica da superfície ocular com uma gota de colírio de cloridrato de proximetaína 0,5%, em cada olho. Indentação escleral foi utilizada, quando necessário, para facilitar a observação de anormalidades na Zona III (Figuras 5 e 6).

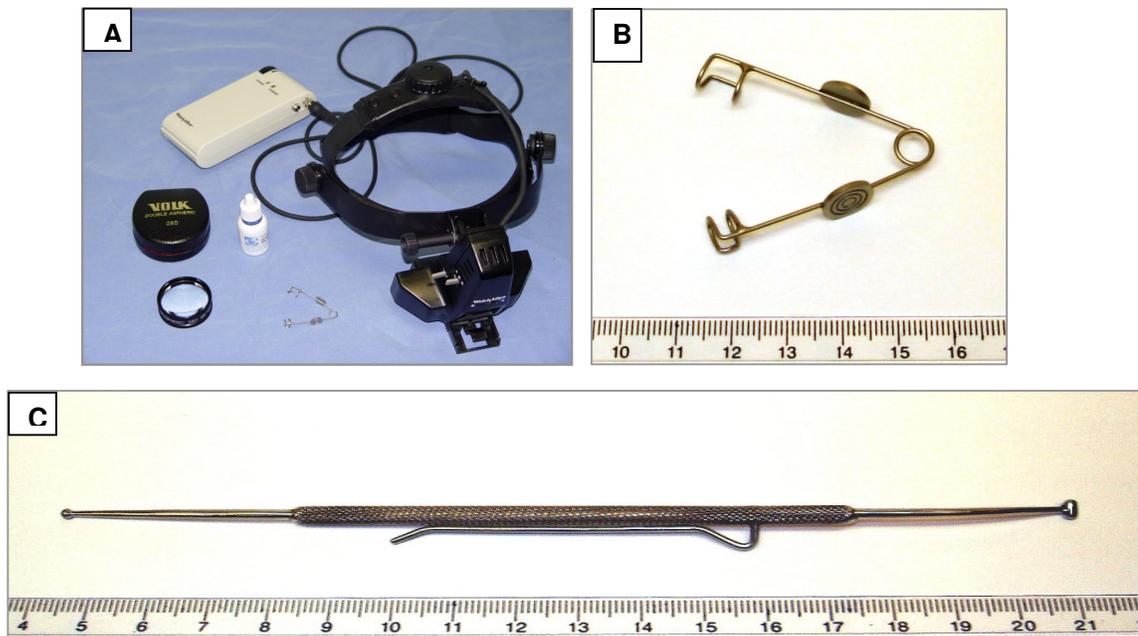
As avaliações oftalmológicas iniciaram-se entre a 4ª e a 6ª semana de vida e foram repetidas conforme os achados do exame inicial com a periodicidade determinada pelas diretrizes brasileiras, definidas após o I *Workshop* ROP RJ 2002.

⁽²¹⁾ As diretrizes emitidas após 2002 e publicadas em 2007 ⁽⁴⁴⁾ indicam que o agendamento dos exames subseqüentes deverá ser determinado a partir dos achados do exame inicial, a saber:

- Retina madura (vascularização completa): seguimento com 6 meses;
- Retina imatura (vascularização não completa) ou presença de ROP <pré-limiar: avaliação de 2/2 semanas;
- Retinopatia em regressão: avaliação de 2/2 semanas;
- Retina imatura em Zona I: exames semanais;

- ROP pré-limiar Tipo 2: exames entre 3 e 7 dias;
- ROP pré-limiar Tipo 1 (Zona I, qualquer estágio com *plus*; Zona I, Estágio 3; Zona II, Estágio 2 ou 3 *plus*) e ROP limiar: tratamento em até 72 horas desse diagnóstico e
- Interrupção dos exames quando a vascularização da retina estiver completa, IG corrigida acima de 45 semanas e ausência de ROP pré-limiar ou quando ocorrer a ROP em forma completamente regredida. ⁽⁴⁴⁾

Figura 5. Equipamentos utilizados nos exames oftalmológicos de detecção da ROP realizados em pré-termos internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

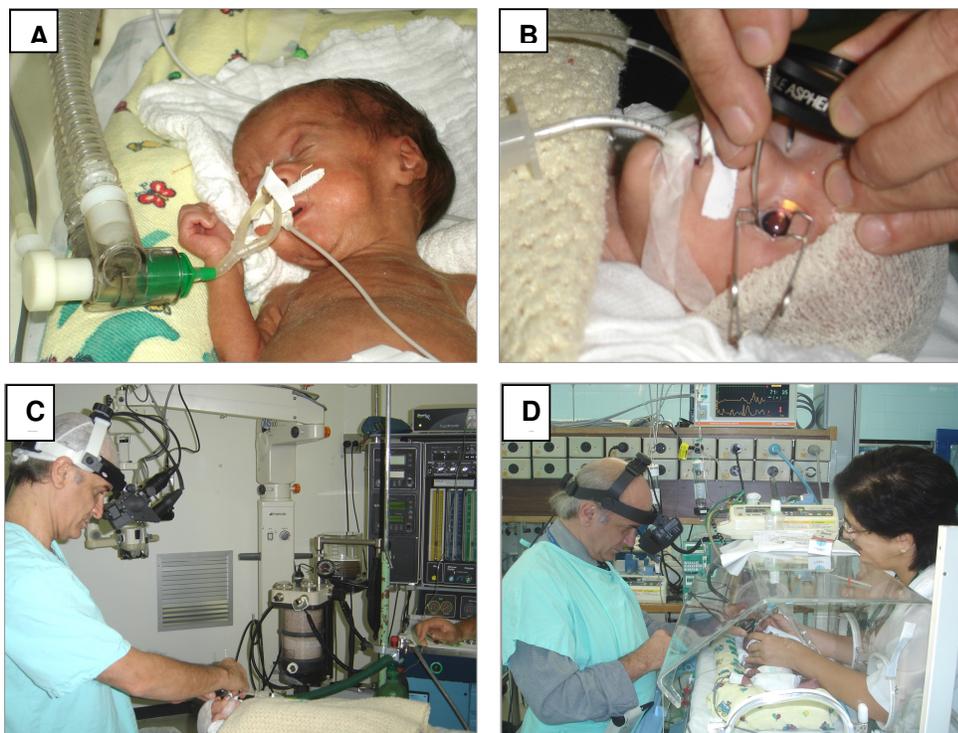


5A: Oftalmoscópio Binocular Indireto, lente de 28 dioptrias da Volk[®] ou da Nikon[®].

5B: blefarostato de Alfonso para recém-nascidos (*Alfonso Eye Speculum Storz[®]*, EUA).

5C: Indentador escleral para uso em recém-nascidos durante o exame da retina periférica.

Figura 6. Exame oftalmológico em pré-termos internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.



6A: Exame em paciente entubado em ventilação mecânica ou CPAP nasal.

6B: Exame oftalmológico com blefarostato, indentador escleral e lente de 28 dioptrias.

6C: Paciente sendo examinado em leito aberto.

6D: Paciente sendo examinado em encubadora sob a assistência de pessoal da enfermagem.

Todos os pacientes foram examinados, inicialmente na UTIN, e, depois da alta hospitalar, foram seguidos ambulatorialmente até a 42^a semana de IG corrigida, momento em que se consideraria completa a vascularização retiniana na periferia temporal.

Os principais desfechos clínicos medidos foram o surgimento da ROP em qualquer estadiamento evolutivo e o surgimento da ROP grave necessitando tratamento (prevalências da ROP). Os estadiamentos da doença foram registrados de acordo com a Classificação Internacional da ROP de 1984/1987 ^(37,41) e corresponderam sempre ao pior grau de retinopatia encontrado em qualquer dos olhos, durante o seguimento dos pacientes até a 42^a semana de IG corrigida. ROP

grave foi definida como doença em estadiamentos 3, doença limiar, 4 ou 5, conforme os critérios adotados pelo estudo CRYO-ROP.⁽⁴⁸⁾

A principal variável do estudo foi a proporção do GP sobre o PN medido ao final da 6ª semana de vida. Foi calculada como o peso do pré-termo medido na 6ª semana de vida menos o PN, com esse resultado sendo dividido pelo PN em cada um dos pacientes do estudo.

Foram analisadas, prospectivamente, as 17 variáveis seguintes (Quadro 2):

Quadro 2. Variáveis estudadas nos recém-nascidos prematuros

VARIÁVEIS ESTUDADAS
• IG (avaliada pela história obstétrica, por ecografia obstétrica precoce e por exame clínico do RNP)
• PN
• Peso na 6ª semana de vida
• GP absoluto (peso do RNP medido na 6ª semana menos o PN)
• Sexo
• Gemelaridade (RNP nascido de gestação única ou múltipla)
• Uso de oxigênio em ventilação mecânica
• Uso de oxigênio em <i>Nasal Continuous Positive Airway Pressure</i> (CPAP nasal)
• Uso de surfactante
• Uso de eritropoetina profilática
• Uso de eritropoetina terapeuticamente
• Escores de Apgar no 5º minuto
• Desenvolvimento de sepse (diagnosticada por exame clínico e cultural)
• Meningite (diagnosticada por cultura microbiológica)
• Ocorrência de hemorragia intraventricular (diagnosticada por ultrassonografia craniana) em qualquer estadiamento
• Persistência do ducto-arterial
• Necessidade de transfusão sangüínea

Obs.: Não foi possível determinar a duração do uso de oxigênio; esta variável foi considerada dicotômica (uso ou não uso de oxigênio por ventilação mecânica ou por CPAP nasal), (Figura 7).

Figura 7. Pré-termos de muito baixo peso de nascimento em uso de oxigenioterapia por CPAP nasal, sendo examinados na triagem para a detecção da ROP.



Em função de que o GP após o nascimento possa sofrer a influência do PN, a população do estudo foi dividida em dois grupos: Grupo 1, incluindo todos os pré-termos com PN ≤ 1.000 gramas; Grupo 2, incluindo todos os pré-termos com PN > 1.000 gramas.

Análise estatística

Para a análise das variáveis contínuas nos dois grupos de pacientes, em relação ao desfecho clínico (surgimento da ROP), foi usado o Teste *t* (Student) para amostras independentes.

Com a finalidade de comparação das variáveis categóricas, foi utilizado o Teste *qui-quadrado*.^(68,69)

Para avaliar o efeito da variável proporção do GP, independente de outras variáveis importantes para o desfecho clínico da ROP, foi realizada a regressão logística. As variáveis consideradas para a regressão logística foram selecionadas por sua significância, após análise univariada, nos dois grupos de pacientes. Nesses grupos, todos os resultados foram considerados significativos para $P < 0,05$. Foram tabuladas a razão de chances (*Odds Ratio*, OR) e os respectivos intervalos de confiança de 95%, após ajustes.

Com a finalidade de se determinar a acurácia do GP para prever o surgimento da ROP em qualquer estadiamento ou da ROP severa, foram realizadas curvas *receiver operating characteristic* (ROC) com os respectivos pontos de corte de sensibilidade e especificidade do GP e seus valores preditivos positivo e negativo. O ponto de corte para a definição de baixo GP, para ser utilizado na

regressão logística, foi determinado pelo melhor ponto de sensibilidade e especificidade das curvas ROC para ROP em qualquer estadiamento e para a ROP grave. O valor preditivo positivo no presente estudo, refere-se à probabilidade de um pré-termo com um baixo GP vir a desenvolver a ROP, enquanto o valor preditivo negativo corresponde à probabilidade de um pré-termo com alto GP não vir a desenvolver a ROP em qualquer estadiamento ou de não vir a desenvolver as formas graves da ROP. ⁽⁷⁰⁾

Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa SPSS (SPSS[®] 14.0 for Windows[®]. SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

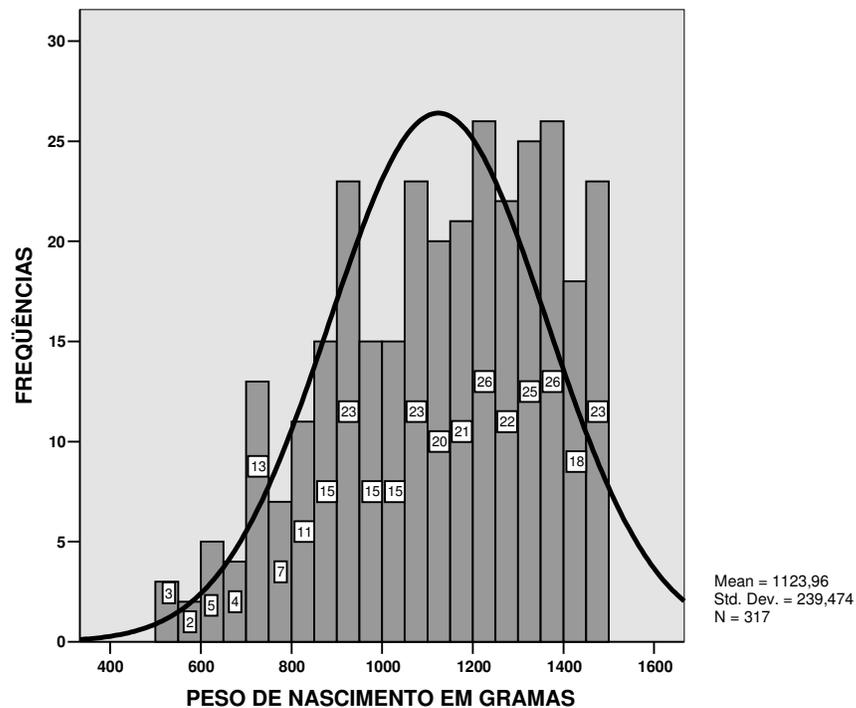
4 - RESULTADOS

4.1 - Características gerais da amostra estudada

Foram estudados 317 pré-termos, sendo 183 (57,7%) do sexo feminino. A IG em toda a coorte variou entre 24 e 32 semanas, com média de 29,6 semanas e desvio-padrão (DP) 1,9.

O PN em toda a coorte variou de 505 a 1.500 gramas, com média de 1.124,0 gramas e DP 239,5 (Figura 8).

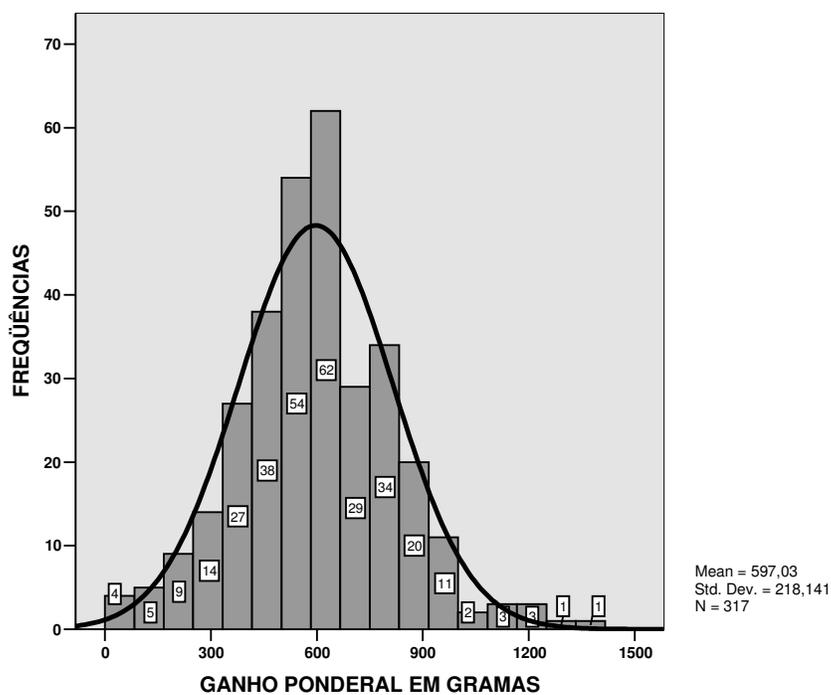
Figura 8: Distribuição dos pré-termos de acordo com o peso de nascimento



Nº de pré-termos distribuídos nos intervalos de 50 gramas de peso de nascimento.

A amostra seguiu um padrão gaussiano de distribuição, quando todos os 317 indivíduos foram separados em intervalos de 100 gramas de GP. A média do GP absoluto de todo o espaço amostral foi 597,0 gramas (DP 218,1), assemelhando-se ao centro dessa distribuição, que se encontra no intervalo compreendido entre 600 e 700 gramas (Figura 9).

Figura 9: Distribuição dos pré-termos de acordo com o ganho ponderal



Nº de pré-termos distribuídos nos intervalos de 100 gramas de ganho ponderal do nascimento até a 6ª semana de vida.

A Tabela 1 evidencia a característica geral da amostra em toda a coorte e nos Grupos 1 e 2 de pacientes divididos em relação ao PN.

Tabela 1. Características demográficas dos pacientes incluídos no estudo, considerando toda a coorte e nos dois grupos de acordo com o PN.

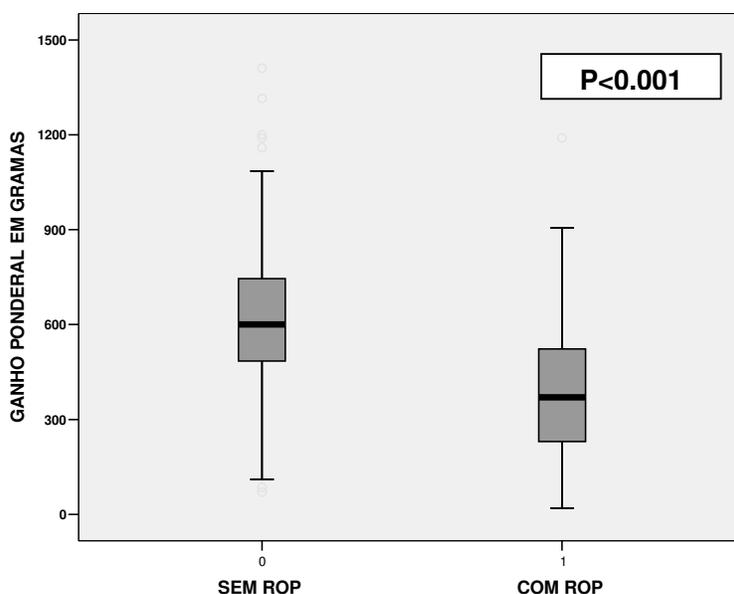
	Toda a coorte	Grupo 1 PN ≤1.000 gramas	Grupo 2 PN >1.000 gramas
Número de pacientes	317	99	218
Sexo feminino	183 (57,7%)	59 (59,6%)	124 (56,9%)
Média do PN (gramas) *	1.124,0 ± 239,5	830,2 ± 125,4	1.257,4 ± 138,4
Média da IG (semanas) *	29,6 ± 1,9	28,4 ± 2,1	30,2 ± 1,5
PIG	202 (63,7%)	76 (76,8%)	126 (57,8%)
Média do GP absoluto (gramas) *	597,0 ± 218,1	478,7 ± 205,6	650,8 ± 202,3
Mediana do GP absoluto (gramas)	595 gramas	470 gramas	630 gramas

*: Dados apresentados em média ± desvio-padrão; PN: peso de nascimento; IG: idade gestacional; GP: ganho ponderal do nascimento até a 6ª semana de vida; PIG: pequeno para a idade gestacional (<percentil 10 sobre a IG)

4.2 - Relação do GP com as prevalências de ROP na coorte

A média de GP absoluto dos 219 pacientes que não desenvolveram ROP foi 678,8 gramas (DP 258,6). Entre os 98 pacientes que desenvolveram a doença, a média de GP absoluto foi 462,8 gramas (DP 209,4), significativamente menor ($P < 0,001$) (Figura 10).

