

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

**Frequência de retinopatia da prematuridade em  
recém-nascidos do Hospital das Clínicas da  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da  
Universidade de São Paulo**

**ROGÉRIO NERI SHINSATO**

**RIBEIRÃO PRETO**

**2009**

**ROGÉRIO NERI SHINSATO**

**Frequência de retinopatia da prematuridade em  
recém-nascidos do Hospital das Clínicas da  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da  
Universidade de São Paulo**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Mestre em Ciências Médicas.

**Área de Concentração:** Mecanismos Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e Audio-Vestibular.

**Orientador:** Prof. Dr. Rodrigo Jorge

**RIBEIRÃO PRETO**

**2009**

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

## FICHA CATALOGRÁFICA

Shinsato, Rogério Neri

Frequência de retinopatia da prematuridade em recém-nascidos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2009.

74p.: il.; 30 cm

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de Concentração: Mecanismos Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e Audio-Vestibular.

Orientador: Jorge, Rodrigo

1. Retinopatia da prematuridade; 2. frequência; 3. fatores de risco.

## **DEDICATÓRIA**

*À minha esposa e família por seu apoio incondicional e aos meus grandes “mestres”: Dr. Alcides Hirai, Dra Áurea Fudo, Dr. Wilson Yoshiyassu e Dra Natália.*

**OBRIGADO POR TUDO!**

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais por seu amor, carinho e, principalmente pela paciência.

A minhas irmãs, que sempre me apoiaram.

À minha esposa Carol, por todo seu amor e incentivo.

Ao meu orientador Prof. Dr. Rodrigo Jorge, por acreditar em mim e por toda sua paciência comigo e, principalmente por seus ensinamentos.

Aos meus colegas de residência Paulinho, Alexandre, Tumé e Marcus Diego, por seu companheirismo.

Aos colegas da UNESP Araçatuba e ao Prof. Pói, à Profa. Maria Lucia, Rogério e Rocha.

Ao Prof Dr. José Carlos Barbosa, da UNESP de Jaboticabal, por seu apoio na estatística e ao Davi Aragon na ajuda da regressão logística.

À Maria Cecília Onofre, por sua paciência e apoio.

Aos Amigos de Araçatuba, por sua amizade.

A todos que, de alguma forma, colaboraram na elaboração desta dissertação, o meu

**MUITO OBRIGADO A TODOS!**

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

---

<b>BDP-</b>	Broncodisplasia Pulmonar
<b>CPAP-</b>	Pressão Positiva de Vias Aéreas
<b>DUM-</b>	Data da Última Menstruação
<b>FMRP-USP-</b>	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
<b>g-</b>	grama
<b>GH-</b>	Hormônio do Crescimento
<b>HbA-</b>	Hemoglobina do Adulto
<b>HbF-</b>	Hemoglobina Fetal
<b>HCFMRP-USP-</b>	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
<b>HIF-1-</b>	Fator de Hipóxia Induzível 1
<b>IGF-1-</b>	Fator de Crescimento Insulina Símile-1
<b>VM-</b>	Ventilação Mecânica
<b>PaO<sub>2</sub>-</b>	Pressão Parcial de Oxigênio Arterial
<b>PCA-</b>	Persistência do Canal Arterial
<b>RN-</b>	recém-nascido
<b>ROP-</b>	Retinopatia da Prematuridade
<b>UTI-</b>	Unidade de Terapia Intensiva
<b>SNAPPE II</b>	Escore de Gravidade da morbidade e do risco de mortalidade neonatal denominado Score for Neonatal Acute Physiology , Perinatal Extension, version II
<b>VEGF-</b>	Fator de Crescimento Endotelial Vascular

**RESUMO**

---



Shinsato, R.N. **Frequência de retinopatia da prematuridade em recém-nascidos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo**. 74f. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

Foi realizada avaliação prospectiva de 70 recém-nascidos (RN) pré-termos com peso inferior a 1500 gramas nascidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) e encaminhados ao Ambulatório de Retinopatia da Prematuridade desse mesmo Hospital, no período de fevereiro de 2005 a janeiro de 2006. Foram avaliados entre a quarta e sexta semanas de vida para se verificar a presença de retinopatia da prematuridade (ROP). Os pacientes foram acompanhados de uma a três semanas até completar a vascularização da retina ou, caso ocorresse a ROP eram acompanhados semanalmente. Foi observada incidência de 35,71 % entre os prematuros e de 1,36% entre todos os nascimentos. O estágio III foi o mais freqüente entre os pacientes que apresentaram ROP com 15,71% seguido do estágio I com 11,43%, não houve casos nos estágios IV e V. Apenas 10% dos casos necessitaram de tratamento com fotocoagulação ou crioblação de retina. Foram identificados como fatores de risco: peso ao nascimento, idade gestacional, uso de oxigenoterapia por intubação e pressão positiva de vias aéreas (CPAP), uso de diuréticos, múltiplas transfusões sanguíneas e o escore SNAPPE II. Não foi verificada associação de risco com os seguintes fatores: índice de Apgar nos primeiro e quinto minutos, uso de cateter de oxigênio e capela, uso de fototerapia, presença de pneumotórax, de broncodisplasia, hemorragia intracraniana, sepse e persistência do canal arterial, uso de surfactantes, corticosteróides no período antenatal, aminofilina, indometacina e presença de múltiplas gestações. Esses dados refletem uma diminuição da incidência de ROP, entretanto, apresentando casos mais graves demonstrados pelo aumento do número de casos em estágio III da doença.

**Palavras-chave:** Retinopatia da prematuridade, frequência, fatores de risco

## **ABSTRACT**

---

Shinsato, R.N. **Frequency of retinopathy of prematurity in newborns of the Hospital of the Medical School of Ribeirão Preto, University of São Paulo.** 74f. (Dissertation) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

We performed the evaluation of 70 preterm infants weighing less than 1500 grams, born in the Hospital of the Medical School of Ribeirão Preto, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, and referred to the clinic of retinopathy of prematurity, in the period of February 2005 to January 2006. They were evaluated between the fourth and sixth weeks of life to assess the presence of retinopathy of prematurity (ROP). The patients were followed for one to three weeks to complete the vascularization of the retina or if the ROP occurred they were monitored weekly. It was observed an incidence of 35,71% between the prematures and 1,36% between all the births. The stage III was more frequent among patients who had ROP with 15,71% followed by 11,43% with stage I, there were no cases in stages IV and V. Only 10% of cases require treatment with photocoagulation or cryoablation of the retina. It was identified as risk factors: birth weight, gestational age, use of oxygen by intubation and continuous positive airway pressure (CPAP), use of diuretics, multiple blood transfusions and SNAPPE II score. Association of risk with the following factors was not verified: index of Apgar in first and the fifth minutes, use of oxygen catheter and chapel, use of phototerapy, presence of pneumothorax, presence of broncodisplasia, and intracranial hemorrhage, sepsis, patent ductus arteriosus, use of surfactant, use of antenatal corticosteroid, aminophyllin, indomethacin and presence of multiple-birth pregnancies. These data reflect a decrease in the incidence of ROP, however, presenting more serious cases, demonstrated by the increased number of cases in stage III disease.

**Key words:** Retinopathy of prematurity, frequency, risk factors

# SUMÁRIO

<b>1- INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
1.1. HISTÓRICO.....	13
1.2. FISIOPATOLOGIA.....	15
1.3. CLASSIFICAÇÃO .....	17
1.4. FATORES DE RISCO.....	20
1.5. TRATAMENTO .....	24
<b>2- OBJETIVOS .....</b>	<b>28</b>
<b>3- MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>30</b>
3.1. PACIENTES .....	31
3.2. EXAME OFTALMOLÓGICO.....	31
3.3. SEGUIMENTO.....	32
3.4-CLASSIFICAÇÃO.....	33
3.5-FATORES DE RISCO PESQUISADOS .....	33
3.6. COLETA DOS DADOS .....	34
<b>4- RESULTADOS .....</b>	<b>36</b>
<b>5- DISCUSSÃO .....</b>	<b>43</b>
<b>6- CONCLUSÕES .....</b>	<b>52</b>
<b>7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>54</b>
<b>8- ANEXOS .....</b>	<b>68</b>

**ANEXO DE PUBLICAÇÃO**

## **1- INTRODUÇÃO**

---

A retinopatia da prematuridade (ROP) é uma patologia multifatorial que afeta os vasos da retina de RN pré-termos. O termo retinopatia da prematuridade veio substituir a entidade fibroplasia retrolental descrita por Terry, em 1942, que relatou a presença de um tecido esbranquiçado cicatricial, atrás do cristalino em uma criança prematura (TERRY, 1942).

Nos Estados Unidos, em 1953, a ROP foi responsável por 7000 casos de cegueira (SILVERMAN, 1980). O uso controlado de oxigênio pelos médicos fez com que a proporção de cegueira causada por essa patologia, somente nos Estados Unidos, caísse de 50% em 1950 para 4% em 1960 (WHEATLEY et al., 2002). Atualmente, estima-se que a incidência de ROP nos Estados Unidos seja de 0,12% do total de nascimentos ou, um caso para cada 820 RN (LAD et al., 2008) e que haja 300 novos casos de cegueira por ROP nesse país por ano (CHIANG et al., 2004).

Em países como Argentina, Paraguai e Cuba, a ROP continua sendo a principal causa de cegueira em crianças com menos de cinco anos (MUÑOZ et al., 2002) e responsável por 23,9% das causas de cegueira na América Latina e Caribe (GILBERT, 2008).

No Brasil, alguns estudos apontam aumento dos casos de ROP, principalmente em grandes centros (ALVES, 1995; GRAZIANO et al., 1997) e estima-se que 16.000 RN apresentem ROP anualmente, sendo que 10% desses podem ficar cegos caso não sejam tratados (FORTES FILHO et al., 2009). Entretanto, esses dados não são exatos e não há um programa de diagnóstico ou tratamento em nível nacional.

## **1.1. HISTÓRICO**

A ROP foi descrita primeiramente por Terry em 1942 e designada pelo termo fibroplasia retrolental. Owens e Owens notaram que não ocorria alteração no sistema hialóideo dos prematuros e concluíram que isso era uma

---

condição pós-natal (OWENS; OWENS, 1949). Na década de 1950, a ROP se tornou a maior causa de cegueira em crianças nos Estados Unidos. Foi Campbell que descreveu a associação da ROP com a exposição ao oxigênio (CAMPBELL, 1951), sendo confirmado por Patz, Hoeck e De La Cruz (1952). Ashton, Ward e Serpell, em 1953, foram os primeiros a descrever a intensa vasoconstrição retiniana após exposição ao oxigênio em níveis elevados (ASHTON; WARD; SERPELL, 1953). Kinsey e Hemphill realizaram um estudo randomizado, separado em dois grupos: um grupo que recebeu altas taxas de oxigênio e outro que recebeu baixas taxas, confirmando a associação da ROP com a exposição a altas taxas de oxigênio (KINSEY; HEMPHILL, 1955). Na década de 60, após uma adequação ao uso do oxigênio, ocorreu decréscimo no número de casos. Já nas décadas de 70 e 80, com o avanço tecnológico na área da neonatologia elevando a sobrevivência dos RN, ocorreu aumento na incidência da ROP, sendo considerada a segunda epidemia da doença (GILBERT, 2008). A primeira classificação internacional da doença surgiu em 1984 (ICROP, 1984), sendo, assim, possível realizar a padronização da descrição dos estágios e das zonas da patologia com o acordo de todos os pesquisadores e em 1987 surgiu um trabalho multicêntrico que confirmou o uso da crioterapia para tratamento da ROP (CRYO-ROP, 1988). Atualmente, o uso da crioterapia vem sendo substituído pela fotocoagulação a laser (MORAES et al., 1997; AZAD et al., 2004) e houve uma atualização da classificação internacional para maior compreensão das formas mais graves da doença (ICROP, 2005). Além disso, um novo estudo multicêntrico foi realizado que definiu o tratamento precoce para a forma pré-limiar da doença (GOOD; HARDY, 2001; EARLY TREATMENT FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE, 2003). Atualmente, com a padronização dos exames preventivos, busca-se a diminuição dos casos de cegueira por ROP que, por alguns autores, já está sendo considerada a “terceira epidemia da doença” (GILBERT et al., 1997).

## 1.2. FISIOPATOLOGIA

### **O desenvolvimento vascular retiniano normal**

Nos fetos humanos, o desenvolvimento dos vasos sanguíneos ocorre a partir do quarto mês de gestação, se iniciando da cabeça do nervo óptico e chegando à periferia pouco antes do nascimento (CHEN; SMITH, 2007). É dividido em duas fases: a vasculogênese e a angiogênese (FLECK; McINTOSH, 2008).

A vasculogênese inicia-se no quarto mês de gestação quando células fusiformes encontradas no cone pré-papilar de Bergmeister ao redor da artéria hialóidea e ramos venosos começam a apresentar intensa mitose e migram para a camada de fibras nervosas da retina formando cordões que darão origem à rede vascular primitiva (NISSENKORN et al., 1989). Essas células, no desenvolvimento normal, não migram para a periferia nem para a zona foveal e não são mais vistas após a vigésima primeira semana de gestação (FLECK; MCINTOSH, 2008).

A angiogênese inicia-se entre as 17<sup>a</sup> e 18<sup>a</sup> semanas de gestação, quando redes de capilares se formam a partir da rede de vasos já existentes. A angiogênese é responsável por parte da vascularização da porção interna da periferia da retina e toda a vascularização da porção externa da retina e perifoveal. Esse estágio é guiado por relativa hipóxia do tecido, na qual encontramos o fator de hipóxia induzível 1 (HIF-1), que rapidamente é degradado em tecido normal. Essa proteína serve como fator de transcrição para o crescimento vascular endotelial (VEGF) secretado por astrócitos e células de Müller. A relativa hiperóxia produzida pela oxigenoterapia pós-parto pode levar a um atraso dessa fase do desenvolvimento vascular retiniano.

### **O desenvolvimento de retinopatia da prematuridade**

O desenvolvimento da ROP é dividido em duas fases: uma inicial, em que ocorre a perda dos vasos seguida de uma segunda fase, na qual ocorre a neovascularização.



A retina dos RN prematuros apresenta-se com a vascularização incompleta, com uma zona avascular que está relacionada com a idade gestacional. Devido à relativa hiperóxia extra-uterina e a suplementação de oxigênio ocorre a parada do desenvolvimento vascular da retina. No ar ambiente, o sangue é 100% saturado, enquanto no útero somente 70%. A  $PaO_2$  no útero é de 30mmHg com respiração normal e em ar ambiente ela passa para 100mmHg (CHEN, SMITH, 2007). Ashton, Ward e Serpell, em seus estudos em gatos, descreveram que a hiperóxia leva à vasoconstrição em grandes vasos e vaso-obliteração em capilares (ASHTON; WARD; SERPELL, 1954), confirmando as hipóteses de Campbell (CAMPBELL, 1951); por outro lado, essa perda de vasos faz com que a retina entre em hipóxia e comece a liberar fatores que influenciarão o crescimento vascular. Um dos fatores mais estudados é o VEGF, liberado por astrócitos em resposta à hipóxia (CHEN, SMITH, 2007). Nessa primeira fase da doença, o VEGF tem um papel importante para o desenvolvimento dos vasos; entretanto, em casos de hiperóxia, esse fator é suprimido. Estudos em animais revelam que a suplementação de VEGF em casos de hiperóxia podem evitar a vaso-obliteração causada pela apoptose do endotélio vascular (ALON et al., 1995). Isso confirmaria o desenvolvimento da doença descrito por Flynn, em que a hiperóxia causaria uma lesão no endotélio dos capilares primitivos. Após essa lesão, os vasos remanescentes formariam comunicações arteriovenosas e essas substituiriam o leito capilar. O tecido mesenquimal formado na área de comunicação ficaria na demarcação entre a retina avascular e a retina vascularizada e seria formado por células mesenquimais e endoteliais primitivas que seriam nutridas por vasos maduros. Essa seria a lesão patognomônica da fase aguda da ROP (FLYNN, 1987). Já foi descrita também a presença de astrócitos entre essas células (FLECK; McINTOSH, 2008). Brooks associou a presença de óxido nítrico formando peroxinitrite contribuindo para a vaso-obliteração desse estágio (BROOKS et al., 2001). Outros fatores pesquisados foram o hormônio do crescimento (GH) e o fator de crescimento insulina símile-1 (IGF-1). Foi demonstrado que crianças com diferentes graus

de ROP apresentam níveis de IGF-1 menores que crianças normais e acredita-se que esse fator agiria na ativação do VEGF nas células endoteliais sobreviventes (HELLSTROM et al., 2001).

Segundo Prost, após essas células sofrerem a lesão, os achados retinianos se mantêm por tempo indeterminado; então o tecido se torna espesso e muda de cor, as células mesenquimais do tecido podem se diferenciar em endotélio capilar normal, resultando na involução da doença. Caso isso não aconteça, ocorrerá a neovascularização retiniana anômala (PROST, 1988).

