

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

**PRESSÃO INTRA-OCULAR EM PRÉ-TERMOS DE MUITO
BAIXO PESO DE NASCIMENTO E SUA RELAÇÃO COM A
IDADE PÓS-CONCEPÇÃO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
RODRIGO LEIVAS LINDENMEYER

Porto Alegre, Brasil

2011

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

**PRESSÃO INTRA-OCULAR EM PRÉ-TERMOS DE MUITO
BAIXO PESO DE NASCIMENTO E SUA RELAÇÃO COM A
IDADE PÓS-CONCEPÇÃO**

Orientadora: Prof. Dra. Rita de Cássia Silveira

Co-orientador: Prof. Dr. Renato Soibelman Procianoy

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

Porto Alegre, Brasil

2011

CIP - Catalogação na Publicação

Lindenmeyer, Rodrigo Leivas

Pressão intra-ocular em pré-termos de muito baixo peso de nascimento e sua relação com a idade pós-concepção / Rodrigo Leivas Lindenmeyer. -- 2011. 96 f.

Orientadora: Rita de Cássia Silveira.

Coorientador: Renato Soibermann Procianoy.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. prematuridade. 2. prematuros de muito baixo peso. 3. pressão intra-ocular. 4. tonometria. I. Silveira, Rita de Cássia, orient. II. Procianoy, Renato Soibermann, coorient. III. Título.

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

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

28/11/2011

E FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dr. Jacó Lavinsky

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. João Borges Fortes Filho

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dra. Andréa Lúcia Corso

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

À **Dani**, meu amor, meu equilíbrio, minha fiel companheira de ontem, hoje e sempre. À minha filha **Lara** que, embora ainda esteja a caminho, já mudou minha perspectiva sobre o sentido de viver. Aos meus pais, **Osny** e **Eloá**, pela vida e pelo apoio incondicional sempre.

Agradecimento Especial

À minha orientadora, **Prof. Dra. Rita de Cássia Silveira**, e meu co-orientador, **Prof. Dr. Renato Soibermann Procianoy**, pela oportunidade de realizar essa pesquisa no Departamento de Neonatologia, pelo incentivo, disponibilidade e apoio em todos os momentos.

Ao **Prof. Dr. João Borges Fortes Filho**, pelos ensinamentos desde os tempos de estudante de medicina da UFRGS, e pelo exemplo e incentivo constantes na área da pesquisa médica. Por essas razões, sua presença na Banca Examinadora desta dissertação tornou-se imprescindível.

Agradecimentos

- Ao meu irmão, **Cláudio**, pelo amor recíproco.
- Aos meus tios e padrinhos, **Léa** e “**Cabral**” (*in memorian*), por tudo que representaram na minha vida.
- A **família da minha esposa**, por terem me recebido como um filho e irmão.
- Ao **Prof. Dr. Jacobo Melamed Cattan**, pois foi o “pai” que guiou meus primeiros passos na pesquisa, é um exemplo constante como professor e ser humano e, até hoje, segue estimulando meu crescimento profissional.
- Ao **Prof. Dr. Jorge Freitas Esteves**, pois seu apoio foi fundamental para continuar seguindo essa jornada.
- A todos os demais **Professores e Contratados do Serviço de Oftalmologia** do HCPA, que acompanham meus passos desde 1996.
- Aos **residentes de oftalmologia** do HCPA, por significarem o objetivo final do meu aperfeiçoamento acadêmico.
- Aos colegas **Lucas Farias** e **Taís Mendonça**, pois a contribuição que deram foi imprescindível para a realização desta pesquisa.
- À **Vânia Hirakata**, pela disponibilidade, paciência e conhecimento na análise dos dados.
- Aos pequenos **pacientes e suas famílias**, por oportunizarem a coleta dos dados necessários para essa pesquisa.
- Aos meus **pacientes**, pois eles representam o significado da minha profissão.
- A todos os meus **antigos professores**, pois a dedicação do seu trabalho contribuiu para o meu desenvolvimento e a conquista dos meus objetivos.
- A todos os **amigos**, que nos momentos difíceis estavam sempre presentes.
- A **todas as pessoas** que, de alguma forma, colaboraram nesse projeto.

RESUMO

Objetivo: medir a pressão intra-ocular (PIO) em pré-termos de muito baixo peso (PMBP) e correlacionar com a idade pós-concepção (IPC).

Métodos: Estudo longitudinal incluindo 50 pré-termos. Local: Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Período: entre novembro de 2008 e junho de 2010. Pacientes: PMBP definido como idade nascimento ≤ 1.500 g e idade gestacional ≤ 32 semanas. Intervenção: medidas semanais da PIO. Principais desfechos: variação da PIO de acordo com a idade pós-concepção (IPC definida como a idade gestacional ao nascimento mais a idade no momento do exame) nas semanas seguintes ao nascimento pré-termo. Análise estatística: modelos de efeitos mistos foram utilizados para determinar a variação da PIO em relação a IPC. Foram calculados as médias e os percentis 10 e 90 (P10 e P90) para os valores da PIO.

Resultados: Cinquenta PMBP com idade gestacional média de $29,7 \pm 1,6$ semanas e peso de nascimento de $1.127,7 \pm 222,7$ gramas foram avaliados. Não houve diferença significativa entre a PIO do olho direito e do olho esquerdo ($p=0.177$). A média da PIO em toda a coorte, considerando ambos os olhos, foi de $14,9 \pm 4,5$ mmHg, sendo que 13,5% das medidas isoladas da PIO foram superiores a 20 mmHg. A PIO reduziu em média 0,29 mmHg para cada aumento de uma semana da IPC ($p=0.047$ IC95%: -0,58 a -0,0035). A PIO média (P10-P90) reduziu de 16,3 mmHg (10,52-22,16) com 26,3 semanas de IPC para 13,1 mmHg (7,28-18,92) com 37,6 semanas de IPC.

Conclusões: A PIO média em PMBP foi $14,9 \pm 4,5$ mmHg e apresentou correlação negativa em relação a idade pós-concepção.

Descritores: Prematuridade, prematuros de muito baixo peso, pressão intra-ocular, tonometria

ABSTRACT

Purpose: To measure intraocular pressure (IOP) in very low birth weight preterm infants and correlate it with the postconceptional age (PCA).

Methods: Longitudinal study including 50 premature infants. Setting: Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil. Patients: Very low birth weight premature infants (defined as birth weight $\leq 1,500$ g and gestational age ≤ 32 weeks). Intervention: Weekly measurements of the IOP. Main outcomes: The variation of IOP according to the postconceptional age (PCA defined as the gestational age at birth plus the age in weeks at the time of examination) in the weeks following preterm birth. Statistics: Mixed-effects models were used for the statistical analysis to determine IOP variation according to PCA. Means, 10th and 90th percentiles were calculated for IOP values.

Results: Fifty preterm infants with a mean gestational age of 29.7 ± 1.6 weeks and mean birth weight of $1,127.7 \pm 222.7$ grams were evaluated. Mean IOP in the whole cohort considering both eyes was 14.9 ± 4.5 mmHg, and 13.5% of the IOP measurement values were greater than 20 mmHg. The analysis revealed a mean IOP reduction of 0.29 mmHg for each increase of PCA ($p=0.047$; 95% CI, -0.58 to -0.0035). Mean IOP (P10-P90) decreased from 16.3 mmHg (10.52-22.16) at 26.3 weeks PCA to 13.1 mmHg (7.28-18.92) at 37.6 weeks PCA.

Conclusions: Mean IOP in very low birth weight preterm infants was 14.9 ± 4.5 mmHg and was negatively correlated with PCA.

Keywords: Prematurity, very low birth weight preterm infants, intraocular pressure, tonometry.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

μm	Micrômetro
ECC	Espessura corneana central
g	Gramma
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HPIV	Hemorragia peri-intraventricular
IG	Idade gestacional
IPC	Idade pós-concepção
mm	Milímetro
mmHg	Milímetros de mercúrio
PIO	Pressão intra-ocular
PMBP	Pré-termo de muito baixo peso
PN	Peso de nascimeno
RBT	<i>Rebound tonometer</i>
RN	Recém-nascido
RNP	Recém-nascido pré-termo
ROP	Retinopatia da prematuridade
TAG	Tonômetro de aplanção de Goldmann
VM	Ventilação mecânica

- Algumas siglas foram mantidas na sua versão original, em inglês, por serem assim mundialmente conhecidas.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1. TONOMETRIA OCULAR.....	16
2.2. PRESSÃO INTRA-OCULAR EM ADULTOS.....	19
2.2.1. Importância da aferição da pressão intra-ocular em adultos.....	19
2.2.2. Valores da pressão intra-ocular em adultos.....	20
2.3. PRESSÃO INTRA-OCULAR EM CRIANÇAS.....	22
2.3.1. Importância da aferição da pressão intra-ocular em adultos.....	22
2.3.2. Valores da pressão intra-ocular em crianças.....	22
2.4. PRESSÃO INTRA-OCULAR EM PRÉ-TERMOS.....	24
3. JUSTIFICATIVA	27
4. OBJETIVOS	29
4.1. OBJETIVO GERAL.....	30
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
5. HIPÓTESE	31
6. METODOLOGIA	33
6.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	34
6.2. POPULAÇÃO.....	34
6.2.1. População em estudo.....	34

	12
6.2.2. População da pesquisa.....	34
6.3. AMOSTRA E AMOSTRAGEM.....	35
6.3.1. Critérios de inclusão.....	35
6.3.2. Critérios de exclusão.....	35
6.4. VARIÁVEIS EM ESTUDO.....	36
6.4.1. Variáveis principais.....	36
6.5. LOGÍSTICA.....	37
6.6. CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA.....	38
6.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	39
6.8. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	40
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41
8. ARTIGO EM PORTUGUÊS: PRESSÃO INTRA-OCULAR EM PRÉ-TERMOS DE MUITO BAIXO PESO DE NASCIMENTO E SUA RELAÇÃO COM A IDADE PÓS-CONCEPÇÃO.....	52
9. ARTIGO EM INGLÊS: INTRAOCULAR PRESSURE IN VERY LOW BIRTH WEIGHT PRETERM INFANTS AND ITS ASSOCIATION WITH POSTCONCEPTIONAL AGE.....	71
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	90
ANEXOS.....	92

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Os valores normais da pressão intra-ocular (PIO) em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso (PMBP) foram pouco estudados até o presente momento, e se desconhece o quanto variações extremas da mesma podem influenciar no surgimento de outras afecções oculares como o glaucoma e a miopia.

Enquanto inúmeras pesquisas têm sido realizadas em adultos e idosos sobre a PIO em função da relação da mesma com a fisiopatologia do glaucoma, uma quantidade expressivamente inferior de publicações têm sido disponibilizadas para a população pediátrica; particularmente em recém-nascidos prematuros sem glaucoma, limitando-se a menos de uma dezena de trabalhos indexados (BLOCKHURST, 1955; MUSARELLA, MORIN 1985; TUCKER et al., 1992; RICCI, 1999, NG et al., 2008; UVA et al., 2011).

A sobrevivência dos recém nascidos prematuros vem aumentando desde a década de 1950 até os dias atuais, devido aos avanços tecnológicos e o melhor conhecimento, por parte dos neonatologistas, sobre o comportamento e a saúde tão frágil desses pequenos pacientes. O surgimento de novas terapias como surfactante exógeno, estratégias ventilatórias, avanços no suporte hemodinâmico e a prevenção de morbidades comuns ao prematuro também contribuíram para essa mudança.

Os primeiros estudos sobre a PIO em pré-termos surgiram naquela época inicial, porém caíram no desinteresse de pesquisadores durante décadas. Nos últimos anos, há progressivamente maior interesse nesse tópico na população de prematuros.

O objetivo desse estudo é determinar os valores da PIO entre PMBP e analisar sua variação nas semanas que se sucedem ao nascimento prematuro, a fim de minimizar a lacuna existente no que tange ao comportamento da PIO no período neonatal.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. TONOMETRIA OCULAR

O globo ocular é um continente fechado que contém estruturas complexas, com origens embrionárias diversas, cuja função é captar as imagens que nos cercam e enviá-las ao sistema nervoso central. O humor aquoso, líquido produzido nas células não-pigmentadas do epitélio ciliar do corpo ciliar, apresenta funções diversas e imprescindíveis ao funcionamento adequado do sistema visual. Atua nutrindo estruturas avasculares do olho, como a córnea e o cristalino, e como meio de eliminar os produtos provenientes do metabolismo das diversas células que compõem os tecidos oculares. A PIO é determinada por meio de um equilíbrio entre a produção do humor aquoso nos processos ciliares e o seu escoamento através das estruturas que compõem o seio cameralar. Desta forma, o humor aquoso necessita sair do globo, com uma velocidade proporcional ao de sua produção, para que o sistema esteja equilibrado e a pressão dentro do continente se mantenha relativamente constante. Nesse balanço dinâmico, a formação do humor aquoso é um processo constante, cuja velocidade é de 2 $\mu\text{l}/\text{minuto}$, e apresenta dois componentes principais: um hidrostático e um secretor. O primeiro resulta da passagem passiva de líquido para a câmara anterior a partir do sangue e o segundo depende de um transporte ativo de sódio e outros íons pelo epitélio ciliar (KNIESTEDT et al., 2008).

A PIO foi determinada através da palpação durante a maior parte da história da humanidade (KNIESTEDT et al., 2008). Embora a elevação da PIO já houvesse sido relacionada ao glaucoma no século XVII, somente a partir do Século XIX, foi aceita como importante fator causador da doença (VOGEL, BERKE, 2009). A partir de então, inúmeros

instrumentos, com mecanismos também diferentes, foram desenvolvidos para medir a PIO (MAKLAKOFF, 1885; WEBER, 1867; FICK, 1888; DONDERS, 1863; SNELLEN, 1868; MONNIK, 1868; DÖR, 1869; LAYERAT, 1885; SMITH, 1887; NICATI, 1900). Ao longo do Século XX, outros dispositivos foram criados, sendo o tonômetro de aplanção de Goldmann (TAG) o mais utilizado e considerado o padrão-ouro até os dias atuais (GOLDMANN, SCHMIDT, 1957). Todos os aparelhos que medem a PIO o fazem de modo indireto e, em função disso, não há um tonômetro perfeito, pois inúmeros fatores podem interferir na acurácia das medidas (SULTAN et al., 2009). Os métodos de tonometria atualmente reconhecidos são: 1) trans-palpebrais; 2) manometria; 3) aplanção com força fixa; 4) aplanção com área fixa; 5) indentação; 6) aplanção e indentação combinados; 7) tonômetro de contorno dinâmico; 8) *rebound tonometer* (SULTAN et al., 2009).

As propriedades corneanas parecem ser os fatores principais relacionados com a dificuldade de se obter medidas confiáveis da PIO com a maioria dos tonômetros disponíveis.