Figura 10: Ganho Ponderal absoluto X Desfecho Clínico

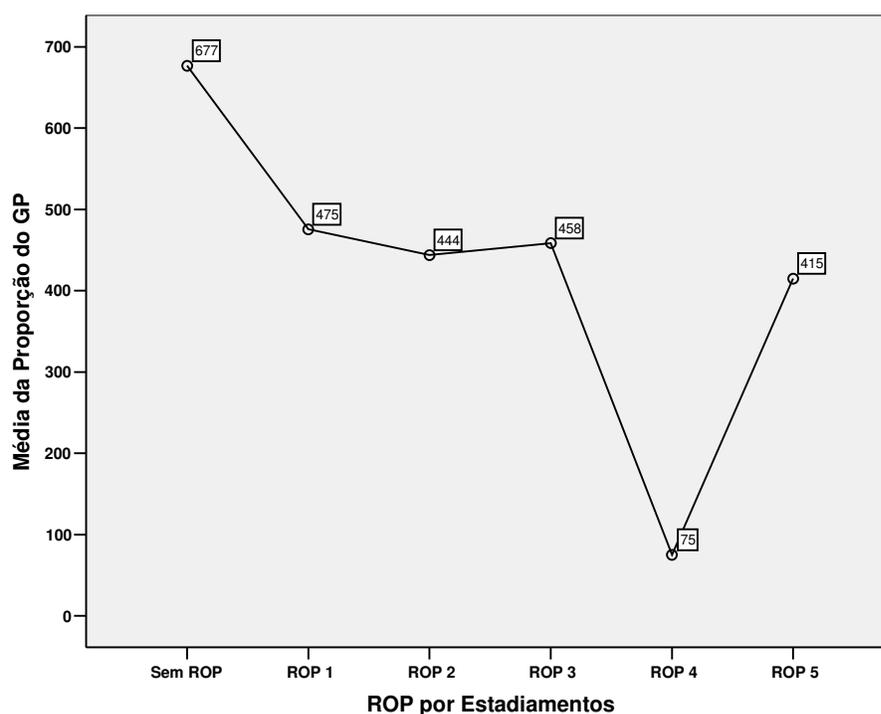


No Grupo 1, foram incluídos 99 pré-termos com PN ≤ 1.000 gramas. A ROP em qualquer estadiamento ocorreu em 48 pacientes (48,5%). Dentre estes, 18 desenvolveram as formas graves da ROP, sendo 16 (16,2%) portadores do estadiamento 3 (doença limiar). Um paciente atingiu ROP, estadiamento 4, e um paciente atingiu estadiamento ROP 5 (1,0% em cada estadiamento).

No Grupo 2, foram incluídos 218 pré-termos com PN > 1.000 gramas. A ROP, em qualquer estadiamento, ocorreu em 50 pacientes (22,9%). Somente 6 pacientes desenvolveram ROP em estadiamento 3, doença limiar (2,8%), e nenhum paciente desse grupo atingiu ROP em estadiamentos 4 ou 5.

A média da proporção do GP (principal variável do estudo) demonstrou uma redução com significância estatística, a partir das crianças que não desenvolveram a ROP para as que a desenvolveram nos estadiamentos 1 e 2 ($P < 0,001$). Não foi possível determinar essa redução nos casos de ROP estadiamentos 3 ou mais, em função do reduzido número desses desfechos nos estadiamentos maiores (apenas 1 paciente em cada estadiamento 4 e 5, $P > 0,05$) (Figura 11).

Figura 11. Média da proporção do ganho ponderal em função do estadiamento da ROP.



O declínio do GP foi estatisticamente significativo dos pacientes sem ROP para os pacientes com ROP 1 e ROP 2. Não foi significativo para ROP 3 ou mais em função do número reduzido de desfechos clínicos nos estadiamentos 4 e 5.

As prevalências da ROP em toda a coorte e nos Grupos 1 e 2 podem ser vistas na Tabela 2.

Tabela 2. Prevalências de ROP em toda a coorte e nos dois grupos de pacientes de acordo com o PN.

ROP estadiamentos	Em toda a coorte	Grupo 1 PN ≤1.000 gramas	Grupo 2 PN >1.000 gramas
Número de pacientes	317	99	218
Sem ROP	219 (69,1%)	51 (51,5%)	168 (77,1%)
Com ROP	98 (30,9%)	48 (48,5%)	50 (22,9%)
ROP 1	42 (13,2%)	12 (12,1%)	30 (13,8%)
ROP 2	32 (10,1%)	18 (18,2%)	14 (6,4%)
ROP 3 *	22 (6,9%)	16 (16,2%)	6 (6,4%)
ROP 4 *	1 (0,3%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)
ROP 5 *	1 (0,3%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)

ROP: Retinopatia da prematuridade; *: ROP grave; PN: peso de nascimento

4.3 - Análise univariada entre os pacientes que desenvolveram a ROP e os que não a desenvolveram nos dois grupos de pacientes

A análise univariada foi realizada com o mesmo conjunto de variáveis nos dois grupos de pacientes: (Grupo 1: PN ≤1.000 gramas; Grupo 2: PN >1.000 gramas). Em cada um dos grupos, os pré-termos foram divididos em função do desfecho clínico (surgimento da ROP em qualquer estadiamento evolutivo) nos grupos sem ROP e com ROP. A comparação por análise univariada entre os pacientes que desenvolveram a ROP e os que não a desenvolveram, no Grupo 1, pode ser verificada na Tabela 3, onde PN (P=0,031), IG (P=0,004), peso na 6ª semana de vida (P<0,001), GP absoluto (P<0,001) e proporção do GP (P<0,001) foram significativamente menores nos pacientes que desenvolveram a ROP.

Tabela 3. Análise univariada dos fatores de risco para a ROP no Grupo 1.

	Pacientes sem ROP (n=51)	Pacientes com ROP (n=48)	P
Peso de nascimento (gramas) *	856,5 ± 118,8	802,3 ± 127,4	0,031
Idade gestacional (semanas) *	29,0 ± 2,0	27,8 ± 2,0	0,004
Peso na 6ª semana de vida (gramas) *	1.431,8 ± 253,7	1.178,4 ± 236,1	< 0,001
Ganho ponderal absoluto (gramas) *	575,3 ± 194,1	376,1 ± 164,8	< 0,001
Proporção do ganho ponderal (%) *	67,8 ± 22,8	47,0 ± 20,0	< 0,001
Índice de Apgar no 5º minuto de vida *	7,4 ± 2,2	7,5 ± 1,6	0,723
Uso de oxigênio em ventilação mecânica	27 (52,9%)	28 (58,3%)	0,687
Uso de oxigênio em CPAP nasal	46 (90,2%)	38 (79,2%)	0,164
Uso de eritropoetina	35 (68,6%)	39 (81,3%)	0,171
Uso de indometacina	18 (35,3%)	21 (43,8%)	0,417
Uso de surfactante	28 (54,9%)	29 (60,4%)	0,685
Transfusões sangüíneas	28 (54,9%)	30 (62,5%)	0,541
Hemorragia intracraniana em qualquer estadiamento	8 (15,7%)	11 (22,9%)	0,447
Gestações múltiplas	7 (13,7%)	7 (14,6%)	1,000
Sepse	38 (74,5%)	36 (75,0%)	1,000
Meningite	4 (7,8%)	2 (4,2%)	0,730
Persistência do ducto-arterial	6 (11,8%)	5 (10,4%)	1,000
Sexo feminino	28 (54,9%)	31 (64,6%)	0,413

* Dados apresentados em média ± Desvio-padrão (Student's *t*-test); demais variáveis em qui-quadrado; CPAP: *Continuous Positive Airway Pressure*;

A Tabela 4 mostra a análise univariada entre os pacientes que desenvolveram a ROP e os que não a desenvolveram no Grupo 2. Peso na 6ª semana de vida (P=0,002), GP absoluto (P=0,001) e proporção do GP (P=0,003) foram significativamente menores nos pacientes que desenvolveram a ROP, enquanto que o uso de oxigenioterapia em ventilação mecânica (P=0,024), a ocorrência de hemorragia intracraniana em qualquer estadiamento (P=0,027) e a persistência do

ducto-arterial (P=0,021) foram significativamente maiores nos pacientes que desenvolveram a ROP.

Tabela 4. Análise univariada dos fatores de risco para a ROP no Grupo 2.

	Pacientes sem ROP (n=168)	Pacientes com ROP (n=50)	P
Peso de nascimento (gramas) *	1.262,2 ± 140,1	1.241,2 ± 132,7	0,348
Idade gestacional (semanas) *	30,3 ± 1,5	29,9 ± 1,6	0,172
Peso na 6ª semana de vida (gramas) *	1.938,4 ± 264,0	1.806,4 ± 222,5	0,002
Ganho ponderal absoluto (gramas) *	676,2 ± 198,8	565,2 ± 191,9	0,001
Proporção do ganho ponderal (%) *	53,9 ± 15,6	46,2 ± 16,9	0,003
Índice de Apgar no 5º minuto de vida *	7,9 ± 1,7	7,9 ± 1,3	0,947
Uso de oxigênio em ventilação mecânica	79 (47,3%)	33 (66,0%)	0,024
Uso de oxigênio em CPAP nasal	128 (76,2%)	38 (76,0%)	1,000
Uso de eritropoetina	133 (79,2%)	44 (89,8%)	0,099
Uso de indometacina	48 (28,6%)	22 (44,0%)	0,057
Uso de surfactante	70 (41,7%)	27 (54,0%)	0,145
Transfusões sanguíneas	60 (35,7%)	25 (50,0%)	0,098
Hemorragia intracraniana em qualquer estadiamento	21 (12,5%)	13 (26,0%)	0,027
Gestações múltiplas	26 (15,5%)	10 (20,0%)	0,515
Sepse	106 (63,1%)	39 (78,0%)	0,060
Meningite	12 (7,1%)	4 (8,0%)	0,765
Persistência do ducto-arterial	19 (11,3%)	13 (26,0%)	0,021
Sexo feminino	94 (56,0%)	30 (60,0%)	0,630

* Dados apresentados em média ± Desvio-padrão (Student's *t*-test); demais variáveis em qui-quadrado; CPAP: *Continuous Positive Airway Pressure*

4.4 - Regressão logística

Para se analisar o efeito da proporção do GP para o surgimento da ROP, em ambos os grupos de pacientes estudados, foram criados dois modelos de regressão logística. No primeiro modelo, o percentual de GP foi utilizado em sua forma contínua, sem pontos de corte. No segundo modelo, a proporção do GP foi categorizada de acordo com o melhor ponto de corte da sensibilidade/especificidade obtido pela Curva ROC.

Os resultados da regressão logística, realizados nos dois grupos de pacientes, com o GP proporcional em forma contínua, não categorizada, podem ser verificados na Tabela 5.

No Grupo 1, o GP proporcional ao PN foi ajustado para a variável PN e indicou OR para ROP em qualquer estadiamento 1,055 (IC95%: 1,028-1,083; $P < 0,001$). No Grupo 2, a proporção do GP foi ajustada para hemorragia intracraniana em qualquer estadiamento e persistência do ducto-arterial, com OR para ROP em qualquer estadiamento 1,031 (IC95%: 1,008-1,054; $P = 0,007$).

Para se calcular a chance de um pré-termo desenvolver a ROP em função do percentual de GP, deve-se elevar o OR 1,055 ou o OR 1,031 na potência correspondente à diferença entre os percentuais de GP dos RN avaliados. Por exemplo: Um RN, ao final da 6ª semana de vida, ganhou 20% sobre o seu PN, enquanto outro ganhou 50% sobre o seu PN, no mesmo período de tempo. O cálculo da chance do RN que ganhou menor peso desenvolver a ROP no Grupo 1 seria $1,055^{30} = 4,98$ (OR 4,98) e, no Grupo 2, $1,031^{30} = 2,49$.

Tabela 5. Razão de chances do surgimento de ROP nos pacientes, conforme o ganho ponderal na 6ª semana, sem pontos de corte, após regressão logística ajustada nos dois grupos de pacientes.

	OR	Intervalo de Confiança de 95%	P
Proporção do Ganho Ponderal no Grupo 1 *	1,055	1,028 - 1,083	<0,001
Proporção do Ganho Ponderal no Grupo 2 **	1,031	1,008 - 1,054	0,007

OR: Odds Ratio; *: ajustado para peso de nascimento; **: ajustado para hemorragia intracraniana em qualquer estadiamento e persistência do ducto-arterioso.

A Tabela 6 ilustra a regressão logística, após ajustes, dividindo-se os pacientes de acordo com o melhor ponto de corte para a sensibilidade/especificidade, conforme as curvas ROC.

O grupo de baixo GP compreendeu os pré-termos que tiveram menos de 51,2% de GP, enquanto o grupo de alto GP abrangeu os pacientes que superaram a marca de 51,2% de GP no mesmo período. Os resultados apontam para OR 4,708 (IC95%: 1,890-11,726; P=0,001) no Grupo 1, e OR 3,102 (IC95%: 1,556-6,184; P=0,001) no Grupo 2.

Tabela 6. Razão de chances do surgimento de ROP nos pacientes com menor ganho ponderal (<51,2%), quando comparado com os pacientes com ganho ponderal maior (>51,2%), após regressão logística ajustada nos dois grupos de pacientes.

	OR	Intervalo de Confiança de 95%	P
Baixo Ganho Ponderal no Grupo 1 * (GP na 6ª semana <51,2%)	4,708	1,890 - 11,726	0,001
Baixo Ganho Ponderal no Grupo 2 ** (GP na 6ª semana <51,2%)	3,102	1,556 - 6,184	0,001

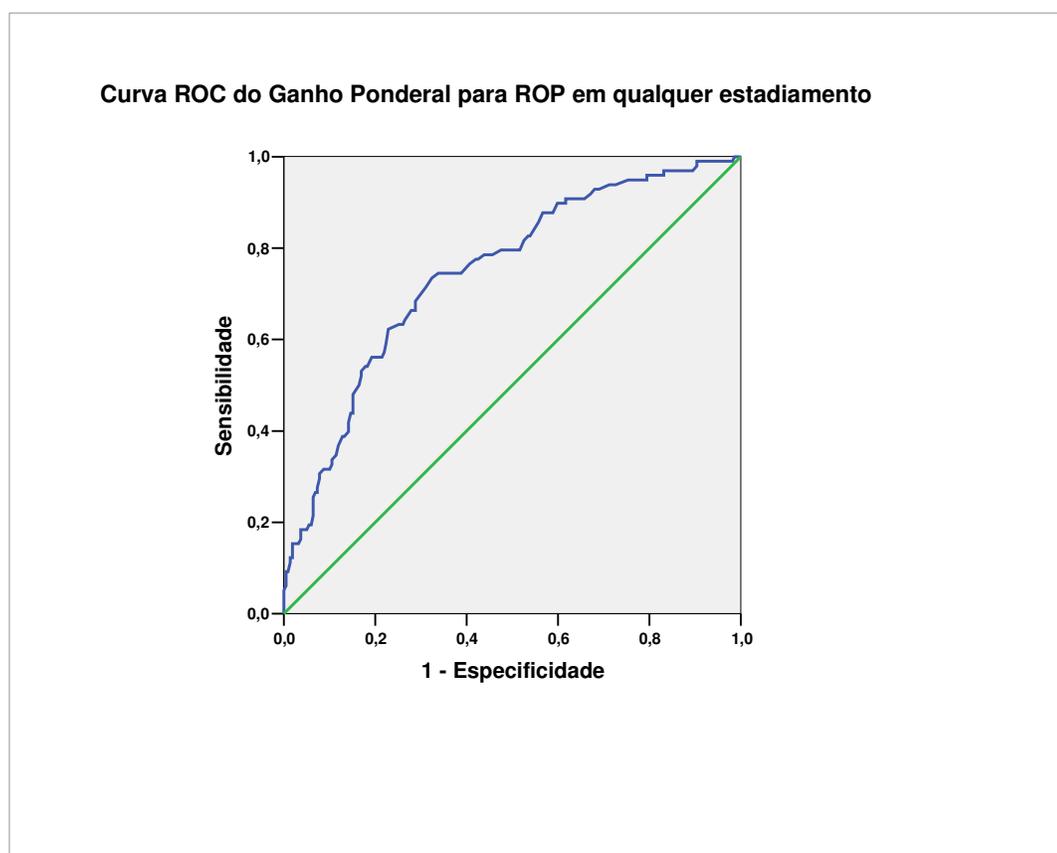
OR: Odds Ratio; *: ajustado para peso de nascimento; **: ajustado para hemorragia intracraniana em qualquer estadiamento e persistência do ducto-arterial.

4.5 - Curva ROC para o ganho ponderal e o surgimento da ROP em qualquer estadiamento, considerando toda a coorte, sendo 98 pacientes com ROP em qualquer estadiamento

A área sob a curva foi 0,67 (IC95%: 0,598-0,729; $P < 0,001$), (Figura 12).

O ponto de corte de 51,2% do GP demonstrou sensibilidade de 66,3% (IC95%: 51,3-70,5%) e especificidade de 62,6% (IC95%: 57,9-70,5%). O valor preditivo positivo para o surgimento da ROP em qualquer estadiamento evolutivo foi 10,2% (IC95%: 6,05-15,92%), enquanto o valor preditivo negativo foi 94,7 (IC95%: 90,5-97,4%). Este foi o ponto de corte utilizado no modelo de regressão logística com o GP categorizado.