Na segunda fase da doença, que acontece entre as 32<sup>a</sup> e 34<sup>a</sup> semanas de vida da idade pós-concepcional, caracterizada pela neovascularização causada pela hipóxia retiniana, ocorre liberação aumentada de VEGF subsequente à hipóxia gerando a neovascularização. Já o GH e o IGF-1 agiriam de forma a modular a resposta do VEGF na neovascularização. Trabalhos mostram que em ratos, a redução desse hormônio agiria na redução do IGF-1 e causariam diminuição da neovascularização retiniana, mesmo sem alterar os níveis de VEGF. O GH e o IGF-1 estariam ligados na regulação da neovascularização, não interferindo na liberação do VEGF nesse estado fisiológico (SMITH, 2004).

### **1.3. CLASSIFICAÇÃO**

A classificação da ROP foi padronizada em 1984 pelo “Committee for Classification of Retinopathy of Prematurity”, sendo baseada em três parâmetros: localização, extensão e estágios (ICROP, 1984).

A localização foi feita por zonas, sendo a papila considerada como o centro do fundo de olho:

- Zona um: compreende uma área circular cujo raio mede duas vezes a distância entre o disco óptico e a fóvea, correspondente à área da papila e 30 graus ao seu redor;

- Zona dois: estende-se do limite da zona 1 até a ora serrata nasal (na posição de três horas no olho direito e nove horas no olho esquerdo) e até quase o equador anatômico temporal;
- Zona três: é o remanescente temporal da zona dois. É a última zona a ser vascularizada e, geralmente, a mais envolvida pela ROP.

A extensão é descrita de acordo com as horas de um relógio, sendo que, quando um examinador olhar para o olho direito às três horas será a região nasal e às nove horas, a temporal; e quando ele olhar para o olho esquerdo, às nove horas, será a região nasal e às três horas, a região temporal.

Na Classificação Internacional da ROP de 1984 foram descritos quatro estágios para a doença:

**Estágio I:** linha de demarcação - fina linha que separa a retina vascularizada da avascular. É relativamente plana e branca e há ramos e arcadas de vasos anormais que chegam a ela.

**Estágio II:** crista - é o crescimento da linha de demarcação que agora apresenta altura e largura, deixando o plano da retina. A coloração pode mudar de branco para rosa e parecer tufos de neovasos que permanecem na superfície da retina.

**Estágio III:** crista com proliferação fibrovascular extra-retiniana - representa a crista do estágio II com a presença de tecido fibrovascular extra-retiniano. As características da localização desse tecido são: contínuo com o aspecto da crista, mas com aparência mais áspera e a área de proliferação se torna maior, imediatamente posterior à crista, mas nem sempre aparenta estar conectada a ela e em direção ao vítreo perpendicular ao plano da retina.

**Estágio IV:** descolamento da retina - podendo ser causado por efusão de fluido exsudativo da retina, ou tração, ou ambos.

**Estágio V:** presença de descolamento total da retina.

A classificação internacional da ROP sofreu uma expansão em 1987 (ICROP, 1987), na qual houve uma complementação dos estágios finais da doença que foram alterados:

**Estágio IV:** descolamento de retina foi dividido em: IVa e IVb.

**Estágio IVa:** presença de descolamento de retina parcial sem envolvimento da mácula.

**Estágio IVb:** presença de descolamento parcial da retina com envolvimento da mácula.

**Estágio V:** descolamento total da retina, que em geral é na forma de funil. Para descrição pode ser subdividido em: funil aberto posteriormente e anteriormente. Uma segunda possibilidade é o funil ser fechado, tanto anterior quanto na sua porção posterior. A terceira forma, menos comum, é o funil ser aberto anteriormente e fechado na sua porção posterior; e uma forma mais rara é o funil ser fechado na sua porção anterior e aberto na posterior.

### **Doença “Plus”**

Representa uma forma mais florida da ROP, na qual se verificam dilatação e tortuosidade vascular acentuadas, ingurgitamento vascular iriano, rigidez pupilar e “haze” vítreo indicando uma incompetência vascular. Quando as alterações se tornarem marcantes deve-se colocar um sinal de mais (+) no estágio da doença.

No ano de 2005 a classificação foi novamente revisada (ICROP, 2005), e adicionados os seguintes critérios:

- **Doença agressiva posterior:** é uma forma grave, incomum, de progressão rápida e se não tratada, geralmente evolui para o estágio V. Suas características são: a presença da retinopatia em localização posterior, proeminente doença “plus” e progressão rápida da doença. É observada, geralmente na zona um, podendo ocorrer também na zona dois. Os vasos do pólo posterior apresentam intensa dilatação e

tortuosidade nos quatro quadrantes sem proporção com a retinopatia periférica. Outra característica é, geralmente, não evoluir através dos estágios clássicos do I ao III.

- **Doença pré-“plus”**: anormalidades vasculares do pólo posterior que são insuficientes para o diagnóstico de doença “plus”, mas apresentam mais tortuosidade arterial e dilatação venosa que o normal.

#### 1.4. FATORES DE RISCO

##### Uso de Oxigênio

Na década de 50 foi descrita a associação do uso de oxigênio e o desenvolvimento da ROP (CAMPBELL, 1951). Estudos posteriores confirmaram a teoria de Campbell demonstrando que os altos níveis de oxigênio levavam a uma obliteração dos vasos da retina neonatal (PATZ; HOECK; DE LA CRUZ, 1952; ASHTON; WARD; SERPELL, 1953; ASHTON; WARD; SERPELL, 1954; KINSEY; HEMPHILL, 1955). Flynn realizou estudos para verificar se a monitorização transcutânea de O<sub>2</sub> diminuiria a incidência de ROP (FLYNN, 1987). Após esses estudos foram realizados mais dois estudos controlados e randomizados: um estudo no qual foi pesquisado se o uso de suplementação de oxigênio poderia melhorar a evolução da doença no estágio pré-limiar (STOP-ROP, 2000) e o outro chamado de “HOPE-ROP” (McGREGOR et al., 2002), que compararam a evolução da ROP nos prematuros excluídos do “STOP-ROP” devido à saturação de O<sub>2</sub> maior que 94% em ar ambiente e dos prematuros que entraram para o “STOP-ROP” que tinham saturação menor que 94% em ar ambiente. Ambos os trabalhos mostraram resultados inconclusivos.

Há uma forte relação entre o tempo de exposição, forma de administração de oxigênio e evolução da ROP. Essa hipótese foi verificada em vários trabalhos (HAMMER et al., 1986; ALLEGAERT et al., 2004), inclusive

nacionais (GRAZIANO et al., 1997; LERMANN; FORTES FILHO; PROCIANOY, 2006).

### **Imaturidade retiniana**

Essa tem sido avaliada através do peso ao nascer e da idade gestacional. Vários trabalhos mostram que quanto menor o peso ao nascimento maior o risco de desenvolver ROP (BASSIOUNY, 1996; GRAZIANO et al., 1997; GRUNAUER et al., 2003; LERMANN; FORTES FILHO; PROCIANOY, 2006; TASMAN et al., 2006).

Quanto à idade gestacional, a melhor para ser utilizada é a idade pós-concepcional (PALMER et al., 1991). Foram feitos vários estudos para correlacionar a idade cronológica com a idade gestacional, mostrando, na maioria deles, que a idade pós-concepcional está mais relacionada com a aparição da doença e a involução da mesma (REPKA, PALMER, TUNG, 2000).

Através desses dados sobre a maturidade retiniana é possível estipular o melhor período para realização do primeiro exame oftalmológico de triagem (REYNOLDS et al., 2002).

### **Índice de Apgar e escore SNAPPE II**

O índice de Apgar em alguns trabalhos é considerado como fator de risco para ROP (ALLEGAERT et al., 2004; SHAH et al., 2005). Entretanto, outros trabalhos não mostram sua associação com a doença (LERMANN; FORTES FILHO; PROCIANOY, 2006; BONOTTO; MOREIRA; CARVALHO, 2007). Atualmente, trabalhos já utilizam o escore SNAPPE II em pré-termos e questionam sua associação como fator de risco com a ROP (FORTES FILHO et al., 2009).

### **Hemorragia intracraniana**

A associação de ROP e hemorragia intracraniana foi demonstrada como um fator prognóstico para a doença (HUNGERFORD; STEWART; HOPE, 1986; BROWN et al., 1998; CHRISTIANSEN; FRAY; SPENCER, 2002; SHAH

et al., 2005; FORTES FILHO et al., 2007; LAD et al., 2008). Seu mecanismo de ação se deve à imaturidade vascular, hipóxia, isquemia e a radicais livres presentes em ambas as patologias (WATTS et al., 2000; O'KEEFE et al., 2001).

### **Fototerapia**

A hiperbilirrubinemia é apontada como um fator de proteção para a ROP devido ao seu papel antioxidante (HOSONO et al., 2002). Entretanto, os trabalhos sobre essa associação foram inconclusivos (SEIBERTH, LINDERKAMP, 2000; YANOVITCH et al., 2006; LERMANN; FORTES FILHO; PROCIANOY, 2006; BONOTTO; MOREIRA; CARVALHO, 2007; CHEN et al., 2008; KARKHANEH et al., 2008).

### **Gestações múltiplas**

A presença de gestações múltiplas como fator de risco para a ROP vem sendo questionada na literatura (BROWN et al., 1998). Já o estudo CRIO-ROP não verificou associação entre ROP e múltiplas gestações (PALMER et al., 1991). Vários trabalhos também não observaram essa associação (SEIBERTH; LINDERKAMP, 2000; KIM et al., 2004; SHAH et al., 2005; FORTES FILHO et al., 2007; KARKHANEH et al., 2008).

### **Múltiplas transfusões**

Múltiplas transfusões sanguíneas têm sido descritas como fator de risco para ROP (BASSIOUNY, 1996; REKHA; BATTU, 1996; GRUNAUER et al., 2003; MARTIN BEGUE; PERAPOCH LOPEZ, 2003; LERMANN; FORTES FILHO; PROCIANOY, 2006; FORTES FILHO et al., 2007; BINKHATHLAN et al., 2008; CHEN et al., 2008). Uma teoria para explicar essa associação seria maior afinidade da hemoglobina fetal (HbF) ao oxigênio em relação à hemoglobina do adulto (HbA), que geraria uma possível hiperóxia devido à liberação maior de O<sub>2</sub> para os tecidos (JANDECK et al., 1996). Outra teoria seria que as múltiplas transfusões formariam mais radicais livres nos

prematturos devido ao aumento do ferro livre plasmático (HIRANO et al., 2001) com aumento da peroxidação lipídica (WARDLE et al., 2002).

### **Pneumotórax**

A presença de pneumotórax é descrita como um possível fator de risco para ROP, embora os resultados dos trabalhos se apresentem inconclusivos (SHAH et al., 2005; YANOVITCH et al., 2006).

### **Presença de persistência do canal arterial (PCA) e uso de indometacina**

O uso de indometacina para tratamento da persistência do canal arterial (PCA) pode ser um fator de risco para a ROP. O uso prolongado dessa droga estaria associado ao aumento de incidência de ROP (FORTES FILHO et al., 2007; JEGATHEESAN et al., 2008); porém outros trabalhos relatam que seu uso não estaria relacionado com a ROP (PROCIANOY et al., 1980; PARYS-VAN GINDERDEUREN et al., 1992). Estudos mais recentes demonstram que o uso de indometacina também está relacionado à fase do desenvolvimento da própria ROP. Quando utilizada na primeira fase da doença, poderia potencializar a vasoconstrição da retina; já na segunda fase, essa vasoconstrição pelo fármaco serviria como um fator protetor para a neovascularização agindo até sobre o VEGF e o IGF-1.

### **Broncodisplasia pulmonar**

A broncodisplasia pulmonar (BDP) tem sido relatada como fator de risco para a ROP (HUSSAIN N; CLIVE; BHANDARI, 1999; LALA-GITTEAU et al., 2007). É considerada, junto com a ROP, um fator de risco para déficit no desenvolvimento neurosensorial (SCHMIDT et al., 2003).

### **Uso de surfactante**

O surfactante tem sido usado para síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido e também para a broncodisplasia pulmonar. Como fator de



risco para ROP tem um papel controverso (RANKIN et al., 1992). Por um lado, o uso do surfactante teria um efeito benéfico e ajudaria a diminuir a incidência de ROP cicatricial (PENNEFATHER et al., 1996), por outro, aumentaria a incidência de ROP por aumentar a sobrevivência dos prematuros com essas patologias (SEIBERTH; LINDERKAMP, 2000; KIM et al., 2004).

### **Uso de Corticóides**

O uso de corticóides antenatal está relacionado com a melhor evolução da doença (HIGGINS et al., 1998), já no seu uso pós-natal há controvérsias. Isso se deve à própria evolução da doença, suas fases e o tempo de aplicação do corticóide. Quando o corticóide é administrado pós-natal de forma precoce, para prevenção da BDP, ocorre redução das formas severas de ROP. Entretanto, quando administrado tardiamente, leva ao aumento dessas formas da doença. Isso ocorre, provavelmente, por sua interação com o VEGF e o IGF-1 (KARNA et al., 2005; SMOLKIN et al., 2008).

### **Uso de Xantinas**

O uso de aminofilina é relatado como fator de risco para a doença devido, provavelmente, ao seu efeito vasoconstritor no sistema nervoso central (CHYE et al., 1999).

### **Uso de diuréticos**

O uso de diuréticos como fator de risco para a ROP está relacionado à suplementação de oxigênio que pode exacerbar a chance de complicações pulmonares (STOP-ROP, 2000).

## **1.5. TRATAMENTO**

A ROP evolui com regressão espontânea em 89% dos casos; entretanto, nos casos em que a doença persiste, ocorre uma transição da forma ativa para

a forma cicatricial podendo estar associada à fibrose e até mesmo ao descolamento de retina, causando uma redução visual importante.

O uso da crioterapia para o tratamento da ROP foi descrito inicialmente no Japão (CRYO-ROP, 1988). Após a classificação internacional da doença (ICROP, 1984) foi possível realizar o primeiro grande estudo multicêntrico randomizado para a ROP: o CRYO-ROP. Esse estudo tinha como principal objetivo verificar se a crioterapia era eficaz e segura para o tratamento da ROP e também avaliar suas complicações tardias. Seriam avaliadas crianças com peso de 1250 gramas (g) ou menores e nascidas a partir de 1 de janeiro de 1986, até o momento em que chegassem à evolução de doença limiar. Foi denominada doença limiar (*“Threshold disease”*) a presença de ROP no estágio III com extensão de 5 horas contínuas ou 8 horas cumulativas em zona I ou II, associadas à doença “plus”. Nesse estágio da doença, o risco de cegueira era estimado em 50% (CRYO-ROP, 1988). Na sua primeira publicação, o estudo CRYO-ROP já revelou que 21,8% dos pacientes tratados com crioterapia apresentaram evolução favorável para a doença em relação a 43% do grupo não tratado, confirmando os efeitos da crioterapia na ROP. Após avaliar 291 prematuros, o estudo foi suspenso devido aos resultados desfavoráveis quanto ao grupo não tratado.

O CRYO-ROP possibilitou verificar a incidência de ROP no grupo estudado (65,8%) e ajudou também a demonstrar o melhor momento para o exame inicial de triagem para a ROP entre as 4ª e 6ª semanas de vida das crianças (PALMER et al., 1991). Devido à sua longa duração foi possível verificar a evolução dos pacientes com três meses, um ano, cinco anos e meio, dez anos e quinze anos de vida e com a evolução do estudo, a eficácia e a segurança da crioterapia. Entretanto, também foi possível observar que alguns olhos com evolução anatômica favorável apresentavam visão baixa (CRYO-ROP, 1996; PALMER et al., 2005; DOBSON et al., 2006; MILLS, 2007).

O aparecimento dos lasers portáteis, que poderiam ser acoplados aos oftalmoscópios indiretos, tornou possível o tratamento a laser da ROP. Esse, por sua vez, possuía a mesma eficácia em comparação ao tratamento com

crioterapia. Entretanto, com o laser foram encontrados melhores resultados anatômicos em longo prazo do tratamento (DEJONGE; FERRONE; TRESE, 2000; CONNOLLY et al., 2002; NG et al., 2002; AZAD et al., 2004; KIESELBACH et al., 2006). Alguns autores relatam menor número de complicações do seguimento anterior, principalmente a formação de catarata com o uso do laser de diodo vermelho com comprimento de onda de 810nm em comparação com o laser de argônio (LEE; HILFORD; GOLE, 2004). Contudo, não há consenso sobre essa afirmação (LIRA, et al., 2008). Atualmente, os trabalhos sobre o uso do laser estão buscando formas alternativas de aplicação (marcas mais confluentes e mudanças no número de disparos) (REZAI et al., 2005; HURLEY et al., 2006).