A espessura corneana foi reconhecida como um fator de risco independente para o desenvolvimento de glaucoma no *Ocular Hypertension Treatment Study* (GORDON et al., 2002). Entretanto, Goldmann e Schmidt (GOLDMANN, SCHMIDT, 1957), quando desenvolveram o seu tonômetro de aplanção, pensavam que os valores da espessura corneana central (ECC) fosse muito similar na população normal e estimaram o valor médio em torno de 500 μm . De acordo com a lei de Imbert-Fick, a PIO seria igual à força necessária para aplanar uma determinada área específica. Para tanto, a parede do contingente deveria ser infinitamente fina, a ponto de não influenciar no processo de aplanamento, o que poderia gerar maior ou menor resistência, e conseqüentemente,

superestimação ou subestimação da PIO. Nos anos 1970, Ehlers (EHLERS et al., 1975) canulou 29 olhos de pacientes que seriam submetidos à cirurgia de catarata e comparou com o TAG. Observou que a PIO, medida pelo TAG, se aproximava dos valores observados na manometria quando a ECC estava em torno de 520 μm . Estudos posteriores mostraram que a ECC média na população normal é de, aproximadamente, 540 μm e mais elevada nos pacientes portadores de hipertensão ocular (ARGUS, 1995; HERNDON et al., 1997). Existem também diferenças raciais, sendo os indivíduos negros portadores de córneas mais finas que os caucasianos (LAROSA et al., 2001; BRANDT et al., 2001). O *Los Angeles Latino Eye Study* observou que os pacientes com descendência hispânica apresentavam valores intermediários em relação aos grupos étnicos anteriores (HAHN et al., 2003).

Outro fator corneano, recentemente descrito, é a esterase corneana (LIU, ROBERTS, 2005). Desde então, inúmeros estudos tem mostrado que as propriedades viscoelásticas, ou seja, a capacidade intrínseca maior ou menor da córnea em sofrer deformação, podem causar erros nas medidas da PIO com os tonômetros convencionais (KOTECHA, 2007), enquanto que o tonômetro de contorno dinâmico (Pascal™) não sofre influência dos fatores corneanos (KAUFMANN et al., 2006). Existem evidências que indicam maior ECC em córneas com maiores propriedades elásticas. (KOTECHA, 2007). Isso quer dizer que, quanto mais espessa a córnea, maior sua rigidez e vice-versa. Estudo mais recente indica que, embora isso seja observado, nem sempre a PIO se comporta proporcionalmente, indicando que as propriedades viscoelásticas da córnea constituem um fator independente de interferência (LEITE et al, 2010).

O Tonopen XL é um aparelho que deriva do tonômetro de MacKay-Marg, dos anos 1960, e apresenta o mesmo princípio do TAG, a aplanção da córnea, combinada com

indentação da mesma (MACKAY, MARG, 1959; DRAEGER et al, 1989). Embora inicialmente não estivesse certa sua concordância com valores medidos com o TAG, estudos com os modelos mais recentes mostraram que ela existe (LI et al., 2004). Ainda assim, evidências sugerem que o Tonopen pode superestimar os valores medidos pela TAG quando os mesmos estiverem dentro da normalidade e subestimar quando acima de 21 mmHg (EISENBERG et al., 1998). No entanto, para estudar uma população muito pequena, com fenda palpebral estreita e dentro de incubadora, não haveria possibilidade de se utilizar o tonômetro de Perkins (análogo portátil do TAG), pois a superfície de contato é muito maior em relação ao Tonopen ($7,35\text{mm}^2$ vs. $2,36\text{mm}^2$). Outra vantagem do Tonopen é que, diferente do TAG ou Perkins, é calibrado pelo próprio usuário e a qualquer momento.

2.2. PRESSÃO INTRA-OCULAR EM ADULTOS

2.2.1. Importância da aferição da pressão intra-ocular em adultos

A elevação da PIO é o principal fator relacionado com a fisiopatogenia do glaucoma e o conhecimento dos limites da normalidade é fundamental para a suspeita da doença (MEDEIROS et al., 2007). Além disso, vários estudos multicêntricos já mostraram que a redução da PIO previne o desenvolvimento de glaucoma nos pacientes portadores de hipertensão ocular e retarda a evolução da doença em casos iniciais ou avançados (KASS et al., 2002; LESKE et al., 2003; AGIS-7, 2000). Mesmo nos casos de glaucoma de pressão normal, o tratamento hipotensor se mostrou eficaz em evitar a progressão do dano no nervo óptico (ANDERSON, 2003). Quigley e Broman (QUIGLEY, BROMAN, 2006) projetam a existência de mais de 11 milhões de cegos bilaterais por glaucoma em 2020.

Desta forma, é fundamental que o conhecimento sobre a PIO seja cada vez mais amplo e a fim de se estabelecer objetivos mais precisos para definição diagnóstica e estratégias de tratamento.

2.2.2. Valores da pressão intra-ocular em adultos

A pressão intra-ocular em adultos foi estudada nesses moldes, na década de 1970, sendo demonstrado que o valor médio era de $15,5 \pm 2,6$ mmHg, e que apresenta variações espontâneas decorrentes da respiração, pulso e fenômenos vasomotores (LEYDHECKER, 1976). Desta forma, os valores da normalidade da PIO em adultos foi determinada como variando de 10,3 mmHg até 20,7 mmHg, sendo esses valores arredondados para 10 e 21 mmHg. Posteriormente, estudo com caucasianos realizado nos Estados Unidos encontrou PIO média de 16 mmHg com desvio padrão de 3 mmHg (COLTON, EDERER, 1980). No *Barbados Eye Study*, a PIO foi mais elevada em afro-caribenhos (18 mmHg \pm 4 mmHg) em relação aos caucasianos (LESKE et al., 1997). Diferenças também foram encontradas em outras etnias, como $14,5$ mmHg \pm 2,6 mmHg no Irã (HASHEMI et al., 2005), $16,11$ mmHg \pm 3,39 mmHg na China (XU et al., 2005), $11,7$ mmHg \pm 2,5 mmHg no Japão (NOMURA et al., 1999), e $15,5$ mmHg na África (NTIM-AMPOSAH, 1996).

Artigo de revisão, publicado recentemente, cita vários fatores que podem influenciar nos valores medidos da PIO (SULTAN et al., 2009). As medidas realizadas na posição supina tendem a ser mais elevadas em relação à posição sentada em virtude de alterações na pressão venosa episcleral.

Alterações de curto prazo podem ocorrer em função do movimento respiratório. Em indivíduos que exercem funções que exigem maior pressão do que a respiração normal,

como músicos de instrumentos de sopro, ocorre efeito Valsalva e a PIO aumenta. Esses indivíduos apresentam incidência maior de perda campimétrica compatível com glaucoma (SCHUMAN et al., 2000). No mesmo estudo, observaram que a PIO pode aumentar de 24 para 46 mmHg em 12 segundos.

A ingesta de grande quantidade de líquido em *bolus* pode aumentar a PIO e se tornou um teste para tentar detectar flutuações pressóricas. A amplitude dessas flutuações está diretamente relacionada com a gravidade do glaucoma (SUSANNA et al., 2006) e com a progressão da perda campimétrica (SUSANNA et al., 2005).

Atividades físicas dinâmicas reduzem a PIO (IESTER et al., 2007), enquanto exercícios de resistência, que exijam segurar a respiração tempo prolongado, aumentam a PIO em 4 mmHg em relação a respiração normal que aumenta a PIO em 2 mmHg (VIEIRA et al., 2006). Se observa pico imediato da PIO assim que cessados os exercícios, seguida de redução após o transcurso de 30 minutos, perdurando por cerca de 2 horas (DANE et al., 2006).

Existem evidências de aumento leve da PIO, porém significativamente estatístico, com a ingestão de cafeína (CHANDRASEKARAN et al., 2005) e com o tabagismo (LEE et al., 2003). Os canabinóides, por sua vez, estão relacionados a redução moderada da PIO (TOMIDA et al., 2006).

2.3. PRESSÃO INTRA-OCULAR EM CRIANÇAS

2.3.1. Importância da aferição da pressão intra-ocular em crianças

Embora ocorra numa frequência menor, pacientes jovens podem desenvolver glaucoma. O glaucoma congênito primário e o glaucoma juvenil são os tipos mais frequentes, porém formas secundárias podem ocorrer, particularmente em crianças operadas de catarata congênita (glaucoma da afacia ou da pseudofacia) (TAYLOR et al., 1999). A PIO nos glaucomas pediátricos está invariavelmente elevada e, na maioria das vezes, somente será controlada com tratamento cirúrgico, particularmente no glaucoma congênito primário onde é mandatório e eficaz (AL-HAZMI et al., 2005). Esse mesmo autor utiliza os valores da PIO na classificação da gravidade da doença.

O conhecimento dos valores normais da PIO em crianças, desta forma, é fundamental para determinação diagnóstica e controle pós-operatório.

2.3.2. Valores da pressão intra-ocular em crianças

Existem poucos estudos sobre a PIO em crianças normais. Estudo avaliando crianças com menos de 5 anos de idade observou que a PIO média, em 30 crianças com menos de 4 meses, foi 8,4 mmHg e, em 44 crianças com 4 meses a 5 anos, a mesma foi 7,8 mmHg no primeiro ano, aumentando para 11,7 mmHg no quinto ano (GOETHALS, MISSOTEN, 1983). Cabe ressaltar que as crianças do segundo grupo foram examinadas sob anestesia com halotano, anestésico que reduz a PIO.

Jaafar e colaboradores observaram que a PIO, em crianças com menos de 5 anos, é menor em relação aos valores de adultos (5,89 mmHg vs. 13,21) quando utilizado o tonômetro de Perkins (JAAFAR, KAZI, 1993). No mesmo estudo, entretanto, as medidas realizadas com o pneumotonômetro não foram diferentes entre crianças e adultos.

Muir e colaboradores (MUIR et al., 2004) estudaram 69 crianças com idade de 5 a 17 anos e a PIO média foi 15,1 nas crianças saudáveis (total de 22 crianças).

Estudo recentemente publicado avaliou a PIO de 405 crianças com idade que variava desde o nascimento até os 12 anos. As medidas foram realizadas com o tonômetro de Perkins somente com anestesia tópica e sem o auxílio de blefarostato. Os autores encontraram os seguintes valores no olho direito: 0-1 anos, PIO 4-11 mmHg; 1-2 anos, PIO 5-13 mmHg; 2-3 anos, PIO 6-15 mmHg; 3-4 anos, PIO 6-17 mmHg; 4-5 anos, PIO 7-18 mmHg; 5-6 anos, PIO 7-19 mmHg; 6-7 anos, PIO 8-20 mmHg; 7-8 anos, PIO 9-20 mmHg; 8-9 anos, PIO 9-20 mmHg; 9-10 anos, PIO 8-21 mmHg; 10-11 anos, PIO 9-20 mmHg; 11-12 anos, PIO 10-21 mmHg. Os valores foram similares no olho esquerdo. É interessante observar que as principais mudanças ocorrem nos primeiros anos de vida, do nascimento até os 6-7 anos. A partir dessa idade, poucas alterações são observadas até os 12 anos, onde os valores da PIO se equiparam aos observados em adultos (SIHOTA et al., 2006).

Em 1992, Pensiero e colaboradores mediram valores da PIO, utilizando o tonômetro *Pulsair*, mais baixos em 71 crianças pequenas e que havia relação dos mesmos com a faixa etária: 0-1 anos, 10,6 mmHg; 1-2 anos, 12 mmHg; 2-3 anos, 12,7 mmHg (PENSIERO et al., 1992).

Estudo avaliando crianças de 7 a 12 anos e comparando o Tonopen com *rebound tonometer* (RBT), observou média da PIO de $17,47 \pm 2,7$ mmHg com o primeiro e $16,81 \pm 3,1$ mmHg com o segundo dispositivo (SAHIN et al., 2008).

Lundvall e colaboradores estudaram a PIO em 39 crianças de 1 mês a 3 anos utilizando o RBT e observaram $11,82 \pm 2,67$ mmHg (LUNDVALL et al., 2011).

Estudo realizado publicado recentemente com 2079 crianças mostrou aumento progressivo da ECC a partir do primeiro ano até os 11 anos. A partir dessa data, observou-se estabilização da ECC. Além disso, foi observada correlação positiva da PIO com a ECC (*Pediatric Eye Disease Investigator Group*, 2011).

Concluindo, a PIO em crianças com menos de 6-7 anos tende a ser menor do que a PIO observada em adultos. Entretanto, enquanto as crianças se desenvolvem, os valores da PIO se aproximam dos valores encontrados em adultos. Tal fato, provavelmente, se deva ao fato da ECC ser menor e aumentar a medida que a criança se desenvolve.

2.4. PRESSÃO INTRA-OCULAR EM PRÉ-TERMOS

Os primeiros estudos sobre a PIO em RNP foram realizados por Dolcet e Brockhurst nos anos 1950. Naquela época, Dolcet observou PIO média de 35 mmHg e Brockhurst de 24,5 mmHg (6,5-33 mmHg). Entretanto, esses estudos careciam de número suficiente de pacientes, metodologia adequada, além do fato de que o método de mensuração da PIO empregado utilizou o tonômetro de Schiotz, que sofria importante influência da rigidez ocular, podendo induzir a erros significativos nos valores obtidos (DOLCET, 1952; BROCKHURST, 1955).

Somente após 30 anos, Musarella e Morin estudaram novamente esse tema. Foram realizadas medidas isoladas da PIO, com tonômetro de Perkins, em 37 crianças que apresentavam idade gestacional pós-concepção (IPC=idade gestacional ao nascimento mais as semanas de vida) de $33,7 \pm 2,3$ semanas e peso de nascimento (PN) de $1343,4 \pm 330,7$ gramas. Foi utilizado o tonômetro de Perkins, aparelho portátil que apresenta a mesma

confiabilidade do tonômetro de Goldmann (padrão-ouro). A média da PIO do olho direito foi de $18,04 \pm 2,3$ mmHg e do olho esquerdo de $18,62 \pm 2,33$ mmHg. Embora tenha sido observada que a PIO era menor em crianças com maior peso, uma análise da correlação da PIO com IPC não foi realizada (MUSARELLA, MORIN, 1985).

Tucker e colaboradores estudaram 70 crianças que nasceram com idade gestacional (IG) menor que 37 semanas. Encontraram que a média da PIO, utilizando o Tonopen®, em 59 crianças foi de 10,4 mmHg no olho direito e 10,0 mmHg no olho esquerdo, não sendo realizada correlação entre as medidas da PIO e a IPC. A IPC variou de 25 a 37 semanas (TUCKER et al., 1992).

Spierer e colaboradores publicaram um estudo onde foram avaliados 105 olhos de 53 crianças utilizando o tonômetro de aplanção Pulsair. Observaram PIO média de $10,11 \pm 2,21$ mmHg (5,3-17 mmHg) e, utilizando regressão linear múltipla, não referem ter encontrado relação com a IPC (SPIERER et al., 1994).