Figura 12: Curva ROC para ROP em qualquer estadiamento evolutivo

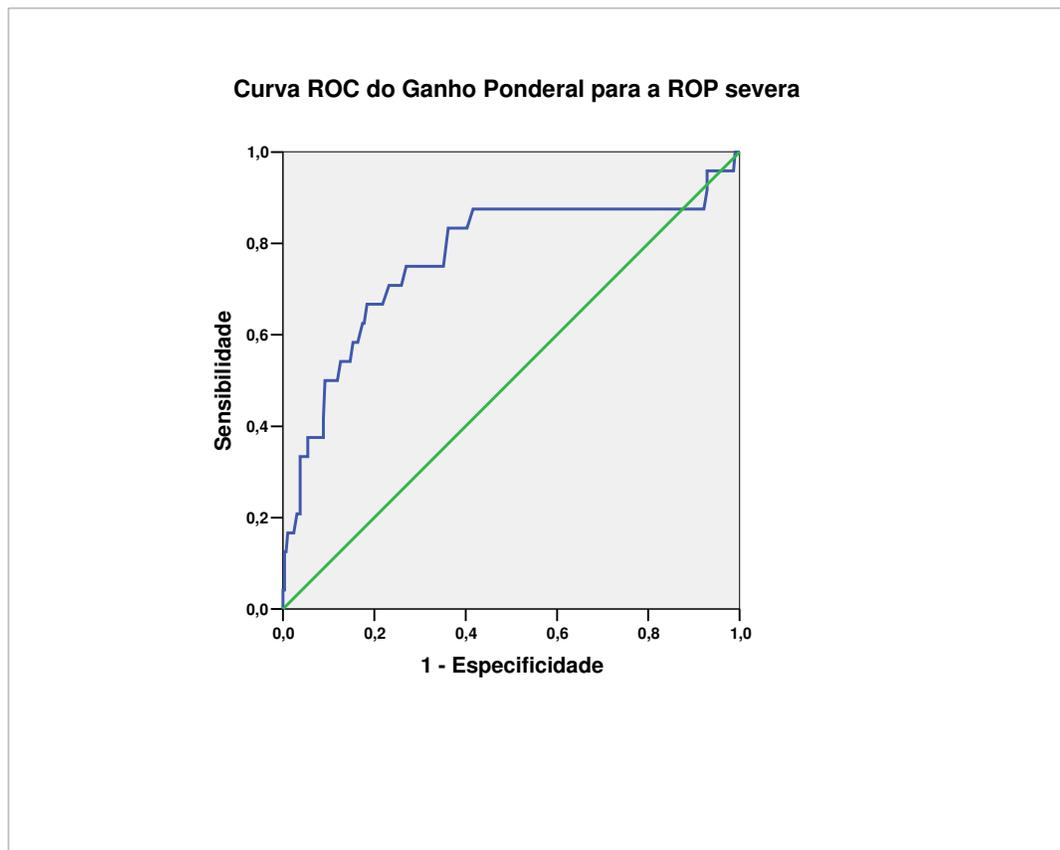


4.6 - Curva ROC para o ganho ponderal e o surgimento da ROP grave em toda a coorte, sendo 24 pacientes com ROP grave

A área sob a curva foi 0,63 (IC95%: 0,495-0,761; P=0,037), (Figura 13).

O ponto de corte de 48,5% do GP demonstrou sensibilidade de 62,5% (IC95%: 42,2-80,0%) e especificidade de 62,4% (IC95%: 52,3-63,6%). O valor preditivo positivo para o surgimento da ROP severa foi 12,0% (IC95%: 6,5-16,9%), enquanto o valor preditivo negativo foi 95,3% (IC95%: 91,0-97,5%).

Figura 13: Curva ROC para a ROP grave



5 - DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou que o GP proporcional ao PN medido ao final da 6ª semana de vida foi um FR significativo para o surgimento da ROP em qualquer estadiamento evolutivo nos dois grupos de pacientes (nascidos com menos de 1.000 g e nascidos com mais de 1.000 g), OR 1,055 e 1,031 e $P < 0,001$ e $P = 0,007$, respectivamente.

O GP proporcional ao PN do RNP abaixo de 51,2% sobre o PN teve um valor preditivo positivo de 10,2% (IC95%: 6,05-15,92%) e negativo de 94,7% (IC95%: 90,5-97,4%), quando aferidos em sua sensibilidade e especificidade pela curva ROC entre toda a coorte de 317 pacientes em relação ao surgimento da ROP em qualquer estadiamento evolutivo.

No que se refere aos pacientes que desenvolveram ROP grave, a curva ROC demonstrou área de 0,63, valor preditivo positivo de 12,0% (IC95%: 6,5-16,9%) e valor preditivo negativo de 95,3% (IC95%: 91,0-97,5%), de chance que um paciente que não ganhe até 48,5% sobre o seu PN até a 6ª semana de vida venha a desenvolver ROP grave. Esses dados, ainda não haviam sido relatados nos estudos anteriores que procuraram correlacionar o GP após o nascimento prematuro com o surgimento da ROP.

As prevalências gerais da ROP nos pacientes incluídos nessa coorte, mesmo quando divididos nos dois grupos em função do PN $>$ ou $<$ 1.000 g, podem ser comparadas com outros resultados publicados no país ou no exterior. ^(45,71,72)

O presente estudo determinou que o GP após o nascimento prematuro foi influenciado pelo PN, pois observou-se que os nascidos com menos de 1.000 g ganharam, significativamente, menos peso do que os nascidos com mais de 1.000 g no mesmo período de tempo ($P < 0,001$). Demonstrou, também, que os FR para a ROP foram diferentes, em sua significância estatística, nos Grupos 1 e 2.

O HCPA é um hospital universitário de nível terciário, situado em uma região metropolitana abrangendo em torno de 4 milhões de habitantes. Sua UTIN, considerada de referência para gestantes de alto risco no sul do Brasil, tem 20 leitos para terapia intensiva com possibilidade de ventilação mecânica e com oximetria de pulso podendo ser utilizada em todos os pacientes. Durante o período considerado

para este estudo, foram submetidos à triagem para a detecção da ROP cerca de 93% de todos os PMBP admitidos na unidade neonatal.

A patogênese da ROP ainda não está totalmente esclarecida. Desde 1942, quando a doença foi identificada, e depois, durante muitos anos, pensou-se que os elevados níveis de oxigênio oferecidos aos RNP teriam papel crucial, agindo isoladamente no surgimento da doença. Patz e cols.,⁽⁷³⁾ em estudos clínicos prospectivos e controlados, demonstraram, claramente, a relação de causa e efeito entre o uso de oxigenioterapia em ventilação mecânica e o aparecimento da doença em prematuros, contudo a ROP continuou ocorrendo, mesmo após cuidadoso controle sobre a administração de oxigênio nos berçários. Sabe-se que o nível de segurança absoluto com o uso dessa modalidade de tratamento em nascidos pré-termos ainda não foi suficientemente demonstrado, mesmo tendo sido amplamente notificado, entre a comunidade científica, que o contínuo monitoramento do uso do oxigênio reduziria em muito a incidência da ROP.⁽⁷⁴⁾

No HCPA, a administração de oxigênio em seu fluxo e duração não é baseada unicamente nos critérios clínicos ou aparentes, durante o exame dos prematuros (cianose, alterações cardio-respiratórias), mas é sempre monitorada por oximetria de pulso, onde a percentagem recomendada de saturação do oxigênio é mantida entre 88-94%. A incidência de ROP severa nos pacientes do HCPA, neste estudo, foi 7,6%, percentual considerado bom para países em desenvolvimento.⁽⁷⁵⁾ Apesar disso, houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que usaram oxigênio por ventilação mecânica e os que não usaram essa forma de tratamento apenas no Grupo 2, formado por bebês de maior PN ($P=0,024$), Tabela 4. Deve ser mencionado que nosso estudo não quantificou o uso do oxigênio em ambos os grupos e que este fato pode induzir à uma apreciação distorcida do comportamento desse fator na análise univariada especialmente entre os bebês do grupo 1 onde, praticamente, todos utilizaram oxigenioterapia em algum momento de sua internação.

A oxigenioterapia, desde vários anos, já não tem sido considerada o único ou o principal fator de risco para a ocorrência da ROP. A doença parece ser uma entidade multifatorial, sendo o uso do oxigênio apenas um dos vários fatores envolvidos no seu aparecimento. A influência de outros fatores, como um todo, ainda não está perfeitamente definida atualmente.

A ROP afeta mais freqüentemente os RNP menores e os clinicamente mais debilitados, mas pode ocorrer, também, em pré-termos de maior PN. Ainda não está suficientemente demonstrado se as formas mais graves da doença estão associadas com as intervenções terapêuticas necessárias para a manutenção da vida do paciente nascido pré-termo ou com severidade das co-morbidades associadas com a prematuridade. ⁽⁷⁶⁾

Sabe-se que vários fatores aumentam o risco para o surgimento da ROP, especialmente aqueles relacionados com a baixa IG por ocasião do nascimento e o conseqüente baixo PN. O presente estudo demonstrou que, entre os nascidos com peso abaixo de 1.000 gramas, os FR significativos, após análise univariada, foram apenas o PN (e suas co-variáveis correlacionadas: peso na 6ª semana de vida, GP absoluto, GP proporcional ao PN) e a IG. Nesse grupo de pacientes não houve significância estatística entre os demais FR considerados para o estudo com o surgimento da ROP. Quando foram analisados os FR para o surgimento da ROP entre os pacientes com PN entre 1.001 e 1.500 g, observou-se que o PN ($P=0,348$) e a IG ($P=0,172$) perderam sua significância estatística. Nesse grupo, outros fatores relacionados com a saúde do pré-termo assumiram significância estatística, a necessidade da oxigenioterapia em ventilação mecânica ($P=0,024$), a ocorrência da hemorragia intracraniana ($P=0,027$) e a persistência do ducto-arterial ($P=0,021$), porém o GP, tanto em sua forma absoluta, quanto em sua forma proporcional, manteve sua significância para o surgimento da ROP ($P=0,001$ e $P=0,003$), respectivamente. Esses fatos também não foram previamente citados entre os estudos que pretenderam relacionar FR com o surgimento da ROP.

A deficiência de vitamina E, a exposição à luz intensa nos berçários, o uso de corticóides, indometacina, surfactante e eritropoetina, a situação de gemelaridade, a necessidade de tratamento do ducto-arterial, a presença de hemorragia intracraniana, as apnéias recorrentes, as transfusões sangüíneas, a imunossupressão, a presença concomitante de infecções e o uso de antibióticos, foram outros FR previamente estudados. ⁽¹⁷⁾

Dentre todos os FR estudados, a baixa IG ^(34,77), o menor PN ⁽³⁴⁾, a oxigenioterapia em ventilação mecânica por longo período de tempo e a debilidade do estado físico geral da criança têm sido as mais consideradas no surgimento da ROP. O presente estudo, do composto por 317 pacientes, confirmou essa relação

somente no grupo de pacientes com PN abaixo de 1.000 g (Grupo 1). Entre os pacientes maiores (Grupo 2), o PN e a IG não foram estatisticamente significativos para o surgimento da ROP. Essa situação pode também ser explicada dentro de uma visão estatística em função de que todos os pacientes dessa coorte já foram inicialmente selecionados dentro de um critério baseado no PN e na IG. Em trabalho anteriormente publicado, pôde-se observar que nem sempre o PN e a IG foram considerados como FR independentes para o surgimento da ROP. ⁽⁷⁷⁾

A presença de hemorragia intracraniana em qualquer estadiamento evolutivo foi um FR para a ROP com significância no Grupo 2 em nosso estudo. A relação entre essa ocorrência e o surgimento da ROP também tem sido motivo de pesquisa. Procianoy e cols., em 1981, relataram uma associação significativa entre ROP cicatricial e a ocorrência de hemorragia intracraniana ao estudarem 138 PMBP. ⁽⁷⁸⁾ Christiansen, em 2002, relatou uma associação significativa entre o grau da hemorragia intracraniana e o estadiamento da ROP numa coorte de 60 PMBP, onde 17 pacientes desenvolveram hemorragia em estadiamento Graus III e IV e 49 desenvolveram apenas hemorragias Graus 0 a II. Sessenta e quatro por cento dos RNP que desenvolveram graus avançados de hemorragia intracraniana apresentaram estadiamentos de ROP 3 ou pior. ⁽⁷⁹⁾ No Brasil, Tavano e cols. publicaram um estudo, em 1996, onde relacionaram significativamente a ROP com hemorragia intracraniana, sugerindo uma etiologia vascular na patogênese de ambas as doenças ⁽⁸⁰⁾, conforme comentado por Procianoy. ⁽⁷⁸⁾

Trabalhos que analisam múltiplos FR na ROP têm enfatizado a necessidade de se examinar, com cautela, os resultados das análises estatísticas, em função de que a ROP é uma doença multifatorial, que ocorre em pacientes deprimidos e bastante doentes e com um período de manifestação muito curto. Embora a análise multivariada seja o método de preferência para esses estudos, seus resultados podem ser instáveis, em muitas ocasiões, pela influência de uma variável sobre as outras. ⁽⁸¹⁾ O PN, a IG, o uso do oxigênio e de drogas terapêuticas, como o surfactante e a indometacina, por seu aparecimento direto na maioria dos estudos envolvendo prematuros, podem ocultar a importância de outros fatores clínicos também participantes no desenvolvimento das formas graves da ROP como, por exemplo: sepse, doença da membrana hialina, asfixia perinatal, hemorragia intracraniana, presença de enterocolite necrotizante, entre outras. ^(82,83)

A persistência do ducto-arterial foi um FR com significância ($P=0,021$) no Grupo 2 onde se detectou que 32 pacientes tinham essa complicação da prematuridade. Entre os 50 pré-termos desse grupo que desenvolveram a ROP, 13 (26,0%) eram portadores de persistência do ducto-arterial. Essa observação também foi relatada em estudos anteriormente publicados. ^(84,85)

Fatores pré-natais que pudessem interferir na saúde geral dos RNP e no conseqüente desenvolvimento da ROP, também foram estudados. Entre eles, o uso de corticóides ou beta-bloqueadores no período pré-parto ⁽¹⁷⁾ e a idade materna, por ocasião do parto, em função da crescente maternidade de jovens pré-adolescentes, especialmente nos países em desenvolvimento. ⁽⁸⁶⁾ Modernamente, a multifatorialidade que caracteriza a ROP ainda está crescendo em abrangência com o aparecimento de trabalhos, indicando uma eventual predisposição genética para seu surgimento nos pacientes pré-termos. ⁽⁸⁷⁾

Nos anos mais recentes, muitos trabalhos têm mostrado a relação entre o IGF-I e o surgimento da ROP. A primeira relação do IGF-I com a ROP foi demonstrada, quando se determinou que o IGF-I controlava a ativação máxima do VEGF mediada pela via de sobrevivência das células endoteliais. Hellström e cols. ^(25,26) demonstraram que níveis muito baixos de IGF-I preveniram a ativação *in vitro* da proteína Quinase B induzida por VEGF (Akt serina/treonina quinase), criticamente envolvida na manutenção da sobrevivência celular endotelial. Esses achados explicam como a perda de IGF-I pode causar a doença, prevenindo a sobrevivência normal das células endoteliais. ⁽²⁷⁾

Essas observações foram confirmadas em pacientes com ROP. Hellström e cols. relataram que, em 84 prematuros pareados por IG ao nascimento, os níveis séricos de IGF-I, no período imediatamente posterior ao nascimento, foram significativa e proporcionalmente menores nos bebês que desenvolveram ROP do que naqueles que não a desenvolveram. ⁽²⁷⁾ Villegas-Becerril e cols. verificaram que, em 36 RN com peso menor que 1.500 gramas e IG menor que 32 semanas, os níveis séricos de IGF-I, medidos entre as primeiras 4 a 6 semanas de vida, foram muito mais baixos nos prematuros com ROP, quando comparados com os que não a desenvolveram. Esses resultados sugerem que o IGF-I pode ser um indicador nas triagens para a ROP. A observação de que vários tipos celulares retinianos

expressam IGF-I em resposta à exposição ao VEGF reforça a relação entre IGF-I e VEGF na retina. ⁽⁸⁸⁻⁹¹⁾

A retinopatia proliferativa (Fase 2 da ROP) é substancialmente reduzida em camundongos normais tratados com um análogo de somatostatina, que diminui a liberação de hormônio de crescimento. ⁽⁹²⁾ A inibição da neovascularização pelo hormônio do crescimento é mediada através da inibição do IGF-I, porque a administração de IGF-I restauraria completamente a neovascularização, tanto nos casos com ROP quanto nos casos que não desenvolveram a doença. ⁽⁹³⁾ Uma evidência maior do papel que o IGF-I exerce na retinopatia proliferativa da ROP foi estabelecida com um antagonista do receptor do IGF-I. Em camundongos, este antagonista suprimiu a neovascularização retiniana sem alterar a resposta do VEGF à hipóxia. ⁽⁹²⁾

O baixo GP, após o nascimento pré-termo como possível FR para o surgimento da ROP, tem sido reportado na literatura científica apenas mais recentemente. Hall e cols., em 1995, relataram que um baixo GP foi associado com a gravidade da ROP em quatro sobreviventes de um nascimento de quádruplos com idênticas IG e semelhante PN. ⁽⁶³⁾ Holmes e Duffner, em 1996, demonstraram, experimentalmente, que ratos submetidos a um retardo de crescimento desenvolveram neovascularização retiniana com mais frequência e com mais gravidade. ⁽⁶⁴⁾

O primeiro estudo que relacionou o GP com a ROP em uma série de pacientes foi publicado por Wallace e cols., no ano 2000. Os autores coletaram retrospectivamente dados de GP pós-natal e de mais 11 outros FR num grupo de 111 RNP e sugeriram que o GP abaixo de 50% sobre o PN, nas primeiras seis semanas de vida, poderia indicar um importante risco para o aparecimento da ROP em suas formas mais graves, estadiamentos 3, 4 ou 5. Segundo os autores, os resultados do estudo não poderiam ser explicados pela diferença nas médias do PN entre os pacientes com ROP grave e os pacientes sem ROP e, sim, pela diferença entre a proporção de GP no período de seis semanas após o nascimento prematuro. A conclusão do estudo relatou uma diferença significativa no GP nas crianças que desenvolveram ROP grave (estadiamentos 3 ou mais), quando comparadas com o GP das crianças sem ROP ou com ROP discreta (estadiamentos 1 ou 2). ⁽⁶⁵⁾ O

estudo de Wallace e cols. baseou-se na premissa de que o GP absoluto entre PMBP seria proporcional ao PN e, conseqüentemente, a proporção do GP nas primeiras seis semanas de vida deveria ser igual para prematuros de qualquer PN, mas, no estudo, não ficou demonstrado como os autores definiram o ponto de corte de 50% do GP do nascimento até a sexta semana de vida.