Na tentativa de melhorar o prognóstico visual dos pacientes com ROP foi criado em 1999 o estudo ETROP ("Early treatment for the retinopathy of prematurity") que visava o tratamento mais precoce da doença. Foi criado o estágio pré-limiar ("*prethreshold*") definido como:

- qualquer estágio de ROP na zona I sendo inferior à doença limiar ou;
- estágio II com zona II com plus (em, pelo menos, dois quadrantes) ou;
- estágio III com zona II sem plus ou;
- estágio III com zona II com plus, mas sem 5 horas contíguas ou oito separadas de neovasos.

Após a criança apresentar a doença nesse estágio pré-limiar era usado um programa de modelo de análise de risco, desenvolvido com os dados do CRYO-ROP, chamado de RM-ROP2, para identificar prematuros com maior risco de evolução desfavorável. Quando esse risco era de 15% ou mais, era oferecida a randomização para o estudo. Os resultados revelaram que o tratamento precoce com laser reduziu o risco de acuidade visual desfavorável nesses casos (de 19,5% para 14,5%) e também de alterações estruturais desfavoráveis (15,6% para 9,1%). Foi definido também o ROP tipo um, que seria: zona um, qualquer estágio de ROP com plus, zona um, estágio III sem plus ou zona dois, estágio II ou III com plus. Esses casos deveriam receber o

tratamento para a doença. Já os olhos classificados como tipo dois (zona um estágio I ou II sem plus ou zona dois estágio III sem plus) deveriam aguardar para observar a evolução da doença (GOOD, HARDY, 2001; EARLY TREATMENT FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE, 2003; HARDY et al., 2003; HARDY et al., 2004).

Nos casos em que a doença esteja mais avançada (estágios IV ou V), o tratamento indicado é a vitrectomia *via pars plana* com ou sem introflexão escleral. Entretanto, os resultados são poucos satisfatórios (REPKA et al., 2006).

## **2. OBJETIVOS**

---

Devido à escassez de dados epidemiológicos relativos a essa doença no Brasil optamos por estudar prospectivamente os RN do HCFMRP-USP com o intuito de verificar:

1. Frequência da retinopatia em RN pré-termos do HCFMRP-USP no período de um ano;
2. Verificar a associação de ROP com os fatores de risco conhecidos.

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

---

Foi realizada análise prospectiva dos pacientes que nasceram no HCFMRP-USP, no período de 01 de fevereiro de 2005 a 31 de janeiro de 2006, e que foram encaminhados ao Ambulatório de Retinopatia da Prematuridade do Setor de Retina e Vítreo do HCFMRP-USP.

### **3.1. PACIENTES**

Foram avaliados todos os pacientes pré-termos (crianças nascidas em período inferior a 37 semanas) nascidos no HCFMRP-USP com peso igual ou inferior a 1500g e que foram encaminhados para o Ambulatório de Retinopatia da Prematuridade pelo Serviço de Pediatria.

Os critérios para encaminhamento de RN pelo Serviço de Pediatria eram:

- Peso ao nascimento igual ou menor a 1500g ou;
- Idade gestacional igual ou menor a 28 semanas ou;
- Pré-termos considerados de risco para o desenvolvimento da doença (exposição prolongada ao oxigênio ou curso instável).

Esses critérios seguem as normas adotadas pela Academia Americana de Oftalmologia, Academia Americana de Oftalmologia Pediátrica e Estrabismo e Academia Americana de Pediatria (FIERSON et al., 1997). No período do estudo não haviam sido elaboradas as diretrizes brasileiras (ZIN et al., 2007).

### **3.2. EXAME OFTALMOLÓGICO**

Foram colhidos dados referentes ao exame oftalmológico feito com oftalmoscopia indireta e uso de lente de 28 dioptrias com indentador após midríase medicamentosa (tropicamida 0,5% instilada uma gota em cada olho



por três vezes com intervalo de 10 minutos pelas auxiliares de enfermagem do ambulatório, ou das unidades de tratamento).

O primeiro exame foi realizado entre quatro e seis semanas de idade cronológica, não importando se a criança estava internada ou não. Os exames subseqüentes foram realizados em cada uma até três semanas dependendo da evolução do quadro, podendo ser antecipado, conforme a gravidade do caso.

O exame foi anotado no prontuário do paciente seguindo a classificação internacional da doença de 1987 (ICROP, 1987) pelo residente (com, pelo menos, um ano de prática no exame de oftalmoscopia indireta) que o realizou sob orientação de médico assistente. Os dados de cada exame foram coletados para a pesquisa de acordo com a Ficha de Avaliação do presente estudo (Anexo 1).

### **3.3. SEGUIMENTO**

Foram colhidos os dados dos RN prematuros e seguidos da seguinte maneira:

- Crianças com vascularização incompleta da retina foram acompanhadas em intervalos de uma a três semanas, até completar a vascularização.
- Crianças com ROP grau I, grau II ou grau III (nesse último excluindo doença limiar) tiveram acompanhamento semanal até a completa vascularização da retina.
- Crianças com doença limiar (estágio III com pelo menos cinco horas de neovasos ou oito horas separadas em zona um ou dois) tiveram indicação de tratamento (fotocoagulação ou crioterapia).
- Crianças com ROP IV foram avaliadas sobre a possibilidade de fotocoagulação ou crioterapia com ou sem vitrectomia via pars plana.
- Crianças com ROP V: foi discutida a possibilidade de tratamento cirúrgico (vitrectomia), dependendo do grau de acometimento ocular e prognóstico visual.

- Após a completa vascularização era agendado retorno para seis meses e um ano de idade cronológica.

### **3.4. CLASSIFICAÇÃO**

As crianças que não apresentaram sinais de ROP até a vascularização completa da retina, segundo os critérios de classificação internacional da doença, foram consideradas não portadoras de ROP. As crianças que apresentaram os sinais de ROP durante o acompanhamento foram consideradas portadoras da doença e identificadas de acordo com a classificação internacional da doença de 1987 (ICROP, 1987).

### **3.5. FATORES DE RISCO PESQUISADOS**

Os fatores de riscos pesquisados, assim como os critérios de diagnóstico e a utilização dos mesmos foram os seguintes:

- Idade gestacional: baseada na informação materna (Data da última menstruação - DUM). Na ausência dessa, utilizamos em ordem de prioridade: a idade estimada por ultrassonografia e método de Ballard, sendo registrado cada um deles na ausência do anterior;
- Peso obtido logo após o nascimento, ainda no Centro Obstétrico, com balança pesa bebê da marca Filizola®;
- Presença de gestações múltiplas;
- Índice Apgar nos 1º e 5º minutos avaliado pelo pediatra na recepção da criança no Centro Obstétrico do HCFMRP-USP;
- Escore SNAPPE II: anotado através do registro do mesmo em protocolo de pesquisa do Departamento de Pediatria.
- uso de oxigenoterapia dividido em: ventilação mecânica (quando a criança necessitou de intubação), pressão positiva de vias aéreas (CPAP), capela e uso de cateter de oxigênio (bigode), anotados em dias por uso de dispositivo;

- uso de indometacina: usada para tratamento conservador de PCA;
- uso de surfactante para doença da membrana hialina (diagnóstico por radiografia), sendo anotado o uso ou não;
- uso de aminofilina: utilizada para tratamento de apnéia do prematuro;
- uso de fototerapia para hiperbilirrubinemia: anotado o uso ou não e quando usado foi anotado o período em dias;
- uso de reposições sanguíneas: foram divididas em: papa de hemácias, plasma, sangue total, albumina, crio precipitados e plaquetas; sendo anotado em número de transfusões e avaliado se o recém-nascido recebeu algum tipo de transfusão. Foram consideradas múltiplas transfusões sanguíneas quando o pré-termo recebeu mais de uma transfusão de sangue total e/ou plasma e/ou papa de hemácias;
- uso de diurético: usado para tratamento da broncodisplasia;
- uso de corticóides antenatal: utilizado na indução da maturação fetal;
- presença de desconforto respiratório inicial: quando a criança necessitou de algum tipo de oxigenoterapia nos primeiros dias de vida;
- presença de pneumotórax através de diagnóstico clínico-radiológico;
- a presença de broncodisplasia definida como uso de oxigenoterapia por 28 dias ou mais com achados radiológicos compatíveis;
- a presença de PCA foi verificada através do diagnóstico clínico-ecográfico;
- presença de hemorragia intracraniana: sendo anotada a presença ou ausência, sendo o diagnóstico realizado por ultrassom, não importando o grau de hemorragia;
- presença de sepse (diagnóstico clínico ou laboratorial) ou outras doenças associadas.

### 3.6. COLETA DOS DADOS

Os dados foram colhidos semanalmente no prontuário do paciente e armazenados em uma ficha criada para esse propósito (Anexo 1).

O autor acompanhava o exame dos prematuros no Ambulatório de Retinopatia da Prematuridade do HCFMRP-USP e no berçário, exame esse que era realizado pelos médicos desse serviço e não interferiu nas normas e condutas desse ambulatório, fazendo somente a anotação dos dados após cada exame.

Após o período de um ano de coleta dos dados foi realizada uma revisão dos prontuários dos pacientes para que a perda de dados fosse minimizada, devido ao espaçamento de tempo entre esses exames.

Feita essa revisão, os dados foram cadastrados em uma Planilha do programa Microsoft Excell para serem analisados (Anexo 2).

Os pacientes foram divididos em dois grupos: ROP e NORMAIS para se realizar os testes estatísticos, esclarecer os objetivos propostos para o estudo e associar os fatores de risco com a ocorrência ou não da doença.

Para a análise estatística foi utilizado o teste exato de Fisher, para variáveis categóricas e o Teste F (ANOVA) foi usado para variáveis quantitativas. Adotou-se o nível de significância de  $p=0,05$ . Após a análise univariada para os prováveis fatores de risco para a ROP foi feito um modelo de regressão logística múltipla para todos os fatores com  $p<0,01$ .

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP (Anexo 3).

## **4. RESULTADOS**

---

Foram examinados, prospectivamente, os prontuários de 70 RN pré-terms com peso inferior a 1500g atendidos no Ambulatório de Retinopatia da Prematuridade do HCFMRP-USP, no período de fevereiro de 2005 a janeiro de 2006. Nesse período houve um total de 92 nascimentos com peso  $\leq 1500$ g. Dezenove pacientes evoluíram para óbito antes da primeira avaliação e três receberam alta e não retornaram para seguimento.

A amostra foi dividida em dois grupos, um com os pacientes que apresentaram algum grau de ROP, denominado grupo ROP e o grupo denominado NORMAL, composto de pacientes que não apresentaram nenhum grau de retinopatia. O grupo ROP foi dividido de acordo com o grau de retinopatia em cinco subgrupos, conforme Tabela 1.

**Tabela 1:** Frequência da Retinopatia da Prematuridade e estágio da doença no HCFMRP-USP, no período de fevereiro de 2005 a janeiro de 2006.

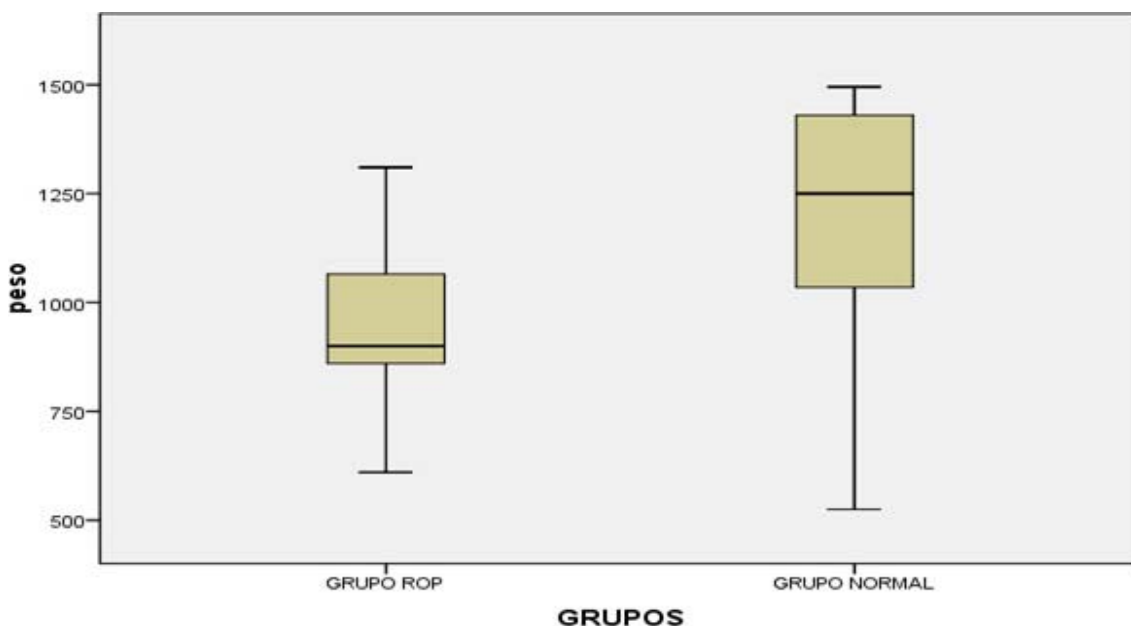
<i><b>Estágio de ROP</b></i>	<i><b>Pacientes</b></i>	<i><b>Porcentagem</b></i>
NORMAL	45	64,29
ROP	25	35,71
Estágio 1	8	11,43
Estágio 2	6	8,57
Estágio 3	11	15,71
Estágio 4	0	0
Estágio 5	0	0
<b>Total</b>	70	100

A frequência de ROP foi de 35,71% (25/70) entre os prematuros avaliados no estudo. Considerando todos os nascimentos ocorridos no HCFMRP-USP, nesse período (n=1838), a frequência foi de 1,36%. O estágio

mais predominante no grupo ROP foi o III com onze crianças (44% das crianças com ROP), seguido do estágio I com oito crianças (32%) e do estágio II, com seis pré-termos (24%). Não houve pacientes nos estágios IV e V. Se considerássemos somente os RN com peso  $\leq 1250$ g, nossa incidência seria de 47,82% (22/46), com predomínio de ROP grau III em 11 pré-termos (50% das crianças com ROP).

Houve diferença significativa do peso ao nascer entre os grupos ROP e NORMAL ( $p=0,001$ , ANOVA) com média para o grupo ROP de 955,60g ( $\pm 202,75$ ) com valor mínimo de 610g, máximo de 1375g e média de 1173,55g ( $\pm 271,48$ ) para o grupo NORMAL, com valor mínimo de 525g e máximo de 1495g, mostrado no Gráfico 1.

**Gráfico 1:** Médias do peso (g) nos grupos ROP e NORMAL dos pré-termos seguidos no Ambulatório de Retinopatia da Prematuridade do HCFMRP-USP, no período de fevereiro de 2005 a janeiro de 2006.



A idade gestacional foi informada em 66 pacientes avaliados e verificou-se uma diferença significativa entre os grupos ( $p=0,001$ ), com média para o grupo ROP de 27,36 semanas ( $\pm 2,67$  e  $n=25$ ) e de 29,66 semanas ( $\pm 2,68$  e  $n=41$ ) para o outro grupo.

O índice de Apgar no primeiro minuto não apresentou diferença significativa entre os grupos ( $p=0,69$  ANOVA), com média de 5,36 para o grupo ROP e para o grupo normal, média de 5,11. O índice no quinto minuto também não foi estatisticamente significativo ( $p=0,37$ ; ANOVA) com média de 8,84 para o grupo ROP e 9,08 para o grupo NORMAL.

O escore de gravidade da morbidade e do risco de mortalidade neonatal denominado SNAPPE II apresentou diferença significativa entre os grupos ( $p=0,008$ , ANOVA) com média de 20,95 ( $\pm 20,01$ ) para o grupo ROP e de 9,50 ( $\pm 12,23$ ) para o grupo NORMAL.

O uso de oxigenoterapia com ventilação mecânica foi utilizada por 40 pacientes e teve média de 30,59 dias para o grupo ROP ( $n=17$ ) e 13,30 dias para o grupo NORMAL ( $n=24$ ), apresentando o valor de  $p=0,019$  (ANOVA).

O CPAP foi utilizado em 60 pacientes e foi significativamente diferente entre os grupos ( $p=0,0017$ , ANOVA), com média de 12,92 dias para o grupo ROP ( $n=25$ ) e 5,74 para o grupo NORMAL ( $n=35$ ).

As outras formas de administração de oxigênio não apresentaram diferença significativa entre os grupos. No caso da administração por capela, essa apresentou um  $p=0,33$  (ANOVA) e o mesmo ocorreu com a administração por cateter de oxigênio (bigode) ( $p=0,96$ , ANOVA).

Outro fator de risco verificado foi a utilização de fototerapia nos prematuros. Foi avaliada sua utilização ou não e o tempo em dias.

A utilização de fototerapia não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos pelo teste exato de Fisher com  $p=1,00$ . O tempo de uso em dias também não apresentou diferença estatisticamente significativa, com  $p=0,07$ , ANOVA.