McKibbin e colaboradores encontraram que a PIO em RNP triados retinopatia da prematuridade (ROP), e que não desenvolveram a mesma, foi de 14 mmHg (MCKIBBIN et al., 1999). Hartnett e colaboradores estudaram a PIO em 55 pré-termos, com ROP estágio V, utilizando o tonômetro de Schiotz e Perkins. Observaram que PIO com o primeiro dispositivo foi $18,3 \pm 9,75$ mmHg (4,5-50mmHg) e com o segundo, $12,5 \pm 7,13$ mmHg (2-35mmHg) (HARTNETT et al. 1992).

Ricci avaliou pela primeira vez a PIO de forma longitudinal, utilizando o tonômetro Pro Ton®. A PIO de 40 olhos de 20 crianças foram medidas em 5 visitas nos primeiros dias após o nascimento e nos dias 7, 14, 21 e 28. Embora não se tenha feito correção para a IPC, as médias nas visitas mostraram redução da PIO ao longo das visitas, sendo que esses dados foram significativos na análise estatística utilizando ANOVA para medidas

repetidas. As médias foram: primeira medida $13,23 \pm 2,86$ mmHg; 7º dia $12,17 \pm 2,39$ mmHg; 14º dia $12,51 \pm 1,3$ mmHg; 21º dia $11,75 \pm 1,84$ mmHg; 28º dia $10,96$ mmHg $\pm 1,84$ (RICCI, 1999).

Em 2008, Ng et al. realizaram estudo longitudinal com recém nascidos de muito baixo, peso cujo PN foi 1208 (1049-1307) gramas e IG 29,8 (28,7-30,9) semanas. Encontraram, através da análise estatística de modelos mistos, que a PIO, com o Tonopen®, reduz 0,11 mmHg a cada aumento de uma semana da IPC e que existe variação ampla entre os valores correspondentes ao percentil 10 e 90 (Ng et al., 2008).

Estudo realizado na Itália com 33 pré-termos, com IG que variou de 25 a 35 semanas e PN de 830 a 2330 g, mostrou que a PIO média com o Tonopen® é mais elevada ($18,9 \pm 3,7$ mmHg) do que o grupo controle ($17 \pm 2,6$ mmHg), composto de crianças nascidas a termo. Os mesmos autores observaram que a ECC foi mais elevada no grupo composto de pré-termos do que no controle ($599 \pm 36 \mu\text{m}$ vs. $576 \pm 26 \mu\text{m}$). Cabe salientar que foram realizadas medidas isoladas e que a amostra não estava restrita a PMBP. Os autores concluem que a ECC é o principal fator que influencia na PIO dos pré-termos (UVA et al., 2011).

Não existe estudo avaliando a PIO em PMBP no Brasil. Dados longitudinais, como aqueles publicados por Ng e colaboradores, são raros e escassos, necessitando serem consolidados. Portanto, o principal objetivo da nossa pesquisa foi estudar a PIO em PMBP e avaliar a associação dessa com a IPC.

3. JUSTIFICATIVA

3. JUSTIFICATIVA

A PIO é amplamente estudada em adultos e idosos. Pode variar ao longo do dia, assim como existem importantes diferenças entre vários indivíduos (LIU et al, 2003, MOSAED et al., 2005). Quando elevada está associada ao glaucoma, neuropatia óptica progressiva que é principal causa de cegueira irreversível no mundo (MEDEIROS et al., 2007).

Em função das escassas evidências sobre os valores normais da PIO em PMBP, sendo nenhuma realizada no nosso meio, houve motivação de se incluir o estudo da PIO nesse grupo de pacientes.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GERAL

Estudar os valores da PIO em PMBP.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar se há alteração da PIO com o aumento da IPC.

5. HIPÓTESE

5. HIPÓTESE

A PIO em PMBP é mais elevada em recém-nascidos com menores idades gestacionais e tenderia a reduzir com o avanço da IPC.

6. METODOLOGIA

6. METODOLOGIA

6.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, de caráter observacional. O fator em estudo são os valores da PIO e o desfecho clínico a variação da PIO com a IPC.

6.2. POPULAÇÃO

6.2.1. População em estudo

A população em estudo é constituída de todos os pré-termos admitidos no Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

6.2.2. População da pesquisa

Os pacientes efetivamente estudados são os RNs pré-termos com PN menor ou igual a 1.500 gramas e IG menor ou igual a 32 semanas, nascidos ou não no HCPA, e internados na UTI neonatal desse hospital.

6.3. AMOSTRA E AMOSTRAGEM

6.3.1. Critérios de inclusão

Foram considerados como elegíveis para a pesquisa todos os RNs pré-termos com PN menor ou igual a 1.500 gramas e IG menor ou igual a 32 semanas, nascidos ou não no centro obstétrico do HCPA, e internados pela primeira vez na UTI neonatal desse hospital.

6.3.2. Critérios de exclusão

Constituem critérios de exclusão:

- Malformação ocular e outras malformações maiores.
- Anomalias genéticas e síndromes cromossômicas.
- Morte nos primeiros 14 dias de vida.
- Hemorragia intraventricular grave (Graus III ou IV de Papile).

Considerados como perdas os casos de:

- Instabilidade cardiopulmonar grave que impossibilitasse a primeira avaliação por duas semanas consecutivas.
- Ausência de consentimento dos pais ou responsável legal.

6.4. VARIÁVEIS EM ESTUDO

As variáveis em estudo foram obtidas a partir de informações registradas no prontuário do RN, preenchidas rotineiramente desde o nascimento (quando no HCPA), até sua alta hospitalar ou óbito, e das medidas da PIO realizadas semanalmente durante a internação do RN na Unidade de Neonatologia.

6.4.1. Variáveis principais

Foram estudadas as seguintes variáveis principais:

- **Medida da pressão intra-ocular de ambos os olhos:** realizada a partir dos primeiros dias de vida e em quatro momentos consecutivos semanais.
- **IG:** determinada pela melhor estimativa obstétrica com ultrassonografia obstétrica precoce e/ou data da última menstruação, e confirmadas pelo exame físico pediátrico imediatamente pós-nascimento (CHAMBERLAIN, 1991; CLOHERTY et al., 2004). Foram incluídos no estudo RNs pré-termos de muito baixo peso. Consideramos PMBP aquele com IG obstétrica inferior ou igual a 32 semanas.
- **PN:** foram incluídos no estudo RNs pré-termos de muito baixo peso. Consideramos PMBP aquele com PN inferior ou igual a 1.500 gramas. Aferido em balança eletrônica.
- **IPC:** considerada a IG obstétrica ao nascimento somada a idade, em semanas, da criança no momento de cada avaliação.

6.5. LOGÍSTICA

Os RNs incluídos na população da pesquisa, admitidos na Unidade de Neonatologia, seriam submetidos a quatro avaliações semanais consecutivas para medida da PIO. Antes do primeiro exame, foi solicitada autorização aos pais ou responsáveis, todas as dúvidas foram respondidas com clareza e os objetivos da pesquisa claramente explicados, conforme termo de consentimento informado (Anexo I).

Os exames foram realizados, preferencialmente, com intervalos semanais e em ambos os olhos. Primeiramente, era obtida autorização da equipe pediátrica para os procedimentos, em função da fragilidade do sistema cardiorrespiratório desses RNs. O tonômetro utilizado foi o Tonopen XL® e o mesmo era calibrado a cada dia de exames, conforme o manual do fabricante. Após a instilação de colírio anestésico de proximetacaína 0,5% em cada olho, um blefarostato pediátrico de Barraquer era colocado no olho esquerdo. A seguir, eram realizadas três medidas sequenciais da PIO com valores com máxima confiabilidade. O blefarostato era cuidadosamente retirado, colocado no olho direito e o mesmo procedimento repetido. O valor final da PIO foi considerado como a média dos três valores medidos em cada olho. Todos os RNs examinados deveriam seguir a mesma sequência de exame: primeiro o olho esquerdo, e após o olho direito.

Cada RN incluído no estudo teve uma ficha preenchida com seus dados de identificação, dados neonatais, dados maternos e medidas da PIO (Anexos II e III).

6.6. CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA

Para o cálculo do número de pacientes necessário para o estudo foi utilizado como base o estudo de prévio de Ricci (RICCI, 1999). Nesse trabalho, que avaliou a variação da PIO ao longo de quatro (4) semanas, foi observada uma redução média de $13,25 \pm 2,86$ mmHg para $10,96 \pm 2,01$ mmHg. Portanto, considerando um poder de 90% e um nível de significância de 5%, seriam necessários 16 pacientes (32 olhos) para detectar uma diferença de $2,29 \pm 2$ mmHg nas medidas da PIO. Optamos, portanto, em utilizar o tamanho mínimo de amostra de 20 pacientes (40 olhos).

6.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados neonatais foram estudados utilizando-se variáveis descritivas que analisadas como valores absolutos e percentuais. Para comparação entre os valores da PIO entre os olhos direito e esquerdo foi utilizada correlação linear simples. Para avaliar a relação entre a PIO e a IPC utilizamos a análise de modelos de efeitos mistos.

Após determinar o comportamento médio da PIO em relação a IPC, os percentis 10 e 90 também foram identificados como forma de descrever a variação da normalidade. Foi considerado um nível de significância de 5% para uma amostra bicaudal.

6.8. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Todos os procedimentos de pesquisa realizados em seres humanos devem observar um mínimo de intervenções necessárias. Desta forma, os RNs não devem ser submetidos a exames oftalmológicos que, em função da manipulação dos mesmos, possam interferir no quadro cardiorrespiratório levando a hipóxia ou disfunção sistêmica significativa. Todas as medidas foram realizadas em RNs considerados aptos pela equipe pediátrica. Se durante os exames da medida da PIO fosse detectada qualquer redução excessiva ou prolongada nos níveis de saturação de oxigênio, aguardava-se a estabilização desses parâmetros e o procedimento era tentado novamente. Se o RN voltasse a apresentar o quadro repetidamente, o exame era adiado para a semana seguinte.

Os pais ou familiares responsáveis pelo RN foram devidamente informados e orientados, conforme termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo I). Não foram admitidos no estudo RNs sem o prévio consentimento dos pais ou responsáveis legais.

O projeto de pesquisa foi submetido à avaliação do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre através da Comissão Científica e da Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde antes da coleta de qualquer informação.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGIS investigators. The advanced glaucoma intervention study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 429-440.
2. Al-Hazmi A, Awad A, Zwaan J, Al-Mesfer SA, Al-Jadaan I, Al-Mohammed A. Correlation between surgical success rate and severity of congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:449-453.
3. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol*. 1996;87:163-168.
4. Anderson DR. Collaborative normal tension glaucoma study. *Curr Opin Ophthalmol* 2003; 14:86-90.
5. Argus WA. Ocular hypertension and central corneal thickness. *Ophthalmology* 1995; 102: 1810-2.
6. Autzen T, Bjornstrom L. Central corneal thickness in premature babies. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1991; 69:251-2.
7. Axer-Siegel R, Bourla D, Friling R, Shalev B, et al. Intraocular pressure variations after diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2004; 111:1734-1738.
8. Brockhurst RJ. The intraocular pressure of premature infants. *Am J Ophthalmol* 1955; 39:808-811.

9. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) . *Ophthalmology* 2001; 108(10): 1779-1788.
10. Chamberlain G. Checking for fetal wellbeing. *BMJ*. 1991;302:837-839.
11. Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR. Manual of neonatal care. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2004;338.
12. Chandrasekaran S, Rochtchina E, Mitchellm P. Effects caffeine on intraocular pressure: The Blue Mountains Eye Study. *J Glaucoma* 2005; 14: 504-507.
13. Colton T, Ederer F. The distribution of intraocular pressures in the general population. *Surv Ophthalmol* 1980; 25: 123-129.
14. Dane S, Kocer I, Demirel H, Ucok K, Tan U. Long-term effects of mild exercise on intraocular pressure in athletes and sedentary subjects. *Int J Neurosci* 2006; 116: 1207-1214.
15. De Silva S, Parentin F, Michieletto P, Pensiero S. Corneal curvature and thickness development in premature infants. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2011; 48: 25-9.
16. Dolcet L. Tension ocular del recién nacido. *Arch Soc Oftal Hispano-am* 1952; 12:1057-63.
17. Donders FC. Vorzeigung neuer ophthalmometrischer Instrumente. *Zehnders Mbl Aungenheilkd* 1863;1:502-4.
18. Dör H. Ueber Ophthalmometrie. *Graefes Arch Ophthalmol* 1868; 14:13-46.
19. Draeger J, Rumberger E, Wirt H. Clinical and experimental evaluation of the so-called Tono-Pen tonometer. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1989; 195: 196-202.

20. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol Scand* 1975; 53(1): 34-43.
21. Eisenberg DL, Sherman BG, Mckeown CA, Schuman JS. Tonometry in adults and children. A manometric evaluation of pneumatonometry, applanation, and Tonopen in vitro and in vivo. *Ophthalmology* 1998; 105(7) 1173-1181.
22. Epley KD, Tychsen L, Lueder GT. The effect of an eyelid speculum on intraocular pressure measurement in children. *Am J Ophthalmol* 2002;134:926-7.
23. Fick A. Ueber Messung des Druckes im Auge. *Archiv fuer die gesammte Physiologie des Menschen und der Tiere* 1888; 42:86-90.
24. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am.* 2004; 51(4): 939-959.
25. Gerdes JS, Polin R. Early diagnosis and treatment of neonatal sepsis. *Indian J Pediatr.* 1998;65(1):63-78.
26. Goethals M, Missoten L. Intraocular pressure in children up to five years of age. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1983; 20(2): 49-51.
27. Goldmann H, Schmidt T. Ueber Applanationstonometrie. *Ophthalmologica* 1957; 134: 221-42.
28. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The ocular hypertension treatment study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(6): 714-20.
29. Hahn S, Azen S, Ying-Lai M, Varma R. Central corneal thickness in Latinos. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(4): 1508-1512.

30. Hartnett ME, Hirose T, Richardson TM, Garsd A, Gilbert MM. Intraocular pressure determination in infants with severe retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1992;230:406-410.
31. Hashemi H, Kashi AH, Fotouhi A, Mohammad K. Distribution of intraocular pressure in healthy Iranian individuals: The Tehran Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 652-657.
32. Hayreh SS. Central retinal vein occlusion. *Ophthalmol Clin North Am.* 1998;79:476-478.
33. Herndon LW, Choudhri SA, Cox T, et al. Central corneal thickness in normal, glaucomatous, and ocular hypertensive eyes. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1137-1141.
34. Iester M, Torre PG, Bricola G, Bagnis A, Calabria G. Retinal blood flow autoregulation after dynamic exercise in healthy young subjects. *Ophthalmologica* 2007; 221: 180-185.
35. Jaafar MS, Kazi GA. Normal intraocular pressure in children: a comparative study of the Perkins applanation tonometer and the pneumatonometer. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1993; 30(5): 284-287.
36. Leydhecker W. The intraocular pressure: clinical aspects. *Ann Ophthalmol.* 1976;8(4):389-92, 395-9.
37. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 701-713.

