

Universidade Federal de Juiz de Fora  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

Jomara Oliveira dos Santos Yogui

**A OCORRÊNCIA E OS FATORES ASSOCIADOS À RETINOPATIA DA  
PREMATURIDADE (ROP) EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS ATENDIDOS  
NO AMBULATÓRIO DE *FOLLOW-UP* DE PREMATURO DO HU- UFJF**

Juiz de Fora  
2015

Jomara Oliveira dos Santos Yogui

**A OCORRÊNCIA E OS FATORES ASSOCIADOS À RETINOPATIA DA  
PREMATURIDADE (ROP) EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS ATENDIDOS  
NO AMBULATÓRIO DE *FOLLOW-UP* DE PREMATURO DO HU- UFJF**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, área de concentração: Processo Saúde-Doecimento e seus Determinantes, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Antônio Tavares Neves

Coorientador: Prof. Dr. Luiz Cláudio Ribeiro.

Juiz de Fora

2015

JOMARA OLIVEIRA DOS SANTOS YOGUI

**“A OCORRÊNCIA E OS FATORES ASSOCIADOS À RETINOPATIA DA  
PREMATURIDADE (ROP) EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS ATENDIDOS  
NO AMBULATÓRIO DE *FOLLOW-UP* DE PREMATURO DO HU-UFJF”.**

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Aprovado em 11/03/2015

---

Luiz Antônio Tavares Neves – UFJF

---

Eduardo Carlos Tavares– UFMG

---

Maximiliano Ribeiro Guerra – UFJF

*Dedico este trabalho as minhas filhas  
Maria Clara e Maria Antônia,  
as mais belas flores que Deus  
plantou no jardim da minha vida.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus e a Nossa Senhora Aparecida, mananciais de forças inesgotáveis para conciliar o Mestrado, a Maternidade, a Medicina e a Docência na Saúde da Família na Faculdade de Medicina/UFJF.

Agradeço ao Orientador Professor Dr. Luiz Antônio T. Neves, pois desde a nossa primeira conversa, antes da seleção do Mestrado, me incentivou a seguir em frente. De forma especial, agradeço pela generosidade em passar os importantes conhecimentos da neonatologia.

Agradeço ao querido Orientador Professor Dr. Luiz Cláudio Ribeiro por me mostrar que seria possível. Com maestria, me mostrou a hora da breve, mas necessária pausa. Depois, estendeu a mão e me conduziu na pesquisa com firmeza, mas muita humanidade.

Agradeço aos meus pais Jorge e Maria Carmen, pelo incentivo constante. À minha mãe, agradeço pelo apoio incondicional durante toda minha vida e, em especial, durante a realização da disciplina “Saúde e Sociedade”, pelas orientações sobre os temas da História.

Agradeço ao meu amado esposo Laudo, companheiro de quase 14 anos de matrimônio, por ter feito meus plantões na policlínica de Matias Barbosa por 06 meses. Pois, sem sua generosidade, não poderia ter cursado as disciplinas obrigatórias do Mestrado.

Agradeço, de todo o coração, à minha sogra Dona Irene, que cuidou, nas férias escolares, das minhas filhas, para que eu terminasse de escrever a dissertação.

Agradeço aos Professores Isabel e Max pelo estágio da Epidemiologia. Vocês me ajudaram a descobrir a vocação para a docência. Guardo vocês no coração. São exemplos de professores.

## RESUMO

A Retinopatia da Prematuridade(ROP) é uma das principais causas de cegueira na infância. A ROP pode ser evitável ou minimizada, desde que diagnosticada em tempo hábil. Objetivos: Determinar a ocorrência de retinopatia da prematuridade e avaliar os principais fatores associados e implicados no seu desenvolvimento. Métodos: Trata-se de um estudo transversal de base hospitalar, realizado no período de 2002 a 2012, no Hospital Universitário, HU/CAES/UFJF, de Juiz de Fora/MG-Brasil. A população de estudo é composta por 392 recém-nascidos, com idade gestacional < 37 semanas e qualquer peso ao nascimento. Resultados:A ocorrência da ROP no HU/CAS/UFJF foi de 29,9%. Os fatores associados à ROP, após a regressão logística, foram: baixo peso ao nascer, oxigenoterapia (cateter nasal e CPAP) e sepse neonatal. Conclusão: O presente estudo demonstrou significantes fatores associados à ROP após realizar a análise multivariada: peso ao nascer (foi demonstrado que quanto mais baixo o peso ao nascer maior é a ocorrência da ROP), oxigenioterapia (cateter nasal e CPAP) e sepse neonatal.