Na literatura é descrita também associação de risco entre a ROP e múltiplas transfusões sanguíneas nos RN estudados. Foi verificado um



$p=0,005$  (teste exato de Fisher), mostrando a associação positiva entre esse fator de risco e a ROP, assim como o uso de papa de hemácias ( $p=0,014$ , teste exato de Fisher). O uso de plasma não apresentou diferença significativa entre os grupos ( $p=0,45$ ), assim como o uso de plaquetas ( $p=0,10$ ).

O uso de diuréticos apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p=0,013$ ; teste exato de Fisher), sendo considerado um fator de risco para a doença.

O uso de corticóide antenatal não demonstrou ser um fator de risco, apresentando  $p=0,40$  (teste exato de Fisher).

A presença ou não de pneumotórax não foi estatisticamente significativa entre os grupos, apresentando  $p=0,33$  (teste exato de Fisher).

A broncodisplasia pulmonar também não foi considerada um fator de risco, apresentando  $p=0,07$  (teste exato de Fisher) entre os grupos NORMAL e ROP.

Outro fator de risco pesquisado foi a presença ou não de hemorragia intracraniana entre os grupos que apresentou um  $p=0,09$  no teste de Fisher revelando não ser estatisticamente significativo nesta amostra.

A pesquisa de doenças associadas revelou a sepse como a mais freqüente, com incidência de 16,9% entre os prematuros estudados, não sendo considerada um fator de risco, mas apresentando tendência à significância ( $p=0,052$ , teste exato de Fisher).

Para melhor demonstrar os resultados foi construída uma tabela com todos os fatores de risco pesquisados com suas significâncias estatísticas (Tabela 2).

Dez por cento dos prematuros avaliados necessitaram de tratamento com laser ou crioterapia; em relação ao estágio III da doença, 63,63% desses precisaram de tratamento.

**Tabela 2:** Fatores de risco pesquisados para o desenvolvimento de ROP em RN com peso inferior a 1.500 gramas no HCFMRP-USP, e respectiva significância estatística (HCFMRP-USP, 2005-2006).

Fatores de risco pesquisados para retinopatia da prematuridade				
Fator de risco	Grupo normal média±DP ou n	Grupo ROP média±DP ou n	Valor de p*	OR (IC)**
Idade gestacional (semanas)	29,66±2,68	27,36±2,67	0,001	--
Peso ao nascimento (gramas)	1173,55±271,48	955,60±202,75	0,001	--
Presença de gestações múltiplas	n=8/45	n=5/25	1,00	--
Índice de Apgar no primeiro minuto	5,11±2,54	5,36±2,53	0,69	--
Índice de Apgar no quinto minuto	9,08±0,94	8,84±1,34	0,37	--
Escore SNAPPE II	9,50±12,23	20,95±20,01	0,008	--
Uso de oxigenoterapia por ventilação mecânica (dias)	13,30±15,03	30,59±28,92	0,019	--
Uso de oxigenoterapia por CPAP (dias)	5,74±6,67	12,92±10,17	0,0017	--
Uso de Oxigenoterapia por capela (dias)	3,69±6,03	1,92±1,50	0,33	--
Uso de Indometacina	n=8/45	n=8/25	0,23	--
Uso de Surfactante	n=19/45	n=11/25	1,00	--
Uso de Aminofilina	n=13/45	n=8/25	0,79	--
Uso de Fototerapia	n=35/45	n=19/25	1,00	--
Uso de fototerapia (dias)	5,03±2,21	7,21±6,10	0,70	--
Uso de múltiplas transfusões sangüíneas	n=20/45	n=20/25	0,005	5,00(1,59-15,67)
Uso de papa de hemácias	n=26/45	n=22/25	0,014	5,36(1,40-20,54)
Uso de plasma	n=17/45	n=12/25	0,45	--
Uso de plaquetas	n=5/45	n=7/25	0,10	--
Uso de diurético	n=20/45	n=19/25	0,013	3,96(1,33-11,77)
Uso de Corticóide antenatal	n=22/37	n=9/20	0,40	--
Desconforto respiratório inicial	n=36/45	n=24/25	0,08	--
Presença de pneumotórax (diagnosticado por raio X)	n=6/45	n=6/25	0,33	--
Presença de broncodisplasia	n=24/45	n=19/25	0,07	--
Presença de persistência do canal arterial (diagnosticado por diagnóstico clínico-ecográfico)	n=23/45	n=11/25	0,62	--
Presença de hemorragia intracraniana (confirmada por ultrassom)	n=10/40	n=11/23	0,09	--
Presença de sepse	n=5/45	n=8/25	0,052	3,77(1,08-13,18)

\*Foi utilizado o teste exato de Fisher bicaudal para variáveis categóricas e o Teste F (ANOVA) para variáveis quantitativas. Adotou-se nível de significância de  $p < 0,05$  (linhas em cinza); \*\*OR= odds ratio; IC= Intervalo de Confiança.

Após a análise univariada dos dados foi realizado um modelo de regressão logística múltipla com os fatores de risco: idade gestacional, escore de SNAPPE II, uso de ventilação mecânica, múltiplas transfusões sanguíneas, uso de diurético, desconforto respiratório inicial, presença de broncodisplasia, hemorragia intracraniana e presença de sepse. O CPAP e a papa de hemácias não entraram no modelo por não se ajustarem (Tabela 3).

**Tabela3:** Fatores de risco pesquisados para o desenvolvimento de ROP em RN com peso inferior a 1.500 gramas no HCFMRP-USP, no modelo de regressão logística e respectiva significância estatística (HCFMRP-USP, 2005-2006).

Fatores de risco	ODDS RATIO	Intervalo de confiança 95%	Significância (p)
Idade gestacional	1,39	0,99-1,95	0,058
SNAPPE II	0,96	0,90-1,03	0,27
Uso de ventilação mecânica	0,44	0,09-2,16	0,31
Múltiplas transfusões sanguíneas	0,70	0,07-7,04	0,75
Uso de diuréticos	1,76	0,17-18,28	0,63
Desconforto respiratório inicial	0,74	0,06-9,75	0,82
Presença de broncodisplasia	1,80	0,26-12,70	0,55
Hemorragia intracraniana	0,42	0,09-1,99	0,27
Presença de Sepse	0,94	0,13-6,67	0,95

## **5. DISCUSSÃO**

---

Nosso estudo é pioneiro em relatar a frequência de ROP no Ambulatório de Retinopatia da Prematuridade do HCFMRP-USP com coleta de dados prospectiva e não retrospectiva, como realizado em um trabalho anterior (LIMA, 2004). Outra vantagem desse tipo de coleta de dados é a menor perda dos mesmos, pois o examinador pode buscar esses dados no momento de sua coleta, enquanto que em trabalhos retrospectivos pode ocorrer a falta deles nos prontuários levantados. Devido ao pequeno período de tempo do estudo, o tamanho de nossa amostra ficou reduzido, dificultando a análise estatística do trabalho, porém, ao contrário do trabalho anterior, só avaliamos os pré-termos nascidos no HCFMRP-USP, excluindo as crianças encaminhadas de outros serviços.

No período do estudo nasceram 92 crianças com peso  $\leq 1500g$ , entretanto, somente 70 deram entrada no Ambulatório de Retinopatia da Prematuridade desse serviço. Nesse período ocorreu a morte de 19 crianças (20,6%) com peso inferior a 1.500g e apenas três não compareceram ao ambulatório. A taxa de mortalidade do nosso serviço está bem abaixo da nacional que é de 60% para crianças com esse peso (Grupo Retinopatia da Prematuridade Brasil. II Workshop de Retinopatia da Prematuridade, 2004).

A frequência de ROP, em nosso estudo, foi de 35,7%, considerando todos os pré-termos avaliados pelo estudo; e de 1,36 % para o total de nascimentos. Lad, et al. demonstraram incidência de 0,12% no total de nascimentos dos Estados Unidos (LAD et al., 2008). Outro estudo mostrou incidência de 0,2% na cidade de Nova Iorque. Lima encontrou uma ocorrência de 44,1% entre os pré-termos com peso  $\leq 1500g$ , demonstrando diminuição da incidência no mesmo serviço no período de sete anos (LIMA, 2004). Larsson et al., em um estudo sueco, apresentaram 40,4% de incidência e após 10 anos 36,4% no mesmo local (LARSSON et al., 2002). Estudos espanhóis demonstraram uma incidência de 29,1% e 32,1% (MARTIN BEGUE; PERAPOCH LOPEZ, 2003; HERNÁNDEZ et al., 2008); e Shah et al., em seu

trabalho em Singapura, encontraram uma incidência de 29,2% (SHAH et al., 2005). Lala-Gitteau et al. encontraram uma incidência de somente 15% em seu estudo realizado na França (LALA-GITTEAU et al., 2007) e Rekha e Battu mostraram uma frequência de 46% em seu trabalho realizado na Índia (REKHA; BATTU, 1996)

Na literatura nacional, Graziano et al. revelaram uma frequência de 29,9%, Lermann, Fortes Filho e Procianoy mostraram a ocorrência em 27,2% e Fortes Filho et al. apresentaram uma incidência de 28,5%. (GRAZIANO et al., 1997; LERMANN, FORTES FILHO, PROCIANOY, 2006; FORTES FILHO et al., 2007). Todos esses trabalhos se situam em uma faixa de incidência semelhante e apresentaram uma frequência maior de ROP no estágio I, em comparação ao nosso estudo, em que o estágio III foi o mais frequente. Isso poderia ser uma justificativa para a nossa maior frequência. O fato de apresentarmos uma frequência menor de ROP no estágio I também pode significar uma falha na diferenciação do estágio I no exame oftalmológico realizado.

O estudo CRYO-ROP apresentou uma incidência de 65,8% (PALMER et al., 1991). Entretanto, seu critério de inclusão quanto ao peso era menor que em nosso estudo ( $P \leq 1250g$ ). Adequando nosso estudo a esse critério, encontramos uma incidência de 47,8%. Outro importante estudo americano, o ETROP, mostrou uma frequência de 68%, não demonstrando alteração na incidência da ROP (GOOD et al., 2005). Outros trabalhos, no entanto, relatam uma tendência de diminuição da incidência da ROP com o passar do tempo, provavelmente devido às novas técnicas ventilatórias em RN, assim como o avanço em relação a fármacos usados nesses pacientes (HUSSAIN; CLIVE; BHANDARI, 1999; ROWLANDS et al., 2001; CHOW et al., 2003).

O estágio III da doença foi o mais freqüente com 15,71% dos casos (44% das crianças com ROP), se considerados os RN com peso  $\leq 1500g$ . Esse valor sobe para 23,91% se analisarmos somente RN com peso  $\leq 1250g$ . Esses achados estão de acordo com os encontrados no ETROP, que demonstrou aumento da incidência de ROP nas formas mais graves, se comparado com o

estudo CRYO-ROP (GOOD et al., 2005) e no estudo de Karkhaneh et al., realizado no Irã (KARKHANEH et al., 2008). Larsson et al. relataram aumento da forma severa da ROP em pré-termos com menor idade gestacional e aumento da incidência de ROP em pré-termos com maior idade gestacional (LARSSON et al., 2002).

O peso ao nascimento é um fator muito importante de prognóstico para a ROP, pois quanto menor o peso maior o risco de desenvolver a doença (BASSIOUNY, 1996; GRUNAUER et al., 2003; LERMANN; FORTES FILHO; PROCIANOY, 2006; TASMAN et al., 2006). Nosso estudo encontrou uma diferença estatisticamente significativa entre o peso do grupo ROP e o do grupo NORMAL ( $p=0,001$ ). A média de peso do grupo NORMAL foi de 1173,55g, enquanto a do grupo ROP foi de 955,60g. Lima encontrou média de 1194g para o grupo NORMAL e 1006g no grupo ROP, com incidência de 11,5% de ROP no estágio III (LIMA, 2004). Como se pode notar ocorreu uma diminuição da média de peso do grupo ROP, demonstrando maior sobrevivência de crianças de baixo peso. Isso pode justificar o possível aumento da ROP em estágio III encontrada em nossa análise.

Outro fator que serve para medir a imaturidade retiniana é a idade gestacional. Nosso estudo encontrou diferença significativamente estatística entre os grupos ROP e NORMAL (média de 27,36 para o grupo ROP e de 29,66 para o grupo NORMAL). Lima também encontrou diferença significativa para esse fator (LIMA, 2004).

Muitos trabalhos demonstraram uma relação inversa do desenvolvimento da ROP com o peso e a idade gestacional (BASSIOUNY, 1996; REPKA, PALMER, TUNG, 2000; GRUNAUER et al., 2003; LERMANN; FORTES FILHO; PROCIANOY, 2006). Por esses dois dados, vários trabalhos tentaram definir qual a melhor época para o primeiro exame de triagem para os RN e até que peso deve ser examinado. Graziano et al., em seu estudo, relataram que o primeiro exame deve ser realizado entre as 3<sup>a</sup> e 8<sup>a</sup> semanas de vida (GRAZIANO et al., 1997). Outros trabalhos revelaram melhor relação com a idade pós-concepcional do que com a cronológica, pois justificaram que os

eventos para a vascularização da retina dos pré-termos estão mais relacionados à imaturidade retiniana do que a eventos pós-natal (PALMER et al., 1991). A Academia Americana de Pediatria recomenda o exame em crianças com peso até 1500g (SECTION ON OPHTHALMOLOGY AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY; AMERICAN ASSOCIATION FOR PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY AND STRABISMUS, 2006). Quanto ao tempo para realizar esse exame, ela recomenda entre as 4<sup>a</sup> e 6<sup>a</sup> semanas de vida; ou entre as 31<sup>a</sup> e 33<sup>a</sup> semanas da idade pós-concepcional. Já a Associação Britânica recomenda entre as 5<sup>a</sup> e 7<sup>a</sup> semanas de vida (MARTIN BEGUE; PERAPOCH LOPEZ, 2003). No Brasil, atualmente, o primeiro exame é recomendado entre as quarta e sexta semanas de vida (ZIN et al., 2007).

Atualmente, busca-se uma regionalização dos critérios de triagem devido às várias diferenças entre regiões (ZIAKAS et al., 2001; GILBERT, 2008). Gilbert, em seu estudo, relata uma possível terceira epidemia de ROP no mundo, principalmente em países em médio desenvolvimento, com predomínio na América Latina (GILBERT, 2008). Isso se deve à falta de protocolos para a triagem desses pré-termos, uma grande variação entre as unidades de atendimento neonatais (umas bem estruturadas, outras não), entre outros fatores. O Brasil, em 2007, desenvolveu as diretrizes para o exame e tratamento da ROP na tentativa de padronização do mesmo em nível nacional (ZIN et al., 2007).

O índice de Apgar no primeiro e quinto minutos, em nosso estudo, não demonstraram diferença significativa entre os grupos ROP e NORMAL ( $p=0,69$  e  $p=0,36$ , respectivamente). Isso difere dos trabalhos de Lermann, Fortes Filho e Procianoy (2006) e Bonotto, Moreira e Carvalho (2007). Entretanto, esses trabalhos apresentaram amostras maiores que a do nosso estudo em que essa diferença não pôde ser verificada. O escore SNAPPE II, utilizado para verificar a gravidade e risco de mortalidade em pré termos, tem sido questionado como fator de risco para o desenvolvimento de ROP (FORTES FILHO et al., 2009) e



apresentou diferença significativa entre os grupos com  $p=0,008$  em nosso estudo, na análise univariada.

O uso de oxigenoterapia, em nosso estudo, foi avaliado em dias e por aparelhos. A ventilação mecânica e o CPAP foram as formas que apresentaram diferenças estatisticamente significativa entre os grupos ( $p=0,019$  e  $p=0,0017$ , respectivamente). As outras formas pesquisadas: capela e cateter de oxigênio não apresentaram diferença significativa entre os grupos. Isso difere do estudo de Lima, no qual somente o CPAP não apresentou diferença significativa (LIMA, 2004). No entanto, outros estudos comprovam a associação de risco com o uso de ventilação mecânica (BASSIOUNY, 1996; GRUNAUER et al., 2003; LERMANN; FORTES FILHO; PROCIANOY, 2006) e CPAP (GRAZIANO, et al., 1997). Isso, provavelmente demonstra que pré-termos com idade gestacional menor necessitam mais do uso de ventilação mecânica e de CPAP, em comparação a pré-termos com idade gestacional maior que necessitam menos desses dispositivos e apresentam menor risco de desenvolver ROP.

O uso de fototerapia também foi pesquisado em nosso estudo e não apresentou diferença significativa entre os grupos ( $p=1,0$ ). Lima encontrou associação desse fator de risco com a ROP (LIMA, 2004) tendo avaliado 295 pré-termos; entretanto, outros trabalhos não relatam essa associação. (SEIBERTH, LINDERKAMP, 2000; HOSONO et al., 2002; YANOVITCH et al., 2006; CHEN et al., 2008; KARKHANEH et al., 2008).