O presente estudo, realizado no HCPA, levou esses dois aspectos em consideração e a variável que denominamos de proporção do GP foi obtida em função do PN de cada paciente. Por ocasião da regressão logística, foram apresentados dois modelos. No modelo principal, a variável proporção do GP foi utilizada continuamente e não de forma categorizada para não criar pontos de corte desnecessários. No segundo modelo, foi estabelecido um ponto de corte baseado na melhor relação sensibilidade e especificidade pelas curvas ROC de nossa própria coorte de pacientes. Com isso, foi possível de se ter uma idéia mais ampla sobre a importância prática do uso do GP após o nascimento pré-termo como fator preditivo para o surgimento da ROP. Esses aspectos, também, não foram previamente estudados, pelos autores que procuraram relacionar ganho de peso com a ROP.

Allegaert e cols., em 2003, em estudo prospectivo do tipo caso-controle, documentaram características de crescimento perinatal em 31 RNP que desenvolveram ROP limiar e 31 RNP de mesma IG e que não a desenvolveram e concluíram que prematuros pequenos para a IG (PN <percentil 10 para IG) e prematuros com restrição de crescimento (PN <percentil 25 para IG) tiveram risco aumentado de desenvolver ROP limiar. Nesse trabalho, os autores determinaram que o GP absoluto (gramas/dia) também foi associado com um risco aumentado para o desenvolvimento de ROP limiar. Em contraste, o GP relativo (gramas/kg/dia) não foi significativamente diferente entre o grupo que desenvolveu ROP limiar e o grupo controle de mesma IG que não desenvolveu a doença. A conclusão do estudo evidencia que o PN e o GP absoluto (gramas/dia) nas seis primeiras semanas de vida foram estatisticamente significativos para o surgimento da ROP limiar, mas de menor relevância clínica, porque crianças de menor PN permaneciam relativamente menores durante as primeiras seis semanas de vida. ⁽⁶⁶⁾

Löfqvist e cols. utilizam, desde 2006, o GP pós-natal conjuntamente com a dosagem sérica do fator IGF-I, como marcadores definitivos e precoces do risco de um prematuro desenvolver ROP em estádios avançados ainda em tempo hábil

de melhor conduzir seu tratamento ou orientando para um controle mais rígido de sua condição clínica. ⁽⁶⁷⁾ O estudo de Löfqvist e cols. teve um grande mérito científico, porém seu algoritmo proposto para uso por oftalmologistas envolvidos nos exames de triagem para a detecção da ROP é de pouca praticidade, pois a dosagem do fator IGF-I é obtida por exame invasivo, de custo elevado, que precisa ser feito a partir da primeira semana de vida e deve ser repetido semanalmente. É necessário lembrar que, por serem pacientes muito doentes, muitas dessas crianças cujo sangue foi retirado para a dosagem do fator IGF-I, não sobrevivem até o final do período esperado para o surgimento da ROP, tornando esse método ainda mais oneroso aos sistemas de saúde nos países de economia em desenvolvimento. Em outro estudo prospectivo que, ainda, estamos conduzindo entre PMBP nascidos no HCPA, fizemos dosagens semanais de IGF-I em 26 pré-termos, a partir da semana inicial ao nascimento. Verificamos que 8 desses 26 pacientes não sobreviveram até o período pré-definido de observação, na 42ª semana de IG corrigida.

As curvas de crescimento para RNP de muito baixo peso, utilizadas pela moderna Neonatologia, foram desenvolvidas por Ehrenkranz e cols., ⁽⁶²⁾ a partir do ano de 1999, baseadas na observação sobre o período pós-natal de 1.660 PMBP (Figura 4). Essas curvas mostram que, devido a contração do volume extracelular e do catabolismo, é esperado que nascidos pré-termo percam de 5 a 10% de seu PN logo após o nascimento, recuperando-o, já, a partir da 2ª semana de vida, sendo esta perda proporcional ao peso corporal por ocasião do nascimento. Na 6ª semana de vida, as curvas de ganho ponderal (GP) mostrariam uma tendência à que os nascidos pré-termo alcançassem peso equivalente à, pelo menos, 50% sobre o seu PN. Por exemplo: um paciente nascido com 1.000 gramas, de acordo com as curvas de Ehrenkranz e cols., deveria atingir ao redor de 1.500 gramas de peso quando completada a 6ª semana de vida. Os autores postularam que alterações de peso, durante a primeira semana de vida, refletem flutuações no volume hídrico total corporal, enquanto a variação do peso, a partir da segunda semana de vida, correspondem a crescimento real em resposta ao suporte nutricional oferecido aos pré-termos. Os autores verificaram que crianças mais saudáveis, que não desenvolveram doença pulmonar crônica, hemorragia intracraniana severa, enterocolite necrotizante ou sepse de começo tardio, ganharam peso mais rápido do que as crianças portadoras dessas complicações e que um GP mais lento, no

período pós-natal, poderia ser indicativo para o surgimento de doenças, ⁽⁶²⁾ entre elas, poderia ser incluída a ROP.

Os pacientes prematuros, especialmente quando nascidos com menos de 1.000 g, mostram ampla imaturidade sistêmica, o que torna um desafio mantê-los adequadamente nutridos. A nutrição parenteral nos primeiros dias de vida é a única possibilidade de continuar a nutrição transplacentária recebida durante a vida intra-uterina. Modernamente, existe tendência a que uma alimentação enteral mínima seja precocemente instituída aos nascidos pré-termo, pois isso reduziria o número de dias necessários para se atingir uma alimentação enteral exclusiva e poderia proporcionar um GP mais rápido. ⁽⁶²⁾

O fator de crescimento insulínico IGF-I relaciona-se com o GP e com o surgimento da ROP. ^(67,93) Esse fator faz-se presente no leite materno e, assim, seria de grande importância na prevenção da ROP, um adequado aleitamento natural. ⁽⁹²⁾ Futuramente, haverá possibilidade de que o fator IGF-I venha a ser suplementado nos pacientes que tiverem baixos níveis séricos do mesmo, desde o nascimento, com um conseqüente baixo GP nas primeiras semanas de vida.

O retardo de crescimento perinatal está presente em até 50% dos PMBP internados durante longos períodos de tempo nas UTIN. Para as crianças nascidas apropriadas para sua IG, um pobre crescimento perinatal pode estar relacionado, também, a um inadequado programa nutricional durante a fase aguda da doença neonatal ou a um requerimento calórico maior, relacionado com a respiração na presença de doença pulmonar crônica, a pouca alimentação em crianças neurologicamente incapacitadas ou até mesmo a uma inadequada nutrição parenteral oferecida pela UTIN. ^(94,95)

Ehrenkranz e cols. relataram que os pré-termos com maiores morbidades ganharam peso mais lentamente do que os mais saudáveis. Contudo, segundo os autores, a incidência dessas co-morbidades poderia diminuir pela identificação adequada das crianças, na qual a média de tempo para a recuperação do PN ou para alcançar uma nutrição enteral total estivesse aumentando. Esses bebês poderiam ter sua dieta nutricional aumentada, a partir de uma relação especial proteica/enérgica, com o objetivo de melhorar seu GP. ⁽⁶²⁾

Nosso estudo demonstrou, pela análise das curvas ROC (em relação à sensibilidade e especificidade do GP), a capacidade de que a ocorrência da ROP

possa vir a ser prevista, ao analisarmos a evolução do GP após o nascimento, de acordo com as curvas de Ehrenkranz e cols. ⁽⁶²⁾ Os valores preditivos negativos das curvas ROC para a ROP em qualquer estadiamento evolutivo e para o surgimento da ROP severa necessitando tratamento, entre os PMBP que ganharam menos de 51,2% sobre o seu PN nas primeiras seis semanas de vida, na ordem de 80,5% e 95,3%, respectivamente, no presente estudo, demonstram uma importante validade e praticidade no mesmo. Os valores preditivos negativos referem-se, no presente estudo, à probabilidade de que um pré-termo que não tenha o FR, portanto, que ganhe mais do que 51,2% de seu PN ao final das seis primeiras semanas de vida, tenha 80,5% de chances de não vir a desenvolver ROP em qualquer estadiamento ou que tenha 95,3% de probabilidade de não vir a desenvolver a ROP grave. Os valores preditivos incorporam informações tanto da variável principal do estudo (proporção do GP na 6ª semana de vida) quanto dos dados populacionais e do desfecho clínico medido na população do estudo (surgimento da ROP). Os valores preditivos refletem de modo seguro a utilidade clínica global do GP como FR para o surgimento da ROP em função da prevalência da doença no meio estudado. ⁽⁷⁰⁾

Nosso estudo, realizado com 317 pacientes no HCPA, demonstrou que o baixo GP foi um FR independente e capaz de prever o surgimento da ROP, em qualquer estadiamento, e da ROP grave, a partir da 6ª semana de vida do nascido pré-termo, ainda em tempo hábil de se prevenir a doença antes da ocorrência dos estadiamentos mais avançados e da conseqüente cegueira irreversível que, normalmente, ocorre nos casos mais graves.

Nesse sentido, o baixo GP, após o nascimento pré-termo, por ser um fator de risco facilmente identificável por todos os oftalmologistas durante as sessões de triagem para a ROP, deve ser valorizado como preditor de ROP e oftalmologistas e, também, neonatologistas devem estar atentos a esse grupo especial de pacientes durante os exames de triagem para a detecção e tratamento precoce da ROP.

6 - CONCLUSÕES

1. O baixo GP após o nascimento, aferido na 6ª semana de vida, foi um FR importante e independente para o surgimento da ROP em seus vários estadiamentos evolutivos. Isso ocorreu tanto na análise do GP em sua forma absoluta (peso na 6ª semana de vida menos o PN), quanto na sua forma proporcional (peso na 6ª semana de vida menos o PN, dividido pelo PN).
2. O GP proporcional ao PN, após o nascimento pré-termo inferior a 51,2% sobre o PN, demonstrou sensibilidade de 66,3% e especificidade de 62,6% para a detecção de ROP em qualquer estadiamento evolutivo. O valor preditivo positivo foi 10,2%, enquanto o valor preditivo negativo foi 94,7%.

Para o surgimento da ROP grave, necessitando tratamento, o ponto de corte de 48,5% sobre o GP demonstrou sensibilidade de 62,5% e especificidade de 62,4%. O valor preditivo positivo para o surgimento da ROP severa foi 12,0%, enquanto que o valor preditivo negativo foi 95,03%.

3. Não houve possibilidade de demonstrar uma possível relação inversa do GP absoluto e da proporção do GP com os estadiamentos mais severos da ROP, por falta de um maior número desses desfechos na coorte de 317 pacientes PMBP.
4. As prevalências de ROP em qualquer estadiamento e de ROP grave, necessitando tratamento, em nosso estudo foram 30,9% e 7,6%, respectivamente.

7 - REFERÊNCIAS

- (1) Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet* 1997;350(9070):12-4.
- (2) Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics* 2005;115(5):e518-e525.
- (3) Wheatley CM, Dickinson JL, Mackey DA, Craig JE, Sale MM. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. *Br J Ophthalmol* 2002;86(6):696-700.
- (4) Foster A, Gilbert C. Epidemiology of childhood blindness. *Eye* 1992;6:173-6.
- (5) Steinkuller PG, Du L, Gilbert C, Foster A, Collins ML, Coats DK. Childhood blindness. *J AAPOS* 1999;3(1):26-32.
- (6) Gilbert C. Retinopathy of prematurity: the "second lull"? *Br J Ophthalmol* 2001;85(9):1017-19.
- (7) Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020 the right to sight. *Bull World Health Organ* 2001;79(3):227-32.
- (8) Terry T. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. I - Preliminary report. *Am J Ophthalmol* 1942;25:203-4.
- (9) Terry T. Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in premature infants. II - Report of cases - clinical aspects. *Arch Ophthalmol* 1943;29:36-53.
- (10) Silverman WA. *Retrolental fibroplasia: a modern parable*. New York, New York: Grune & Stratton, Inc; 1980.
- (11) Health P. Pathology of the retinopathy of prematurity, retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol* 1951;34:249.
- (12) Palmer EA. Retinopathy of prematurity. In: Ryan SJ, editor. *Retina*. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1994. p. 1473-98.
- (13) Petersen RA, Hunter DG, Mukai S. Retinopathy of Prematurity. Principles and practice of ophthalmology. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 2799-812.
- (14) Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia: a clinical approach. *Med J Aust* 1951;2(2):48-50.
- (15) Crosse VM, Evans PJ. Prevention of retrolental fibroplasia. *AMA Arch Ophthalmol* 1952;48(1):83-7.

- (16) Cross KW. Cost of preventing retrolental fibroplasia? *Lancet* 1973;27;2(7835):954-6.
- (17) Fielder AR, Quinn GE. Retinopathy of prematurity. In: Taylor D, Hoyt CS, editors. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. Third ed. Elsevier Saunders; 2005. p. 506-30.
- (18) Valentine PH, Jackson JC, Kalina RE, Woodrum DE. Increased survival of low birth weight infants: impact on the incidence of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1989;84(3):442-5.
- (19) Hameed B, Shyamanur K, Kotecha S, Manktelow BN, Woodruff G, Draper ES, et al. Trends in the incidence of severe retinopathy of prematurity in a geographically defined population over a 10-year period. *Pediatrics* 2004;113(6):1653-7.
- (20) Zin A. The increasing problem of retinopathy of prematurity. *J Comm Eye Health* 2001;14(40):58-9.
- (21) I Workshop ROP RJ 2002. Encontro Nacional de Estudos sobre a ROP. Rio de Janeiro 2002. Documento não publicado. Appud In: Zin A. Retinopatia da prematuridade - Epidemiologia. *Rev Soc Bras Retina e Vítreo* 2003;6:5-6.
- (22) Allinson RD. Retinopathy of prematurity. In: Dambro MR, editor. *Griffith's 5 - Minute Consultant*. I.W & W; 2002. p. 950-1.
- (23) National Eye Institute. NEI Press Statement National Eye Institute. NEI Press Statement National Eye Institute 2000;2(7).
- (24) Owens WC, Owens EU. Retrolental fibroplasia in premature infants. *Am J Ophthalmol* 1949;32:1-29.
- (25) Hellström A, Perruzzi C, Ju M, Engström E, Hard AL, Liu JL, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(10):5804-8.
- (26) Hellström A, Carlsson B, Niklasson A, Segnestam K, Boguszewski M, de LL, et al. IGF-I is critical for normal vascularization of the human retina. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(7):3413-6.
- (27) Hellström A, Engström E, Hard AL, bertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003;112(5):1016-20.
- (28) Engström E, Niklasson A, Wikland KA, Ewald U, Hellström A. The role of maternal factors, postnatal nutrition, weight gain, and gender in regulation of serum IGF-I among preterm infants. *Pediatr Res* 2005;57(4):605-10.

- (29) Graziano RM, Leone CR. Frequent ophthalmologic problems and visual development of extremely preterm newborn infants. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81(1 Supl):S95-100.
- (30) Alves MAS. Análise dos fatores de risco para o desenvolvimento da retinopatia da prematuridade. *Rev Bras Oftalmol* 1995;54(10):735-49.
- (31) Fielder AR. Retinopathy of prematurity. *Curr Paediatric* 1996;6:56-61.
- (32) Graziano RM. Fatores de risco para a presença de retinopatia da prematuridade. *Rev Soc Bras Retina e Vítreo* 2003;6:8-9.
- (33) Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. a multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* 2000;214(2):131-5.
- (34) Lin HJ, Lin CC, Tsai SW, Lin HC, Su BH. Risk factors for retinopathy of prematurity in very low birth-weight infants. *J Chin Med Assoc* 2003;66(11):662-8.
- (35) Lermann VL, Fortes Filho JB, Procianoy RS. The prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight newborn infants. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82(1):27-32.
- (36) Kim TI, Sohn J, Pi SY, Yoon YH. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004;18(2):130-4.
- (37) The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984;102(8):1130-4.
- (38) McNamara JA, Tasm WS. Retinopathy of prematurity. *Ophthalmology Clin of North Am* 1990;3(3):413-27.
- (39) Morse A. Retinopathy of Prematurity. In: Taylor D, editor. *Pediatric ophthalmology*. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1990. p. 365-75.
- (40) Wallace DK, Kylstra JA, Chesnutt DA. Prognostic significance of vascular dilation and tortuosity insufficient for plus disease in retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2000;4(4):224-9.
- (41) The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1987;105(7):906-12.
- (42) The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123(7):991-9.
- (43) Hutchinson AK, Saunders RA, O'Neil JW, Lovering A, Wilson ME. Timing of initial screening examinations for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1998;116(5):608-12.

- (44) Zin A, Florencio T, Fortes Filho JB, Nakanami CR, Gianini N, Graziano RM, et al. Brazilian guidelines proposal for screening and treatment of retinopathy of prematurity (ROP). *Arq Bras Oftalmol* 2007;70(5):875-83.
- (45) Graziano RM, Leone CR, Cunha SL, Pinheiro AC. Prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)* 1997;73(6):377-82.
- (46) Fortes Filho JB, Lermann VL, Costa MC, Procianoy RS. Prevalência da retinopatia da prematuridade no Centro de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Arq Bras Oftalmol* 2004;67(4 Supl):55.
- (47) Fortes Filho JB, Procianoy L, Innocente C. Prevalência e tratamento da Retinopatia da Prematuridade pela fotocoagulação com diodo-laser no Centro de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Arq Bras Oftalmol* 2005;68(4 Supl):25.
- (48) Fortes Filho JB. Retinopatia da prematuridade. Artigo de revisão. *Rev Bras Oftalmol* 2006;65(4):246-58.
- (49) Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1988;106(4):471-9.
- (50) Pearce IA, Pennie FC, Gannon LM, Weindling AM, Clark DI. Three year visual outcome for treated stage 3 retinopathy of prematurity: cryotherapy versus laser. *Br J Ophthalmol* 1998;82(11):1254-9.
- (51) Moraes NSB, Bonomo PPO, Almeida MFB. Retinopatia da prematuridade: estudo prospectivo de 1342 casos. *Arq Bras Oftalmol* 1995;58(4 Supl):255.
- (52) Moraes NSB, Farah ME, Bonomo PP, Almeida MFB. Laser de diodo versus crioterapia no tratamento da retinopatia da prematuridade: estudo comparativo. *Arq Bras Oftalmol* 1997;60:635-8.
- (53) Liarth JCS, Gonçalves JOR, Gonçalves EA, Meneses ES, Soares FM. Laser de diodo no tratamento da retinopatia da prematuridade. *Arq Bras Oftalmol* 2001;65(4):411-3.
- (54) Liarth JCS, Gonçalves JOR, Gonçalves RA, Meneses ES, Aguiar AM. Retinopatia da Prematuridade: estudo epidemiológico de 348 pacientes. *Arq Bras Oftalmol* 1999;62(4 Supl):451.
- (55) Hutcheson KA, Paluru PC, Bernstein SL, Koh J, Rappaport EF, Leach RA, et al. Norrie disease gene sequence variants in an ethnically diverse population with retinopathy of prematurity. *Mol Vis* 2005;14(11):501-8.
- (56) Robinson R, O'Keefe M. Follow-up study on premature infants with and without retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1993;77(2):91-4.