Palavras-chave: Retinopatia da prematuridade. Fatores de Risco. Recém-nascido prematuro. Recém-nascido de baixo peso.

## ABSTRACT

The retinopathy of prematurity(ROP) is one of the main causes of childhood blindness. The ROP can be avoided or minimized as long as it is diagnosed in time. Purposes: To determine the occurrence of retinopathy of prematurity and assess the main associated factors involved in its development. Methods: Seccional study carried out from 2002 at 2012, at the University Hospital HU/CAES/UFJF, Juiz de Fora (MG) – Brazil. The sample was composed of 392 newborns, with less than 37 weeks of gestational age and any birth weight. Results: The occurrence of ROP in HU/CAS/UFJF was of 29, 9%. The associated factors of ROP after the logistic regression were birth weight, oxygen Therapy (nasal catheter, CPAP), neonatal sepsis. Conclusion: The present study showed significant associated factors to ROP: birth weight (It was noticed that the lower the birth weight, the higher is the occurrence of ROP), oxygen Therapy (nasal catheter, CPAP) and neonatal sepsis.

Keywords: Retinopathy of Prematurity. Risk factors. Infant premature. Infant low birth weight.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Fatores biológicos, do parto, do nascimento associados a ROP .....	30
<b>Tabela 2.</b> Fatores relacionados a tratamentos .....	31
<b>Tabela 3.</b> Fatores relacionados às intercorrências .....	32
<b>Tabela 4.</b> Fatores associados com frequência pequena .....	38
<b>Tabela 5.</b> Modelo final 1 com as variáveis peso de nascimento, sepse e cateter nasal.....	41
<b>Tabela 6.</b> Modelo final 2 com as variáveis peso de nascimento, sepse e CPAP .....	42



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas,
CROP	Classificação Internacional da ROP
DUM	Data da Última Menstruação
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HOOD	Tenda de Oxigênio
HU/CAS/UFJF	Centro de Atenção à Saúde do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora.
HU/UFJF	Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora.
IG	Idade Gestacional
O <sub>2</sub>	Oxigênio
PIG	Pequeno para idade gestacional
PN	Peso de nascimento
PVL	Leucomalácia periventricular
RN	Recém Nascido
ROP	Retinopatia da Prematuridade
SPSS	Statistic Package for Social Sciences
TNF-alfa	Fator de necrose tumoral-alfa
UFF	Universidade Federal Fluminense
UFPR	Universidade Federal do Paraná
USP	Universidade de São Paulo
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VEGF	Fator de crescimento endotelial Vascular.
WK	Workshop sobre Retinopatia da Prematuridade

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	10
1.1	JUSTIFICATIVA.....	11
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	13
2.1	EXAME OFTALMOLÓGICO.....	14
2.2	RECOMENDAÇÃO.....	16
2.3	CLASSIFICAÇÃO DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE .....	17
2.4	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE (ROP) .....	18
2.5	OS FATORES ASSOCIADOS À ROP.....	19
<b>2.5.1</b>	<b>Peso de nascimento (PN)</b> .....	21
<b>2.5.2</b>	<b>Prematuridade</b> .....	22
<b>2.5.3</b>	<b>Transfusões sanguíneas</b> .....	23
<b>2.5.4</b>	<b>Uso de oxigênio suplementar</b> .....	24
<b>2.5.5</b>	<b>Sepse Neonatal</b> .....	24
<b>3</b>	<b>OBJETIVO</b> .....	26
<b>4</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	27
4.1	DESENHO DO ESTUDO.....	27
4.2	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DA AMOSTRA.....	27
4.3	COLETA .....	28
4.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	28
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	29
5.1	ANÁLISE BIVARIADA .....	29
5.2	MODELOS DE REGRESSÃO .....	39
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	43
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	51
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	52

## 1 INTRODUÇÃO

O êxito de uma gestação é o nascimento de uma criança saudável. Contudo, muitas crianças não nascem a termo, mas sim prematuras e com peso aquém do esperado. A prematuridade pode acarretar ao bebê várias patologias decorrentes de sua imaturidade. Na grande maioria dos nascimentos prematuros, que as crianças nascem com baixo peso, os prematuros precisarão passar por internações e, também, por várias intervenções, como oxigenoterapia, transfusões sanguíneas e manipulações diversas em Unidades de Terapia Intensiva neonatais(UTIs). Nas UTIs, os prematuros passam por vários procedimentos que os auxiliam a vencer o desafio da prematuridade. No entanto, estes procedimentos podem contribuir para a etiologia de uma importante patologia que é a Retinopatia da Prematuridade (ROP) (ANAYA-ALAMINOS; GARCÍA-SERRANO; CANTERO-HINOJOSA, 2014; BONOTTO; MOREIRA; CARVALHO, 2007; CUNHA *et al.*, 2004).