38. Kaufmann C, Bachmann LM, Robert YC, et al. Ocular pulse amplitude in healthy subjects as measured by dynamic contour tonometry. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1104-1108.
39. Kirwan C, O'Keefe M, Fitzsimon S. Central corneal thickness and corneal diameter in premature infants. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:751-3.
40. Kniestedt C, Punjabi O, Lin S, Stamper RL. Tonometry through the ages. *Surv Ophthalmol*. 2008 Nov-Dec;53(6):568-91. Review.
41. Kotecha A. What biomechanical properties of the cornea are relevant for the clinician? *Surv Ophthalmol* 2007; 52(Suppl 2): S109-S1014.
42. LaRosa FA, Gross RL, Orendo-Nania S. Central corneal thickness of caucasians and african americans in glaucomatous and non-glaucomatous populations. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:23-27.
43. Layerat F. Dun nouveau tonometre oculaire. *Recueil Ophtha* 1885; 20: 614-24.
44. Lee AJ, Rochtchina E, Wang JJ, Healey PR, Mitchell P. Does smoking affect intraocular pressure? Findings from the Blue Mountains Eye Study. *J Glaucoma* 2003; 12: 209-212.
45. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P. International small for gestational age advisory board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics*. 2003; 111:1253-1261.
46. Leite MT, Alencar LM, Gore C, Weinreb RN, Sample PA, Zangwill LM, Medeiros FA. Comparison of corneal biomechanical properties between healthy blacks and whites using the Ocular Response Analyzer. *Am J Ophthalmol*. 2010; 150(2): 163-168.

47. Leske MC, Connel AM, Wu SY, Hyman L, Schachat AP. Distribution of intraocular pressure. The Barbados Eye Study. *Arch ophthalmol* 1997; 115: 1051-1057.
48. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:48-56.
49. Li J, Herndon LW, Asrani SG, et al. Clinical comparison of the Proview eye pressure monitor with the Goldmann applanation tonometer and the Tonopen. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:1117-21.
50. Liu J, Roberts CJ. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31(1): 146-155.
51. Liu JH, Zhang X, Kripke DF, Weinreb RN. Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(4):1586-1590.
52. Lundvall A, Svedberg H, Chen E. Application of the icare rebound tonometer in healthy infants. *J Glaucoma* 2011; 20(1): 7-9.
53. MacKay RS, Marg E. Fast, automatic, electronic tonometers based on an exact theory. *Acta Ophthalmol Scand* 1959; 37(Suppl): 495-507.
54. Maklakoff C. Lophathlmonométrie. *Lophathlmonométrie* 1885; 5:159-65.
55. McKibbin M, Cassidy L, Dabbs TR, et al. Intraocular pressure, pulse amplitude and pulsatile ocular blood flow measurement in premature infants screened for retinopathy of prematurity [letter]. *Eye* 1999; 13:266-267.

56. Medeiros F, Brandt JD, Liu JHK, Sehi M, Weinreb R, Susanna R. IOP as a risk factor for glaucoma development and progression. Amsterdam: Kugler Publications 2007; 16.
57. Miura E, Silveira RC, Procianoy RS. Sepsis neonatal: diagnóstico e tratamento. *J Pediatr (Rio J)*. 1999;75(1):57-62
58. Monnik AJ. Tonometres en tonometrie. Med Diss 1968.
59. Mosaed S, Liu JH, Weinreb RN. Correlation between office and peak nocturnal intraocular pressures in healthy subjects and glaucoma patients. *Am J Ophthalmol*. 2005; 139(2):320-324.
60. Muir KW, Jin J, Freedman SF. Central corneal thickness and its relationship to intraocular pressure in children. *Ophthalmology* 2004; 111: 2220-2223.
61. Musarella MA, Morin JD. Anterior segment and intraocular pressure measurements of the un anesthetized premature infant. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 1985;8:53-60.
62. Pediatrics Eye Disease Investigator Group. Central corneal thickness in children. *Arch Ophthalmol* 201; 129(9): 1132-1138.
63. Ng PC, Tam BS, Lee CH, Wong SP, Lam HS, Kwok AK, Fok TF. A longitudinal study to establish the normative value and to evaluate perinatal factors affecting intraocular pressure in preterm infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:87-92.
64. Ng PC, Lee CH, Tam BS, Wong SPS, Lam HS, Kwok AK, Fok TF. Transient increase in intraocular pressure during a dose-tapering regime of systemic dexamethasone in preterm infants. *Ophthalmology*. 2008;115:e7-e14.
65. Nicati L. Lhydrostatique oculaire. *Arch Ophthal Paris* 1900; 20:65-103.

66. Nomura H, Shimokata H, Ando F, Miyake Y, Kuzuya F. Age-related changes in intraocular pressure in a large Japanese population: a cross-sectional and longitudinal study. *Ophthalmology* 1999; 106: 2016-2022.
67. Ntim-Amponsah CT. Mean intraocular pressure in Ghanaians. *East Afr Med J* 1996; 73: 516-518.
68. Pediatric Eye Disease Investigator Group. Central corneal thickness in children. *Arch Ophthalmol* 2011;129(9):1132-1138.
69. Pensiero S, Da Pozzo S, Perissutti P, et al. Normal intraocular pressure in children. *J Pediatr Ophthalmol Strab* 1992; 29: 79-84.
70. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90(3): 262-7.
71. Ricci B. Intraocular pressure in premature babies in the first month of life. *JAAPOS* 1999;3:125-7.
72. Sahin A, Basmak H, Yildirim N. The influence of central corneal thickness and corneal curvature on intraocular pressure measured by Tono-Pen and rebound tonometer in children. *J Glaucoma* 2008; 17(1): 57-61.
73. Schuman JS, Massicote EC, Connolly S, Hertzmark E, Mukherji B, Kunen MZ. Increased intraocular pressure and visual field defects in high resistance wind instrument players. *Ophthalmology* 2000; 107: 127-133.
74. Sihota R, Tuli D, Dada T, Gupta V, Sachdeva MM. Distribution and determinants of intraocular pressure in a normal pediatric population. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2006; 43:14-18.
75. Smith P. A new tonometer. *Ophth Rev* 1887; 6: 33-42.

76. Spierer A, Huna R, Hirsh A, Chetrit A. Normal intraocular pressure in premature infants. *Am J Ophthalmol* 1994; 117(6): 801-803.
77. Snellen H. Ueber Tonometer. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1868; 6: 363-5.
78. Sultan MB, Mansberger SL, Lee PP. Understanding the importance of IOP variables in glaucoma: a systematic review. *Surv Ophthalmol* 2009; 54:643-662.
79. Susanna R Jr, Hatanaka M, Vessani RM, Pinheiro A, Morita C. Correlation of asymmetric glaucomatous visual field damage and water-drinking test response. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 641-644.
80. Susanna R Jr, Vessani RM, Sakata L, Zacarias LC, Hatanaka M. The relation between intraocular pressure peak in the water-drinking test and visual field progression in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 1298-1301.
81. Taylor RH, Ainsworth JR, Evans AR, Levin AV. The epidemiology of pediatric glaucoma: the Toronto experience. *J AAPOS*. 1999 Oct;3(5):308-15.
82. Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, Flint M, Pertwee RG, Robson PJ. Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. *J Glaucoma* 2006; 15: 349-353.
83. Tucker SM, Enzenauer RW, Levin AV, Morin JD, Hellmann J. Corneal diameter, axial length, and intraocular pressure in premature infants. *Ophthalmology* 1992;99:1296-300.
84. Uva MG, Reibaldi M, Longo A, Avitabile T, Gagliano C, Scollo D, Lionetti E, Reibaldi A. Intraocular pressure and central corneal thickness in premature and full-term newborns. *J AAPOS* 2011; 15: 367-369.

85. Vogel W, Berke A. Brief history on vision and ocular medicine. Kugler Publications, Amsterdam, The Netherlands, Wayenborgh Publishers. 2009;218-219.
86. Vergano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal sepsis: an international perspective. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005;90:220-224.
87. Vieira GM, Oliveira HB, Andrade DT, Bottaro M, Ritch. Intraocular pressure variation during weight lifting. Arch ophthalmol 2006; 124: 1251-1254.
88. Weber A. Einige Worte ueber Tonometrie. Neues Tonometer. Graefes Arch Ophthalmol 1867; 23:1-91.
89. Xu L, Li J, Zheng T, et al. Intraocular pressure in Northern China in an urban and rural population: the Beijing eye study. Am J Ophthalmol 2005; 140: 913-915.

8. ARTIGO EM PORTUGUÊS

**PRESSÃO INTRA-OCULAR EM PRÉ-TERMOS
DE MUITO BAIXO PESO DE NASCIMENTO E
SUA RELAÇÃO COM A IDADE PÓS-CONCEPÇÃO**

**PRESSÃO INTRA-OCULAR EM PRÉ-TERMOS DE MUITO BAIXO PESO
DE NASCIMENTO E
SUA RELAÇÃO COM A IDADE PÓS-CONCEPÇÃO**

Rodrigo L. Lindenmeyer (1)

Lucas Farias (2)

Taís Medonça (2)

João Borges Fortes Filho (3)

Renato S. Procianoy (4)

Rita C. Silveira (5)

(1) Médico Oftalmologista, aluno de Pós-Graduação em Saúde da Criança e Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

(2) Estudante de Medicina, UFRGS.

(3) Professor de Oftalmologia, UFRGS.

(4) Professor Titular de Pediatria, UFRGS.

(5) Professora Adjunta de Pediatria, UFRGS.

Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Departamento de Pediatria, Serviço de Neonatologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Endereço para correspondência:

João Borges Fortes Filho, MD, PhD

Faculdade de Medicina, Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia

Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre RS, Brasil, Rua Ramiro Barcelos, 2350 CEP 90035-903

Porto Alegre RS Brasil Fone: 99688081

E-mail: jbfortes@cursohbo.com.br

Fonte de financiamento: FIPE-HCPA.

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

RESUMO

Objetivo: medir a pressão intra-ocular (PIO) em PMBP (pré-termos de muito baixo peso) e correlacionar com a idade pós-concepção (IPC).

Métodos: Estudo longitudinal incluindo 50 pré-termos. Local: Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Período: entre novembro de 2008 e junho de 2010. Pacientes: PMBP definido como idade nascimento \leq 1.500 g e/ou idade gestacional \leq 32 semanas). Intervenção: medidas semanais da PIO. Principais desfechos: variação da PIO de acordo com a idade pós-concepção (IPC definida como a idade gestacional ao nascimento mais a idade no momento do exame) nas semanas seguintes ao nascimento pré-termo. Análise estatística: modelos de efeitos mistos foram utilizados para determinar a variação da PIO em relação a IPC. Foram calculados as médias e os percentis 10 e 90 (P10 e P90) para os valores da PIO.

Resultados: Cinquenta PMBP com idade gestacional média de $29,7 \pm 1,6$ semanas e peso de nascimento de $1.127,7 \pm 222,7$ gramas foram avaliados. Não houve diferença significativa entre a PIO do olho direito e do olho esquerdo ($p=0.177$). A média da PIO em toda a coorte, considerando ambos os olhos, foi de $14,9 \pm 4,5$ mmHg, sendo que 13,5% das medidas isoladas da PIO foram superiores a 20 mmHg. A PIO reduziu em média 0,29 mmHg para cada aumento de uma semana da IPC ($p=0.047$ IC95%: -0,58 a -0,0035). A PIO média (P10-P90) reduziu de 16,3 mmHg (10,52-22,16) com 26,3 semanas de IPC para 13,1 mmHg (7,28-18,92) com 37,6 semanas de IPC.

Conclusões: A PIO média em PMBP foi $14,9 \pm 4,5$ mmHg e apresentou correlação negativa em relação a IPC.

Descritores: Prematuridade, prematuros de muito baixo peso, pressão intra-ocular, tonometria

INTRODUÇÃO

A sobrevivência dos pré-termos de muito baixo peso (PMBP) aumentou, desde a década de 1950, como resultado de numerosos avanços nos cuidados neonatais. Naquela década, os primeiros estudos sobre a pressão intra-ocular (PIO) nessa população foram publicados por Dolcet e Brockhurst. Dolcet observou PIO média de 35 mmHg (1) e Brockhurst 24,5 mmHg (2), valores muito acima do esperado para adultos normais.

Trinta anos após, Musarella et al (3) abordaram novamente esse tema ao realizarem medidas isoladas da PIO tentando correlacionar a mesma com o diâmetro corneano. Posteriormente, Tucker e cols. (4) correlacionaram a PIO, o diâmetro da córnea e o comprimento axial do globo ocular com a idade pós-concepção (IPC) e com o peso de nascimento (PN).

Em 1999, Ricci (5) avaliou a PIO de forma longitudinal pela primeira vez. A PIO de 40 olhos de 20 crianças prematuras foram medidas em 5 visitas, logo após o nascimento e nos dias 7, 14, 21 e 28. Os valores médios da PIO, após o nascimento, reduziram progressivamente de acordo com a análise realizada utilizando ANOVA de medidas repetidas.

Somente em 2008, Ng e cols. (6) realizaram outro estudo longitudinal que mostrou redução da PIO com o aumento da IPC em uma coorte com idade gestacional (IG) média de 29,8 (28,7-30,9) semanas e PN médio 1.208 (1.049-1.370) g, mas com a PIO sendo medida até uma IPC de 46,4 semanas.

Nosso estudo avaliou o comportamento da PIO em PMBP e sua associação com a IPC, usando modelos de efeitos mistos para análise estatística dos dados. A IPC foi

limitada até as 40 semanas, porque é esperado que os pré-termos apresentem a mesma PIO que as crianças nascidas a termo após essa idade.

MÉTODOS

Tipo de estudo: Estudo longitudinal incluindo PMBP (definido com PN \leq 1.500 g e IG \leq 32 semanas) admitidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período de novembro de 2008 até junho de 2010.

Local: O estudo foi conduzido na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) do HCPA de Porto Alegre, Brasil. Esse é um hospital universitário de nível 3 localizado numa zona urbana com população estimada ao redor de 3 milhões de habitantes. O HCPA é um hospital de referência para pacientes do Sistema Único de Saúde no Estado do Rio Grande do Sul, sendo reconhecido por sua capacidade de atendimento qualificado em todas as áreas médicas.

População: Foram incluídos no estudo todos os PMBP admitidos na UTIN. Critérios de exclusão: presença de malformações sistêmicas ou oculares, anomalias genéticas, morte antes de 14 dias de vida e bebês com hemorragia intraventricular estágios III ou IV. A idade gestacional foi definida pela melhor estimativa obstétrica (data da última menstruação e ultra-sonografia obstétrica precoce até 12 semanas de gestação), confirmada pelo exame físico neonatal. A IPC foi calculada pela soma da IG ao nascimento com o tempo de vida pós-natal (em semanas). Todas as crianças foram examinadas enquanto hospitalizadas na UTIN.