- (57) Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Pediatrics* 1988;81(5):697-706.
- (58) Good WV, Hardy RJ. The multicenter study of Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP). *Ophthalmology* 2001;108(6):1013-4.
- (59) Good WV. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2004;102:233-48.
- (60) Good WV. The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study: structural findings at age 2 years. *Br J Ophthalmol* 2006;90(11):1378-82.
- (61) Holmström G, Rydberg A, Larsson E. Prevalence and development of strabismus in 10-year-old premature children: a population-based study. *J Ped Ophthalmol and Strabismus* 2006;43(6).
- (62) Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999;104(2 Pt 1):280-9.
- (63) Hall JG, Freedman SF, Kylstra JA. Clinical course and systemic correlates of retinopathy of prematurity in quintuplets. *Am J Ophthalmol* 1995;119(5):658-60.
- (64) Holmes JM, Duffner LA. The effect of postnatal growth retardation on abnormal neovascularization in the oxygen exposed neonatal rat. *Curr Eye Res* 1996;15(4):403-9.
- (65) Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, Hall JG. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *JAAPOS* 2000;4(6):343-7.
- (66) Allegaert K, Vanhole C, Casteels I, Naulaers G, Debeer A, Cossey V, et al. Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2003;7(1):34-7.
- (67) Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, Engström E, Hard AL, Niklasson A, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006;124(12):1711-8.
- (68) Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*. Second edition ed. Boston USA: PWS Publishers; 1986.
- (69) Callegari-Jacques SM. *Bioestatística princípios e aplicações*. 1ª ed. Porto Alegre Brasil: Artmed Editora SA; 2003.
- (70) Martinez EZ, Louzada-Neto F, Pereira BB. A curva ROC para testes diagnósticos. *Cadernos Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro 2003;11(1):7-31.

- (71) Larsson E, Carle-Petrelus B, Cernerud G, Ots L, Wallin A, Holmström G. Incidence of ROP in two consecutive Swedish population based studies. *Br J Ophthalmol* 2002;86(10):1122-6.
- (72) Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997. *Pediatrics* 1999;104(3):e26.
- (73) Patz A. The role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1968;66:940-85.
- (74) Lucey JF, Dangman B. A reexamination of the role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1984;73(1):82-96.
- (75) Quinn GE. Retinopathy of prematurity in Brazil: an emerging problem. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83(3):191-3.
- (76) Jalali S, Matalia J, Hussain A, Anand R. Modification of screening criteria for retinopathy of prematurity in India and other middle-income countries. *Am J Ophthalmol* 2006;141(5):966-8.
- (77) Gupta VP, Dhaliwal U, Sharma R, Gupta P, Rohatgi J. Retinopathy of prematurity--risk factors. *Indian J Pediatr* 2004;71(10):887-92.
- (78) Procianoy RS, Garcia-Prats JA, Hittner HM, Adams JM, Rudolph AJ. An association between retinopathy of prematurity and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Acta Paediatr Scand* 1981;70(4):473-7.
- (79) Christiansen SP, Fray KJ, Spencer T. Ocular outcomes in low birth weight premature infants with intraventricular hemorrhage. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2002;39(3):157-65.
- (80) Tavano V, Sobrinha RN, Moraes NSB, Farah ME. Associação entre retinopatia da prematuridade e hemorragia intraventricular em recém nascidos. *Arq Bras Oftalmol* 1996;59(4):373.
- (81) Katz MH. Multivariable analysis: a primer for readers of medical research. *Ann Intern Med* 2003;138:644-50.
- (82) Ikeda H, Kuriyama S. Risk factors for retinopathy of prematurity requiring photocoagulation. *Jpn J Ophthalmol* 2004;48(1):68-71.
- (83) Italian multicentre study on retinopathy of prematurity. The Italian ROP Study Group. *Eur J Pediatr* 1997;156(12):939-43.
- (84) John E, Todd DA. Patent ductus arteriosus and retinopathy of prematurity in infants below 27 weeks of gestation. *Aust Paediatr J* 1988;24(3):171-3.
- (85) Chye JK, Lim CT, Leong HL, Wong PK. Retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Ann Acad Med Singapore* 1999;28(2):193-8.

- (86) Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics* 2005;115(4):990-6.
- (87) Hiraoka M, Shastry BS. Evaluation of the prothrombin gene polymorphism in patients with advanced retinopathy of prematurity. *Genet Test* 2000;4(1):75-7.
- (88) Shaw LC, Grant MB. Insulin like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding proteins: their possible roles in both maintaining normal retinal vascular function and in promoting retinal pathology. *Rev Endocr Metab Disord* 2004;5(3):199-207.
- (89) Villegas BE, Gonzalez FR, Fernandez MF, Gallardo Galera JM. Growth factor levels and ROP. *Ophthalmology* 2005;112(12):2238.
- (90) Villegas-Becerril E, Gonzalez-Fernandez R, Perula-Torres L, Gallardo-Galera JM. IGF-I, VEGF and bFGF as predictive factors for the onset of retinopathy of prematurity (ROP). *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006;81(11):641-6.
- (91) Villegas BE, Fernandez MF, Gonzalez R, Gallardo Galera JM. Serum IGF-I levels in retinopathy of prematurity. New indications for ROP screening. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2005;80(4):233-8.
- (92) Smith LE, Wesolowski E, McLellan A, Kostyk SK, D'Amato R, Sullivan R, et al. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(1):101-11.
- (93) Smith LE. IGF-I and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate* 2005;88(3):237-44.
- (94) Díaz-Gómez MN, Domenech E, Barroso F. Breast-feeding and growth factors in preterm newborn infants. *J Ped Gastro and Nutr* 1997;24(3):322-7.
- (95) York J, DeVoe M. Health issues in survivors of prematurity. *South Med J* 2002;95(9):969-76.

ABSTRACT

Low weight gain at six weeks of life as a risk factor for development of Retinopathy of Prematurity

Purposes: To analyze the low weight gain from birth to the sixth week of life as an independent risk factor for development of retinopathy of prematurity (ROP) as well as to evaluate a possible inverse relationship of weight gain with the stage of ROP.

Methods: An institutional cohort, observational, and prospective study comparing incidence of ROP and weight gain after preterm birth. All infants with birth weight $\leq 1,500$ grams and gestational age ≤ 32 weeks at birth between October 2002 and December 2006 that survived from the sixth to the 42th week of postmenstrual age were included. Principal clinical outcome were development of ROP in any stage and development of severe ROP in need of treatment. The main variable was the proportion of weight gain to the birth weight measured at the sixth week of life. To determine if the weight gain was influenced by the birth weight, patients were divided in two groups: Group 1 with birth weight $\leq 1,000$ grams and Group 2 with birth weight $> 1,000$ grams. Prevalence of ROP was determined in both groups. Chi-Square and Student - *t* test were used to compare patients with and without ROP. Logistic regressions were performed to determine if the weight gain was related to the development of ROP independent of other variables. Relative risk for ROP was calculated with 95% confidence interval. The accuracy of weight gain for the development of ROP in any stage or severe ROP were evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curves with respective sensitivity and specificity cut offs and both positive and negative predictive values.

Results: Of 317 studied preterms, 98 (30.9%) developed ROP in any stage. The mean weight gain among patients without ROP was 678.8 grams (DP 258.6) and among patients that developed the disease was 462.8 grams (DP 209.4), ($P < 0.001$). The mean proportion of WG has reduced significantly in children that did not developed ROP to children that developed ROP stage 1 and 2 ($P < 0.001$). It was not possible to determine this reduction in cases of ROP stage 3 or more. Adjusted logistic regression in Group 1 indicated 1.055 OR for ROP (CI95%: 1.028-1.083;

P<0.001) and Group 2, 1.031 (CI95%; 1.008-1.054; P=0.007). The area under the ROC curve was 0.67% (CI95%: 0.598-0.729; P<0.001). The cutoff of 51,2% of the WG has shown 61.2% of sensitivity (CI95%: 51.3-70.5%), 64.4% of specificity (IC95%: 57.9-70.5%), 43.5% of positive predictive value for any stage of ROP (IC95%: 35.4-51.8%) and 78.8% of negative predictive value (IC95%: 72.3-84.3%). For severe ROP, the area under the curve was 0.63% (IC95%: 0.495-0.761; P=0.037), the cutoff has shown 62.5% of sensitivity (IC95%: 42.2-80.0%), 58.0% of specificity (IC95%: 52.3-63.6%), 10.8% of positive predictive value (IC95%: 6.5-16.9%), and 95.0% negative predictive value (IC95%: 91.0-97.5%).

Conclusions: Low weight gain measured by the 6th week of life was an important and independent risk factor and was capable to predict the development of ROP in any stage and severe ROP. It was not possible to show an inverse relationship between the weight gain and more severe stages of ROP due to a low number of these cases.

KEYWORDS – Retinopathy of prematurity, risk factors, low weight gain, incidence

APÊNDICE 1

DOCUMENTO DE APROVAÇÃO DA PESQUISA PELA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA DO GPPG/HCPA SOB O Nº 03-483 NA DATA DE 14/11/2003



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

RESOLUÇÃO

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

Projeto: 03-483

Versão do Projeto: 14/11/2003

Versão do TCLE: 14/11/2003

Pesquisadores:

JOAO BORGES FORTES FILHO

RENATO SOIBELMANN PROCIANOY

Título: AVALIAÇÃO DO GANHO PONDERAL ABAIXO DE 50% SOBRE O PESO DO NASCIMENTO NA 6ª SEMANA DE VIDA COMO FATOR DE RISCO PARA O APARECIMENTO DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

Porto Alegre, 30 de dezembro de 2003.


Profa. Themis Reverbel da Silveira
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA

APÊNDICE 2

DADOS UTILIZADOS PARA CÁLCULO ESTATÍSTICO

PELO PROGRAMA SPSS® (conforme bibliografia consultada na página 110.

Obs. Os dados assinalados em amarelo foram os valores utilizados para a composição dos resultados e das tabelas deste estudo.

Freqüências em toda a coorte n = 317, PN < 1.500 e IG < 32

		PN < 1500	ID < 32	P 6ª SEM	GANHO PONDERAL	APGAR
Nº de pacientes	Validos	317	317	317	317	317
	Perdidos	0	0	0	0	0
Média		1123,96	29,65	1720,99	597,03	7,77
Mediana		1155,00	30,00	1760,00	595,00	8,00
Desvio Padrão		239,474	1,908	384,040	218,141	1,735
Mínimo		505	24	680	20	0
Máximo		1500	32	2900	1410	10

FIG 0 AIG 1

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Validos	0	115	36,3	36,3	36,3
	1 PIG	202	63,7	63,7	100,0
	Total	317	100,0	100,0	

SEXO

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Validos	0	134	42,3	42,3	42,3
	1 FEM	183	57,7	57,7	100,0
	Total	317	100,0	100,0	

ROP EM QUALQUER ESTADIAMENTO

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Validos	0	219	69,1	69,1	69,1
	1	42	13,2	13,2	82,3
	2	32	10,1	10,1	92,4
	3	22	6,9	6,9	99,4
	4	1	,3	,3	99,7
	5	1	,3	,3	100,0
Total		317	100,0	30,9 ROP	

O2 CPAP

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Validos	0 NÃO USOU	67	21,1	21,1	21,1
	1 USOU	250	78,9	78,9	100,0
	Total	317	100,0	100,0	

O2 VM

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Validos	0 NÃO USOU	150	47,3	47,3	47,3
	1 USOU	167	52,7	52,7	100,0
	Total	317	100,0	100,0	

INDOMETACINA

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Validos	0 NÃO USOU	208	65,6	65,6	65,6
	1 USOU	109	34,4	34,4	100,0
	Total	317	100,0	100,0	

SURFACTANTE

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Validos	0 NÃO USOU	163	51,4	51,4	51,4
	1 USOU	154	48,6	48,6	100,0
	Total	317	100,0	100,0	

SEPSE

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Validos	0 NÃO	98	30,9	30,9	30,9
	1 SIM	219	69,1	69,1	100,0
	Total	317	100,0	100,0	

HIC

HIC ESTADIAMENTOS		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Validos	0	264	83,3	83,3	83,3
	1	18	5,7	5,7	89,0
	2	15	4,7	4,7	93,7
	3	10	3,2	3,2	96,8
	4	10	3,2	3,2	100,0
	Total	317	100,0	100,0	

MENINGITE

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Validos	0 NÃO	295	93,1	93,1	93,1
	1 SIM	22	6,9	6,9	100,0
	Total	317	100,0	100,0	

PCA

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Validos	0 NÃO	274	86,4	86,4	86,4
	1 SIM	43	13,6	13,6	100,0
	Total	317	100,0	100,0	

TRANSFUSÕES

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Validos	0 NÃO	174	54,9	54,9	54,9
	1 SIM	143	45,1	45,1	100,0
	Total	317	100,0	100,0	

ERITROPOETINA

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Validos	0 NÃO USOU	65	20,5	20,5	20,5
	1 USOU	252	79,5	79,5	100,0
	Total	317	100,0	100,0	

Freqüências no Grupo 1 (n = 99) / PN ≤ 1.000 g

		P 6ª SEM	PN	IG	GP	APG 5'	PERCGP6SM
Nº pacientes	Válidos	99	99	99	99	98	99
	Perdidos	0	0	0	0	1	0
	Média	1308,94	830,20	28,44	478,74	7,45	57,7141
	Mediana	1300,00	865,00	28,00	470,00	8,00	56,9061
	Desvio Padrão	275,266	125,446	2,076	205,597	1,948	23,74523
	Mínimo	680	505	24	70	0	8,14
	Máximo	2060	1000	32	1190	10	136,78
Percentiles	25	1130,00	735,00	27,00	350,00	7,00	43,4783
	50	1300,00	865,00	28,00	470,00	8,00	56,9061
	75	1505,00	930,00	30,00	595,00	9,00	74,5665

AIG/PIG

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0	23	23,2	23,2	23,2
	1 PIG	76	76,8	76,8	100,0
	Total	99	100,0	100,0	

SEXO

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0	40	40,4	40,4	40,4
	1 FEM	59	59,6	59,6	100,0
	Total	99	100,0	100,0	

ROP

ROP ESTADIAMENTOS	Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0	51	51,5	51,5
	1	12	12,1	63,6
	2	18	18,2	81,8
	3	16	16,2	98,0
	4	1	1,0	99,0
	5	1	1,0	100,0
Total	99	100,0	100,0	

GEM

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0	85	85,9	85,9	85,9
	1	6	6,1	6,1	91,9
	2	8	8,1	8,1	100,0
Total	99	100,0	100,0		

O2 CPAP

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0 NÃO USOU	15	15,2	15,2	15,2
	1 USOU	84	84,8	84,8	100,0
	Total	99	100,0	100,0	

O2 VM

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0 NÃO USOU	44	44,4	44,4	44,4
	1 USOU	55	55,6	55,6	100,0
	Total	99	100,0	100,0	

Indometac

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0 NÃO USOU	60	60,6	60,6	60,6
	1 USOU	39	39,4	39,4	100,0
	Total	99	100,0	100,0	

SURFAC

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0 NÃO USOU	42	42,4	42,4	42,4
	1 USOU	57	57,6	57,6	100,0
	Total	99	100,0	100,0	

SEPSE

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0 NÃO	25	25,3	25,3	25,3
	1 SIM	74	74,7	74,7	100,0
	Total	99	100,0	100,0	

HIC

HIC GRAUS	Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0	80	80,8	80,8
	1	6	6,1	86,9
	2	5	5,1	91,9
	3	3	3,0	94,9
	4	5	5,1	100,0
	Total	99	100,0	100,0

MENINGITE

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0 NÃO	93	93,9	93,9	93,9
	1 SIM	6	6,1	6,1	100,0
	Total	99	100,0	100,0	

PCA

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0 NÃO	88	88,9	88,9	88,9
	1 SIM	11	11,1	11,1	100,0
	Total	99	100,0	100,0	

TRANSF

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0 NÃO	41	41,4	41,4	41,4
	1 SIM	58	58,6	58,6	100,0
	Total	99	100,0	100,0	

ERITROP

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0 NÃO USOU	25	25,3	25,3	25,3
	1 USOU	74	74,7	74,7	100,0
	Total	99	100,0	100,0	

ROPCAT

ROP SIM/NÃO		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0 SEM	51	51,5	51,5	51,5
	1 COM	48	48,5	48,5	100,0
	Total	99	100,0	100,0	

HICCAT

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0 NÃO	80	80,8	80,8	80,8
	1 SIM	19	19,2	19,2	100,0
	Total	99	100,0	100,0	

T-Test Grupo 1 (n = 99) / Variáveis contínuas no Grupo 1

	ROPCAT	Nº	Média	Desvio Padrão	Std. Error Mean
PESO NASC	0	51	856,47	118,837	16,641
	1	48	802,29	127,454	18,396
BALLARD	0	51	29,02	2,015	,282
	1	48	27,83	1,982	,286
P 6ª SEM	0	51	1431,76	253,732	35,530
	1	48	1178,44	236,092	34,077
P 6ª - PN	0	51	575,29	194,156	27,187
	1	48	376,15	164,831	23,791
APG 5'	0	50	7,38	2,221	,314
	1	48	7,52	1,637	,236
PERCGP6SM	0	51	67,7577	22,76265	3,18741
	1	48	47,0429	19,96722	2,88202

Independent Samples Test

				Levene's Test for Equality of Variances		t	
				F	Sig.		
PESO NASC	Equal variances assumed	,790	,376	2,189	97	,031	54,179
	Equal variances not assumed			2,184	95,364	,031	54,179
BALLARD	Equal variances assumed	,009	,924	2,951	97	,004	1,186
	Equal variances not assumed			2,952	96,805	,004	1,186
P 6ª SEM	Equal variances assumed	,239	,626	5,134	97	,000	253,327
	Equal variances not assumed			5,146	96,989	,000	253,327
P 6ª - PN	Equal variances assumed	,243	,623	5,485	97	,000	199,148
	Equal variances not assumed			5,512	96,006	,000	199,148
APG 5'	Equal variances assumed	,476	,492	-,356	96	,723	-,141
	Equal variances not assumed			-,358	90,075	,721	-,141
PERCGP6SM	Equal variances assumed	,605	,439	4,801	97	,000	20,71482
	Equal variances not assumed			4,821	96,534	,000	20,71482

Variáveis Categóricas no Grupo 1 / n = 99 / PN ≤ 1.000 g

Case Processing Summary

	Cases					
	Válidos		Perdas		Total	
	Nº	Percentual	Nº	Percentual	Nº	Percentual
ROPCAT * AIG/PIG	99	100,0%	0	,0%	99	100,0%
ROPCAT * SEXO	99	100,0%	0	,0%	99	100,0%
ROPCAT * O2 CPAP	99	100,0%	0	,0%	99	100,0%
ROPCAT * O2 VM	99	100,0%	0	,0%	99	100,0%
ROPCAT * Indometac	99	100,0%	0	,0%	99	100,0%
ROPCAT * SURFAC	99	100,0%	0	,0%	99	100,0%
ROPCAT * SEPSE	99	100,0%	0	,0%	99	100,0%
ROPCAT * MENINGITE	99	100,0%	0	,0%	99	100,0%
ROPCAT * PCA	99	100,0%	0	,0%	99	100,0%
ROPCAT * TRANSF	99	100,0%	0	,0%	99	100,0%
ROPCAT * ERITROP	99	100,0%	0	,0%	99	100,0%
ROPCAT * HICCAT	99	100,0%	0	,0%	99	100,0%
ROPCAT * gemcat	99	100,0%	0	,0%	99	100,0%

ROPCAT * SEXO Crosstab

		SEXO		Total
		0	1	
ROPCAT 0	Count	23	28	51
	% within ROPCAT	45,1%	54,9%	100,0%
	% within SEXO	57,5%	47,5%	51,5%
1	Count	17	31	48
	% within ROPCAT	35,4%	64,6%	100,0%
	% within SEXO	42,5%	52,5%	48,5%
Total	Count	40	59	99
	% within ROPCAT	40,4%	59,6%	100,0%
	% within SEXO	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,963(b)	1	,327		
Continuity Correction(a)	,602	1	,438		
Likelihood Ratio	,965	1	,326		
Fisher's Exact Test				,413	,219
N of Valid Cases	99				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 19,39.