Outro fator de risco que também não apresentou relação significativa entre os grupos foi a presença de hemorragia intracraniana ( $p=0,09$ ). Esse achado não condiz com os resultados de Lima e de outros autores (HUNGERFORD; STEWART; HOPE, 1986; BROWN et al., 1998; WATTS et al., 2000; O'KEEFE et al., 2001; CHRISTIANSEN; FRAY; SPENCER, 2002; LIMA, 2004; SHAH et al., 2005; FORTES FILHO et al., 2007; LAD et al., 2008). Nosso estudo não pesquisou o estágio da hemorragia intracraniana, onde estágios mais graves têm maior risco de desenvolver ROP e nossa amostra pode ter sido pequena demais para verificar essa associação de risco.

Na literatura verificamos a associação de ROP com a presença de múltiplas transfusões sanguíneas (SEIBERTH, LINDERKAMP, 2000; GRUNAUER et al., 2003; MARTIN BEGUE; PERAPOCH LOPEZ, 2003; LIMA, 2004; LERMANN; FORTES FILHO; PROCIANOY, 2006; BONOTTO; MOREIRA; CARVALHO, 2007; FORTES FILHO et al., 2007). Nosso estudo confirmou essa associação ( $p=0,005$ ), porém não foi encontrada associação para o uso de plasma ( $p=0,45$ ) e plaquetas ( $p=0,1$ ), quando pesquisados isoladamente. É comprovado que pré-termos menores precisam de mais transfusões sanguíneas que pré-termos maiores, justificando assim, o maior aparecimento de ROP com o uso de múltiplas transfusões.

A presença de pneumotórax como fator de risco para a ROP não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p=0,33$ ). Esse achado está de acordo com os resultados levantados na bibliografia (LIMA, 2004; SHAH et al., 2005; YANOVITCH et al., 2006).

Atualmente, a broncodisplasia pulmonar é tratada com corticóides e diuréticos. Nosso estudo mostrou associação de risco com a ROP somente com o uso de diuréticos (uso de diuréticos  $p=0,013$ , teste exato de Fisher). O uso de corticóides antenatal apresentou um  $p=0,40$ . É importante salientar que nosso trabalho só pesquisou o uso de corticóides no pré-natal, no qual esses, por alguns estudos, teriam um efeito benéfico para a ROP (HIGGINS et al., 1998). Essa associação também não foi encontrada por Lima (LIMA, 2004).

Não foi encontrada relação de risco com a presença de múltiplas gestações ( $p=1,00$ ). Esse fato está de acordo com o encontrado no CRYO-ROP e em outros vários trabalhos (BROWN et al., 1998; SEIBERTH, LINDERKAMP, 2000; KIM et al., 2004; SHAH et al., 2005; FORTES FILHO et al., 2007; KARKHANEH et al., 2008).

A presença de PCA e do uso de indometacina não demonstraram relação de risco com a ROP ( $p=0,62$  e  $p=0,23$ , teste exato de Fisher). Entretanto, não foi pesquisado em que período a indometacina foi utilizada, pois, como descrito anteriormente, ela pode ser um fator de risco para a primeira fase da doença e um fator de proteção para a segunda fase, devido à

sua atuação com o VEGF e IGF-1 (BEHARRY *et al.*, 2006; HAMMERMAN, 2008).

Não foi encontrada associação de risco para o uso de surfactante e aminofilina ( $p=0,19$  e  $p=0,20$ , teste exato de Fisher). Kim *et al.*, em seu estudo, relataram o uso de surfactante como fator de risco para a ROP, mas citaram outros trabalhos em que essa associação de risco também não foi verificada (KIM *et al.*, 2004). O uso de aminofilina como fator de risco também não foi observado por Lima (LIMA, 2004).

A presença de sepse em nosso estudo não foi considerada um fator de risco para a ROP ( $p=0,052$ ). Hussain, Clive e Bhandari encontraram essa associação, assim como Yanovitch *et al.* que demonstraram em seu estudo que a sepse pode ser considerada um fator de risco “maior” e recomendam que pré-termos com peso entre 1501g e 2000g e que apresentem dois fatores de risco “maiores”, devem ser avaliados pelo exame de triagem da ROP (HUSSAIN, CLIVE, BHANDARI, 1999; YANOVITCH *et al.*, 2006). A sepse em nosso estudo pode ser considerada com tendência à significância, podendo ter sido prejudicada pelo pequeno tamanho de nossa amostra.

Apenas 10% dos pré-termos estudados necessitaram de tratamento, porém Lima apresentou uma incidência de tratamento de 7,8% (LIMA, 2004). Esse pequeno aumento está de acordo com a elevação da incidência do estágio III neste estudo.

Após a análise univariada dos fatores de risco foi realizada a regressão logística múltipla com as variáveis: idade gestacional, escore de SNAPPE II, uso de ventilação mecânica, uso de múltiplas transfusões, uso de diuréticos, presença de desconforto respiratório precoce, broncodisplasia pulmonar, hemorragia intracraniana e presença de sepse. Todos os fatores não apresentaram significância estatística entre os grupos, sendo que a idade gestacional apresentou tendência à significância (Tabela 3). Isso pode ter ocorrido devido ao pequeno tamanho de nossa amostra, que não possibilitou a verificação entre os fatores de risco da ROP, qual seria o mais importante, comprovando que a gênese da ROP é multifatorial.

Nosso estudo teve como meta melhor definir os fatores de risco para a ROP, assim como descobrir sua frequência no HCFMRP-USP.

Esses dados poderão servir para desenvolver um protocolo de triagem mais regionalizado, possibilitando comparação com o protocolo brasileiro criado em 2007 e contribuindo para a melhoria do atendimento de nossos RN pré-termos.

## **6. CONCLUSÕES**

---

- 1- A frequência de ROP nos RN do HCFMRP-USP foi de 35,71% entre os pré-termos com peso >1500g e de 1,36% no total de nascimentos, no período de fevereiro de 2005 a janeiro de 2006.
  
- 2- Os fatores de risco associados à doença no nosso estudo foram: peso, idade gestacional, o escore de gravidade SNAPPE II, uso de oxigenoterapia por ventilação mecânica e CPAP, múltiplas transfusões sanguíneas e uso de diuréticos na análise univariada. A regressão logística múltipla não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os fatores de risco pesquisados, provavelmente pelo tamanho reduzido de nossa amostra.

## **7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

ALLEGAERT K, DE COEN K, DEVLIEGER H; EPIBEL STUDY GROUP. Threshold retinopathy at threshold of viability: the EpiBel study. *Br J Ophthalmol*, v.88, n.2, Feb, p.239-42. 2004.

ALON T, HEMO I, ITIN A, PE'ER J, STONE J, KESHET E. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med*, v.1, n.10, Oct, p.1024-8. 1995.

ALVES MAS. Análise dos fatores de risco para o desenvolvimento da retinopatia da prematuridade. *Rev. Bras. Oftal*, v.54, n.10, Out, p.735-48. 1995.

ASHTON N, WARD B, SERPELL G. Role of oxygen in the genesis of retrolental fibroplasia; a preliminary report. *Br J Ophthalmol*, v.37, n.9, Sep, p.513-20. 1953.

ASHTON N, WARD B, SERPELL G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol*, v.38, n.7, Jul, p.397-432. 1954.

AZAD RV, PASUMALA L, KUMAR H, TALWAR D, PAL R, PAUL VK, CHANDRA P. Prospective randomized evaluation of diode-laser and cryotherapy in prethreshold retinopathy of prematurity. *Clin Experiment Ophthalmol*, v.32, n.3, Jun, p.251-4. 2004.

BASSIOUNY MR. Risk factors associated with retinopathy of prematurity: a study from Oman. *J Trop Pediatr*, v.42, n.6, Dec, p.355-8. 1996.

BEHARRY KD, MODANLOU HD, HASAN J, GHARRAEE Z, ABAD-SANTOS P, SILLS JH, JAN A, NAGEOTTE S, ARANDA JV. Comparative effects of early postnatal ibuprofen and indomethacin on VEGF, IGF-I, and GH during rat ocular development. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, v.47, n.7, Jul, p.3036-43. 2006.



BINKHATHLAN AA, ALMAHMOUD LA, SALEH MJ, SRUNGERI S. Retinopathy of prematurity in Saudi Arabia: incidence, risk factors, and the applicability of current screening criteria. *Br J Ophthalmol*, v.92, n.2, Feb, p.167-9. 2008.

BONOTTO LB, MOREIRA AT, CARVALHO DS. [Prevalence of retinopathy of prematurity in premature babies examined during the period 1992-1999, Joinville (SC): evaluation of associated risks--screening.]. *Arq Bras Oftalmol*, v.70, n.1, Jan-Feb, p.55-61. 2007.

BROOKS SE, GU X, SAMUEL S, MARCUS DM, BARTOLI M, HUANG PL, CALDWELL RB. Reduced severity of oxygen-induced retinopathy in eNOS-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, v.42, n.1, Jan, p.222-8. 2001.

BROWN BA, THACH AB, SONG JC, MARX JL, KWUN RC, FRAMBACH DA. Retinopathy of prematurity: evaluation of risk factors. *Int Ophthalmol*, v.22, n.5, Sep, p.279-83. 1998.

CAMPBELL, K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *Med J Aust*, v.2, n.2, Jul 14, p.48-50. 1951.

CHEN J, SMITH LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis*, v.10, n.2, Jun, p.133-40. 2007.

CHEN Y, LI XX, YIN H, GILBERT C, LIANG JH, JIANG YR, ZHAO MW; BEIJING ROP SURVEY GROUP. Risk factors for retinopathy of prematurity in six neonatal intensive care units in Beijing, China. *Br J Ophthalmol*, v.92, n.3, Mar, p.326-30. 2008.

CHIANG MF, ARONS RR, FLYNN JT, STARREN JB. Incidence of retinopathy of prematurity from 1996 to 2000: analysis of a comprehensive New York state patient database. *Ophthalmology*, v.111, n.7, Jul, p.1317-25. 2004.

CHOW LC, WRIGHT KW, SOLA A; CSMC OXYGEN ADMINISTRATION STUDY GROUP. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics*, v.111, n.2, Feb, p.339-45. 2003.

CHRISTIANSEN SP, FRAY KJ, SPENCER T. Ocular outcomes in low birth weight premature infants with intraventricular hemorrhage. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, v.39, n.3, May-Jun, p.157-65. 2002.

CHYE JK, LIM CT, LEONG HL, WONG PK. Retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Ann Acad Med Singapore*, v.28, n.2, Mar, p.193-8. 1999.

CONNOLLY BP, NG EY, McNAMARA JA, REGILLO CD, VANDER JF, TASMAN W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 2. Refractive outcome. *Ophthalmology*, v.109, n.5, May, p.936-41. 2002.

CRYO-ROP - CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. *Arch Ophthalmol*, v.106, n.4, Apr, p.471-9. 1988.

CRYO-ROP - CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Snellen visual acuity and structural outcome at 5 1/2 years after randomization.. *Arch Ophthalmol*, v.114, n.4, Apr, p.417-24. 1996.

DEJONGE MH, FERRONE PJ, TRESE MT. Diode laser ablation for threshold retinopathy of prematurity: short-term structural outcome. *Arch Ophthalmol*, v.118, n.3, Mar, p.365-7. 2000.

DOBSON V, QUINN GE, SUMMERS CG, HARDY RJ, TUNG B; CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. Visual acuity at 10 years in Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP) study eyes: effect of retinal residua of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*, v.124, n.2, Feb, p.199-202. 2006.

EARLY TREATMENT FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE, GROUP. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*, v.121, n.12, Dec, p.1684-94. 2003.

FIERSON WM, PALMER EA, BIGLAN AW, FLYNN JT, PETERSEN RA, PHELPS DL. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*, v.100, n.2, Aug, p.273-4, 1997.

FLYNN JT. Retinopathy of prematurity. *Pediatr Clin North Am*, v.34, n.6, Dec, p. 1487-516, 1987.

FLECK; McINTOSH. Pathogenesis of retinopathy of prematurity and possible preventive strategies. *Early Hum Dev*, v.84, n.2, Feb, p.83-8. 2008.

FORTES FILHO JB, ECKERT GU, PROCIANOY L, BARROS CK, PROCIANOY RS. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and in extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil. *Eye*, v.23, n.1, Dec., p. 25-30, 2007.

FORTES FILHO JB, DILL JC, ISHIZAKI A, AGUIAR WW, SILVEIRA RC, PROCIANOY RS. Score for Neonatal Acute Physiology and Perinatal Extension II as a Predictor of Retinopathy of Prematurity: Study in 304 Very-Low-Birth-Weight Preterm Infants. *Ophthalmologica*, v.223, n.3, Jan., p. 177-82, 2009.

GILBERT, C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev*, v.84, n.2, Feb, p.77-82. 2008.

GILBERT C, RAHI J, ECKSTEIN M, O'SULLIVAN J, FOSTER A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet*, v.350, n.9070, Jul, p.12-4. 1997.

GOOD WV; HARDY RJ. The multicenter study of Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP). *Ophthalmology*, v.108, n.6, Jun, p.1013-4. 2001.

GOOD WV, HARDY RJ, DOBSON V, PALMER EA, PHELPS DL, QUINTOS M, TUNG B; EARLY TREATMENT FOR RETINOPATHY OF PREMATURE COOPERATIVE GROUP. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics*, v.116, n.1, Jul, p.15-23. 2005.

GRAZIANO RM, LEONE CR, CUNHA SL, PINHEIRO AC. [Prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants]. *J Pediatr (Rio J)*, v.73, n.6, Nov-Dec, p.377-82. 1997.

GRUNAUER N, IRIONDO SANZ M, SERRA CASTANERA A, KRAUEL VIDAL J, JIMÉNEZ GONZÁLEZ R. [Retinopathy of prematurity: casuistics between 1996 and 2001]. *An Pediatr (Barc)*, v.58, n.5, May, p.471-7. 2003.

GRUPO RETINOPATIA DA PREMATURIDADE BRASIL. Segundo Workshop de Retinopatia da Prematuridade, realizado nos dias 3 e 4 de dezembro de 2004. Disponível em: <<http://www.cbo.com.br/cbo/sociedades/pediatria/artigos/RelatorioIIWorkshopROP.pdf>>. Acesso em 01 jan. 2009.

HAMMER ME, MULLEN PW, FERGUSON JG, PAI S, COSBY C, JACKSON KL. Logistic analysis of risk factors in acute retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*, v.102, n.1, Jul, p.1-6. 1986.

HAMMERMAN C. Indomethacin and retinopathy of prematurity: the hidden paradox. *J Pediatr*, v.153, n.4, Oct, p.587-8. 2008.

HARDY RJ, PALMER EA, DOBSON V, SUMMERS CG, PHELPS DL, QUINN GE, GOOD WV, TUNG B; CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. Risk analysis of prethreshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*, v.121, n.12, Dec, p.1697-701. 2003.

HARDY RJ, GOOD WV, DOBSON V, PALMER EA, PHELPS DL, QUINTOS M, TUNG B; EARLY TREATMENT FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. Multicenter trial of early treatment for retinopathy of prematurity: study design. *Control Clin Trials*, v.25, n.3, Jun, p.311-25. 2004.

HELLSTROM A, PERRUZZI C, JU M, ENGSTROM E, HARD AL, LIU JL, ALBERTSSON-WIKLAND K, CARLSSON B, NIKLASSON A, SJODELL L, LEROITH D, SENGER DR, SMITH LE. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v.98, n.10, May 8, p.5804-8. 2001.

HERNÁNDEZ M, ORDUÑA C, BOSCH V, SALINAS R, ALCARAZ JL, MARÍN JM. [Retinopathy of prematurity in the Murcia region of Spain. Incidence and severity]. Arch Soc Esp Oftalmol, v.83, n.7, Jul, p.423-8. 2008.

HIGGINS RD, MENDELSON AL, DEFEO MJ, UCSEL R, HENDRICKS-MUNOZ KD. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol, v.116, n.5, May, p.601-5. 1998.

HIRANO K, MORINOBU T, KIM H, HIROI M, BAN R, OGAWA S, OGIHARA H, TAMAI H, OGIHARA T. Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, v.84, n.3, May, p.F188-93. 2001.

HOSONO S, OHNO T, KIMOTO H, SHIMIZU M, NOZAWA M, GENKAWA R, YOSHIDA T, WADA S, HARADA K. No clinical correlation between bilirubin levels and severity of retinopathy of prematurity. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, v.39, n.3, May-Jun, p.151-6. 2002.

HUNGERFORD J, STEWART A, HOPE P. Ocular sequelae of preterm birth and their relation to ultrasound evidence of cerebral damage. Br J Ophthalmol, v.70, n.6, Jun, p.463-8. 1986.

HURLEY BR, MCNAMARA JA, FINEMAN MS, HO AC, TASMAN W, KAISER RS, VANDER JF, REGILLO CD, BROWN GC. Laser treatment for retinopathy of prematurity: evolution in treatment technique over 15 years. Retina, v.26, n.7 Suppl, Sep, p.S16-7. 2006.

HUSSAIN N, CLIVE J, BHANDARI V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997. Pediatrics, v.104, n.3, Sep, p.e26. 1999.

ICROP - An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. Arch Ophthalmol, v.102, n.8, Aug, p.1130-4. 1984.