Medida da pressão intra-ocular: Foram realizadas avaliações oftalmológicas com medidas da PIO logo após o nascimento, seguida de três avaliações subsequentes semanais, ou até o PMBP completar 40 semanas de IPC. Devido a possíveis complicações cardiovasculares e respiratórias, todos os exames foram realizados quando o paciente estivesse clinicamente estável. As avaliações subsequentes foram realizadas preferencialmente com intervalo semanal e a IPC foi ajustada para cada exame. Todas as medidas foram obtidas entre as 16 e 19 horas com a criança na posição supina e, quando necessário, dentro da incubadora. Após a instilação de colírio anestésico (cloridrato de proximetacaína 0,5%), em ambos os olhos (AO), um blefarostato neonatal de Barraquer era colocado primeiro no olho esquerdo (OE). Após a medida da PIO, o mesmo era cuidadosamente retirado e colocado no olho direito (OD) e o procedimento realizado novamente. Foram registradas três medidas sequenciais da PIO de cada olho utilizando-se o aparelho Tonopen XL™ (Mentor O & O Inc. Santa Barbara, CA, USA). A PIO final de cada avaliação foi considerada a média dessas três medidas. Cada medida era realizada apenas quando a criança não estivesse chorando ou exercendo qualquer atividade que pudesse provocar fenômeno de Valsalva. Todas as medidas foram realizadas pelo mesmo examinador (RLL).

Análise estatística: O tamanho amostra foi calculado em 16 pacientes (32 olhos) para demonstrar uma diferença de 2,3 mmHg ($\pm 2,0$) com poder de 90% e nível de significância com $P < 0,05$. Os dados neonatais foram avaliados com estatística descritiva em valores absolutos e percentuais. Para a análise comparativa entre as medidas da PIO do OD e OE, foi utilizada a correlação linear simples. Para a análise da relação da PIO com a IPC foram utilizados modelos de efeitos mistos.

Para representar a variação da normalidade foi estabelecida a faixa entre o percentil P10 e P90. Na comparação da PIO e IPC foi considerado o nível de significância de 5% e uma distribuição amostral bicaudal.

Aspectos éticos: O estudo e o termo de consentimento livre e esclarecido foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA (nº 07-667).

RESULTADOS

De novembro de 2008 a junho de 2010, 50 PMBP, que preencheram os critérios de inclusão, foram examinados. A IG média ao nascimento foi de $29,7 \pm 1,6$ semanas e o PN foi de $1.127,7 \pm 222,7$ gramas. A mediana do índice de Apgar foi de $5,5 \pm 2,7$ (0-9) no primeiro minuto e $7,9 \pm 1,7$ (1-10) no quinto minuto.

Em 82% das crianças incluídas no estudo, as 4 avaliações previstas para a medida da PIO foram realizadas. Nas demais, a proporção foi de 3 avaliações em 4%, 2 avaliações em 2% e, apenas 1 avaliação em 12%. As perdas foram devido a óbito ou instabilidade clínica prolongada. O tempo médio entre o nascimento e o primeiro exame foi de $8,1 \pm 5,4$ dias. Houve uma perda de 11% do total das 400 medidas possíveis.

A PIO média em AO, em todas as avaliações, foi de $14,9 \pm 4,5$ (6-27,7) mmHg. A PIO média do OD foi de $15 \pm 4,3$ (6-27) e do OE $14,9 \pm 4,8$ (6,3-27,7) mmHg. Os valores da PIO foram superiores a 20 mmHg em 13,5% das medidas. Os valores médios da PIO em todas as avaliações (1, 2, 3 e 4) podem ser observados na tabela 1.

A tabela 2 mostra os valores médios da PIO em cada IPC.

Não se observou diferenças entre as medidas do OD e OE ($p=0,7$), e os valores das medidas da PIO para os dois olhos mostraram uma correlação linear positiva ($r=0,69$) (gráfico 1).

Na análise de modelos mistos, observou-se tendência de redução da PIO em função da IPC, tanto no OD quanto no OE. No OD a redução foi de 0,29 mmHg para cada aumento de uma semana na IPC ($p=0,072$ e IC95%: -0,6 a +0,026). No OE houve redução de 0,15 mmHg para cada aumento de uma semana da IPC ($p=0,42$ e IC95%: -0,5 a +0,21). Quando AO foram analisados em conjunto, a redução média foi de 0,29 mmHg para cada aumento em uma semana da IPC ($p=0,047$ e IC95%: - 0,58 a -0,0035). No gráfico 2 observam-se as medidas isoladas da PIO e sua correlação com a IPC. As linhas representam a redução observada em cada olho isoladamente e em AO. Desta forma, baseada na fórmula de correlação que encontramos ($y= 23,97-0,29 x$), a PIO média variou em função da IPC de 16,4 mmHg com 26,3 semanas até 13,1 mmHg com 37,6 semanas de IPC. Além disso, encontramos uma variação dentro dos percentis 10 e 90 entre 10,5 e 22,2 mmHg no primeiro caso (P10) e de 7,3 e 18,9 no segundo (P90) (gráfico 3).

DISCUSSÃO

Este estudo determinou os valores da PIO em PMBP em medidas longitudinais durante 4 semanas. Encontramos que a PIO média de toda a coorte foi $14,9 \pm 4,5$ mmHg nas 4 semanas consecutivas após o nascimento pré-termo. A análise de modelos mistos demonstrou uma redução significativa da PIO, na ordem de 0,29 mmHg para cada aumento de uma semana na IPC. Esses achados refletem os valores da PIO para prematuridade, uma vez que todas as medidas foram realizadas antes das 40 semanas de IPC e esse achado, até onde podemos investigar, não havia sido descrito anteriormente.

Ng e cols. (6) realizaram estudo longitudinal que mostrou redução da PIO com o aumento da IPC. Este estudo foi o único estudo publicado, até o momento, que utilizou a análise estatística de modelos mistos para correlacionar a PIO com o aumento longitudinal da IPC. Estudo realizado por Ng (6) mostrou redução da PIO de 0,11 mmHg ($p < 0,001$) para cada aumento de uma semana na IPC. É importante observar que o mesmo realizou seis medidas da PIO e a IPC variou de 26,1 a 46,4 semanas. Nosso estudo encontrou redução mais acentuada de 0,29 mmHg ($p = 0,047$) em uma variação mais estreita da IPC (26,3 a 37,6 semanas). É possível que a redução da PIO no estudo de Ng não tenha sido mais evidente, pois várias crianças foram avaliadas após as 40 semanas de IPC, onde talvez a PIO não sofresse alterações adicionais. Nosso estudo se preocupou em determinar a PIO em IPC inferior a 40 semanas, compreendendo apenas crianças efetivamente prematuras. Nossos resultados refletem melhor o comportamento da PIO nas semanas seguintes ao nascimento pré-termo.

Estudo prévio de Ricci (5) mostrou redução da PIO relacionada com o aumento da IPC e sugeriu ser devido à imaturidade do sistema de drenagem do humor aquoso que melhora o fluxo com o tempo. Embora os estudos de Ricci (5) e Ng (6) terem sido realizados com metodologia e de análise estatística diversa, nossos resultados estão em conformidade com os encontrados por Ricci (5) e Ng (6). Embora Mussarela e cols. (3) não tenham correlacionado diretamente a PIO com a IPC, os mesmos observaram que a PIO diminuiu em relação ao aumento do peso da criança, e que a PIO estaria relacionada com o desenvolvimento biofísico e à maturidade.

A maioria dos estudos sobre a PIO em pré-termos utilizou apenas uma medida isolada da mesma. Os únicos estudos longitudinais que encontraram uma correlação negativa entre a PIO e a IPC foram realizados por Ricci, em 1998, e por Ng et al, em 2008.

Ricci avaliou 40 olhos de 20 pré-termos com IG variando de 26-32 semanas (média $29,5 \pm 1,5$ semanas) usando ANOVA para medidas repetidas na análise das medidas da PIO, embora não tenha controlado as medidas da PIO de acordo com as diferenças entre as IPC (5). Ng et al. utilizou modelos de efeitos mistos para análise das medidas da PIO de 104 pré-termos com IG mediana (variação interquartil) de 29,8 (28,7-30,9) semanas e PN de 1.208 gramas (1.049-1.370g) para ajustar a PIO para os valores correspondentes de IPC (6). No nosso estudo, a IG média foi de $29,7 \pm 1,6$ semanas (26-32 semanas) e o PN foi $1.127 \pm 222,7$ gramas (710-1500g) em toda a coorte.

Poucos estudos realizaram investigações semelhantes e um método adequado para avaliar esse assunto raramente foi adotado. A melhor estratégia para esse tipo de estudo parece ser as medidas longitudinais da PIO, enquanto a criança está hospitalizada para ganhar peso ou tratar as várias co-morbidades que podem acometer os pré-termos. Entretanto, como essas crianças nascem com diferentes IG e, freqüentemente, apresentam condições clínicas instáveis nas primeiras semanas de vida, seria difícil seguir um protocolo que preencha todos os requisitos exigidos para a utilização de ANOVA para medidas repetidas na análise estatística. Assim, escolhemos os modelos de efeitos mistos para a análise estatística porque é mais flexível com relação aos dados, além do fato de podermos utilizar os dados de ambos os olhos.

Nossos resultados indicam que a PIO é mais elevada quando a IPC é menor e reduz a medida que a criança amadurece. Ng et al (6) levantou a possibilidade desse fato ocorrer em função de alterações na pressão arterial sistólica ou em função de variações na espessura corneana central (ECC). Trabalhos recentes (8-10) mostraram que a ECC é mais elevada em pré-termos e reduz com o aumento da IPC. Acredita-se ser possível que a ECC mais elevada seja decorrente de edema de córnea, uma vez que essas crianças apresentam

aspecto opaco difuso (*haze*) na ectoscopia ocular. É um fato real que a córnea dos nascidos pré-termo apresenta um aspecto de opacidade difusa quanto mais prematura for a criança examinada. Acreditamos, porém, que se fosse decorrente de edema e que este diminui com o tempo, seria mais provável observarmos uma correlação positiva da PIO em função do aumento da IPC, uma vez que o edema de córnea subestima os valores da PIO enquanto que a córnea espessada a superestima. Outros estudos mostraram que o diâmetro corneano é menor nos nascidos prematuros do que nas crianças nascidas a termo e que este aumenta com o avanço da IPC (3,4,9). É possível que a ECC elevada seja decorrente do fato do tecido corneano nos pré-termos estar mais compactado, uma vez que o diâmetro corneano é menor. Em função disso, existe a probabilidade de que a PIO mais alta, nesse grupo populacional, se deva, em parte, à influência da ECC, que também reduz com o tempo.

Para a realização das medidas da PIO nos pré-termos, utilizamos um protocolo baseado na experiência dos estudos prévios. Assim, optamos pelo uso de colírio anestésico, pois concordamos que o exame seria menos desconfortável para o recém-nascido e que o uso da anestesia geral não seria eticamente correto, além do que poderia também interferir nas avaliações reduzindo a PIO. Fizemos uso do blefarostato, uma vez que seria impossível fazer as medidas da PIO em função das reduzidas dimensões do olho e seus anexos. Embora exista um único estudo (7) que sugere que o uso do blefarostato de Alfonso pode falsamente elevar a PIO em 4 mmHg em crianças de 6 a 252 meses de idade (média de 70 meses), não podemos saber qual o efeito do blefarostato de Barraquer, utilizado em nosso estudo, em crianças com olhos e anexos menores. É certo, porém, que o exame seria impraticável sem o uso do mesmo, e o aumento da PIO poderia ser ainda maior se fosse tentado realizá-lo utilizando-se os dedos para abrir a fenda palpebral. O blefarostato de Alfonso é uma ferramenta valiosa para facilitar a triagem para retinopatia da

prematuridade. Adotamos o uso do Tonopen XP™ porque a experiência, ao longo dos anos, tem mostrado que apresenta uma boa correlação deste com os tonômetros de Goldman/Perkins.

Nosso estudo mostrou que a PIO média em PMBP é de 14,9 mmHg, e que a mesma reduz a medida que a recém-nascido se desenvolve (redução de 0,29 mmHg para aumento de uma semana na IPC). Nosso estudo encontrou uma maior redução (0,29 mmHg) em uma faixa mais estreita de IPC, 26,3 a 37,6 semanas. Esses dados transmitem importantes informações sobre a PIO em PMBP. Estudos futuros sobre o tema deveriam incluir a medida da ECC para melhor compreensão dessas questões nesse grupo específico de pacientes.

AGRADECIMENTOS

Nós agradecemos a Vânia Naomi Hirakata pelo auxílio na análise estatística.

BIBLIOGRAFIA

1. Dolcet L. Tension ocular del recién nacido. Arch Soc Oftal Hispano-am 1952;12:1057-63.
2. Brockhurst RJ. The intraocular pressure of premature infants. Am J Ophthalmol 1955;39:808-11.
3. Musarella MA, Morin JD. Anterior segment and intraocular pressure measurements of the un anesthetized premature infant. Metab Pediatr Syst Ophthalmol 1985;8:53-60.
4. Tucker SM, Enzenauer RW, Levin AV, Morin JD, Hellmann J. Corneal diameter, axial length, and intraocular pressure in premature infants. Ophthalmology 1992;99:1296-300.

5. Ricci B. Intraocular pressure in premature babies in the first month of life. *J AAPOS* 1999;3:125-7.
6. Ng PC, Tam BS, Lee CH, Wong SP, Lam HS, Kwok AK, Fok TF. A longitudinal study to establish the normative value and to evaluate perinatal factors affecting intraocular pressure in preterm infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:87-92.
7. Epley KD, Tychsen L, Lueder GT. The effect of an eyelid speculum on intraocular pressure measurement in children. *Am J Ophthalmol* 2002;134:926-7.
8. Autzen T, Bjornstrom L. Central corneal thickness in premature babies. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1991; 69:251-2.
9. Kirwan C, O'Keefe M, Fitzsimon S. Central corneal thickness and corneal diameter in premature infants. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:751-3.
10. De Silva S, Parentin F, Michieletto P, Pensiero S. Corneal curvature and thickness development in premature infants. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2011;48:25-9.

Figura 1 - Correlação entre as medidas da PIO do olho direito (POD) e olho esquerdo (POE) ($r=0,69$).