A ROP foi denominada, classicamente, por Terry, de *fibroplasia retrolental*. Foi assim chamada, inicialmente, devido a descrição de um tecido vascularizado retrolental em uma criança prematura (TERRY, 1942).

A ROP é, por definição, uma doença que cursa com uma vasoproliferação anômala da retina que ocorre em recém-nascidos prematuros. Quando os prematuros nascem, a trama vascular da retina imatura não está totalmente formada, sendo assim, eles podem, então, evoluir com um desenvolvimento inadequado do tecido vascular. Na grande maioria das crianças, esse tecido sofre regressão espontânea, porém, em algumas crianças, tal tecido pode progredir para uma proliferação fibrovascular em direção ao vítreo, formando membranas e trações retinianas. Estas trações, por sua vez, podem acarretar descolamento da retina e trazerem, por conseguinte, sérias consequências para a visão, como: baixa resolução visual ou cegueira (LORENA; BRITO, 2009; SÁ, 1990).

Vários países do mundo têm realizado estudos sobre a ROP, pois, com os avanços na qualidade do atendimento perinatal, aumentou a sobrevivência de crianças com peso e prematuridade extremos. Concomitantemente, acontece um aumento, considerável, na ocorrência de comorbidades relacionadas à prematuridade, algumas com consequências para toda a vida do indivíduo, como é o caso da

cegueira decorrente da ROP (FORTES FILHO *et al.*, 2007; GILBERT *et al.*, .2005; WHEATLEY *et al.*, 2002).

A cegueira ocasionada pela ROP é inversamente proporcional ao acesso a serviços que tenham triagem e tratamento eficazes e que funcionem a contento para a ROP. A qualidade da assistência recebida pelos prematuros, também influencia a ocorrência da cegueira: a oferta de equipamentos, recursos humanos e atendimentos adequados interferem diretamente na ocorrência e nos danos ocasionados pela ROP (DARLOW *et al.*, 2005).

## 1.1 JUSTIFICATIVA

Por que realizar um estudo sobre a ROP dentro da área de atuação da Saúde coletiva?

A ROP é uma patologia que acomete prematuros e que pode levar à cegueira, caso não seja prevenida ou identificada em tempo hábil. Além disso, pode acarretar consequências sociais e econômicas para a criança, a família e a sociedade. A visão é um dos sentidos fundamentais no desenvolvimento cognitivo da criança, é um dos principais meios de contato com o mundo externo. A cegueira infantil é um grave problema de saúde pública, principalmente, se atingir recém-nascidos, pois o bebê receberá benefícios, via Previdência Social, sem nunca ter contribuído para o sistema de Seguridade Social durante toda a sua vida (FORTES FILHO *et al.*, 2007).

O Ambulatório de *follow-up* do HU/UFJF foi por 10 anos (2002 a 2012), durante seu funcionamento, referência para Juiz de Fora e região, no que diz respeito à prematuridade de alto risco. São prontuários que abordam as diversas morbidades da prematuridade, entre elas a ROP, e, por isso, através do presente trabalho, poderemos contribuir com uma amostragem de recém-nascidos de Juiz de Fora e região, ajudando a esclarecer as relações da Retinopatia da Prematuridade e os seus diversos fatores associados a essa localidade. Foi avaliado se a ocorrência desta doença no HU/UFJF foi semelhante ou não a dados existentes. A ROP, por ser uma patologia ainda pouco explorada, precisa de estudos sobre sua ocorrência, principalmente em Juiz de Fora e região, uma vez que estes dados podem ajudar os

profissionais locais na sua prática diária com os RN prematuros e, desta forma, contribuir para a diminuição da ocorrência da ROP e da cegueira evitável na infância, minimizando, assim, um grave problema de saúde pública que, ainda, sensibiliza pouco os profissionais de saúde e o Governo.