ROPCAT * O2 CPAP Crosstab

		O2 CPAP		Total
		0	1	
ROPCAT 0	Count	5	46	51
	% within ROPCAT	9,8%	90,2%	100,0%
	% within O2 CPAP	33,3%	54,8%	51,5%
1	Count	10	38	48
	% within ROPCAT	20,8%	79,2%	100,0%
	% within O2 CPAP	66,7%	45,2%	48,5%
Total	Count	15	84	99
	% within ROPCAT	15,2%	84,8%	100,0%
	% within O2 CPAP	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,340(b)	1	,126		
Continuity Correction(a)	1,561	1	,212		
Likelihood Ratio	2,371	1	,124		
Fisher's Exact Test				,164	,106
N of Valid Cases	99				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7,27.

ROPCAT * O2 VM Crosstab

		O2 VM		Total
		0	1	
ROPCAT 0	Count	24	27	51
	% within ROPCAT	47,1%	52,9%	100,0%
	% within O2 VM	54,5%	49,1%	51,5%
1	Count	20	28	48
	% within ROPCAT	41,7%	58,3%	100,0%
	% within O2 VM	45,5%	50,9%	48,5%
Total	Count	44	55	99
	% within ROPCAT	44,4%	55,6%	100,0%
	% within O2 VM	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,291(b)	1	,589		
Continuity Correction(a)	,114	1	,736		
Likelihood Ratio	,291	1	,589		
Fisher's Exact Test				,687	,368
N of Valid Cases	99				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 21,33.

ROPCAT * Indometac Crosstab

		Indometac		Total
		0	1	
ROPCAT 0	Count	33	18	51
	% within ROPCAT	64,7%	35,3%	100,0%
	% within Indometac	55,0%	46,2%	51,5%
1	Count	27	21	48
	% within ROPCAT	56,3%	43,8%	100,0%
	% within Indometac	45,0%	53,8%	48,5%
Total	Count	60	39	99
	% within ROPCAT	60,6%	39,4%	100,0%
	% within Indometac	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,741(b)	1	,389		
Continuity Correction(a)	,429	1	,513		
Likelihood Ratio	,741	1	,389		
Fisher's Exact Test				,417	,256
N of Valid Cases	99				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 18,91.

ROPCAT * SURFAC Crosstab

		SURFAC		Total
		0	1	
ROPCAT 0	Count	23	28	51
	% within ROPCAT	45,1%	54,9%	100,0%
	% within SURFAC	54,8%	49,1%	51,5%
1	Count	19	29	48
	% within ROPCAT	39,6%	60,4%	100,0%
	% within SURFAC	45,2%	50,9%	48,5%
Total	Count	42	57	99
	% within ROPCAT	42,4%	57,6%	100,0%
	% within SURFAC	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,308(b)	1	,579		
Continuity Correction(a)	,123	1	,725		
Likelihood Ratio	,308	1	,579		
Fisher's Exact Test				,685	,363
N of Valid Cases	99				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 20,36.

ROPCAT * SEPSE Crosstab

		SEPSE		Total
		0	1	
ROPCAT 0	Count	13	38	51
	% within ROPCAT	25,5%	74,5%	100,0%
	% within SEPSE	52,0%	51,4%	51,5%
1	Count	12	36	48
	% within ROPCAT	25,0%	75,0%	100,0%
	% within SEPSE	48,0%	48,6%	48,5%
Total	Count	25	74	99
	% within ROPCAT	25,3%	74,7%	100,0%
	% within SEPSE	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,003(b)	1	,955		
Continuity Correction(a)	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,003	1	,955		
Fisher's Exact Test				1,000	,570
N of Valid Cases	99				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 12,12.

ROPCAT * MENINGITE Crosstab

		MENINGITE		Total
		0	1	
ROPCAT 0	Count	47	4	51
	% within ROPCAT	92,2%	7,8%	100,0%
	% within MENINGITE	50,5%	66,7%	51,5%
1	Count	46	2	48
	% within ROPCAT	95,8%	4,2%	100,0%
	% within MENINGITE	49,5%	33,3%	48,5%
Total	Count	93	6	99
	% within ROPCAT	93,9%	6,1%	100,0%
	% within MENINGITE	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,587(b)	1	,444		
Continuity Correction(a)	,119	1	,730		
Likelihood Ratio	,599	1	,439		
Fisher's Exact Test				,679	,368
N of Valid Cases	99				

a Computed only for a 2x2 table

b 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,91.

ROPCAT * PCA Crosstab

		PCA		Total
		0	1	
ROPCAT 0	Count	45	6	51
	% within ROPCAT	88,2%	11,8%	100,0%
	% within PCA	51,1%	54,5%	51,5%
1	Count	43	5	48
	% within ROPCAT	89,6%	10,4%	100,0%
	% within PCA	48,9%	45,5%	48,5%
Total	Count	88	11	99
	% within ROPCAT	88,9%	11,1%	100,0%
	% within PCA	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,045(b)	1	,831		
Continuity Correction(a)	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,046	1	,831		
Fisher's Exact Test				1,000	,543
N of Valid Cases	99				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,33.

ROPCAT * TRANSF Crosstab

		TRANSF		Total
		0	1	
ROPCAT 0	Count	23	28	51
	% within ROPCAT	45,1%	54,9%	100,0%
	% within TRANSF	56,1%	48,3%	51,5%
1	Count	18	30	48
	% within ROPCAT	37,5%	62,5%	100,0%
	% within TRANSF	43,9%	51,7%	48,5%
Total	Count	41	58	99
	% within ROPCAT	41,4%	58,6%	100,0%
	% within TRANSF	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,588(b)	1	,443		
Continuity Correction(a)	,317	1	,573		
Likelihood Ratio	,589	1	,443		
Fisher's Exact Test				,541	,287
N of Valid Cases	99				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 19,88.

ROPCAT * ERITROP Crosstab

		ERITROP		Total
		0	1	
ROPCAT 0	Count	16	35	51
	% within ROPCAT	31,4%	68,6%	100,0%
	% within ERITROP	64,0%	47,3%	51,5%
1	Count	9	39	48
	% within ROPCAT	18,8%	81,3%	100,0%
	% within ERITROP	36,0%	52,7%	48,5%
Total	Count	25	74	99
	% within ROPCAT	25,3%	74,7%	100,0%
	% within ERITROP	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,087(b)	1	,149		
Continuity Correction(a)	1,472	1	,225		
Likelihood Ratio	2,112	1	,146		
Fisher's Exact Test				,171	,112
N of Valid Cases	99				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 12,12.

ROPCAT * HICCAT Crosstab

		HICCAT		Total
		0	1	
ROPCAT 0	Count	43	8	51
	% within ROPCAT	84,3%	15,7%	100,0%
	% within HICCAT	53,8%	42,1%	51,5%
1	Count	37	11	48
	% within ROPCAT	77,1%	22,9%	100,0%
	% within HICCAT	46,3%	57,9%	48,5%
Total	Count	80	19	99
	% within ROPCAT	80,8%	19,2%	100,0%
	% within HICCAT	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,834(b)	1	,361		
Continuity Correction(a)	,433	1	,511		
Likelihood Ratio	,835	1	,361		
Fisher's Exact Test				,447	,255
Linear-by-Linear Association	,825	1	,364		
N of Valid Cases	99				

ROPCAT * gemcat Crosstab

		gemcat		Total
		,00	1,00	
ROPCAT 0	Count	44	7	51
	% within ROPCAT	86,3%	13,7%	100,0%
	% within gemcat	51,8%	50,0%	51,5%
1	Count	41	7	48
	% within ROPCAT	85,4%	14,6%	100,0%
	% within gemcat	48,2%	50,0%	48,5%
Total	Count	85	14	99
	% within ROPCAT	85,9%	14,1%	100,0%
	% within gemcat	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,015(b)	1	,903		
Continuity Correction(a)	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,015	1	,903		
Fisher's Exact Test				1,000	,565
Linear-by-Linear Association	,015	1	,903		
N of Valid Cases	99				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,79.

Logistic Regression realizada no Grupo 1 / n = 99 / PN ≤ 1.000 g

Block 0: Beginning Block

			Observed		
			ROPCAT		Percentage Correct
			0	1	
Step 0	ROPCAT	0	51	0	100,0
		1	48	0	,0
Overall Percentage					51,5

a Constant is included in the model.
b The cut value is ,500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	-,061	,201	,091	1	,763	,941

Variables not in the Equation

	Score	df	Sig.
Step 0 Variables PESONASC	4,659	1	,031
BALLARD	8,155	1	,004
PERCGP6SM	19,011	1	,000
Overall Statistics	24,201	3	,000

Block 1: Method = Enter

Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	28,861	3	,000
	Block	28,861	3	,000
	Model	28,861	3	,000

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	108,291(a)	,253	,337

a Estimation terminated at iteration number 5 because parameter estimates changed by less than ,001.

Classification Table(a)

			Observed		
			ROPCAT		Percentage Correct
			0	1	
Step 1	ROPCAT	0	38	13	74,5
		1	16	32	66,7
Overall Percentage					70,7

a The cut value is ,500

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1(a)	PESONASC	-,004	,002	3,675	1	,055	,996	,991	1,000
	BALLARD	-,093	,137	,462	1	,497	,911	,697	1,191
	PERCGP6SM	-,052	,014	14,328	1	,000	,950	,925	,975
	Constant	9,206	3,580	6,612	1	,010	9951,899		

a Variable(s) entered on step 1: PESONASC, BALLARD, PERCGP6SM.

Block 0: Beginning Block

		Observed		
		ROPCAT		Percentage Correct
		0	1	
Step 0	ROPCAT 0	51	0	100,0
	1	48	0	,0
Overall Percentage				51,5

a Constant is included in the model.

b The cut value is ,500

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0	Constant	-,061	,201	,091	1	,763	,941

Variables not in the Equation

		Score	df	Sig.
Step 0	Variables PESONASC	4,659	1	,031
	PERCGP6SM	19,011	1	,000
Overall Statistics		23,934	2	,000

Block 1: Method = Enter

Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	28,397	2	,000
	Block	28,397	2	,000
	Model	28,397	2	,000

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	108,756(a)	,249	,333

a Estimation terminated at iteration number 5 because parameter estimates changed by less than ,001.

Classification Table(a)

			Observed		
			ROPCAT		Percentage Correct
			0	1	
Step 1	ROPCAT	0	38	13	74,5
		1	16	32	66,7
Overall Percentage					70,7

a The cut value is ,500

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	DF	Sig.	Exp(B) OR	95,0% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1(a)	PESONASC	-,005	,002	6,183	1	,013	,995	,991	,999
	PERCGP6SM	-,054	,013	16,159	1	,000	,948	,923	,973
	Constant	7,271	2,098	12,008	1	,001	1438,188		

a Variable(s) entered on step 1: PESONASC, PERCGP6SM.

Frequências no Grupo 2 / n = 218 / PN > 1.000 g

Statistics

		PN	IG	P 6ª SEM	GP	APG 5'	PERCGP
N 218	Válidos	218	218	218	218	218	218
	Perdas	0	0	0	0	0	0
	Média	1257,36	30,20	1908,12	650,76	7,93	52,1495
	Mediana	1260,00	30,00	1907,50	630,00	8,00	51,3274
	Desvio Padrão	138,409	1,544	260,606	202,290	1,613	16,18795
	Mínimo	1005	26	1280	20	0	1,33
	Máximo	1500	32	2900	1410	10	110,19
Percentiles	25	1138,75	29,00	1720,00	530,00	7,00	41,5053
	50	1260,00	30,00	1907,50	630,00	8,00	51,3274
	75	1375,00	31,25	2050,00	765,00	9,00	61,5143

AIG/PIG

		Frequência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0	92	42,2	42,2	42,2
	1 PIG	126	57,8	57,8	100,0
	Total	218	100,0	100,0	

SEXO

		Frequência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0	94	43,1	43,1	43,1
	1 FEM	124	56,9	56,9	100,0
	Total	218	100,0	100,0	

ROP

ROP ESTADIAMENTOS		Frequência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0	168	77,1	77,1	77,1
	1	30	13,8	13,8	90,8
	2	14	6,4	6,4	97,2
	3	6	2,8	2,8	100,0
	Total	218	100,0	100,0	

GEM

		Frequência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0	182	83,5	83,5	83,5
	1	14	6,4	6,4	89,9
	2	17	7,8	7,8	97,7
	3	5	2,3	2,3	100,0
	Total	218	100,0	100,0	

O2 CPAP

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0 NÃO USOU	52	23,9	23,9	23,9
	1 USOU	166	76,1	76,1	100,0
	Total	218	100,0	100,0	

O2 VM

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0 NÃO USOU	1	,5	,5	,5
	1 USOU	105	48,2	48,2	48,6
	1 USOU	112	51,4	51,4	100,0
	Total	218	100,0	100,0	

Indometac

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0 NÃO USOU	148	67,9	67,9	67,9
	1 USOU	70	32,1	32,1	100,0
	Total	218	100,0	100,0	

SURFAC

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0 NÃO USOU	121	55,5	55,5	55,5
	1 USOU	97	44,5	44,5	100,0
	Total	218	100,0	100,0	

SEPSE

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0 NÃO	73	33,5	33,5	33,5
	1 SIM	145	66,5	66,5	100,0
	Total	218	100,0	100,0	

HIC

HIC GRADUAÇÃO		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0	184	84,4	84,4	84,4
	1	12	5,5	5,5	89,9
	2	10	4,6	4,6	94,5
	3	7	3,2	3,2	97,7
	4	5	2,3	2,3	100,0
	Total	218	100,0	100,0	

MENINGITE

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0 NÃO	202	92,7	92,7	92,7
	1 SIM	16	7,3	7,3	100,0
	Total	218	100,0	100,0	

PCA

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0 NÃO	186	85,3	85,3	85,3
	1 SIM	32	14,7	14,7	100,0
	Total	218	100,0	100,0	

TRANSF

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0 NÃO	133	61,0	61,0	61,0
	1 SIM	85	39,0	39,0	100,0
	Total	218	100,0	100,0	

ERITROP

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0 NÃO	1	,5	,5	,5
	1 USOU	40	18,3	18,3	18,8
	1 USOU	177	81,2	81,2	100,0
	Total	218	100,0	100,0	

ROPCAT

ROP SIM/NÃO		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0 NÃO	168	77,1	77,1	77,1
	1 SIM	50	22,9	22,9	100,0
	Total	218	100,0	100,0	

HICCAT

		Freqüência	Percentual	Percentual Válido	Percentual Cumulativo
Válidos	0 NÃO	184	84,4	84,4	84,4
	1 SIM	34	15,6	15,6	100,0
	Total	218	100,0	100,0	

Crosstabs Variáveis Contínuas no Grupo 2 / n = 218 / PN > 1.000 g

Case Processing Summary

	Cases					
	Válidos		Perdas		Total	
	Nº	Percentual	Nº	Percentual	Nº	Percentual
ROP > 1000 * PN >1000 < 1500	218	68,8%	99	31,2%	317	100,0%
ROP > 1000 * IG < 32 > 1000	218	68,8%	99	31,2%	317	100,0%
ROP > 1000 * P 6ª SEM > 1000	218	68,8%	99	31,2%	317	100,0%
ROP > 1000 * GP > 1000	218	68,8%	99	31,2%	317	100,0%
ROP > 1000 * APGAR > 1000	218	68,8%	99	31,2%	317	100,0%

ROP > 1000 * PN >1000 < 1500 Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	273,358(a)	276	,534
Likelihood Ratio	169,039	276	1,000
Linear-by-Linear Association	1,839	1	,175
N of Valid Cases	218		

a 371 cells (99,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,03.

ROP > 1000 * IG < 32 > 1000 Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	38,432(a)	18	,003
Likelihood Ratio	28,516	18	,055
Linear-by-Linear Association	3,403	1	,065
N of Valid Cases	218		

a 19 cells (67,9%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,06.

ROP > 1000 * P 6ª SEM > 1000 Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	327,411(a)	297	,108
Likelihood Ratio	206,915	297	1,000
Linear-by-Linear Association	6,543	1	,011
N of Valid Cases	218		

a 398 cells (99,5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,03.

ROP > 1000 * GP > 1000 Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	370,630(a)	339	,114
Likelihood Ratio	213,873	339	1,000
Linear-by-Linear Association	5,605	1	,018
N of Valid Cases	218		

a. 456 cells (100,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,03.

ROP > 1000 * APGAR > 1000 Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	17,705(a)	27	,912
Likelihood Ratio	24,109	27	,624
Linear-by-Linear Association	,146	1	,702
N of Valid Cases	218		

a. 32 cells (80,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,03.