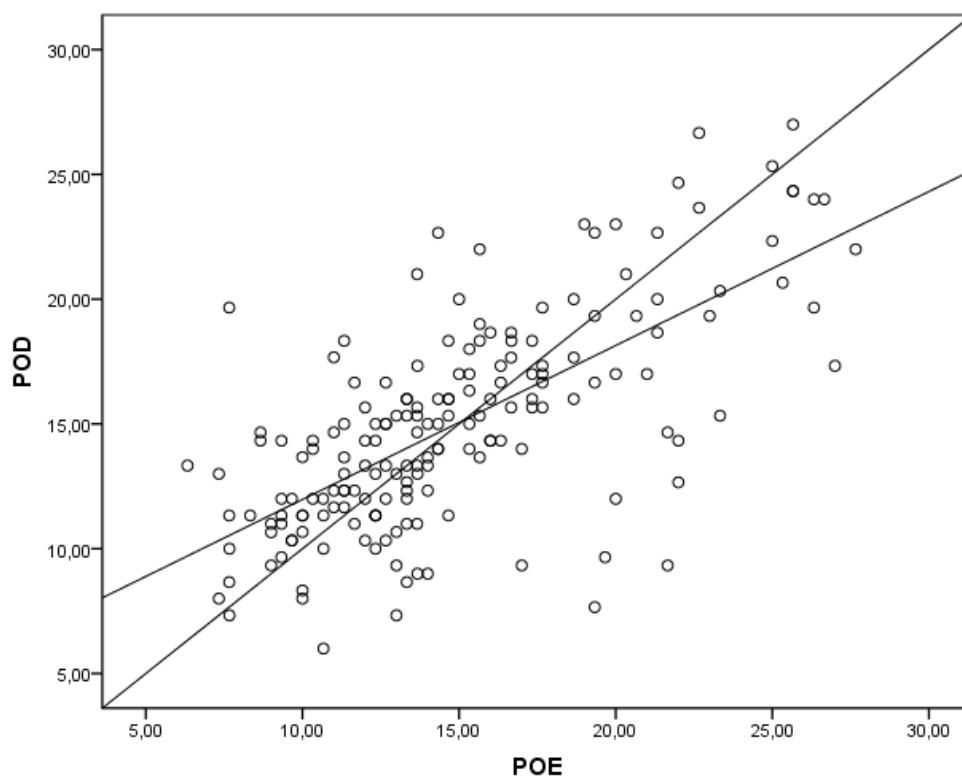


Figura 2 - Dispersão dos valores das medidas de PIO obtidas em ambos os olhos em relação à IPC. As linhas indicam a média ao centro e o percentil 10 (inferior) e percentil 90 (superior).

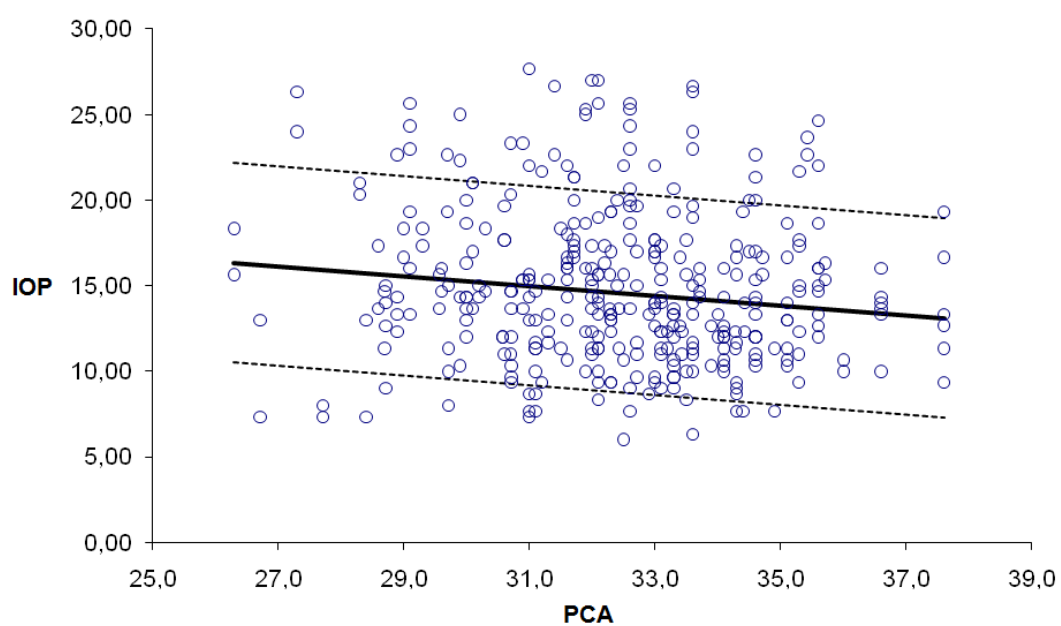


Figura 3 - Dispersão dos valores da PIO em relação à IPC. As linhas indicam o modelo que resume a variação da PIO em relação à IPC (azul=olho direito, vermelho=olho esquerdo, preto=ambos os olhos).

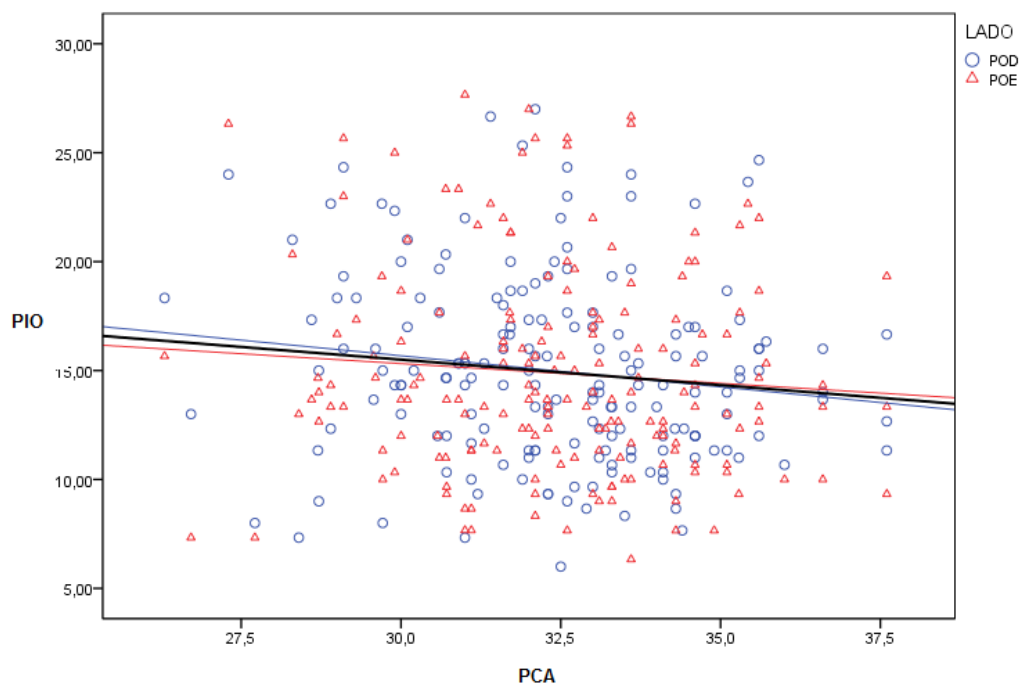


Tabela 1 - Análise descritiva de acordo com as avaliações realizadas

Avaliação		Nº de pacientes	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
1	IPC	50	26,3	34,6	30,9	1,8
	PIO OD	50	6	27	15,4	4,8
	PIO OE	50	7,3	25,7	14,8	4,7
2	IPC	44	27,3	35,6	31,9	1,7
	PIO OD	44	7,3	24,3	15,4	4,5
	PIO OE	44	6,3	27,7	15,1	5,5
3	IPC	43	28,3	36,6	33	1,8
	PIO OD	43	9	21	13,9	3,2
	PIO OE	43	8,7	27	14,9	4,6
4	IPC	41	29,3	37,6	34,2	1,8
	PIO OD	41	8,7	25,3	15,1	4,3
	PIO OE	41	7,7	25	14,8	4,5

IPC: idade pós-concepção; PIO: pressão intra-ocular; OD: olho direito; OE: olho esquerdo

Tabela 2 - Pressão intra-ocular (P10-P90) nas semanas de idade pós-concepção

IPC	PIO média (mmHg)	PIO P10 - P90 (mmHg)
26	16	11 – 22
27	16	10 – 22
28	16	10 – 22
29	16	10 – 21
30	15	09 – 21
31	15	09 – 21
32	15	09 – 20
33	14	09 – 20
34	14	08 – 20
35	14	08 – 20
36	14	08 – 19
37	13	07 – 19

IPC: idade pós-concepção; PIO: pressão intra-ocular

9. ARTIGO EM INGLÊS

**INTRAOCULAR PRESSURE
IN VERY LOW BIRTH WEIGHT PRETERM
INFANTS AND ITS ASSOCIATION WITH
POSTCONCEPTIONAL AGE**

**INTRAOCULAR PRESSURE IN VERY LOW BIRTH WEIGHT PRETERM
INFANTS AND ITS ASSOCIATION WITH POSTCONCEPTIONAL AGE**

Rodrigo L. Lindenmeyer, MD¹

Lucas Farias¹

Taís Medonça¹

João Borges Fortes Filho, MD, PhD¹

Renato S. Procianoy, MD, PhD²

Rita C. Silveira, MD, PhD²

¹ Department of Ophthalmology, Medical School, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre RS, Brazil.

² Department of Pediatrics, Newborn Section, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Corresponding author:

Joao Borges Fortes Filho, MD, PhD

School of Medicine, Department of Ophthalmology

Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul

Porto Alegre RS, Brazil Rua Ramiro Barcelos, 2350 CEP 90035-903

Porto Alegre RS Brazil Phone 5511 99688081

E-mail: jbfortes@cursohbo.com.br

This study was supported in part by a Grant from FIPE-HCPA.

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

ABSTRACT

Purpose To measure intraocular pressure (IOP) in very low birth weight preterm infants and correlate it with the postconceptional age (PCA).

Methods Longitudinal study including 50 premature infants. Setting: Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil. Patients: Very low birth weight premature infants (defined as birth weight $\leq 1,500$ g and/or gestational age ≤ 32 weeks). Intervention: Weekly measurements of the IOP. Main outcomes: The variation of IOP according to the postconceptional age (PCA defined as the gestational age at birth plus the age in weeks at the time of examination) in the weeks following preterm birth. Statistics: Mixed-effects models were used for the statistical analysis to determine IOP variation according to PCA. Means, 10th and 90th percentiles were calculated for IOP values.

Results Fifty preterm infants with a mean gestational age of 29.7 ± 1.6 weeks and mean birth weight of $1,127.7 \pm 222.7$ grams were evaluated. Mean IOP in the whole cohort considering both eyes was 14.9 ± 4.5 mmHg, and 13.5% of the IOP measurement values were greater than 20 mmHg. The analysis revealed a mean IOP reduction of 0.29 mmHg for each increase of PCA ($p=0.047$; 95% CI, -0.58 to -0.0035). Mean IOP (P10-P90) decreased from 16.3 mmHg (10.52-22.16) at 26.3 weeks PCA to 13.1 mmHg (7.28-18.92) at 37.6 weeks PCA.

Conclusions Mean IOP in very low birth weight preterm infants was 14.9 ± 4.5 mmHg and was negatively correlated with PCA.

Keywords: Prematurity, very low birth weight preterm infants, intraocular pressure, tonometry.

INTRODUCTION

The survival rate for very low birth weight (VLBW) preterm infants has increased since the 1950s as a result of the numerous advances in general perinatal care. In that decade, the first studies about intraocular pressure (IOP) in this population were published by Dolcet and Brockhurst. Dolcet found a mean IOP of 35 mmHg (1), and Brockhurst, 24.5 mmHg (2), both values much higher than those expected for normal adults.

Thirty years later Musarella et al. (3) focused on this topic again and obtained isolated measures of IOP to correlate it with corneal diameter. Later, Tucker et al. (4) determined the correlation between IOP, corneal diameter and the axial length of the eye with postconceptional age (PCA) and birth weight (BW).

In 1999, Ricci (5) evaluated IOP in a longitudinal study for the first time. The IOP of 40 eyes of 20 preterm infants was measured at 5 visits, one immediately after birth and then at 7, 14, 21 and 28 days. Mean IOP values after birth decreased progressively according to the statistical analyses conducted using repeated measures ANOVA.

It was only in 2008 that Ng et al. (6) conducted another longitudinal study and found that IOP decreased as PCA increased in a cohort with mean gestational age (GA) of 29.8 (28.7-30.9) weeks and mean BW of 1,208 (1,049-1,370) g but with IOP being measured to PCA to 46.4 weeks.

Our study evaluated the behavior of IOP in VLBW preterm infants and its association with PCA using mixed-effects models for the statistical analysis of data. PCA

was limited to up to 40 weeks because it is expected that preterm infants have the same IOP as term infants after that time point.

METHODS

Study design: This longitudinal study included VLBW preterm infants (VLBW defined as BW \leq 1,500g and/or GA \leq 32 weeks) admitted to Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) from 2008 to 2010.

Setting: The study was conducted in the neonatal intensive care unit (NICU) of HCPA, Porto Alegre, Brazil. HCPA is a tertiary university hospital in an urban area with a population estimated at about 3 million inhabitants. The institution is a reference hospital for patients of the Brazilian Unified System of Health in the state of Rio Grande do Sul. It is renowned for its capacity to provide qualified care in all medical areas.

Patients: The study included VLBW preterm infants admitted to the NICU. Exclusion criteria were ocular or systemic malformations, genetic anomalies, death before 14 days of life, and babies with stages III or IV of intraventricular hemorrhage. Gestational age of each infant was recorded according to obstetric history and early obstetric ultrasound, and confirmed by newborn infant clinical examination. PCA was the addition of life time in weeks to GA at birth. All infants were examined while hospitalized in the NICU.

Intraocular pressure measurement: Ophthalmological evaluations included IOP measurements immediately after preterm birth and at three subsequent weekly evaluations, or up to the time the newborn was 40 weeks PCA. Because of possible cardiovascular and respiratory complications, all the evaluations were performed when the patient was clinically stable. Subsequent evaluations were made preferably at weekly intervals, and PCA was adjusted at each examination date. All IOP measurements were obtained between 4 pm and 7 pm with the infant lying supine and, when necessary, in the incubator. After instillation of anesthetic eye drops (0.5% proxymetacaine hydrochloride) in both eyes, a neonatal Barraquer eye lid speculum was placed first on the left eye (LE). After IOP was measured, the speculum was carefully removed and placed in the right eye (RE), and the measurement was repeated. Three sequential IOP measurements for each eye were made using a tonometer (Tonopen XL™, Mentor O & O Inc. Santa Barbara, CA, USA) and recorded. The IOP for each evaluation was the mean value of these three measurements. Measurements were made only when the infant was not crying and not doing anything that might cause a Valsalva-like effect. All eye measurements were made by the same author (R.L.L.).

Statistical analysis: Sample size was calculated at 16 patients (32 eyes) to demonstrate a difference of 2.3 mmHg (± 2.0) with 90% study power and significance level of $P < 0.05$. Neonatal data were evaluated using descriptive statistics and reported as absolute values and percentages. Simple linear correlations were used for the comparisons of IOP in RE and LE. Mixed-effects models were used for the analysis of the association between IOP and PCA.