Com os avanços da medicina atual, a maioria das causas de cegueira e baixa visão na infância podem ser preveníveis ou tratáveis (FOSTER; GILBERT, 1992). As formas mais leves da ROP, normalmente, não são notadas e as mais graves são vistas já na fase irreversível, chamada de cicatricial. Nesta fase, mesmo recebendo tratamento bem sucedido, o resultado será a baixa visão ou, se o tratamento for ineficaz, a cegueira (GRAZIANO *et al.*, 1997).

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

A Retinopatia da Prematuridade (ROP) é hoje a maior causa de cegueira infantil. Isto acontece, principalmente, pelo aumento da sobrevivência de prematuros de muito baixo peso nos últimos anos, devido a melhora da qualidade da assistência perinatal e dos recursos tecnológicos disponíveis (TOMÉ *et al.*, 2011).

Com os avanços das Unidades de Terapia Intensiva neonatais, os recém-nascidos, cada vez mais prematuros e com baixo peso, estão deixando de morrer. Mas, por outro lado, a ocorrência da ROP está aumentando. Isto acontece pela etiologia da ROP. A flutuação de oxigênio participa da gênese da doença, fazendo com que VEGF sofra variações em seus níveis e interfira na vasculogênese da retina, que ocorre de forma desordenada. Esta problemática é mais evidente nos países com níveis medianos de desenvolvimento urbano. Isto ocorre, pois, nesses países, as UTIs neonatais superam em números absolutos os serviços de triagem e tratamento para a ROP (QUINN, 2007).

A ocorrência de cegueira pela ROP varia entre países, sendo influenciada pela qualidade da assistência perinatal e pela presença de serviços de triagem para o diagnóstico precoce da doença. Para confirmar este fato, têm sido observados uma maior sobrevivência de prematuros de muito baixo e de extremo baixo peso, um maior índice de gravidez em adolescentes de baixo nível social sem assistência pré-natal adequada para diminuir a incidência do parto prematuro, uma maior ocorrência de partos gemelares pelas fertilizações, a criação de mais unidades neonatais e a carência de assistência oftalmológica na maioria das UTIs neonatais (LERMANN; FORTES FILHO; PROCIANOY, 2006).

No Brasil, em 2002, houve um importante evento sobre a ROP, o I Workshop sobre Retinopatia da Prematuridade (I WK). As diretrizes brasileiras para a triagem neonatal foram estabelecidas neste encontro, que foi organizado, em conjunto, pela Agência Internacional de Prevenção à Cegueira, pelo Conselho Brasileiro de Oftalmologia e pela Sociedade Brasileira de Pediatria. Este evento foi um marco para o enfrentamento da ROP no Brasil. Após discussões sobre a situação da ROP no país, observou-se que os prematuros não eram examinados para a ROP na maioria dos municípios do Brasil. Desta forma, a frequência de cegueira ou deficiência visual grave estava aumentando. Neste evento, a mensuração do

número de crianças cegas em decorrência da ROP no país foi obscura, devido ao fato de não haver diretrizes brasileiras unificadas de diagnóstico ou de tratamento; existiam apenas iniciativas isoladas em algumas unidades públicas ou privadas, as quais utilizavam diversificados critérios de diagnóstico e tratamento (FORTES FILHO et al., 2007; GRUPO RETINOPATIA DA PREMATURIDADE BRASIL, 2002). Desta forma, os trabalhos que vêm sendo desenvolvidos ao longo dos últimos 14 anos, que mensuram a frequência da ROP no Brasil, são importantes, pois permitem que os profissionais da saúde, que trabalham diretamente com prematuros, conheçam a extensão do acometimento da ROP no país.

Estudos oftalmológicos observam um número insuficiente de programas de triagem neonatal no Brasil. Com isso, há pouca oferta de triagem para a ROP na maioria das cidades brasileiras, com exceção das principais capitais e quase restritos aos hospitais universitários. Assim, programas nacionais de triagem neonatal assumem fundamental importância. A conscientização da necessidade da prevenção da cegueira nas unidades neonatais não é, ainda, de conhecimento ostensivo entre os profissionais da saúde. Infelizmente, não é de domínio público que a realização da triagem para a ROP em prematuros pode reduzir o número de cegos de uma população. Pois, assim, haveria maior sensibilização das autoridades competentes para atender a esta importante medida de saúde pública. A Retinopatia da Prematuridade é uma alteração do desenvolvimento da vascularização da retina de RN prematuros e é a principal entre as causas de cegueira evitável nos países desenvolvidos (LERMANN; FORTES FILHO; PROCIANOY, 2006; TEMPORINI; KARA-JOSÉ, 2004; ZIN, 2001).