ICROP - An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. Arch Ophthalmol, v.105, n.7, Jul, p.906-12. 1987.

ICROP - INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*, v.123, n.7, Jul, p.991-9. 2005.

JANDECK C, KELLNER U, KÖSSEL H, BARTSCH M, VERSMOLD HT, FOERSTER MH. Retinopathy of prematurity in infants of birth weight > 2000 g after haemorrhagic shock at birth. *Br J Ophthalmol*, v.80, n.8, Aug, p.728-31. 1996.

JEGATHEESAN P, IANUS V, BUCHH B, YOON G, CHORNE N, EWIG A, LIN E, FIELDS S, MOON-GRADY A, TACY T, MILSTEIN J, SCHREIBER M, PADBURY J, CLYMAN R. Increased indomethacin dosing for persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *J Pediatr*, v.153, n.2, Aug, p.183-9. 2008.

KARKHANEH R, MOUSAVI SZ, RIAZI-ESFAHANI M, EBRAHIMZADEH SA, ROOHIPOOR R, KADIVAR M, GHALICHI L, MOHAMMADI SF, MANSOURI MR. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in a tertiary eye hospital in Tehran. *Br J Ophthalmol*, v.92, n.11, Nov, p.1446-9. 2008.

KARNA P, MUTTINENI J, ANGELL L, KARMAUS W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatr*, v.5, n.1, p.18. 2005.

KIESELBACH GF, RAMHARTER A, BALDISSERA I, KRALINGER MT. Laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: structural and functional outcome. *Acta Ophthalmol Scand*, v.84, n.1, Feb, p.21-6. 2006.

KIM TI, SOHN J, PI SY, YOON YH. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. *Paediatr Perinat Epidemiol*, v.18, n.2, Mar, p.130-4. 2004.

KINSEY VE; HEMPHILL FM. Etiology of retrolental fibroplasia and preliminary report of cooperative study of retrolental fibroplasia. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, v.59, n.1, Jan-Feb, p.15-24; discussion, 40-1. 1955.

LAD EM, NGUYEN TC, MORTON JM, MOSHFEGHI DM. Retinopathy of prematurity in the United States. *Br J Ophthalmol*, v.92, n.3, Mar, p.320-5. 2008.

LALA-GITTEAU E, MAJZOUB S, SALIBA E, PISELLA PJ. [Epidemiology for retinopathy of prematurity: risk factors in the Tours hospital (France)]. *J Fr Ophthalmol*, v.30, n.4, Apr, p.366-73. 2007.

LARSSON E, CARLE-PETRELIUS B, CERNERUD G, OTS L, WALLIN A, HOLMSTRÖM G. Incidence of ROP in two consecutive Swedish population based studies. *Br J Ophthalmol*, v.86, n.10, Oct, p.1122-6. 2002.

LEE GA, HILFORD DJ, GOLE GA. Diode laser treatment of pre-threshold and threshold retinopathy of prematurity. *Clin Experiment Ophthalmol*, v.32, n.2, Apr, p.164-9. 2004.

LERMANN VL, FORTES FILHO JB, PROCIANOY RS. The prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight newborn infants. *J Pediatr (Rio J)*, v.82, n.1, Jan-Feb, p.27-32. 2006.

LIMA DRR. Estudo da Ocorrência e Evolução da Retinopatia da Prematuridade e Fatores Associados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. 2004. 86 f. Dissertação (Mestrado em Oftalmologia). Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2004.

LIRA RP, CALHEIROS AB, BARBOSA MM, OLIVEIRA CV, VIANA SL, LIMA DC. Efficacy and safety of green laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Arq Bras Oftalmol*, v.71, n.1, Jan-Feb, p.49-51. 2008.

MARTIN BEGUE, N; PERAPOCH-LOPEZ J. [Retinopathy of prematurity: incidence, severity and outcome]. *An Pediatr (Barc)*, v.58, n.2, Feb, p.156-61. 2003.

McGREGOR ML, BREMER DL, COLE C, MCCLEAD RE, PHELPS DL, FELLOWS RR, ODEN N; HOPE-ROP MULTICENTER GROUP. Retinopathy of prematurity outcome in infants with prethreshold retinopathy of prematurity and oxygen saturation >94% in room air: the high oxygen percentage in retinopathy of prematurity study. *Pediatrics*, v.110, n.3, Sep, p.540-4. 2002.

MILLS MD. Evaluating the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Study (CRYO-ROP). *Arch Ophthalmol*, v.125, n.9, Sep, p.1276-81. 2007.

MORAES NSB, FARAH ME, BONOMO PP, ALMEIDA MFB. Laser de diodo *versus* crioterapia no tratamento da retinopatia da prematuridade: estudo comparativo. Arq Bras Oftalmol, v.60, n.6, Nov-Dez, p.635-8, 1997.

MUÑOZ B, WEST SK, RODRIGUEZ J, SANCHEZ R, BROMAN AT, SNYDER R, KLEIN R. Blindness, visual impairment and the problem of uncorrected refractive error in a Mexican-American population: Proyecto VER. Invest Ophthalmol Vis Sci, v.43, n.3, Mar, p.608-14. 2002.

NG EY, CONNOLLY BP, McNAMARA JA, REGILLO CD, VANDER JF, TASMAN W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 1. Visual function and structural outcome. Ophthalmology, v.109, n.5, May, p.928-34; discussion 935. 2002.

NISSENKORN I, KREMER I, COHEN S, BEN-SIRA I. Nasal versus temporal preretinal vasoproliferation in retinopathy of prematurity. Br J Ophthalmol, v.73, n.9, Sep, p.747-9. 1989.

O'KEEFE M, KAFIL-HUSSAIN N, FLITCROFT I, LANIGAN B. Ocular significance of intraventricular haemorrhage in premature infants. Br J Ophthalmol, v.85, n.3, Mar, p.357-9. 2001.

OWENS WC; OWENS EU. Retrolental fibroplasia in premature infants. Am J Ophthalmol, v.32, n.1, Jan, p.1-21. 1949.

PALMER EA, FLYNN JT, HARDY RJ, PHELPS DL, PHILLIPS CL, SCHAFFER DB, TUNG B. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Ophthalmology, v.98, n.11, Nov, p.1628-40. 1991.

PALMER EA, HARDY RJ, DOBSON V, PHELPS DL, QUINN GE, SUMMERS CG, KROM CP, TUNG B; CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURE COOPERATIVE GROUP. 15-year outcomes following threshold retinopathy of prematurity: final results from the multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol, v.123, n.3, Mar, p.311-8. 2005.



PARYS-VAN GINDERDEUREN R, MALCOLM D, VARMA DR, ARANDA JV, CHEMTOB S. Dissociation between prostaglandin levels and blood flow to the retina and choroid in the newborn pig after nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, v.33, n.12, Nov, p.3378-84. 1992.

PATZ A, HOECK LE, DE LA CRUZ E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. I. Nursery observations. *Am J Ophthalmol*, v.35, n.9, Sep, p.1248-53. 1952.

PENNEFATHER PM, TIN W, CLARKE MP, FRITZ S, STRONG NP. Retinopathy of prematurity in a controlled trial of prophylactic surfactant treatment. *Br J Ophthalmol*, v.80, n.5, May, p.420-4. 1996.

PROCIANOY RS, GARCIA-PRATS JA, HITTNER HM, ADAMS JM, RUDOLPH AJ. Use of indomethacin and its relationship to retinopathy of prematurity in very low birthweight infants. *Arch Dis Child*, v.55, n.5, May, p.362-4. 1980.

PROST M. Experimental studies on the pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*, v.72, n.5, May, p.363-7. 1988.

RANKIN SJ, TUBMAN TR, HALLIDAY HL, JOHNSTON SS. Retinopathy of prematurity in surfactant treated infants. *Br J Ophthalmol*, v.76, n.4, Apr, p.202-4. 1992.

REKHA S; BATTU RR. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. *Indian Pediatr*, v.33, n.12, Dec, p.999-1003. 1996.

REPKA MX, PALMER EA, TUNG B. Involution of retinopathy of prematurity. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol*, v.118, n.5, May, p.645-9. 2000.

REPKA MX, TUNG B, GOOD WV, SHAPIRO M, CAPONE A JR, BAKER JD, BARR CC, PHELPS DL, VAN HEUVEN WA. Outcome of eyes developing retinal detachment during the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study (ETROP). *Arch Ophthalmol*, v.124, n.1, Jan, p.24-30. 2006.

REYNOLDS JD, DOBSON V, QUINN GE, FIELDER AR, PALMER EA, SAUNDERS RA, HARDY RJ, PHELPS DL, BAKER JD, TRESE MT,

SCHAFFER D, TUNG B; CRYO-ROP AND LIGHT-ROP COOPERATIVE STUDY GROUPS. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies. Arch Ophthalmol, v.120, n.11, Nov, p.1470-6. 2002.

REZAI KA, ELIOTT D, FERRONE PJ, KIM RW. Near confluent laser photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol, v.123, n.5, May, p.621-6. 2005.

ROWLANDS E, IONIDES AC, CHINN S, MACKINNON H, DAVEY CC. Reduced incidence of retinopathy of prematurity. Br J Ophthalmol, v.85, n.8, Aug, p.933-5. 2001.

SCHMIDT B, ASZTALOS EV, ROBERTS RS, ROBERTSON CM, SAUVE RS, WHITFIELD MF; TRIAL OF INDOMETHACIN PROPHYLAXIS IN PRETERMS (TIPP) INVESTIGATORS. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. JAMA, v.289, n.9, Mar, p.1124-9. 2003.

SECTION ON OPHTHALMOLOGY AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY; AMERICAN ASSOCIATION FOR PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY AND STRABISMUS. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics, v.117, n.2, Feb, p.572-6. 2006.

SEIBERTH V; LINDERKAMP O. Risk factors in retinopathy of prematurity. a multivariate statistical analysis. Ophthalmologica, v.214, n.2, Mar-Apr, p.131-5. 2000.

SHAH VA, YEO CL, LING YL, HO LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. Ann Acad Med Singapore, v.34, n.2, Mar, p.169-78. 2005.

SILVERMAN WA. Retrolental fibroplasia: a modern parable. New York: Grune & Stratton. 1980. Disponível em: <<http://www.neonatology.org/classics/parable/>>. Acesso em 01 de janeiro de 2009.

SMITH LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res*, v.14 Suppl A, Jun, p.S140-4. 2004.

SMOLKIN T, STEINBERG M, SUJOV P, MEZER E, TAMIR A, MAKHOUL IR. Late postnatal systemic steroids predispose to retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants: a comparative study. *Acta Paediatr*, v.97, n.3, Mar, p.322-6. 2008.

STOP-ROP - Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity, a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*, v.105, n.2, Feb, p.295-310. 2000.

TASMAN W, PATZ A, MCNAMARA JA, KAISER RS, TRESE MT, SMITH BT. Retinopathy of prematurity: the life of a lifetime disease. *Am J Ophthalmol*, v.141, n.1, Jan, p.167-74. 2006.

TERRY TL. Fibroblastic Overgrowth of Persistent Tunica Vasculosa Lentis in Infants Born Prematurely: II. Report of Cases-Clinical Aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc*, v.40, p.262-84. 1942.

WARDLE SP, DRURY J, GARR R, WEINDLING AM. Effect of blood transfusion on lipid peroxidation in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, v.86, n.1, Jan, p.F46-8. 2002.

WATTS P, ADAMS GG, THOMAS RM, BUNCE C. Intraventricular haemorrhage and stage 3 retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*, v.84, n.6, Jun, p.596-9. 2000.

WHEATLEY CM, DICKINSON JL, MACKEY DA, CRAIG JE, SALE MM. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. *Br J Ophthalmol*, v.86, n.6, Jun, p.696-700. 2002.

YANOVITCH TL, SIATKOWSKI RM, MCCAFFREE M, CORFF KE. Retinopathy of prematurity in infants with birth weight  $\geq 1250$  grams-incidence, severity, and screening guideline cost-analysis. *J AAPOS*, v.10, n.2, Apr, p.128-34. 2006.

ZIAKAS NG, COTTRELL DG, MILLIGAN DW, PENNEFATHER PM, BAMASHMUS MA, CLARKE MP. Regionalisation of retinopathy of prematurity (ROP) screening improves compliance with guidelines: an audit of ROP

---

screening in the Northern Region of England. Br J Ophthalmol, v.85, n.7, Jul, p.807-10. 2001.

ZIN A, FLORÊNCIO T, FORTES FILHO JB, NAKANAMI CR, GIANINI N, GRAZIANO RM, MORAES N; BRAZILIAN SOCIETY OF PEDIATRICS, BRAZILIAN COUNCIL OF OPHTHALMOLOGY AND BRAZILIAN SOCIETY OF PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY. [Brazilian guidelines proposal for screening and treatment of retinopathy of prematurity (ROP)]. Arq Bras Oftalmol, v.70, n.5, Sep-Oct, p.875-83. 2007.

## **8. ANEXOS**

---

## ANEXO 1

### FICHA DE AVALIAÇÃO ARPO

Nome: \_\_\_\_\_

Matricula: \_\_\_\_\_ DN: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_

PESO: \_\_\_\_\_ apgar 1 \_\_\_\_\_ 5min \_\_\_\_\_

Idade gestacional: DUM \_\_\_\_\_ USG \_\_\_\_\_ ballard \_\_\_\_\_

Período de IMV: S N P \_\_\_\_\_ dias P

Período de O<sub>2</sub>: S N P \_\_\_\_\_ dias P capela: \_\_\_\_\_ cpap \_\_\_\_\_

Hemorragia intracraniana: S N P data us: \_\_\_\_\_

Fototerapia: S N P dias: \_\_\_\_\_

Gestações múltiplas: S N P qtas: \_\_\_\_\_ gemelar: \_\_\_\_\_ (1 ou 2)

Transf. sanguínea: nº de plasma: \_\_\_\_\_ papa hemácia \_\_\_\_\_ sg total \_\_\_\_\_

Crioprecip \_\_\_\_\_ albumina: \_\_\_\_\_ plaquetas: \_\_\_\_\_

Doenças associadas: Desconforto respiratório: S N P

pneumotórax: S N P pca: S N P DBP: S N P

surfactante: S N P corticóide: S N P aminofilina: S N P

diurético: S N P indometacina: S N P

outras doenças: \_\_\_\_\_

tratou?: OD crio laser cirurgia idade ao tratamento: \_\_\_\_\_ estágio: \_\_\_\_\_

OE crio laser cirurgia idade ao tratamento: \_\_\_\_\_ estágio: \_\_\_\_\_

exame: data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

idade cronológica: \_\_\_\_\_ idade pós-concepcional: \_\_\_\_\_

OD: \_\_\_\_\_ zona: \_\_\_\_\_ horas: \_\_\_\_\_

OE: \_\_\_\_\_ zona: \_\_\_\_\_ horas: \_\_\_\_\_

## ANEXO 2

## TABELA DE DADOS

sexo	peso	apgar 1	apgar 5	DUM	Ballard	ultrassom	IG tese	VM	cateter O <sub>2</sub>	capela	CPAP
2	865	8	9		25		25	1		6	5
1	865	2	10	27		28	27	16		1	6
2	885	7	10	30	33	30	30	12			8
1	900	5	10	27	30	27	27				4
1	1000	7	9	29	34	29	29				5
1	1065	6	10	27	27	27	27			3	17
1	1175	8	9	26	30	28	26	3			18
1	1310	5	8		30	34	34	2			1
2	860	3	8		32		32	52			48
2	900	5	10		30	28	28			2	22
2	1065	7	10	26	28		26	1		1	14
2	1180	9	10	25	34	27	25			1	19
2	1265	7	8			32	32				8
1	1375	3	9	30	34		30	4			21
1	610	4	8	25	25	25	25	91		3	5
1	655	1	9	23	27	23	23	47		1	19
2	685	1	5	25	27	27	25	55			14
1	730	4	9	24	26	25	24	57			9
1	750	4	7	26	28	25	26	24	22	1	14
1	810	7	9	25	33	26	25	79		1	2
1	880	8	10	26	31	25	26		2		14
2	945	1	6	28	30	28	28	46		2	6
1	985	5	8	28	29		28	13			14
1	1055	8	10	28	29	27	28	17		1	3
2	1075	9	10	28	26	27	28				27
2	525	8	10	28	26		28			1	5
1	630	3	8	31	31	26	31	1		2	37
2	700	2	10	29		29	29	13		1	3
2	730	8	9	27	28	26	27				6
2	745	7	10		27		27	6		6	16
2	790	5	9	28	29	30	28	21		23	18
2	805	9	10		27		27	56			3
2	845	2	9			27	27	33			6
2	865	1	8	25			25	7			
2	895	1	10	32		32	32	2		5	2
2	1010	4	10	31	32	29	31	3			4
2	1035	7	9	29	32	28	29	8			2
2	1055	4	9		29	27	27	1			6
1	1060	3	8			27	27	9		2	4
1	1080	5	9		27		27	29			1
2	1100	6	10		34	29	29				
2	1130	5	9					26		1	1
2	1130	7	9	24		27	24	2			4
2	1140	7	10	28	33	28	28				
1	1150	2	7		29	29	29				4
2	1175	8	10		33	34	34				2
2	1235	3	8	29	32	29	29	8			13
2	1250	6	10		29	28	28	2			3
1	1250	3	9		31	29	29		11	1	4
2	1265	4	9		34	30	30				
2	1270	3	9	32		29	32	4			
2	1275	9	10		31		31	3		1	8
2	1290	10	10								
1	1325	7	8								
1	1335	5	9	29	32	29	29				2
2	1335	2	9		30	30	30	38		3	8
1	1370	4	8			31	31				1
2	1405	8	10	31	31	32	31				
2	1430	9	10	29	31	30	29				5
1	1440	9	10	35	33	31	35			1	3
1	1450	4	8	30	30	30	30	2		1	4
1	1450	4	10		32	32	32	2			1
2	1460	6	9	32	30	32	32				4
2	1470	1	8								
2	1475	3	8		34	35	35				5
1	1480	2	7	28		28	28	30			
1	1480	5	7	28		31	28				6
2	1490	4	10			32	32				2
2	1490	7	10	36	34	31	36				5
1	1495	8	10	33		33	33				2