T-Test Crosstabs Variáveis Categóricas no Grupo 2 / n = 218 / PN > 1.000 g**Case Processing Summary**

	Casos					
	Válidos		Perdas		Total	
	Nº	Percentual	Nº	Percentual	Nº	Percentual
ROPCAT * AIG/PIG	218	100,0%	0	,0%	218	100,0%
ROPCAT * SEXO	218	100,0%	0	,0%	218	100,0%
ROPCAT * O2 CPAP	218	100,0%	0	,0%	218	100,0%
ROPCAT * O2 VM	217	99,5%	1	,5%	218	100,0%
ROPCAT * Indometac	218	100,0%	0	,0%	218	100,0%
ROPCAT * SURFAC	218	100,0%	0	,0%	218	100,0%
ROPCAT * SEPSE	218	100,0%	0	,0%	218	100,0%
ROPCAT * MENINGITE	218	100,0%	0	,0%	218	100,0%
ROPCAT * PCA	218	100,0%	0	,0%	218	100,0%
ROPCAT * TRANSF	218	100,0%	0	,0%	218	100,0%
ROPCAT * ERITROP	217	99,5%	1	,5%	218	100,0%
ROPCAT * HICCAT	218	100,0%	0	,0%	218	100,0%
ROPCAT * gemcat	218	100,0%	0	,0%	218	100,0%

ROPCAT * AIG/PIG Crosstab

		AIG/PIG		Total
		0	1	
ROPCAT 0	Count	66	102	168
	% within ROPCAT	39,3%	60,7%	100,0%
	% within AIG/PIG	71,7%	81,0%	77,1%
1	Count	26	24	50
	% within ROPCAT	52,0%	48,0%	100,0%
	% within AIG/PIG	28,3%	19,0%	22,9%
Total	Count	92	126	218
	% within ROPCAT	42,2%	57,8%	100,0%
	% within AIG/PIG	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,554(b)	1	,110		
Continuity Correction(a)	2,059	1	,151		
Likelihood Ratio	2,530	1	,112		
Fisher's Exact Test				,142	,076
N of Valid Cases	218				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 21,10.

ROPCAT * SEXO Crosstab

		SEXO		Total
		0	1	
ROPCAT 0	Count	74	94	168
	% within ROPCAT	44,0%	56,0%	100,0%
	% within SEXO	78,7%	75,8%	77,1%
1	Count	20	30	50
	% within ROPCAT	40,0%	60,0%	100,0%
	% within SEXO	21,3%	24,2%	22,9%
Total	Count	94	124	218
	% within ROPCAT	43,1%	56,9%	100,0%
	% within SEXO	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,257(b)	1	,612		
Continuity Correction(a)	,119	1	,730		
Likelihood Ratio	,259	1	,611		
Fisher's Exact Test				,630	,367
N of Valid Cases	218				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 21,56.

ROPCAT * O2 CPAP Crosstab

		O2 CPAP		Total
		0	1	
ROPCAT 0	Count	40	128	168
	% within ROPCAT	23,8%	76,2%	100,0%
	% within O2 CPAP	76,9%	77,1%	77,1%
1	Count	12	38	50
	% within ROPCAT	24,0%	76,0%	100,0%
	% within O2 CPAP	23,1%	22,9%	22,9%
Total	Count	52	166	218
	% within ROPCAT	23,9%	76,1%	100,0%
	% within O2 CPAP	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,001(b)	1	,978		
Continuity Correction(a)	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,001	1	,978		
Fisher's Exact Test				1,000	,557
N of Valid Cases	218				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 11,93.

ROPCAT * O2 VM Crosstab

		O2 VM		Total
		0	1	
ROPCAT 0	Count	88	79	167
	% within ROPCAT	52,7%	47,3%	100,0%
	% within O2 VM	83,8%	70,5%	77,0%
1	Count	17	33	50
	% within ROPCAT	34,0%	66,0%	100,0%
	% within O2 VM	16,2%	29,5%	23,0%
Total	Count	105	112	217
	% within ROPCAT	48,4%	51,6%	100,0%
	% within O2 VM	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5,385(b)	1	,020		
Continuity Correction(a)	4,662	1	,031		
Likelihood Ratio	5,471	1	,019		
Fisher's Exact Test				,024	,015
Linear-by-Linear Association	5,360	1	,021		
N of Valid Cases	217				

a Computed only for a 2x2 table

ROPCAT * Indometac Crosstab

		Indometac		Total
		0	1	
ROPCAT 0	Count	120	48	168
	% within ROPCAT	71,4%	28,6%	100,0%
	% within Indometac	81,1%	68,6%	77,1%
1	Count	28	22	50
	% within ROPCAT	56,0%	44,0%	100,0%
	% within Indometac	18,9%	31,4%	22,9%
Total	Count	148	70	218
	% within ROPCAT	67,9%	32,1%	100,0%
	% within Indometac	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4,208(b)	1	,040		
Continuity Correction(a)	3,530	1	,060		
Likelihood Ratio	4,064	1	,044		
Fisher's Exact Test				,057	,032
N of Valid Cases	218				

a Computed only for a 2x2 table / b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. minimum count i16,06.

ROPCAT * SURFAC Crosstab

		SURFAC		Total
		0	1	
ROPCAT 0	Count	98	70	168
	% within ROPCAT	58,3%	41,7%	100,0%
	% within SURFAC	81,0%	72,2%	77,1%
1	Count	23	27	50
	% within ROPCAT	46,0%	54,0%	100,0%
	% within SURFAC	19,0%	27,8%	22,9%
Total	Count	121	97	218
	% within ROPCAT	55,5%	44,5%	100,0%
	% within SURFAC	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,373(b)	1	,123		
Continuity Correction(a)	1,900	1	,168		
Likelihood Ratio	2,361	1	,124		
Fisher's Exact Test				,145	,084
N of Valid Cases	218				

a Computed only for a 2x2 table
 b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 22,25.

ROPCAT * SEPSE Crosstab

		SEPSE		Total
		0	1	
ROPCAT 0	Count	62	106	168
	% within ROPCAT	36,9%	63,1%	100,0%
	% within SEPSE	84,9%	73,1%	77,1%
1	Count	11	39	50
	% within ROPCAT	22,0%	78,0%	100,0%
	% within SEPSE	15,1%	26,9%	22,9%
Total	Count	73	145	218
	% within ROPCAT	33,5%	66,5%	100,0%
	% within SEPSE	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3,843(b)	1	,050		
Continuity Correction(a)	3,203	1	,073		
Likelihood Ratio	4,051	1	,044		
Fisher's Exact Test				,060	,034
N of Valid Cases	218				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 16,74.

ROPCAT * MENINGITE Crosstab

		MENINGITE		Total
		0	1	
ROPCAT 0	Count	156	12	168
	% within ROPCAT	92,9%	7,1%	100,0%
	% within MENINGITE	77,2%	75,0%	77,1%
1	Count	46	4	50
	% within ROPCAT	92,0%	8,0%	100,0%
	% within MENINGITE	22,8%	25,0%	22,9%
Total	Count	202	16	218
	% within ROPCAT	92,7%	7,3%	100,0%
	% within MENINGITE	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,042(b)	1	,838		
Continuity Correction(a)	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,041	1	,840		
Fisher's Exact Test				,765	,522
N of Valid Cases	218				

a Computed only for a 2x2 table

ROPCAT * PCA Crosstab

		PCA		Total
		0	1	
ROPCAT 0	Count	149	19	168
	% within ROPCAT	88,7%	11,3%	100,0%
	% within PCA	80,1%	59,4%	77,1%
1	Count	37	13	50
	% within ROPCAT	74,0%	26,0%	100,0%
	% within PCA	19,9%	40,6%	22,9%
Total	Count	186	32	218
	% within ROPCAT	85,3%	14,7%	100,0%
	% within PCA	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6,640(b)	1	,010		
Continuity Correction(a)	5,518	1	,019		
Likelihood Ratio	5,962	1	,015		
Fisher's Exact Test				,021	,012
N of Valid Cases	218				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7,34.

ROPCAT * TRANSF Crosstab

		TRANSF		Total
		0	1	
ROPCAT 0	Count	108	60	168
	% within ROPCAT	64,3%	35,7%	100,0%
	% within TRANSF	81,2%	70,6%	77,1%
1	Count	25	25	50
	% within ROPCAT	50,0%	50,0%	100,0%
	% within TRANSF	18,8%	29,4%	22,9%
Total	Count	133	85	218
	% within ROPCAT	61,0%	39,0%	100,0%
	% within TRANSF	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3,306(b)	1	,069		
Continuity Correction(a)	2,732	1	,098		
Likelihood Ratio	3,251	1	,071		
Fisher's Exact Test				,098	,050
N of Valid Cases	218				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 19,50.

ROPCAT * ERITROP Crosstab

		ERITROP		Total
		0	1	
ROPCAT 0	Count	35	133	168
	% within ROPCAT	20,8%	79,2%	100,0%
	% within ERITROP	87,5%	75,1%	77,4%
1	Count	5	44	49
	% within ROPCAT	10,2%	89,8%	100,0%
	% within ERITROP	12,5%	24,9%	22,6%
Total	Count	40	177	217
	% within ROPCAT	18,4%	81,6%	100,0%
	% within ERITROP	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,851(b)	1	,091		
Continuity Correction(a)	2,187	1	,139		
Likelihood Ratio	3,168	1	,075		
Fisher's Exact Test				,099	,065
Linear-by-Linear Association	2,837	1	,092		
N of Valid Cases	217				

ROPCAT * HICCAT Crosstab

		HICCAT		Total
		0	1	
ROPCAT 0	Count	147	21	168
	% within ROPCAT	87,5%	12,5%	100,0%
	% within HICCAT	79,9%	61,8%	77,1%
1	Count	37	13	50
	% within ROPCAT	74,0%	26,0%	100,0%
	% within HICCAT	20,1%	38,2%	22,9%
Total	Count	184	34	218
	% within ROPCAT	84,4%	15,6%	100,0%
	% within HICCAT	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5,335(b)	1	,021		
Continuity Correction(a)	4,358	1	,037		
Likelihood Ratio	4,851	1	,028		
Fisher's Exact Test				,027	,022
Linear-by-Linear Association	5,310	1	,021		

ROPCAT * gemcat Crosstab

		gemcat		Total
		,00	1,00	
ROPCAT 0	Count	142	26	168
	% within ROPCAT	84,5%	15,5%	100,0%
	% within gemcat	78,0%	72,2%	77,1%
1	Count	40	10	50
	% within ROPCAT	80,0%	20,0%	100,0%
	% within gemcat	22,0%	27,8%	22,9%
Total	Count	182	36	218
	% within ROPCAT	83,5%	16,5%	100,0%
	% within gemcat	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,572(b)	1	,449		
Continuity Correction(a)	,291	1	,590		
Likelihood Ratio	,552	1	,458		
Fisher's Exact Test				,515	,289
Linear-by-Linear Association	,569	1	,451		
N of Valid Cases	218				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8,26.

Logistic Regression no Grupo 2 / n = 218 / PN > 1.000 g

Case Processing Summary

Unweighted Cases(a)		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	218	100,0
	Missing Cases	0	,0
	Total	218	100,0
Unselected Cases		0	,0
Total		218	100,0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

Block 0: Beginning Block

Classification Table(a,b)

			Observed		
			ROPCAT		Percentage Correct
			0	1	
Step 0	ROPCAT	0	168	0	100,0
		1	50	0	,0
Overall Percentage					77,1

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is ,500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	-1,212	,161	56,596	1	,000	,298

Variables not in the Equation

	Score	df	Sig.
Step 0 Variables			
PESONASC	,889	1	,346
PERCGP6SM	8,811	1	,003
BALLARD	1,875	1	,171
Overall Statistics	12,300	3	,006

Block 1: Method = Enter

Omnibus Tests of Model Coefficients

	Chi-square	df	Sig.
Step 1 Step	12,894	3	,005
Block	12,894	3	,005
Model	12,894	3	,005

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	221,891(a)	,057	,087

a Estimation terminated at iteration number 5 because parameter estimates changed by less than ,001.

Classification Table(a)

			Observed		
			ROPCAT		Percentage Correct
			0	1	
Step 1	ROPCAT	0	166	2	98,8
		1	48	2	4,0
Overall Percentage					77,1

a The cut value is ,500

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1(a)	PESONASC	-,002	,001	1,559	1	,212	,998	,996	1,001
	PERCGP6SM	-,036	,012	9,787	1	,002	,965	,943	,987
	BALLARD	-,101	,115	,759	1	,383	,904	,721	1,134
	Constant	5,750	3,343	2,959	1	,085	314,168		

a Variable(s) entered on step 1: PESONASC, PERCGP6SM, BALLARD.

Block 0: Beginning Block

Classification Table(a,b)

			Observed		
			ROPCAT		Percentage Correct
			0	1	
Step 0	ROPCAT	0	168	0	100,0
		1	50	0	,0
Overall Percentage					77,1

a Constant is included in the model.

b The cut value is ,500

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0	Constant	-1,212	,161	56,596	1	,000	,298

Variables not in the Equation

			Score	df	Sig.
Step 0	Variables	PESONASC	,889	1	,346
		PERCGP6SM	8,811	1	,003
	Overall Statistics		11,510	2	,003

Block 1: Method = Enter

Omnibus Tests of Model Coefficients

			Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	12,140	2	,002	
	Block	12,140	2	,002	
	Model	12,140	2	,002	

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	222,645(a)	,054	,082

a Estimation terminated at iteration number 5 because parameter estimates changed by less than ,001.

Classification Table(a)

		Observed		
		ROPCAT		Percentage Correct
		0	1	
Step 1	ROPCAT	0	1	
		166	2	98,8
		47	3	6,0
	Overall Percentage			77,5

a The cut value is ,500

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1(a)	PESONASC	-,002	,001	2,898	1	,089	,998	,995	1,000
	PERCGP6SM	-,037	,011	10,183	1	,001	,964	,943	,986
	Constant	3,308	1,810	3,340	1	,068	27,321		

a Variable(s) entered on step 1: PESONASC, PERCGP6SM.

Block 0: Beginning Block

Classification Table(a,b)

			Observed		
			ROPCAT		Percentage Correct
			0	1	
Step 0	ROPCAT	0	167	0	100,0
		1	50	0	,0
Overall Percentage					77,0

a Constant is included in the model.

b The cut value is ,500

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0	Constant	-1,206	,161	55,963	1	,000	,299

Variables not in the Equation

			Score	df	Sig.
Step 0	Variables	PESONASC	,882	1	,348
		PERCGP6SM	8,501	1	,004
		O2VM	5,385	1	,020
		SEPSE	3,663	1	,056
		Indometac	4,099	1	,043
		HICCAT	5,249	1	,022
		PCA	6,545	1	,011
Overall Statistics			22,878	7	,002

Block 1: Method = Enter

Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	23,285	7	,002
	Block	23,285	7	,002
	Model	23,285	7	,002

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	210,978(a)	,102	,154

a Estimation terminated at iteration number 5 because parameter estimates changed by less than ,001.

Classification Table(a)

			Observed		
			ROPCAT		Percentage Correct
			0	1	
Step 1	ROPCAT	0	164	3	98,2
		1	43	7	14,0
	Overall Percentage				78,8

a The cut value is ,500

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1(a)	PESONASC	-,002	,001	1,745	1	,187	,998	,996	1,001
	PERCGP6SM	-,035	,012	8,547	1	,003	,966	,944	,989
	O2VM	,389	,399	,952	1	,329	1,476	,675	3,224
	SEPSE	,373	,415	,810	1	,368	1,453	,644	3,276
	Indometac	,147	,414	,125	1	,723	1,158	,514	2,607
	HICCAT	,622	,432	2,074	1	,150	1,864	,799	4,348
	PCA	,745	,470	2,510	1	,113	2,107	,838	5,297
	Constant	1,908	1,934	,973	1	,324	6,736		

a Variable(s) entered on step 1: PESONASC, PERCGP6SM, O2VM, SEPSE, Indometac, HICCAT, PCA.

Block 0: Beginning Block

Classification Table(a,b)

			Observed			Predict ed
			ROPCAT		Percentage Correct	
			0	1		
Step 0	ROPCAT	0	168	0	100,0	
		1	50	0	,0	
	Overall Percentage				77,1	

a Constant is included in the model.

b The cut value is ,500

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0	Constant	-1,212	,161	56,596	1	,000	,298

Variables not in the Equation

			Score	df	Sig.
Step 0	Variables	PESONASC	,889	1	,346
		PERCGP6SM	8,811	1	,003
		HICCAT	5,335	1	,021
		PCA	6,640	1	,010
Overall Statistics			20,628	4	,000

Block 1: Method = Enter

Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	20,542	4	,000
	Block	20,542	4	,000
	Model	20,542	4	,000

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	214,243(a)	,090	,136

a Estimation terminated at iteration number 5 because parameter estimates changed by less than ,001.

Classification Table(a)

			Observed		Percentage Correct	Predicted
			ROPCAT			
			0	1		
Step 1	ROPCAT	0	165	3	98,2	
		1	44	6	12,0	
Overall Percentage					78,4	

a The cut value is ,500

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1(a)	PESONASC	-,002	,001	2,275	1	,131	,998	,996	1,001
	PERCGP6SM	-,035	,012	8,871	1	,003	,966	,943	,988
	HICCAT	,780	,423	3,406	1	,065	2,182	,953	4,999
	PCA	,952	,429	4,926	1	,026	2,591	1,118	6,005
Constant		2,678	1,866	2,059	1	,151	14,559		

a Variable(s) entered on step 1: PESONASC, PERCGP6SM, HICCAT, PCA.

Block 0: Beginning Block

Classification Table(a,b)

			Observed			Predi cted
			ROPCAT		Percentage Correct	
			0	1		
Step 0	ROPCAT	0	168	0	100,0	
		1	50	0	,0	
	Overall Percentage				77,1	

a Constant is included in the model.

b The cut value is ,500

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0	Constant	-1,212	,161	56,596	1	,000	,298

Variables not in the Equation

			Score	df	Sig.
Step 0	Variables	PERCGP6SM	8,811	1	,003
		HICCAT	5,335	1	,021
		PCA	6,640	1	,010
	Overall Statistics		18,819	3	,000

Block 1: Method = Enter

Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	18,235	3	,000
	Block	18,235	3	,000
	Model	18,235	3	,000

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	216,551(a)	,080	,122

a Estimation terminated at iteration number 5 because parameter estimates changed by less than ,001.

Classification Table(a)

			Observed			Predi cted
			ROPCAT		Percentage Correct	
			0	1		
Step 1	ROPCAT	0	165	3	98,2	
		1	45	5	10,0	
	Overall Percentage				78,0	

a The cut value is ,500

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1(a)	PERCGP6SM	-,031	,011	7,318	1	,007	,970	,949	,992
	HICCAT	,837	,422	3,939	1	,047	2,310	1,011	5,282
	PCA	,960	,428	5,031	1	,025	2,613	1,129	6,048
	Constant	,002	,584	,000	1	,997	1,002		

a Variable(s) entered on step 1: PERCGP6SM, HICCAT, PCA.