## 2.1 EXAME OFTALMOLÓGICO

Os serviços de terapia intensiva neonatal estão começando a reconhecer a necessidade de submeter o prematuro a exames especializados de triagem oftalmológica. Mas, o incipiente reconhecimento da necessidade da triagem para a ROP ainda não é traduzido na prática com a realização de exames de triagem para a ROP em larga escala. A situação é complexa, pois a ROP ainda é uma patologia muito específica e nem todos os oftalmologistas acumulam experiência ou têm

formação específica que os permitam realizar os exames, o tratamento e o seguimento da ROP de forma efetiva. Os profissionais de saúde, que atuam nas UTIs neonatais, estão se sensibilizando sobre a necessidade dos prematuros, que apresentem risco para a ROP, terem acesso à realização do exame oftalmológico específico para a ROP. As Unidades de Terapia Intensiva neonatal devem criar protocolos de como oferecer este atendimento às crianças que têm risco. A avaliação oftalmológica pode ser oferecida na própria UTI, se esta contar com oftalmologista assistente ou através de encaminhamentos, seguindo a referência e contra-referência na rede de assistência pública ou particular. Mas, é importante garantir a estes bebês a realização do exame de triagem para a ROP em tempo hábil, para evitar sequelas como a cegueira. Pois, desta forma, a criança estará recebendo o atendimento integral e com equidade. Estima-se que 16.000 recém-nascidos apresentem ROP anualmente, sendo que 10% podem ficar cegos caso não sejam tratados (CONSELHO BRASILEIRO DE OFTALMOLOGIA. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2011; GILBERT *et al.*, 2005; ZIN *et al.*, 2007).

É notória a melhora na qualidade do atendimento dos prematuros. Desta forma, a sobrevivência destas crianças está aumentando. Os serviços de Terapia Intensiva neonatal contam com equipamentos e medicamentos apropriados como: incubadoras com aquecimento controlado, respiradores mecânicos de melhor qualidade, respiradores de alta frequência, dispositivos como o CPAP de uso imediato após o nascimento, disponibilidade de surfactante, eritropoetina, indometacina, além de equipamentos de ultrassonografia e raios X para identificação de patologias associadas à prematuridade. Mas, estes avanços devem ser estendidos, também, para a prevenção de sequelas de doenças como a ROP. A prevenção da ROP tem menor custo para a sociedade do que a baixa visão ou mesmo a cegueira, que geram prejuízos sociais, econômicos e emocionais para a criança por toda sua vida. Contudo, apesar destas melhorias no cuidado perinatal, em linhas gerais, a prática da realização do exame oftalmológico para a triagem da ROP ainda é baixa. Observa-se que os avanços tecnológicos, entre eles a oferta de oxigenoterapia, não são acompanhados, na maioria dos casos, da avaliação oftalmológica específica para a ROP nas UTIs neonatal (FORTES FILHO *et al.*, 2007; GRAZIANO; LEONE, 2005; SCHUMANN; BARBOSA; VALETE, 2010).

Em termos gerais, o objetivo da avaliação ocular do recém-nascido pré-termo é detectar adequadamente o maior número de casos possíveis com indicação



de tratamento e, simultaneamente, minimizar o número de exames desnecessários (CONSELHO BRASILEIRO DE OFTALMOLOGIA. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2011; ZIN *et al.*, 2007).

Para a elaboração do esquema de avaliação e tratamento da Retinopatia da Prematuridade, quanto menor a idade gestacional, maior será o tempo para o aparecimento dos sinais oftalmoscópicos da ROP. Os sinais oftalmoscópicos das fases agudas da doença geralmente começam entre a 32<sup>a</sup> e a 44<sup>a</sup> semana – a doença é muito rara antes da 31<sup>a</sup> semana – e quando os sinais retinianos começam após a 36<sup>a</sup> semana, raramente evoluem para a ROP grave (GILBERT *et al.*, 2005; GRUPO RETINOPATIA DA PREMATURIDADE BRASIL, 2002; HOLMSTRÖM *et al.*, 1993).

Quando a vascularização não estiver completa (retina imatura) ou apresentar algum sinal de ROP pré-límiar, a avaliação deverá ser a cada duas semanas, até a regressão completa dos sinais. Na retina imatura, com sinais oftalmoscópicos abrangendo a zona I, os exames devem ser semanais – para ROP pré-límiar tipo 2, exames entre 3 e 7 dias; para ROP pré-límiar tipo 1 e límiar, tratamento em até 72 horas (MULTICENTER..., 1988; PALMER *et al.*, 1991, 2005). Se a vascularização já estiver completa (retina madura), o seguimento deverá ser após seis meses para a avaliação de desenvolvimento visual funcional (SCHALIJDOLFOS *et al.*, 2000).