continua

## continuação

Hemoitra	fototerapia	fotodias	gestamulti	plasma	papahe macia	sanguetotal	multiplastransfusoes	crio	albumina	plaquetas
2	1		2	1	6		1			
1	2		2	5	4		1			
	1	7	2		4		1			1
2	2		1	1	1		1			
1	1	4	2				2			
2	1	3	1		2		1			
	2		2		3	1	1			
2	1	5	2		1		2			
1	1		2		2		1			
1	1		2	1	1		1			
2	1	6	2				2			
1	1		2		1		2		1	
2	1		2		2		1			
2	1	2	2		1		2			
2	1	6	2	2	11		1			1
1	2		1	1	7		1			5
2	2		2	2	4		1			
1	1	25	2	1	1		1			
1	1	4	1	7			1			3
1	1	8	2	8	5		1			2
2	1	16	2		6		1			
2	1	6	2	3	4		1			1
1	2		2	4	5		1			
1	1	5	1		8		1			
2	1	4	2		4		1			1
1	1	2	1		3		1			
2	1	6	2	1	6		1			
2	1	10	2	2	4		1			1
2	1	8	2	1	2		1			
2	1	4	1	1	5		1			
	1	4	2	1	4		1			4
2	2		1		3	1	1	1		
1	1	5	2	1	7		1			2
2	1	4	2	1	6		1			
2	1	3	2				2			
2	1	4	2		2		1			
2	1	4	2		1		2			1
2	2		2		1		2			
1	1	7	2		2		1			
1	2		2	1	5		1			
	2		2		1		2			
1	1	9	2	1	1		1			
	2		1				2			
2	1	3	2				2			
2	2		2	5	4		1			
2	2		2				2			
2	1	4	1	1			2			
2	2		2	4	2		1			
2	1	5	2	1	1		1			
2	1	5	2	1			2			
2	1	4	1		3		1			
2	1	6	2	3	2	1	1		1	
2	1	4	2				2			
2	1	5	1				2			
2	1	8	2				2			
1	1	3	2		2		1			
	1	5	2				2			
2	1	6	2				2			
1	1	2	2	1			2			
2	1	4	2				2			
1	1	1	2		1		2			
1	1	5	2		1		2			
	1	8	1				2			
2	1	5	2				2			
2	1	3	2	1			2			1
2	1	7	2		4		1			
2	2		2		1		2			
2	2		2				2			
1	1	10	2				2			
2	1	3	2				2			

continua



## continuação

desconforto	pneumotorax	pca	BDP	surfactante	corticoidepos	aminofilina	diuretico	indometacina	outrasdoenças	tratou OD
1	1	2	1	2	1	2	1	1		2
1	1	2	1	1	2	2	1	2	9	2
1	2	2	2	2	1	2	1	2		2
1	2	2	2	2	2	2	1	2		2
1	2	2	1	2	2	2	2	1		2
1	1	1	1	1	1	2	1	1	4	2
1	2	2	1	2	2	2	1	2		2
1	2	2	2	2	2	2	2	2		2
1	2	1	1	1	2	2	1	1		2
1	2	2	1	1	2	2	2	2	5	2
1	2	2	1	2	2	1	2	2		2
1	2	1	1	2	1	1	1	1	9	2
1	2	2	2	2	2	1	2	2	5	2
1	2	1	1	2	2	2	1	2		2
1	1	2	1	2	1	2	1	2	5	2
1	2	1	1	1	2	2	1	2	5	1
1	2	1	1	1	2	2	1	2		1
1	1	1	1	1	1	1	1	1		1
1	2	2	1	2	1	2	1	2		1
2	2	2	1	2	1	1	1	1	4	1
1	1	1	1	1	2	2	1	2		2
1	2	1	1	1	2	2	1	2		2
1	2	1	1	1	1	1	1	1		2
1	2	2	2	2	2	1	1	2		1
1	2	1	1	1	2	2	1	2	5	2
1	2	1	1	1	2	1	2	1		2
1	2	1	2	1	2	2	1	2		2
1	2	1	1	1	2	2	1	2		2
1	1	1	1	1	1	2	1	1		2
1	2	1	1	1	1	2	1	2	5	2
1	2	1	1	1	1	2	1	2		2
2	2	2	2	2	2	2	2	2		2
2	2	2	2	2	2	2	2	2		2
1	2	1	1	2	2	2	1	2	9	2
1	2	1	2	2	2	1	2	1	5	2
1	2	2	1	1	2	2	1	2		2
1	1	1	1	1	2	2	1	2	4	2
1	2	1	1	2	2	2	1	2		2
1	2	1	1	1	2	2	1	1		2
1	2	2	1	1	2	1	2	2		2
1	1	1	2	2	1	2	2	2	9	2
1	2	1	1	1	1	2	1	1		2
2	2	2	2	2	2	2	2	2		2
1	2	2	1	2	1	1	1	2	9	2
1	2	2	1	2	2	2	2	2		2
1	1	2	1	2	2	2	1	2	9	2
1	1	2	1	1	1	1	1	2	9	2
1	2	2	2	2	2	2	2	2		2
1	2	1	1	2	2	2	1	2	5	2
2	2	2	2	2	2	2	2	2		2
2	2	2	2	2	2	2	2	2		2
1	2	2	2	2	2	2	2	2		2
1	2	1	1	1	2	2	1	2		2
2	2	2	2	2	2	2	2	2		2
1	2	2	2	2	2	2	2	1	9	2
1	2	2	2	2	2	1	2	2		2
1	2	2	1	1	2	1	2	2	5	2
2	2	2	2	2	2	2	2	2		2
1	2	1	2	2	2	2	2	2		2
1	2	2	2	2	2	2	2	2		2
1	2	2	2	2	2	2	2	2		2
1	2	1	2	2	2	1	2	2		2
1	2	1	1	1	1	2	2	1		2
1	2	2	2	1	2	2	2	2		2
2	2	2	2	2	2	2	2	2		2
1	2	2	2	2	2	1	2	2		2
1	2	2	1	2	2	2	2	2		2

continua

## conclusão

id dae tratou OD	estagio trat OD	Tratou OE	Idade trat OE	estagio trata OE	exames	Grau ROP	grupos	SNAPPE II	cortic pre	sepse
		2			5	1	1			1
		2			12	1	1	80		2
		2			4	1	1		2	2
		2			8	1	1	27	1	2
		2			3	1	1	5	1	2
		2			9	1	1	8	1	2
		2			10	1	1	5	1	2
		2			2	1	1	12	1	2
		2			5	2	1	22	2	2
		2			11	2	1	57	2	2
		2			1	2	1	0	1	2
		2			10	2	1	5	1	2
		2			5	2	1	5	2	2
		2			5	2	1	12	2	2
		2			6	3	1	26	1	1
114	3	1	114	3	8	3	1	33	2	1
108	3	1	108	3	10	3	1	31	2	1
115	3	1	115	3	6	3	1	33	2	1
95	3	1	95	3	7	3	1	26	2	1
76	3	1	76	3	9	3	1			1
108	3	1	108	3	8	3	1	10	1	1
		2			8	3	1			2
		2			7	3	1	22	2	2
		2			15	3	1			2
70	3	1	70	3	9	3	1	0	2	2
		2			6	4	2			2
		2			6	4	2	29	1	1
		2			1	4	2	22	2	1
		2			6	4	2	26	1	1
		2			1	4	2	48	2	1
		2			5	4	2	10	1	2
		2			1	4	2	24	2	2
		2			5	4	2	15		2
		2			5	4	2	24	1	2
		2			7	4	2	0	1	2
		2			4	4	2	0	1	2
		2			4	4	2	0	2	2
		2			1	4	2		1	2
		2			1	4	2	14	1	2
		2			1	4	2	16	2	2
		2			4	4	2	5	2	2
		2			5	4	2	25	2	2
		2			5	4	2	28	1	2
		2			2	4	2	0		2
		2			4	4	2			2
		2			3	4	2	0	1	2
		2			1	4	2	5	1	2
		2			4	4	2	5	1	2
		2			4	4	2	16	2	2
		2			2	4	2	0	2	2
		2			2	4	2	0	2	2
		2			4	4	2	25	2	2
		2			3	4	2	0	2	2
		2			4	4	2			2
		2			1	4	2	12	1	2
		2			2	4	2	0	1	2
		2			6	4	2	26	1	2
		2			4	4	2	0	1	2
		2			1	4	2			2
		2			4	4	2	0	1	2
		2			2	4	2	0	1	2
		2			4	4	2	0	2	2
		2			2	4	2	0	2	2
		2			2	4	2	0	2	2
		2			5	4	2	0	1	2
		2			5	4	2	0	2	2
		2			4	4	2	0	1	2
		2			3	4	2	0		2
		2			2	4	2	0	2	2
		2			5	4	2	0	1	2
		2			1	4	2	5	1	1

## ANEXO 3

## APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



Ribeirão Preto, 30 de agosto de 2006

Ofício nº 2447/2006  
CEP/MGV

Fis. N.	57
Proc. N.	
Rub.	A

**Prezado Senhor,**

O trabalho intitulado **"PREVALÊNCIA DE RETINOPATIA DA PREMATURIDADE EM RECÉM-NASCIDOS DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO"**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 232ª Reunião Ordinária realizada em 28/08/2006, e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 8049/2006.

Atenciosamente.

  
**DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA**  
Secretária do Comitê de Ética em  
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimo Senhor  
**ROGÉRIO NERI SHINSATO**  
**PROF. DR. RODRIGO JORGE (Orientador)**  
Depto. de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço

## **ANEXO DE PUBLICAÇÃO**

---

**Frequência de retinopatia da prematuridade em recém-nascidos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.**

**Frequency of retinopathy of prematurity in newborns at Clinics' Hospital, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo.**

Rogério Neri Shinsato<sup>1</sup>, Letícia Paccola<sup>1</sup>; Walusa Assad Gonçalves<sup>2</sup>, Jose Carlos Barbosa<sup>3</sup>, Francisco Eulógio Martinez<sup>2</sup>, Maria de Lourdes Veronese Rodrigues<sup>1</sup>, Rodrigo Jorge<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

<sup>2</sup>Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

<sup>3</sup>Departamento de Ciências Exatas da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP - Campus de Jaboticabal - SP.

**Endereço para Correspondência:**

Prof. Dr. Rodrigo Jorge - Av. Bandeirantes, 3900 – Monte Alegre – CEP: 14049-900 – Ribeirão Preto – SP – Fone: 16-3602-2862 – Fax: 16-3602-2860 – e-mail: [rjorge@fmrp.usp.br](mailto:rjorge@fmrp.usp.br)

## RESUMO

**Objetivos:** Determinar a frequência de retinopatia da prematuridade (ROP) no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP-USP) e verificar a associação da ROP com fatores de risco conhecidos. **Métodos:** Foi realizada análise prospectiva de 70 pacientes, nascidos no HCFMRP-USP, com peso inferior a 1500 gramas ou idade gestacional menor que 28 semanas, no período de um ano. Os pacientes foram divididos em dois grupos (ROP e NORMAL) para realização de análise estatística. Adotou-se nível de significância de 5%. **Resultados:** A frequência de ROP foi de 35,71% entre os prematuros estudados. Os fatores pesquisados que apresentaram relação de risco para o desenvolvimento da doença foram: peso ( $p=0,001$ ), idade gestacional ( $p=0,001$ ), escore SNAPPE II ( $p=0,008$ ), uso de oxigenoterapia por intubação ( $p=0,019$ ) e por pressão positiva de vias aéreas (CPAP) ( $p=0,0017$ ), múltiplas transfusões sanguíneas ( $p=0,01$ ) e uso de diuréticos ( $p=0,01$ ). **Conclusão:** A frequência de ROP foi de 35,71% entre os pré-termos nascidos com menos de 1500g. Vários fatores de risco foram identificados nos recém-nascidos do HCFMRP-USP.

**Palavras chave:** Retinopatia da prematuridade, frequência, fatores de risco.

**ABSTRACT**

**Objectives:** To determine the frequency of retinopathy of prematurity (ROP) in the Clinics Hospital from Ribeirão Preto Medical School (HC-FMRP-USP) and verify the association of ROP with known risk factors. **Methods:** Prospective analysis was performed of 70 patients, born in the HC-FMRP-USP, weighing less than 1500 grams or gestational age less than 28 weeks, in the period of 1 year. The patients were divided into 2 groups (ROP and NORMAL) to perform statistical analysis. Significance level of 5% was used. **Results:** The frequency of retinopathy of prematurity was 35.71% among the study population. The studied risk factors that were significantly related to the development of the disease were: weight ( $p = 0.001$ ), gestational age ( $p=0,001$ ); Score SNAPPE II ( $p=0,008$ ), use of oxygen by intubation ( $p = 0.019$ ) and continuous positive airway pressure (CPAP) ( $p = 0.0017$ ); multiple blood transfusions ( $p = 0.01$ ) and the use of diuretics ( $p = 0.01$ ). **Conclusion:** The frequency of ROP was 35.71% and important risk factors were identified in HCFMRP-USP patients.

**Keywords:** Retinopathy of prematurity, frequency, risk factors

## INTRODUÇÃO

A retinopatia da prematuridade (ROP) é uma doença multifatorial que afeta a vascularização da retina de recém-nascidos (RN) prematuros. O termo retinopatia da prematuridade veio substituir a entidade fibroplasia retrolental descrita por Terry em 1942<sup>[1]</sup>, que relatou a presença de um tecido vascularizado retrolental em uma criança prematura.

Nos Estados Unidos, em 1953, a ROP foi responsável por 7000 casos de cegueira<sup>[2]</sup>. O uso controlado de oxigênio pelos médicos fez com que a proporção de cegueira causada por ROP, somente nos Estados Unidos, caísse de 50% em 1950 para 4% em 1960<sup>[3]</sup>. Atualmente, a incidência de ROP nos Estados Unidos é de 0,12% do total de nascimentos ou, um caso para cada 820 RN<sup>[4]</sup> e estima-se 300 novos casos de cegueira por ROP neste país por ano<sup>[5]</sup>.

No início da década de 1990 houve um grande aumento do número de deficientes visuais por ROP nos países em desenvolvimento. Isto ocorreu porque a melhora da qualidade dos serviços neonatais, com conseqüente aumento da sobrevivência de prematuros, não foi acompanhada por acesso destes a cuidados oftalmológicos<sup>[6, 7]</sup>

No Brasil, alguns estudos apontam um aumento dos casos de ROP, principalmente em grandes centros <sup>[8, 9]</sup>. Estima-se que 16.000 RN apresentem ROP anualmente sendo que 10% destes podem ficar cegos caso não sejam tratados<sup>[10]</sup>, entretanto, esses dados não são exatos e não há um programa de diagnóstico ou tratamento em nível nacional.

Vários fatores de risco vêm sendo associados ao desenvolvimento da ROP. O peso ao nascimento, a idade gestacional e uso de oxigenoterapia são exemplos já



consagrados na literatura<sup>[8, 11-13]</sup>. Em estudo retrospectivo realizado no HCFMRP-USP, foram considerados fatores de risco para a ROP: uso de fototerapia, múltiplas transfusões sanguíneas, presença de hemorragia intracraniana e índice de Apgar no primeiro minuto<sup>[14]</sup>

Devido à escassez de dados epidemiológicos relativos a essa doença no Brasil, optamos por estudar prospectivamente os RN do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), com o intuito de verificar: 1. Frequência da Retinopatia em nossos RN prematuros do HCFMRP-USP no período de 1 ano; 2. Verificar a associação de ROP com os fatores de risco conhecidos.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Foi realizada análise prospectiva dos pacientes prematuros de baixo peso, que nasceram no HCFMRP-USP, no período de 01 de fevereiro de 2005 a 31 de janeiro de 2006 e foram acompanhados no Ambulatório de Retinopatia da Prematuridade do Setor de Retina e Vítreo do HCFMRP-USP.