Curva ROC do Ganho Ponderal Proporcional para toda a coorte e para ROP em qualquer estadiamento

Case Processing Summary

ROPCAT	Valid N (listwise)
Positive(a)	98
Negative	219

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): PERCGP6SM

Area	Std. Error(a)	Asymptotic Sig.(b)	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,663	,033	,000	,598	,729

Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s): PERCGP6SM

Positive if Less Than or Equal To(a)	Sensitivity	1 - Specificity
,3333	,000	,000
4,7364	,010	,000
8,1459	,020	,000
9,9816	,031	,000
12,2274	,041	,000
12,9625	,051	,000
13,4752	,061	,000
13,8593	,061	,005
14,8819	,071	,005
15,7708	,071	,009
16,7372	,071	,014
17,7755	,082	,014
18,2112	,092	,014
20,2913	,092	,018
22,2933	,092	,023
22,6845	,102	,023
23,6550	,102	,027
25,0225	,102	,032
25,8422	,102	,037
26,2746	,102	,041
26,7477	,102	,046
27,0540	,102	,050
27,7005	,112	,050
28,4019	,122	,050
28,5165	,133	,050
29,0315	,143	,050
29,6448	,143	,055

30,1164	,153	,055
30,7041	,163	,055
30,9797	,173	,055
31,0102	,173	,059
31,0463	,184	,059
31,7683	,184	,064
32,5588	,184	,068
32,9861	,194	,068
33,4577	,194	,078
33,7476	,194	,082
33,9722	,194	,087
34,2115	,194	,091
34,8538	,204	,091
35,4610	,214	,091
35,7043	,214	,096
36,0519	,224	,096
36,3650	,224	,100
36,4683	,224	,105
36,5232	,235	,105
36,6655	,245	,105
36,7990	,245	,110
36,8454	,245	,114
36,9611	,255	,114
37,0530	,265	,114
37,0829	,265	,119
37,1848	,276	,119
37,3438	,286	,119
37,5905	,286	,123
37,8116	,296	,123
37,9521	,306	,123
38,1145	,306	,128
38,2009	,306	,132
38,5544	,306	,137
39,0390	,316	,137
39,2444	,316	,142
39,3468	,316	,146
39,5443	,327	,146
39,7268	,337	,146
39,8795	,337	,151
40,0422	,337	,160
40,2763	,347	,160
40,5521	,347	,164
40,8161	,357	,164
41,0017	,357	,169
41,0164	,357	,174
41,1147	,367	,174
41,4048	,378	,174
41,6618	,378	,178
41,8546	,378	,183
42,1567	,378	,187
42,3475	,388	,187

42,4630	,388	,192
42,6534	,388	,196
42,9153	,388	,201
43,1748	,388	,205
43,3755	,388	,210
43,6816	,398	,210
44,1873	,398	,215
44,5052	,408	,215
44,6180	,408	,219
44,7195	,418	,219
44,7254	,429	,219
44,7995	,429	,224
44,8997	,439	,224
45,0128	,449	,228
45,1806	,449	,233
45,2959	,459	,233
45,3409	,480	,233
45,3689	,490	,233
45,4522	,490	,237
45,5709	,490	,242
45,6371	,490	,247
45,6738	,500	,247
45,9089	,510	,247
46,1921	,510	,251
46,2826	,520	,251
46,3445	,520	,256
46,4438	,531	,256
46,5068	,541	,256
46,5891	,541	,260
46,7061	,541	,265
46,7929	,541	,269
46,8453	,541	,274
46,8849	,551	,274
46,9597	,561	,274
47,1111	,561	,279
47,3180	,571	,279
47,5266	,571	,283
47,7222	,571	,288
47,9284	,571	,292
48,1000	,571	,297
48,1617	,571	,301
48,2052	,571	,306
48,2750	,571	,311
48,5292	,582	,311
48,7813	,582	,315
48,9074	,582	,320
49,1459	,582	,324
49,3711	,592	,324
49,5059	,592	,329
49,7826	,602	,329
50,1174	,612	,356

50,2417	,612	,361
50,2595	,612	,365
50,4247	,622	,365
50,5945	,622	,370
50,6382	,622	,374
50,6957	,633	,374
50,8340	,643	,374
51,0765	,653	,374
51,2146	,663	,374
51,2508	,663	,379
51,3047	,663	,384
51,3647	,663	,393
51,4702	,663	,397
51,7162	,663	,402
52,0776	,663	,406
52,3211	,663	,411
52,4100	,663	,416
52,4907	,663	,420
52,5870	,673	,420
52,7106	,673	,425
52,8654	,673	,429
52,9964	,673	,434
53,1809	,673	,438
53,4666	,673	,443
53,6298	,684	,443
53,6522	,684	,447
53,7571	,694	,447
53,8762	,694	,461
53,9866	,694	,466
54,0705	,694	,470
54,2024	,694	,475
54,3466	,694	,479
54,6460	,694	,484
54,9457	,704	,484
55,0544	,704	,489
55,4244	,714	,489
55,8584	,724	,489
56,0897	,724	,493
56,2568	,724	,498
56,4034	,724	,502
56,4601	,735	,502
56,4922	,735	,507
56,5741	,735	,516
56,6466	,745	,516
56,7424	,755	,521
56,8543	,755	,525
56,8983	,755	,530
57,0245	,765	,530
57,1825	,765	,534
57,2455	,765	,539
57,3165	,765	,543

57,3859	,765	,548
57,4477	,765	,557
57,5728	,776	,557
57,8032	,776	,562
58,0006	,776	,566
58,1373	,776	,571
58,2778	,776	,575
58,3920	,776	,580
58,5587	,786	,580
58,8472	,786	,584
59,0593	,786	,589
59,3620	,786	,594
59,6552	,796	,594
59,7300	,796	,598
59,7882	,806	,598
59,8969	,806	,603
60,1047	,806	,612
60,2152	,806	,616
60,2632	,806	,621
60,3414	,806	,626
60,3935	,806	,630
60,6829	,806	,635
60,9594	,806	,639
60,9777	,806	,644
61,2496	,806	,648
61,5224	,806	,653
61,5773	,806	,658
61,6220	,806	,662
61,8344	,806	,667
62,0549	,806	,671
62,1883	,806	,680
62,3783	,806	,685
62,5170	,806	,689
62,8459	,816	,689
63,1176	,816	,694
63,4247	,827	,694
63,9359	,827	,699
64,3335	,827	,703
64,7717	,837	,703
65,1526	,837	,708
65,2835	,837	,712
65,3911	,837	,721
65,7061	,837	,726
65,9546	,847	,726
66,1173	,857	,726
66,2499	,857	,731
66,4609	,857	,735
66,7237	,867	,740
66,8299	,867	,744
67,0759	,878	,749
67,3368	,878	,753

67,4325	,878	,758
67,4884	,878	,763
67,7746	,878	,767
68,0519	,878	,772
68,4443	,878	,776
68,8803	,888	,776
68,9587	,888	,781
69,0272	,888	,785
69,1061	,888	,790
69,5141	,898	,790
70,0085	,908	,790
70,2474	,908	,795
70,3852	,908	,799
70,4941	,918	,799
70,6498	,918	,804
70,7330	,918	,808
71,0377	,918	,813
71,3747	,918	,817
71,9212	,929	,817
72,4706	,929	,822
72,5651	,929	,826
72,9426	,929	,831
73,6948	,929	,836
74,1823	,929	,840
74,4119	,929	,845
74,5909	,929	,849
75,0082	,939	,849
75,4251	,939	,854
75,5817	,939	,858
76,0150	,939	,863
76,3932	,939	,868
77,0954	,939	,872
77,7490	,939	,877
77,9300	,939	,881
78,1216	,949	,881
78,8240	,959	,881
79,4951	,959	,886
79,5746	,969	,886
79,8230	,969	,890
80,2685	,969	,895
80,5562	,969	,900
81,4642	,980	,900
82,5278	,990	,900
83,1371	,990	,904
84,1995	,990	,909
84,8295	,990	,913
84,8815	,990	,918
85,3511	,990	,922
85,9335	,990	,927
86,1094	,990	,932
86,2430	,990	,936

86,4779	,990	,941
88,2035	,990	,945
90,0054	,990	,950
90,2870	,990	,954
91,6387	,990	,959
93,0162	,990	,963
93,8041	,990	,968
94,5530	,990	,973
95,6761	,990	,977
96,7346	,990	,982
103,4666	,990	,986
112,0233	1,000	,986
114,1130	1,000	,991
125,5731	1,000	,995
137,7816	1,000	1,000

Curva ROC do Ganho Ponderal Proporcional para toda a coorte e para a ROP severa

Case Processing Summary

ROPSEVERA	Valid N (listwise)
Positive(a)	24
Negative	293

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): PERCGP6SM

Area	Std. Error(a)	Asymptotic Sig.(b)	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,628	,068	,037	,495	,761

Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s): PERCGP6SM

Positive if Less Than or Equal To(a)	Sensitivity	1 - Specificity
,3333	,000	,000
4,7364	,042	,000
8,1459	,042	,003
9,9816	,083	,003
12,2274	,125	,003
12,9625	,167	,003
13,4752	,167	,007
13,8593	,167	,010
14,8819	,167	,014
15,7708	,167	,017
16,7372	,167	,020
17,7755	,167	,024
18,2112	,167	,027
20,2913	,167	,031
22,2933	,167	,034
22,6845	,167	,038
23,6550	,167	,041
25,0225	,167	,044
25,8422	,167	,048
26,2746	,167	,051
26,7477	,167	,055
27,0540	,167	,058
27,7005	,208	,058
28,4019	,250	,058
28,5165	,250	,061
29,0315	,292	,061
29,6448	,292	,065
30,1164	,333	,065

30,7041	,333	,068
30,9797	,333	,072
31,0102	,333	,075
31,0463	,333	,078
31,7683	,333	,082
32,5588	,333	,085
32,9861	,333	,089
33,4577	,333	,096
33,7476	,333	,099
33,9722	,333	,102
34,2115	,333	,106
34,8538	,333	,109
35,4610	,333	,113
35,7043	,333	,116
36,0519	,333	,119
36,3650	,333	,123
36,4683	,333	,126
36,5232	,333	,130
36,6655	,333	,133
36,7990	,333	,137
36,8454	,333	,140
36,9611	,333	,143
37,0530	,333	,147
37,0829	,333	,150
37,1848	,375	,150
37,3438	,375	,154
37,5905	,375	,157
37,8116	,375	,160
37,9521	,375	,164
38,1145	,375	,167
38,2009	,375	,171
38,5544	,375	,174
39,0390	,417	,174
39,2444	,417	,177
39,3468	,417	,181
39,5443	,417	,184
39,7268	,417	,188
39,8795	,417	,191
40,0422	,417	,198
40,2763	,417	,201
40,5521	,417	,205
40,8161	,417	,208
41,0017	,417	,212
41,0164	,417	,215
41,1147	,417	,218
41,4048	,417	,222
41,6618	,417	,225
41,8546	,417	,229
42,1567	,417	,232
42,3475	,417	,235
42,4630	,417	,239

42,6534	,417	,242
42,9153	,417	,246
43,1748	,417	,249
43,3755	,417	,253
43,6816	,417	,256
44,1873	,417	,259
44,5052	,417	,263
44,6180	,417	,266
44,7195	,458	,266
44,7254	,458	,270
44,7995	,458	,273
44,8997	,500	,273
45,0128	,500	,280
45,1806	,500	,283
45,2959	,500	,287
45,3409	,500	,294
45,3689	,500	,297
45,4522	,500	,300
45,5709	,500	,304
45,6371	,500	,307
45,6738	,500	,311
45,9089	,542	,311
46,1921	,542	,314
46,2826	,542	,317
46,3445	,542	,321
46,4438	,542	,324
46,5068	,542	,328
46,5891	,542	,331
46,7061	,542	,334
46,7929	,542	,338
46,8453	,542	,341
46,8849	,542	,345
46,9597	,583	,345
47,1111	,583	,348
47,3180	,583	,352
47,5266	,583	,355
47,7222	,583	,358
47,9284	,583	,362
48,1000	,583	,365
48,1617	,583	,369
48,2052	,583	,372
48,2750	,583	,375
48,5292	,625	,375
48,7813	,625	,379
48,9074	,625	,382
49,1459	,625	,386
49,3711	,625	,389
49,5059	,625	,392
49,7826	,625	,396
50,1174	,625	,420
50,2417	,625	,423

50,2595	,625	,427
50,4247	,625	,430
50,5945	,625	,433
50,6382	,625	,437
50,6957	,625	,440
50,8340	,625	,444
51,0765	,625	,447
51,2146	,625	,451
51,2508	,625	,454
51,3047	,625	,457
51,3647	,625	,464
51,4702	,625	,468
51,7162	,625	,471
52,0776	,625	,474
52,3211	,625	,478
52,4100	,625	,481
52,4907	,625	,485
52,5870	,625	,488
52,7106	,625	,491
52,8654	,625	,495
52,9964	,625	,498
53,1809	,625	,502
53,4666	,625	,505
53,6298	,625	,509
53,6522	,625	,512
53,7571	,625	,515
53,8762	,625	,526
53,9866	,625	,529
54,0705	,625	,532
54,2024	,625	,536
54,3466	,625	,539
54,6460	,625	,543
54,9457	,667	,543
55,0544	,667	,546
55,4244	,667	,549
55,8584	,667	,553
56,0897	,667	,556
56,2568	,667	,560
56,4034	,667	,563
56,4601	,667	,567
56,4922	,667	,570
56,5741	,667	,577
56,6466	,708	,577
56,7424	,708	,584
56,8543	,708	,587
56,8983	,708	,590
57,0245	,708	,594
57,1825	,708	,597
57,2455	,708	,601
57,3165	,708	,604
57,3859	,708	,608

57,4477	,708	,614
57,5728	,708	,618
57,8032	,708	,621
58,0006	,708	,625
58,1373	,708	,628
58,2778	,708	,631
58,3920	,708	,635
58,5587	,750	,635
58,8472	,750	,638
59,0593	,750	,642
59,3620	,750	,645
59,6552	,750	,648
59,7300	,750	,652
59,7882	,792	,652
59,8969	,792	,655
60,1047	,792	,662
60,2152	,792	,666
60,2632	,792	,669
60,3414	,792	,672
60,3935	,792	,676
60,6829	,792	,679
60,9594	,792	,683
60,9777	,792	,686
61,2496	,792	,689
61,5224	,792	,693
61,5773	,792	,696
61,6220	,792	,700
61,8344	,792	,703
62,0549	,792	,706
62,1883	,792	,713
62,3783	,792	,717
62,5170	,792	,720
62,8459	,792	,724
63,1176	,792	,727
63,4247	,792	,730
63,9359	,792	,734
64,3335	,792	,737
64,7717	,792	,741
65,1526	,792	,744
65,2835	,792	,747
65,3911	,792	,754
65,7061	,792	,758
65,9546	,792	,761
66,1173	,792	,765
66,2499	,792	,768
66,4609	,792	,771
66,7237	,792	,778
66,8299	,792	,782
67,0759	,792	,788
67,3368	,792	,792
67,4325	,792	,795

67,4884	,792	,799
67,7746	,792	,802
68,0519	,792	,805
68,4443	,792	,809
68,8803	,833	,809
68,9587	,833	,812
69,0272	,833	,816
69,1061	,833	,819
69,5141	,833	,823
70,0085	,833	,826
70,2474	,833	,829
70,3852	,833	,833
70,4941	,875	,833
70,6498	,875	,836
70,7330	,875	,840
71,0377	,875	,843
71,3747	,875	,846
71,9212	,917	,846
72,4706	,917	,850
72,5651	,917	,853
72,9426	,917	,857
73,6948	,917	,860
74,1823	,917	,863
74,4119	,917	,867
74,5909	,917	,870
75,0082	,917	,874
75,4251	,917	,877
75,5817	,917	,881
76,0150	,917	,884
76,3932	,917	,887
77,0954	,917	,891
77,7490	,917	,894
77,9300	,917	,898
78,1216	,958	,898
78,8240	,958	,901
79,4951	,958	,904
79,5746	,958	,908
79,8230	,958	,911
80,2685	,958	,915
80,5562	,958	,918
81,4642	,958	,922
82,5278	,958	,925
83,1371	,958	,928
84,1995	,958	,932
84,8295	,958	,935
84,8815	,958	,939
85,3511	,958	,942
85,9335	,958	,945
86,1094	,958	,949
86,2430	,958	,952
86,4779	,958	,956

88,2035	,958	,959
90,0054	,958	,962
90,2870	,958	,966
91,6387	,958	,969
93,0162	,958	,973
93,8041	,958	,976
94,5530	,958	,980
95,6761	,958	,983
96,7346	,958	,986
103,4666	,958	,990
112,0233	1,000	,990
114,1130	1,000	,993
125,5731	1,000	,997
137,7816	1,000	1,000

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Associação Brasileira de Normas Técnicas. Comissão de Estudos de Documentação Normas Brasileiras em Documentação. Ed. Atual. Rio de Janeiro: ABNT; 1989.

Ganança MM, Pontes PAL. Metodologia científica: normatização para redação de teses. São Paulo: UNIFESP/EPM, Programa de Pós-graduação em Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço; 2005. 44p.

Herani MCG. Normas para apresentações de dissertações e teses. São Paulo: Bireme; 1990. 45p.

Rother ET, Braga MER. Como elaborar sua tese: estrutura e referências. 2ª ed. rev. e ampl. São Paulo: 2005. 86p.

Lermann VL. Prevalência de Retinopatia da Prematuridade em recém-nascidos de muito baixo peso. Dissertação de Mestrado / Viviane Levy Lermann; orient. Renato S. Procianny. 2005. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Pediatria. Porto Alegre, BR-RS, 2005.

Wagner MB, Motta VT, Dornelles C. SPSS passo a passo: statistical package for the social sciences / Mario B. Wagner, Valter T. Motta e Cristina Dornelles. Caxias do Sul: Educs. 2004. 172p.

Silva RPGVC. Níveis séricos de *Insulin-like Growth Factor I* no período neonatal em recém-nascidos de muito baixo peso: relação com a retinopatia da prematuridade. Tese de doutoramento / Regina Paula Guimarães Vieira Cavalcante da Silva; orient. Margaret Cristina da Silva Boguszewski. 2006. Universidade Federal do Paraná. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente: Departamento de Pediatria, Setor de Ciências da Saúde. Curitiba, BR-PR, 2006.