## 2.2 RECOMENDAÇÃO

Visando um diagnóstico precoce da doença, o Conselho Brasileiro de Oftalmologia, a Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica e a Sociedade Brasileira de Pediatria preconizam que o exame oftalmológico seja indicado para os recém-nascidos prematuros com peso igual ou menor que 1500 gramas e idade gestacional igual ou menor que 32 semanas. Além disso, o primeiro exame, para a realização do fundo de olho, deve ser realizado na sexta semana de vida pós-natal (LERMANN; FORTES FILHO; PROCIANOY, 2006).

A ROP não surge logo após o nascimento, mas manifesta-se ao redor da 34<sup>a</sup> ou 35<sup>a</sup> semana de IG corrigida. Nesse período, a doença pode ser identificada

pelos oftalmologistas, através de exames de fundo de olho, e tratada por volta da 37ª ou 39ª semana de IG corrigida, ainda em tempo hábil de se evitar danos severos e irreversíveis à visão. Também há controvérsias em relação a se nascidos pequeno para a idade gestacional (PIG) desenvolveriam a ROP em período de tempo anterior ao esperado e, nesse caso, se o momento ideal para o início dos exames oftalmológicos, nas triagens de detecção da ROP entre pacientes PIG, deveria ser antecipado em relação ao recomendado pelas diretrizes estabelecidas em muitos países industrializados e com excelência de resultados em neonatologia (FORTES FILHO *et al.*, 2007).

Kumar e outros (2011), apontaram que o exame ocular inicial deve ser realizado entre a 31ª e a 33ª semana de idade gestacional ou entre a 4ª e 6ª semanas de vida. A indicação dos exames subsequentes deverá ser determinada pelos achados do primeiro exame (CONSELHO BRASILEIRO DE OFTALMOLOGIA. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2011).

### 2.3 CLASSIFICAÇÃO DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE

A classificação da ROP é elaborada em três parâmetros: localização, extensão e estágio ou fase (INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY, 2005). A localização é diagnosticada ao se dividir a retina em três zonas, sendo que a zona 1 é a mais interna e onde a doença é mais devastadora. Usa-se um modelo de um relógio para se caracterizar a doença. Classifica-se o envolvimento vascular pela extensão registrada pelo número de horas em um mostrador de relógio (INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY, 2005).

A Classificação Internacional da ROP (ICROP) definiu a doença de acordo com sua gravidade (estadiamentos 1-5), localização (zonas I-II-III) e extensão em horas (1-12h), com ou sem doença *plus* (dilatação arteriolar e tortuosidade venosa), cuja presença seria um indicador de atividade da doença. Mais recentemente, foi publicada uma atualização dessa classificação (*ICROP-revisited*), sendo reconhecida uma forma mais grave que afeta o polo posterior (zonas I e II),

conhecida como doença pré-límiar (CONSELHO BRASILEIRO DE OFTALMOLOGIA. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2011; INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY, 2005).

A ICROP definiu a doença límiar pela presença da ROP estágio 3, localizada nas zonas I ou II, com extensão de pelo menos 5 horas contínuas ou 8 horas intercaladas e com identificação da dilatação arteriolar e venosa, conhecida como doença *plus*. A significância clínica da doença límiar é de que se o prematuro não for tratado nesse momento terá chance de desenvolver complicações e resultados anatômicos e funcionais ruins em 50% dos casos.

O tratamento da doença límiar está associado à redução de 41% na ocorrência de pregas tracionais retinianas ou descolamento da retina e redução de 19% a 24% na incidência de cegueira, quando avaliada nos 5 a 15 anos subsequentes. Contudo, apesar da disponibilidade do tratamento e de seu benefício indiscutível, mais de 40% das crianças permanecem com acuidade visual (AV) < 20/200 no olho tratado (CONSELHO BRASILEIRO DE OFTALMOLOGIA. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2011). Na fase aguda da Retinopatia da Prematuridade, a vasculogênese normal é interrompida e a hemorragia, que é seguida por processo fibrótico cicatricial, pode evoluir para o descolamento de retina (INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY, 2005).