Percentiles (P10 and P90) were used to describe the range of normality. In the comparison of IOP and PCA, the level of significance was set at 5% for a two-tailed sample distribution.

Ethical issues: This study and its informed consent form were approved by the Ethics and Research Committee of HCPA (n° 07-667).

RESULTS

From November 2008 to June 2010, 50 VLBW preterm infants that met inclusion criteria were examined. Mean GA at birth was 29.7 ± 1.6 weeks (range 26-32 weeks), and BW was $1,127.2 \pm 222.7$ grams (range 710-1,500g) in the entire cohort. Median Apgar was 5.5 ± 2.7 (range 0-9) in the first minute, and 7.9 ± 1.7 (range 1-10) in the fifth minute.

The four evaluations planned to measure IOP were made in 82% of the children included in the study. In the other infants, 3 evaluations were made in 4%, 2 evaluations in 2%, and only one evaluation in 12%. Losses were due to deaths or prolonged clinical instability. Mean time between birth and the first examination was 8.1 ± 5.4 days. There was a loss of 11% of the total of 400 possible measurements.

Mean IOP in both eyes in all measurements was 14.9 ± 4.5 (range 6-27.7) mmHg. Mean RE IOP was 15 ± 4.3 (range 6-27), and LE IOP was 14.9 ± 4.8 (range 6.3-27.7) mmHg. IOP values were greater than 20 mmHg in 13.5% of the measurements. Mean IOP values at time points 1, 2, 3 and 4 are shown in table 1.

Table 2 shows the mean IOP values in each PCA week.

There were no differences between RE and LE values ($p=0.7$), and IOP values for both eyes were positively linearly correlated ($r=0.69$) (Graph 1).

The analysis using mixed-effects models revealed a trend towards IOP reduction as a function of PCA in both RE and LE. In RE, the reduction was 0.29 mmHg for each increase of one week in PCA ($p=0.072$; 95% CI, -0.6 to +0.026). In LE, the reduction was 0.15 mmHg for each increase of one week in PCA ($p=0.42$; 95% CI, -0.5 to +0.21). When both eyes were analyzed together, mean reduction was 0.29 mmHg for each increase of one week in PCA ($p=0.047$; 95% CI, -0.58 to -0.0035). Graph 2 shows separate IOP measurement values and their association with PCA. Lines indicate the reduction in each eye and in both eyes. Therefore, based on the correlation formula that we found ($y= 23.97 - 0.29x$), mean IOP varied according to PCA from 16.4 mmHg at 26.3 weeks to 13.1 mmHg at 37.6 weeks PCA. Moreover, the variation between the 10th and the 90th percentiles ranged from 10.5 to 22.2 mmHg in the first case (P10) and from 7.3 to 18.9 mmHg in the second (P90) (Graph 3).

DISCUSSION

This study determined the values of IOP in VLBW preterm infants in longitudinal measurements during 4 weeks. We found that IOP in VLBW preterm infants, analyzed longitudinally, was 14.9 ± 4.5 mmHg at a mean number of 4 observations during 4 consecutive weeks after birth. The analysis of mixed-effects models showed a significant reduction of IOP, of about 0.29 mmHg for each week of PCA. These findings reflect the IOP values for prematurity once all of the IOP examination were performed before 49 weeks of PCA and this was not described before, to the best of our knowledge.

The study conducted by Ng et al. (6) found an IOP reduction of 0.11 mmHg ($p<0.001$) for each one week increase in PCA. In their study, six IOP measurements were made, and PCA ranged from 26.1 to 46.4 weeks among the included patients. Our study

found a greater reduction, 0.29 mmHg ($p=0.047$) for a narrower range of PCA, 26.3 to 37.6 weeks. This is one very important information once the reduction of IOP related in the study by Ng et al. may have been greater because the infants were evaluated after 40 weeks PCA, a time point at which IOP might not undergo any additional changes. By the other hand our study determined the values of IOP below 40 weeks PCA and, therefore, was limited to infants that were actually preterm. Our results better reflect the behavior of the IOP in the weeks following premature birth.

An earlier study by Ricci (5) found a reduction of IOP in association with increases in PCA and suggested about the immature aqueous drainage system that completes its formation along the time with improvement to the aqueous flow. Despite the differences in methods and statistical analyses, our results are in agreement with those found by Ricci (5) and by Ng et al. (6). Although Musarella et al. (3) did not find a direct correlation between IOP and PCA, they found that IOP decreased according to the increase of infant weight, and that IOP might be associated with physical development and maturity.

Most studies about IOP in preterm infants used only one isolated IOP measurement. The only longitudinal studies that found a negative correlation between IOP and PCA were conducted by Ricci, in 1998, and by Ng et al., in 2008. Ricci evaluated IOP in 40 eyes of 20 premature babies with GA ranging from 26 to 32 weeks (mean 29.5 ± 1.5 weeks) using repeated measures ANOVA for statistical analysis of IOP, although IOP measurements were not controlled for the differences between the several PCAs (5). Ng et al. used mixed-effects models to analyze IOP measurements in 104 preterm infants with a median (interquartile range) GA of 29.8 (28.7-30.9) weeks and BW of 1,208g (1,049-1,370g) in order to adjust IOP values to its corresponding PCA (6). In our study, mean GA

was 29.7 ± 1.6 weeks (26-32 weeks), and BW was $1,127.2 \pm 222.7$ grams (710-1,500g) in the entire cohort.

Few studies have conducted similar investigations, and an adequate method to study this topic has rarely been adopted. The best method for this type of study seems to be longitudinal IOP measurements while the infant is hospitalized to gain weight or to treat the several comorbidities that may affect them after preterm birth. However, as infants are born at different GA and often have an unstable clinical condition in the first weeks of life, it is difficult to follow a protocol that meets all the requisites for the use of repeated measures ANOVA to analyze data. Therefore, we chose the mixed-effects models for statistical analyses because it is more flexible in handling data and because it can be used to evaluate both eyes at the same time.

Our results indicate that IOP is higher when the infant has a lower PCA, and decreases as the infant matures. Ng et al. (6) raised the possibility that this may be assigned to changes in systolic blood pressure or be a result of variations in central corneal thickness (CCT). Previous studies (8-10) found that CCT is greater in preterm infants and that it reduces as PCA increases. It has been postulated that is possibly explained by corneal edema, once a hazy aspect was found during general ocular examination. The cornea of preterm infants has a more marked hazed appearance as the infant is born at an earlier term. However, we believe that elevated CCT values may be a result of the fact that corneal tissue in preterm infants is more compact because of the smaller corneal diameter. Other studies found that the corneal diameter is smaller in preterm infants than in term infants, and that it increases as PCA increases (3,4,9). IOP values may be underestimated due to corneal edema, whereas thicker corneas may overestimate them. The fact that we have found a positive correlation between IOP and PCA reinforces the hypothesis that it is

not edema that increases the CCT. Therefore, higher IOP in this population may be assigned, at least partly, to a real augmentation of CCT, which decreases with time.

In order to measure IOP in newborn infants we used a protocol based on the experience acquired in previous studies. Therefore, anesthetic eye drops were mandatory to make the examination less uncomfortable for the infant. Also, the use of general anesthesia would not be ethically correct and might affect evaluations by reducing IOP. An Barraquer eye lid speculum was used because the small size of the eye and adnexa would otherwise make it impossible to measure IOP. Although a single study (7) has suggested that the use of the Alfonso eye lid speculum may falsely elevate IOP in 4 mmHg in children 6 to 252 months of age (mean, 70 months), the effect of the Barraquer speculum used in our study for infants with smaller eyes and adnexa, has not been determined yet. However, the examination would be impossible without using it, and the increase of IOP might be greater if we attempted to perform the examination using the fingers to open the eyelids. Alfonso eye lid speculum is a valuable tool in order to facilitate the retinopathy of prematurity screening. We used a Tonopen XP™ tonometer because experience has shown that it has a good correlation with the Goldman/Perkins tonometers.

Our study found that the mean IOP in VLBW preterm infants is 14.9 mmHg and that it reduces according to the infant development (0.29 mmHg for each PCA week. Our study found a greater reduction, 0.29 mmHg ($p=0.047$) for a narrow range of PCA, 26.3 to 37.6 weeks. This brings an important information about IOP in VLBW premature infants. Further studies in this subject should include CCT measurements in order to better answer these questions in this particular group of patients.

ACNOWLEDGEMENTS

We thank Vania Naomi Hirakata for assistance with the statistical analysis.

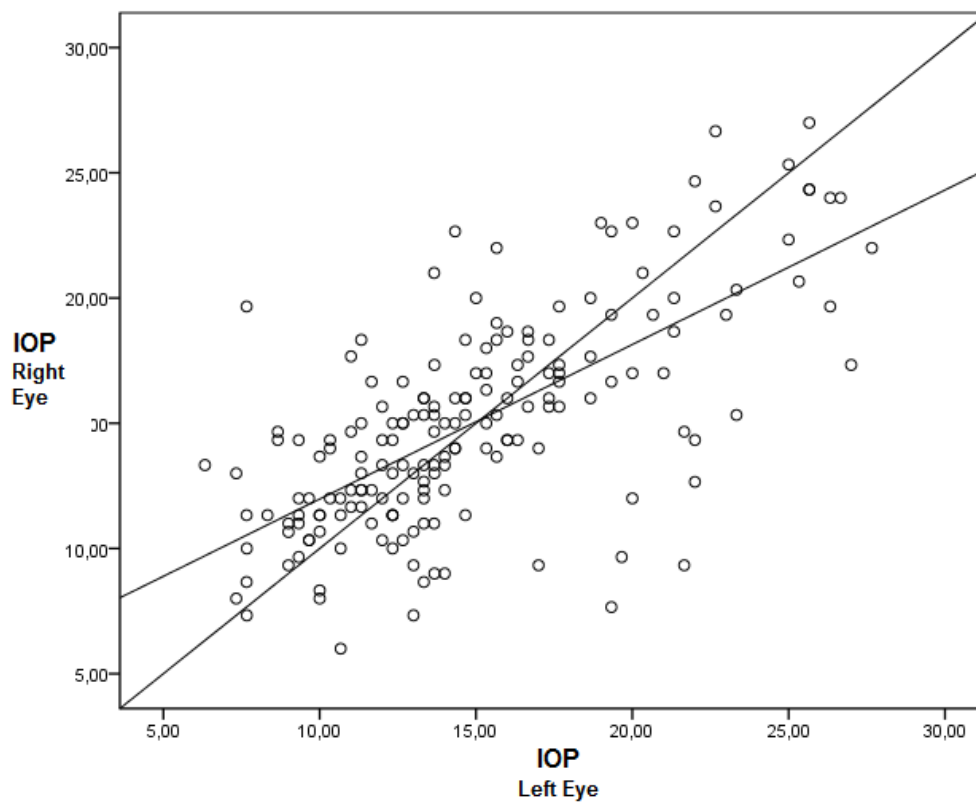
REFERENCES

1. Dolcet L. Tension ocular del recién nacido. Arch Soc Oftal Hispano-am 1952;12:1057-63.
2. Brockhurst RJ. The intraocular pressure of premature infants. Am J Ophthalmol 1955;39:808-11.
3. Musarella MA, Morin JD. Anterior segment and intraocular pressure measurements of the un anesthetized premature infant. Metab Pediatr Syst Ophthalmol 1985;8:53-60.
4. Tucker SM, Enzenauer RW, Levin AV, Morin JD, Hellmann J. Corneal diameter, axial length, and intraocular pressure in premature infants. Ophthalmology 1992;99:1296-300.
5. Ricci B. Intraocular pressure in premature babies in the first month of life. J AAPOS 1999;3:125-7.
6. Ng PC, Tam BS, Lee CH, Wong SP, Lam HS, Kwok AK, Fok TF. A longitudinal study to establish the normative value and to evaluate perinatal factors affecting intraocular pressure in preterm infants. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49:87-92.
7. Epley KD, Tychsen L, Lueder GT. The effect of an eyelid speculum on intraocular pressure measurement in children. Am J Ophthalmol 2002;134:926-7.
8. Autzen T, Bjornstrom L. Central corneal thickness in premature babies. Acta Ophthalmol (Copenh) 1991; 69:251-2.

9. Kirwan C, O'Keefe M, Fitzsimon S. Central corneal thickness and corneal diameter in premature infants. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:751-3.

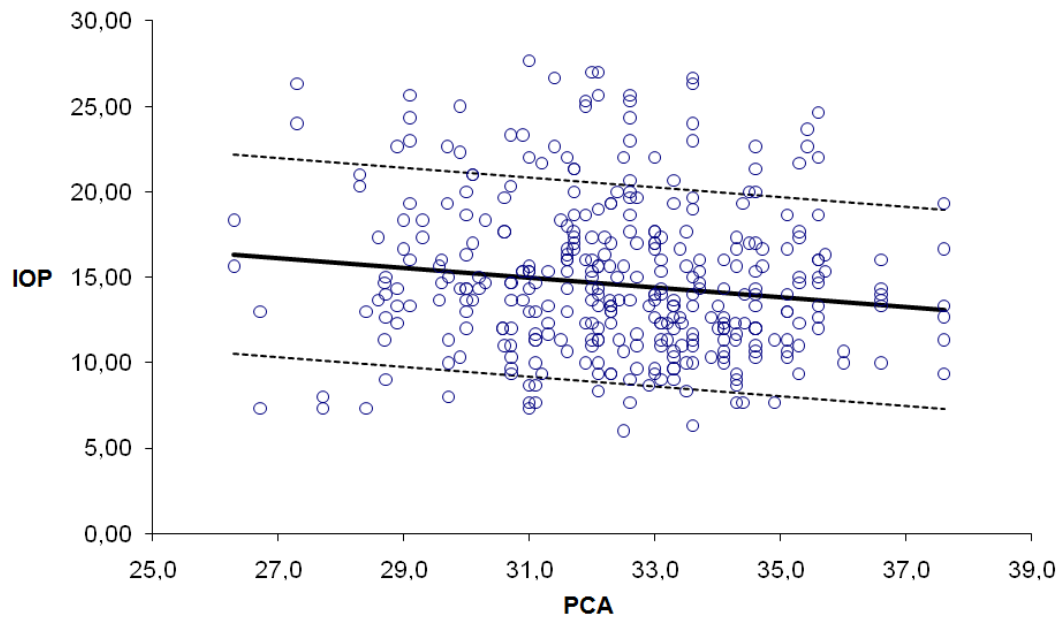
10. De Silva S, Parentin F, Michieletto P, Pensiero S. Corneal curvature and thickness development in premature infants. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2011;48:25-9.

Graph 1 - Correlation between IOP values of right eye and left eye ($r=0.69$).



Graph 2 - Dispersion of IOP values for both eyes and their association with PCA.

Lines indicate mean value (center), 10th percentile (lower) and 90th percentile (higher).



Graph 3 Dispersion of IOP values and their association with PCA. Lines represent the model that summarizes IOP in association with PCA (blue=right eye; red= left eye).