Todos os pacientes foram encaminhados pelo serviço de pediatria do HCFMRP-USP seguindo os seguintes critérios: peso ao nascimento igual ou menor que 1500 gramas.

Todos os pacientes foram avaliados entre a quarta ou sexta semana de vida. O exame foi feito com oftalmoscopia indireta com lente de 28 dioptrias e uso de indentador após midríase medicamentosa com tropicamida 0,5% (Mydriacyl, Alcon) e

anotado na ficha do paciente seguindo a classificação internacional da doença de 1987 [15].

O seguimento dos pacientes era realizado conforme o estágio da doença: pacientes com vascularização incompleta da retina eram acompanhados em intervalos de uma a três semanas até completar a vascularização; recém-nascido com ROP grau I, II ou III (excluindo doença limiar): acompanhamento semanal até a completa vascularização da retina; em pacientes com doença limiar era indicado tratamento com fotocoagulação e/ou crioterapia de retina; recém-nascido com grau IV: avaliação de fotocoagulação e/ou crioterapia associada ou não a explante escleral e/ou vitrectomia posterior; recém-nascido com grau V: deveria ser discutida a possibilidade de tratamento cirúrgico.

As crianças que não apresentaram nenhum grau de ROP foram consideradas não portadoras de ROP e incluídas no grupo NORMAL. Já as crianças que apresentaram algum grau de ROP foram consideradas do grupo ROP. O grau de retinopatia atribuído a cada paciente foi o mais grave verificado nos olhos do recém-nascido estudado. Foram pesquisados diversos fatores de risco para a ROP. Quanto às características do recém-nascido avaliou-se a idade gestacional (utilizando a data da última menstruação como primeira opção, seguido pela data por ultra-som e pelo método de Ballard), peso ao nascimento, presença de gestações múltiplas, índice de Apgar no primeiro e quinto minutos e escore SNAPPE II. Quanto às terapêuticas utilizadas considerou-se, o uso de oxigenoterapia em capela, por pressão positiva nas vias aéreas (CPAP) ou por ventilação mecânica, uso de indometacina, uso de surfactante, de aminofilina, de fototerapia, de múltiplas transfusões sanguíneas, de diurético e uso de corticosteróide (pós-natal). Quanto às patologias detectadas durante a internação registrou-se a presença

de desconforto respiratório inicial, de pneumotórax, de broncodisplasia (uso de oxigênio por 28 dias ou mais), de sepse (diagnóstico clínico ou laboratorial), de persistência do canal arterial (diagnóstico por ecocardiografia) e de hemorragia intracraniana (ultrassonografia transfontanelar entre 5 e 10 dias de vida).

Os dados foram coletados semanalmente e cadastrados em planilha do programa Excel da Microsoft. Para análise estatística, os pacientes foram divididos em dois grupos: NORMAL e ROP. Foi utilizado o teste exato de Fisher para variáveis categóricas e o Teste F (ANOVA) para variáveis quantitativas. Adotou-se nível de significância de  $p < 0,05$ .

## **RESULTADOS**

No período de fevereiro de 2005 a janeiro de 2006 nasceram 92 crianças sendo que 19 evoluíram para óbito antes da primeira avaliação e três receberam alta e não retornaram para o exame. Desta forma foram avaliados 70 RN.

A amostra foi dividida em dois grupos: ROP (grupo dos pacientes que apresentaram algum grau de ROP) e NORMAL (grupo dos pacientes que não apresentaram ROP).

A frequência de ROP entre os RN avaliados no período de estudo foi de 35,71% (25/70). Considerando todos os nascimentos ocorridos no HCFMRP-USP, a frequência de ROP foi de 1,36%. O estágio III foi o mais predominante no grupo ROP, com 11 crianças (44% das ROP), seguido do estágio I com 8 crianças (32%) e do estágio II com 6 pré-terms (24%). Não houve pacientes nos estágios IV e V.

No presente estudo, os seguintes fatores de risco correlacionaram-se significativamente ( $p < 0,05$ ) com o desenvolvimento de ROP: idade gestacional, peso ao nascimento, escore SNAPPE II, uso de oxigenoterapia por pressão positiva de vias aéreas (CPAP), uso de oxigenoterapia por ventilação mecânica em dias, uso de múltiplas transfusões sanguíneas e uso de diurético (tabela 1).

Os demais fatores pesquisados não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos como demonstrado na Tabela 1.

## **DISCUSSÃO**

No período do estudo, nasceram 92 RN com peso  $\leq 1500$  gramas, entretanto, somente 70 deram entrada no Ambulatório de Retinopatia da Prematuridade deste serviço. Dezenove crianças morreram (20,6%) com peso inferior a 1.500 gramas e apenas três crianças não compareceram ao ambulatório. A taxa de mortalidade do nosso serviço está bem abaixo da nacional que é de 60% para crianças com esse peso [16].

A incidência de ROP em nosso estudo foi de 35,7% considerando todos os prematuros avaliados. Na literatura nacional, Fortes Filho apresentou uma incidência de 28,5% [10]; Graziano revelou uma incidência de 29,1% [8] e Lermann mostrou a ocorrência em 27,2% [12]. Todos esses trabalhos mostram incidência semelhante. O estudo CRYO-ROP apresentou uma incidência de 65,8% [17], entretanto o seu critério de inclusão quanto ao peso era menor que em nosso estudo ( $P \leq 1250$  gramas). Outro importante estudo americano, o ETROP, também incluiu RN com peso inferior a 1250 gramas e mostrou uma incidência de 68% [18]. Adequando nosso estudo a esse critério, encontramos uma incidência de 46,8%. A maior taxa de sobrevivência de RN com peso

inferior a 1250 gramas nos EUA até a primeira avaliação (4 semanas de vida) pode explicar uma maior prevalência de ROP nestes estudos.

Baixa idade gestacional e baixo peso ao nascimento estão geralmente associados a imaturidade de diversos tecidos do RN, incluindo a retina. Esta por sua vez, favorece o desenvolvimento de ROP. De fato, nosso estudo mostrou uma associação significativa de baixo peso e pequena idade gestacional com o desenvolvimento de ROP. Vários trabalhos na literatura demonstram que, quanto menor o peso e menor a idade gestacional, maior a chance de desenvolver ROP<sup>[12, 13, 19, 20]</sup>. O baixo peso e a menor idade gestacional também estão associados com desenvolvimento de formas mais graves de ROP. No presente estudo, o estágio III da doença foi o mais freqüente com 15,71% dos casos, se considerados os RN com peso  $\leq 1500$ g. Esse valor sobe para 23,91% se analisarmos somente RN com peso  $\leq 1250$ g. Esses achados estão de acordo com os encontrados no CRYO-ROP e ETROP, que apresentaram aumento nas formas mais graves de ROP em RN com peso menor e mais prematuros.

Atualmente, tem se questionado uma associação de risco com o escore de gravidade SNAPPE II e a ROP<sup>[21]</sup>. Nosso estudo demonstrou esta associação ( $p=0,008$ ),

O uso de oxigenoterapia, em nosso estudo foi avaliado em dias e por aparelhos. A ventilação mecânica e o CPAP foram as formas que apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos normal e ROP ( $p= 0,019$  e  $p= 0,0017$  respectivamente). Outros estudos comprovam a associação de risco para ROP com o uso de ventilação mecânica<sup>[12, 19, 20]</sup> e CPAP<sup>[8]</sup>.

O uso de diuréticos e corticóides são formas de tratamento para a broncodisplasia pulmonar. Nosso estudo mostrou associação de risco para a ROP com o uso de diuréticos ( $p=0,01$ ). No estudo multicêntrico STOP-ROP<sup>[22]</sup> foi verificado que o

uso de suplementação de oxigenoterapia em prematuros com doença pré limiar eleva o risco de doenças crônicas pulmonares e aumenta o uso de diuréticos e dias de internação. Estes achados poderiam justificar parcialmente esta associação, pois em nosso estudo ocorreu um aumento da frequência do estágio três da doença (mais grave), entretanto, não foi pesquisado o estágio pré-limiar definido no STOP-ROP especificamente. O uso de corticóides também não mostrou significância estatística ( $p=0,14$ ), entretanto, em nosso estudo foi pesquisado somente seu uso no período pós-natal e não no período pré-natal, na qual, mostrou-se significativo em outros estudos [23].

A presença de sepse em nosso estudo não foi considerada um fator de risco para a ROP, entretanto mostrou uma tendência a significância ( $p=0,052$ ). Hussain encontrou esta associação[24], assim como Yanovitch que demonstrou em seu estudo que a sepse pode ser considerada como um fator de risco “maior”, e recomenda que prematuros que apresentem peso entre 1501g e 2000g, se apresentarem dois fatores de risco “maiores”, devem ser triados quanto a ROP[25]. Isto poderia ser explicado pelo pequeno tamanho da nossa amostra comparado com estes trabalhos.

Outro fator de risco que apresentou relação significativa entre os grupos foi a presença de múltiplas transfusões sangüíneas ( $p=0,01$ ). Este achado também foi encontrado por vários autores na literatura [10, 12, 20]. Acredita-se que a hemoglobina fetal tem maior afinidade ao oxigênio em relação à hemoglobina do adulto, que geraria uma possível hiperóxia devido à maior liberação de oxigênio para os tecidos. [26] Outra teoria seria o aumento de radicais livres após transfusões, devido aumento do ferro livre plasmático[27].

## CONCLUSÕES

A frequência de ROP nos RN do HCFMRP-USP foi de 35,71% entre os prematuros com peso menor que 1500 gramas e de 1,36% no total de nascimentos no período de fevereiro de 2005 a janeiro de 2006. Os fatores de risco associados à doença no estudo foram: peso, idade gestacional; escore SNAPPE II, uso de oxigenoterapia por ventilação mecânica e CPAP, múltiplas transfusões sanguíneas e o uso de diuréticos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Terry, T.L., *Fibroblastic Overgrowth of Persistent Tunica Vasculosa Lentis in Infants Born Prematurely: II. Report of Cases-Clinical Aspects*. Trans Am Ophthalmol Soc, 1942. **40**: p. 262-84.
2. Silverman, W., *Retrolental fibroplasia: a modern parable*. 1980, New York: Grune & Stratton. 264.
3. Wheatley, C.M., et al., *Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding*. Br J Ophthalmol, 2002. **86**(6): p. 696-700.
4. Lad, E.M., et al., *Retinopathy of prematurity in the United States*. Br J Ophthalmol, 2008. **92**(3): p. 320-5.
5. Chiang, M.F., et al., *Incidence of retinopathy of prematurity from 1996 to 2000: analysis of a comprehensive New York state patient database*. Ophthalmology, 2004. **111**(7): p. 1317-25.
6. Gilbert, C., et al., *Retinopathy of prematurity in middle-income countries*. Lancet, 1997. **350**(9070): p. 12-4.

7. Gilbert, C., *Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control*. Early Hum Dev, 2008. **84**(2): p. 77-82.
8. Graziano, R.M., et al., [*Prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants*]. J Pediatr (Rio J), 1997. **73**(6): p. 377-82.
9. Alves, M.A.S., *Analise dos fatores de risco para o desenvolvimento da retinopatia da prematuridade*. Rev. Bras. Oftal, 1995. **54**(10): p. 735-49.
10. Fortes Filho, J.B., et al., *Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and in extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil*. Eye, 2007.
11. Hammer, M.E., et al., *Logistic analysis of risk factors in acute retinopathy of prematurity*. Am J Ophthalmol, 1986. **102**(1): p. 1-6.
12. Lermann, V.L., J.B. Fortes Filho, and R.S. Procianoy, *The prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight newborn infants*. J Pediatr (Rio J), 2006. **82**(1): p. 27-32.
13. Tasman, W., et al., *Retinopathy of prematurity: the life of a lifetime disease*. Am J Ophthalmol, 2006. **141**(1): p. 167-74.
14. Lima, D.R.R., *Estudo da Ocorrência e Evolução da Retinopatia da Prematuridade e Fatores Associados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP.*, in *Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço*. 2004, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo: Ribeirão Preto. p. 86.
15. *An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. The International Committee for the Classification of the*



- Late Stages of Retinopathy of Prematurity*. Arch Ophthalmol, 1987. **105**(7): p. 906-12.
16. **Grupo Retinopatia da Prematuridade Brasil. Segundo Workshop de Retinopatia da Prematuridade:** Disponível em: <http://www.cbo.com.br/cbo/sociedades/pediatria/artigos/RelatorioIIWorkshopROP.pdf>. Acesso em: 01 jan. 2009.
17. Palmer, E.A., et al., *Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group*. Ophthalmology, 1991. **98**(11): p. 1628-40.
18. Good, W.V., et al., *The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study*. Pediatrics, 2005. **116**(1): p. 15-23.
19. Bassiouny, M.R., *Risk factors associated with retinopathy of prematurity: a study from Oman*. J Trop Pediatr, 1996. **42**(6): p. 355-8.
20. Grunauer, N., et al., *[Retinopathy of prematurity: casuistics between 1996 and 2001]*. An Pediatr (Barc), 2003. **58**(5): p. 471-7.
21. Fortes Filho, J.B., et al., *Score for Neonatal Acute Physiology and Perinatal Extension II as a Predictor of Retinopathy of Prematurity: Study in 304 Very-Low-Birth-Weight Preterm Infants*. Ophthalmologica, 2009. **223**(3): p. 177-182.
22. *Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes*. Pediatrics, 2000. **105**(2): p. 295-310.
23. Higgins, R.D., et al., *Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity*. Arch Ophthalmol, 1998. **116**(5): p. 601-5.

- 
24. Hussain, N., J. Clive, and V. Bhandari, *Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997*. Pediatrics, 1999. **104**(3): p. e26.
25. Yanovitch, T.L., et al., *Retinopathy of prematurity in infants with birth weight  $\geq$  1250 grams-incidence, severity, and screening guideline cost-analysis*. J AAPOS, 2006. **10**(2): p. 128-34.
26. Jandeck, C., et al., *Retinopathy of prematurity in infants of birth weight  $>$  2000 g after haemorrhagic shock at birth*. Br J Ophthalmol, 1996. **80**(8): p. 728-31.
27. Hirano, K., et al., *Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2001. **84**(3): p. F188-93.

**Tabela 1:** Fatores de Risco Pesquisados para o desenvolvimento de ROP em RN com peso inferior a 1.500 gramas no HCFMRP-USP, e respectiva significância estatística (HCFMRP-USP, 2005-2006).

<b>Fatores de risco pesquisados para retinopatia da prematuridade</b>				
<b>Fator de risco</b>	<b>Grupo normal média±DP ou n</b>	<b>Grupo ROP média±DP ou n</b>	<b>Valor de p*</b>	<b>OR (IC)**</b>
Idade gestacional (semanas)	29,66±2,68	27,36±2,67	0,001	--
Peso ao nascimento (gramas)	1173,55±271,48	955,60±202,75	0,001	--
Uso de oxigenoterapia por CPAP (dias)	5,74±6,67	12,92±10,17	0,0017	--
Escore SNAPPE II	9,50±12,23	20,95±20,01	0,008	--
Uso de múltiplas transfusões sanguíneas	20/45	20/25	0,005	5,00(1,59-15,67)
Uso de diurético	20/45	19/25	0,013	3,96(1,33-11,77)
Uso de oxigenoterapia por ventilação mecânica (dias)	13,30±15,03	30,59±28,92	0,019	--
Presença de sepse	5/45	8/25	0,052	3,77(1,08-13,18)
Presença de broncodisplasia	24/45	19/25	0,07	--
Desconforto respiratório inicial	36/45	24/25	0,08	--
Presença de hemorragia intracraniana	10/40	11/23	0,09	--
Uso de Corticóide antenatal	22/37	9/20	0,40	--
Uso de indometacina	8/45	8/25	0,23	--
Presença de pneumotórax	6/45	6/25	0,33	--
Índice de Apgar no quinto minuto	9,08±0,94	8,84±1,34	0,37	--
Uso de oxigenoterapia por capela (dias)	3,5±5,84	1,91±1,50	0,37	--
Presença de persistência do canal arterial (diagnosticado por diagnóstico clínico-ecográfico)	23/45	11/25	0,62	--
Índice de Apgar no primeiro minuto	5,11±2,54	5,36±2,53	0,69	--
Uso de Aminofilina	n=13/45	n=8/25	0,79	1,16(0,40-3,34)
Uso de Surfactante	n=19/45	n=11/25	1,00	1,08(0,40-2,89)
Uso de Fototerapia	n=35/45	n=19/25	1,00	0,91(0,29-2,88)
Presença de gestações múltiplas	n=8/45	n=5/25	1,00	1,16(0,33-4,01)

\*Foi utilizado o teste exato de Fisher bicaudal para variáveis categóricas e o Teste F (ANOVA) para variáveis quantitativas. Adotou-se nível de significância de  $p < 0,05$  (linhas em cinza); \*\*OR= odds ratio; IC= Intervalo de Confiança.