#### 2.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE (ROP)

A Organização Mundial da Saúde estimou, em 2005, que, das 100.000 crianças cegas na América Latina, 24.000 eram em decorrência da ROP. Essa situação ocorreu por causa da melhoria das condições de atendimento perinatal, maior número de hospitais habilitados ao atendimento de gestantes de risco e aumento na sobrevivência de prematuros extremos (GILBERT *et al.*, 2005; WEBER *et al.*, 2005).

Em um estudo desenvolvido pelo Departamento de Pediatria da UFPR – estudo retrospectivo, tipo caso controle, no qual foram incluídos todos os recém-nascidos prematuros, nascidos entre 1992 e 1995, com peso inferior a 1.500 gramas, e os com peso superior a 1.500 gramas, que haviam sido submetidos à oxigenoterapia – a frequência da ROP foi de 13% (SARQUIS *et al.*, 1999).

Em Nova Deli, na Índia, foi feito um estudo retrospectivo. Foram incluídos RN que tinham idade gestacional igual ou menor que 32 semanas ou peso de nascimento menor ou igual a 1.500 gramas. Crianças com peso entre 1.500 e 1.800 gramas ou idade gestacional entre 33 e 34 semanas somente eram incluídas se tivessem algum fator de risco que as predispuessessem à ROP, como necessidade de oxigenoterapia ou ventilação mecânica. Das crianças que atenderam aos critérios de inclusão no estudo, 11,9% desenvolveram algum tipo de ROP (KUMAR *et al.*, 2011).

Em trabalho realizado no Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, cujo objetivo foi identificar e analisar as principais causas preveníveis e tratáveis da cegueira e baixa visão na infância, foram avaliadas 174 crianças de 3 instituições de duas cidades brasileiras (Salvador e São Paulo), e os dados de cada criança foram registrados em protocolo padronizado pela OMS: encontrou-se cegueira ou baixa visão em 82% das crianças. Entre as moléstias preveníveis e tratáveis, a Retinopatia da Prematuridade e o Glaucoma foram as mais frequentes. O estudo demonstrou características similares as encontradas em outros países em desenvolvimento, onde pelo menos 50% das doenças são preveníveis ou tratáveis com o atual desenvolvimento científico (BRITO; VEITZMAN, 2000).

## 2.5 OS FATORES ASSOCIADOS À ROP

A etiologia da ROP é objeto de estudo de vários trabalhos. Considera-se que a etiologia não está perfeitamente esclarecida, porém vários estudos sugerem que ela seja multifatorial (LERMANN; FORTES FILHO; PROCIANOY, 2006). Os fatores chamados clássicos para a ROP são baixo peso ao nascer, prematuridade e oxigenoterapia, pois são os mais bem estabelecidos pela literatura. Contudo, comorbidades, ocorrência de sepse, hemorragia intraventricular, intervenções terapêuticas, uso de oxigenoterapia com ou sem ventilação mecânica, uso de

indometacina e necessidade de transfusões são sinalizados como possíveis fatores associados à ROP, uma vez que ocorrem em maior proporção nos pacientes que apresentam a ROP (FORTES FILHO *et al.*, 2009a).

Segundo Chawla e outros (2012), entre os mais importantes fatores de risco para a predisposição do desenvolvimento da ROP, incluem-se o uso de terapia com oxigênio, anemia que precise de transfusão sanguínea, sepse e apneia (CHAWLA *et al.*, 2012).

Diversos estudos postulam a etiologia da ROP como multifatorial (FORTES FILHO *et al.*, 2009a; LERMANN; FORTES FILHO; PROCIANOY, 2006). No entanto, Tomé e outros (2011) descreve que o fornecimento de oxigênio suplementar é decisivo para o estabelecimento da doença. Outros fatores são considerados associados: fatores maternos diversos, flutuação dos níveis de oxigênio nas primeiras semanas, ventilação mecânica, hemorragia intracraniana, transfusões de sangue, sepse, infecções congênitas, persistência de canal arterial, índice de Apgar menor que 7 no 5º minuto, baixa estatura para a idade gestacional e, principalmente, prematuridade e baixo peso ao nascer. Além desses, podemos citar outros fatores associados: gemelaridade, hemorragia intraventricular, fototerapia, apneia e anemia (HAKEEM; MOHAMED; OTHMAN, 2012; HUANG *et al.*, 2012).

A etiologia genética pode explicar o porquê das evoluções diferenciadas da ROP em prematuros expostos as mesmas condições. A etiologia genética pode não explicar a ocorrência da ROP, mas justifica o grau de gravidade da mesma (SHASTRY, 2010).