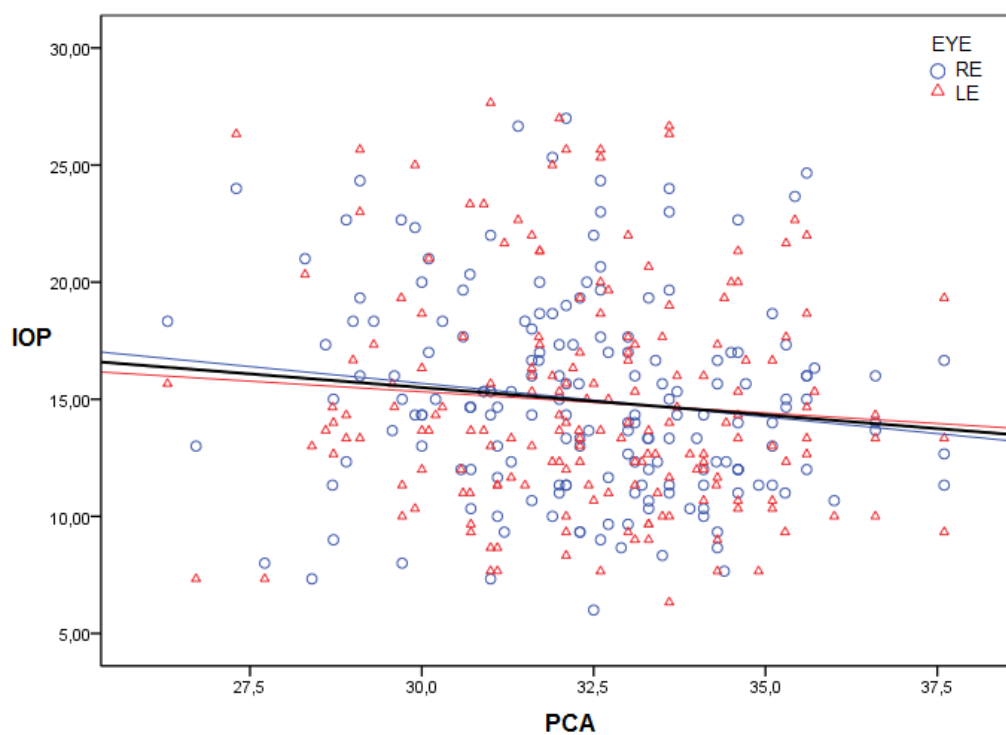


Table 1. Descriptive analysis according to evaluations

Evaluation		No. of patients	Minimum	Maximum	Mean	Standard deviation
1	PCA	50	26,3	34,6	30,9	1,8
	IOP RE	50	6	27	15,4	4,8
	IOP LE	50	7,3	25,7	14,8	4,7
2	PCA	44	27,3	35,6	31,9	1,7
	IOP RE	44	7,3	24,3	15,4	4,5
	IOP LE	44	6,3	27,7	15,1	5,5
3	PCA	43	28,3	36,6	33	1,8
	IOP RE	43	9	21	13,9	3,2
	IOP LE	43	8,7	27	14,9	4,6
4	PCA	41	29,3	37,6	34,2	1,8
	IOP RE	41	8,7	25,3	15,1	4,3
	IOP LE	41	7,7	25	14,8	4,5

PCA: postconceptional age (in weeks); IOP: intraocular pressure (in mmHg); RE: right eye LE: left eye

Table 2. Intraocular pressure (P10-P90) according to postconceptional age.

PCA	Mean IOP (mmHg)	IOP P10-P90 (mmHg)
26	16	11 – 22
27	16	10 – 22
28	16	10 – 22
29	16	10 – 21
30	15	09 – 21
31	15	09 – 21
32	15	09 – 20
33	14	09 – 20
34	14	08 – 20
35	14	08 – 20
36	14	08 – 19
37	13	07 – 19

PCA: postconceptional age; IOP: Intraocular pressure

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo, os valores da PIO foram mais elevados nos pré-termos com menor IPC. Além disso, observou-se redução desses valores a medida que a criança se desenvolvia.

A PIO em RNBP é maior do que das crianças nascidas a termo. Acreditamos que a espessura corneana central possa ter papel importante na variação da PIO nesse grupo populacional e possa explicar esses valores mais elevados.

Embora apenas um trabalho recente tenha sido realizado que sugere a influência da espessura corneana nos valores da PIO em pré-termos, acreditamos que novos estudos, longitudinais e com maior número de pacientes, sejam realizados.

ANEXOS

ANEXO I**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

O presente estudo tem por objetivo entender melhor como é a pressão normal dos olhos dos bebês prematuros. Para isso será necessário medir a pressão dos olhos dos bebês todas as semanas durante quatro semanas. Além disso, será realizada a medida da espessura da córnea. Esse tipo de avaliação ajudará a compreender melhor o valor normal da pressão dos olhos das crianças prematuras e a relação com a espessura corneana. Esses dados serão úteis em situações de anormalidade como no glaucoma congênito ou qualquer doença que possa aumentar a pressão dos olhos.

Nenhum dos exames que será realizado no seu filho ou tutelado causa dor ou apresenta risco para a sua saúde. É necessária a aplicação de um colírio anestésico e a colocação de um instrumento (blefarostato) para manter seu olho aberto. Após isso, alguns aparelhos tocam rapidamente no olho. Os exames são, portanto, rápidos e não causam dor. A instilação do colírio e a colocação do blefarostato podem causar leve desconforto, porém ser dor. Os exames, por tocarem o olho, também podem causar leve desconforto e irritação transitória. Os exames são, portanto, rápidos, e não causam dor. Solicito seu consentimento na admissão de seu filho ou tutelado na pesquisa.

Eu, _____, responsável pelo recém-nascido de _____, fui informado dos objetivos do estudo e sua justificativa, de forma detalhada e precisa. Recebí informações específicas sobre o procedimento no qual meu filho ou tutelado está envolvido, e os desconfortos ou riscos possíveis, tanto quanto sobre os benefícios esperados. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento e terei plena liberdade de retirar meu filho da pesquisa se acreditar necessário. Estou ciente também que a recusa em participar desse estudo não irá comprometer os cuidados que meu filho necessita. Sei que o anonimato de meu filho será preservado e que os dados coletados serão confidenciais e utilizados exclusivamente com finalidade de pesquisa.

Declaro, portanto, que autorizo a inclusão de meu filho ou tutelado na pesquisa realizada pela Dra. Rita de Cássia Silveira. (21018749). Caso desejar, o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA também poderá dar mais informações a cerca de sua participação neste projeto de pesquisa (21018304).

Porto Alegre, ____/____/____

Nome do Responsável _____

Assinatura do Responsável: _____

ANEXO II
PROTOCOLO

NOME: _____ REG: _____

D.NASC. _____

SEXO: 1.F, 2.M _____

IGO: _____ s _____ dias IGP: _____ s _____ dias IGF: _____ s _____ dias

PN (g): _____

PRESSÃO INTRA-OCULAR

	Data	OD	OE	Média
SEM1	_____	1____2____3____	1____2____3____	_____/____
SEM2	_____	1____2____3____	1____2____3____	_____/____
SEM3	_____	1____2____3____	1____2____3____	_____/____
SEM4	_____	1____2____3____	1____2____3____	_____/____

ANEXO III
BANCO DE DADOS DOS RECÉM-NASCIDOS INCLUÍDOS NO ESTUDO

RN	DN	Sexo	igf	Peso	IPC1	IPC2	IPC3	IPC4	POD 1	POD2	POD3	POD4	POE1	POE2	POE3	POE4
1	16/11/2008	1	28,7	1435	31,4	32,4	33,4		26,66	20,00	16,66		22,66	15,00	12,66	
2	19/11/2008	1	31,3	1065	33,6	34,6	35,6	36,6	11,00	17,00	15,00	16,00	11,66	15,33	12,66	13,33
3	24/11/2008	2	33,0	1000	34,6	35,6	36,6	37,6	12,00	16,00	14,00	16,66	10,66	14,66	14,33	19,33
4	24/11/2008	1	30,7	1320	32,3	33,3	34,3	35,3	9,33	12,00	16,66	15,00	13,00	9,66	11,66	12,33
5	30/11/2008	1	28,0	930	28,7	29,7	30,7	31,7	11,33	22,66	20,33	16,66	14,66	19,33	23,33	17,66
6	30/12/2008	2	28,0	1010	29,1	30,1	31,1	32,1	16,00	17,00	11,66	11,33	13,33	21,00	11,33	10,00
7	30/12/2009	2	28,0	928	29,1	30,1	31,1	32,1	24,33	21,00	14,66	13,33	25,66	13,66	8,66	14,00
8	01/01/2009	2	30,6	1050	31,5	32,5	33,5	34,5	18,33	22,00	15,66	17,00	11,33	15,66	17,66	20,00
9	03/01/2009	2	31,0	1450	32,6	33,6	34,6	35,6	20,66	24,00	14,00	24,66	25,33	26,66	14,33	22,00
10	21/01/2009	2	26,0	875	26,3	27,3	28,3	29,3	18,33	24,00	21,00	18,33	15,66	26,33	20,33	17,33
11	21/01/2009	2	30,0	1350	30,3	31,3	32,3	33,3	18,33	12,33	9,33	10,33	14,66	11,66	17,00	9,66
12	26/01/2009	1	30,7	1420	31,3	32,3	33,3	34,3	15,33	13,33	10,66	8,66	13,33	13,33	9,00	7,66
13	07/02/2009	1	28,0	830	30,6	31,6	32,6	33,6	19,66	16,66	17,66	23,00	17,66	16,33	18,66	19,00
14	23/02/2009	2	28,4	1145	30,0	31,0	32,0	33,0	20,00	22,00	17,33	17,66	18,66	27,66	27,00	16,66
15	07/03/2009	2	28,0	1240	28,9	29,9	30,9	31,9	22,66	14,33	15,33	18,66	14,33	10,33	23,33	16,00
16	09/04/2009	2	28,0	1060	28,9	29,9	30,9	31,9	12,33	22,33	15,33	25,33	13,33	25,00	13,66	25,00
17	02/04/2009	2	30,7	1140	31,6	32,6	33,6	34,6	16,00	24,33	19,66	22,66	16,00	25,66	26,33	21,33
18	18/04/2009	1	32,0	1495	32,3	33,3	34,3	35,3	13,00	13,33	15,66	17,33	12,33	13,66	17,33	17,66
19	23/04/2009	2	32,0	1500	32,6	33,6	34,6	35,6	23,00	15,00	12,00	16,00	20,00	14,00	20,00	18,66
20	15/04/2009	1	32,0	1450	32,7	33,7	34,7	35,7	9,66	14,33	15,66	16,33	19,66	16,00	16,66	15,33
21	03/05/2009	1	28,0	1105	29,1				19,33				23,00			
22	20/05/2009	1	31,0	840	32,3	33,3	34,3	35,3	19,33	19,33	9,33	14,66	19,33	20,66	9,00	21,66
23	28/05/2009	1	31,0	770	31,1	32,1	33,1	34,1	13,00	15,66	14,00	11,33	11,33	12,00	15,33	12,33
24	28/05/2009	2	29,1	855	30,2	31,2	32,2	33,2	15,00	9,33	17,33	11,33	14,33	21,66	16,33	12,33

25	18/06/2009	1	31,0	1050	32,1	33,1	34,1	35,1	14,33	11,00	10,33	14,00	9,33	9,00	12,00	10,33
26	04/07/2009	2	30,1	1450	32,0				15,00				15,33			
27	05/09/2009	1	31,0	1385	31,9	32,9	33,9	34,9	10,00	8,66	10,33	11,33	12,33	13,33	12,66	7,66
28	05/09/2009	2	29,1	1020	30,0	31,0	32,0	33,0	14,33	15,33	11,33	9,66	12,00	15,66	12,33	9,33
29	17/09/2009	2	31,0	1355	32,1	33,1	34,1	35,1	19,00	12,33	12,00	18,66	15,66	11,33	12,66	16,66
30	17/09/2009	2	31,0	1210	32,1	33,1	34,1	35,1	27,00	14,33	14,33	13,00	25,66	12,33	16,00	13,00
31	31/08/2009	2	30,0	1255	32,6	33,6	34,6	35,6	19,66	13,33	12,00	12,00	7,66	6,33	10,33	13,33
32	28/10/2009	2	32,0	1365	32,3	33,3	34,3	35,3	15,66	13,33	12,33	11,00	13,66	12,66	11,33	9,33
33	15/11/2009	2	26,0	955	26,7	27,7	28,7		13,00	8,00	9,00		7,33	7,33	14,00	
34	16/12/2009	1	28,0	1030	28,7	29,7	30,7	31,7	15,00	15,00	10,33	18,66	12,66	11,33	9,66	21,33
35	09/12/2009	2	28,0	1110	29,7	30,7	31,7	32,7	8,00	14,66	20,00	17,00	10,00	13,66	21,33	15,00
36	21/12/2009	1	29,0	905	30,0	31,0	32,0	33,0	14,33	15,33	11,00	13,66	16,33	13,00	13,66	14,00
37	18/12/2009	1	29,3	1205	30,7	31,7	32,7	33,7	12,00	17,00	11,66	15,33	9,33	17,33	11,00	14,66
38	28/12/2009	1	28,0	815	29,6	30,6			13,66	12,00			15,66	12,00		
39	02/03/2010	2	31,6	1295	32,4	33,4	34,4	35,4	13,66	12,33	12,33	23,66	11,33	11,00	14,00	22,66
40	25/02/2010	1	29,4	1270	31,0	32,0	33,0	34,0	14,33	16,00	14,00	13,33	8,66	14,33	17,00	12,00
41	12/03/2010	2	28,0	720	28,4				7,33				13,00			
42	12/02/2010	1	30,0	895	34,4				7,66				19,33			
43	10/03/2010	1	30,0	1305	30,7				14,66				11,00			
44	22/03/2010	2	31,0	1140	31,6	33,0	34,6	37,6	14,33	12,66	11,00	11,33	22,00	22,00	13,33	9,33
45	22/03/2010	2	31,0	1000	31,6	33,0	36,6	37,6	18,00	17,00	13,67	12,67	15,33	17,66	10,00	13,33
46	26/04/2010	1	28,0	710	28,6	29,6	30,6	31,6	17,33	16,00	17,67	10,67	13,67	14,67	11,00	13,00
47	28/05/2010	2	28,1	1100	30,0	31,0	32,6	33,6	13,00	7,33	9,00	11,33	13,67	7,67	13,67	10,00
48	03/05/2010	2	28,0	945	29,0				18,33				16,67			
49	10/05/2010	1	31,9	1345	32,5	33,5	35,1	36,0	6,00	8,33	11,33	10,67	10,67	10,00	10,67	10,00
50	23/05/2010	2	30,4	1285	31,1	32,1	33,1	34,1	10,00	11,33	16,00	10,00	7,67	8,33	17,33	10,67