A relação da leucomalácia periventricular (PVL), que é uma complicação de insultos hipóxico-isquêmicos perinatal ou pós-natal, com ROP em RN prematuros, foi objeto de um estudo. Foi realizado um trabalho retrospectivo entre 1996 e 2008, avaliando as papeletas de bebês, peso de nascimento e contagens de Apgar. Tal estudo concluiu que não existe nenhuma diferença significativa na prevalência de leucomalácia periventricular entre os pacientes que receberam o tratamento da ROP e os que não receberam o mesmo tratamento. A idade gestacional, o peso de nascimento e o Apgar foram os fatores principais que determinaram a necessidade de tratamento da ROP. A PVL não interferiu na gravidade da ROP, nem na exigência de tratamento da mesma (HUANG *et al.*, 2012).

Em Taiwan, foi conduzido estudo para avaliar os fatores de risco maternos associados ao desenvolvimento da ROP em RN prematuros. O estudo realizado foi

de tipo caso controle, em que o grupo caso eram RN prematuros que desenvolveram a ROP e o grupo controle eram RN sem ROP. O peso de nascimento e a idade materna foram considerados importantes fatores de risco para a ROP. O baixo peso foi significativamente baixo e a idade materna foi significativamente mais avançada nas mães do grupo caso, comparativamente ao grupo controle. A conclusão do estudo foi que a idade materna avançada é um novo fator de risco identificado para o desenvolvimento da ROP em RN prematuros (WU *et al.*, 2010).

A seguir descreveremos os fatores associados a ROP com maior frequência na literatura.

### **2.5.1 Peso de nascimento (PN)**

Os avanços da tecnologia aplicada à assistência neonatal proporcionaram um aumento da sobrevivência de prematuros cada vez menores, com peso de nascimento entre 500 e 700g, considerados, em um passado recente, inviáveis e fadados a morte (CHAGAS *et al.*, 2009); MARTÍNEZ, J. G.; FONSECA; SCOCHI, 2007).

O peso ao nascimento é descrito como um importante fator associado à ROP. É considerado um dos três fatores clássicos associados, juntamente com a idade gestacional e a oxigenoterapia, à ROP. A incidência e a severidade da ROP mostram um relacionamento inverso com o PN e com a idade gestacional (IG), com poucos casos da ROP severa sendo diagnosticados em bebês nascidos com mais de 1.500 gramas ou com IG maior do que 32 semanas. A ROP severa tem maior incidência entre crianças nascidas com IG < 28 semanas ou com PN < 1.000 gramas, embora ainda sejam relatados casos de ROP severa em bebês nascidos com IG entre 34 e 35 semanas e PN > 1.500 gramas, principalmente na presença de muitas comorbidades relacionadas ao nascimento pré-termo (FORTES FILHO *et al.*, 2009a). No estudo de Schumann, Barbosa e Valette (2010), estes fatores foram importantes preditores da ROP, tanto na análise bivariada quanto na multivariada. Isto se dá pela vascularização incompleta da periferia da retina, que ocorre próximo ao parto nos prematuros de baixo peso. Crianças prematuras com múltiplas

patologias associadas ao baixo peso no nascimento apresentam maior risco de desenvolvimento da ROP (MARTÍN-BEGUÉ; PERAPOCH-LÓPEZ, 2003).

É interessante citar que Kalina, Hodson e Morgan (1972), descreveram o peso como importante fator associado à ROP e citaram uma relação inversamente proporcional entre o peso e o risco para a ROP. Neste estudo, embora antigo, postulou-se, ainda, que o peso é melhor indicador de risco que a idade gestacional.

Em um estudo realizado na Turquia, entre janeiro de 2007 e outubro de 2008, prematuros tratados em UTI foram acompanhados prospectivamente e as relações entre fatores de riscos conhecidos e a ocorrência da ROP foram estudadas. Os fatores de risco para a ROP mais bem conhecidos são idade gestacional, peso de nascimento e terapia com oxigênio. Correlações estatisticamente significantes foram encontradas entre o desenvolvimento da ROP e o peso de nascimento, idade gestacional, tratamento com oxigênio e a sua duração, ventilação mecânica e a sua duração, apneia, hemorragia intraventricular, sepse, uso de eritropoetina, número de transfusões sanguíneas e sua frequência, uso de surfactante e presença de ducto arterial patente. Em tal estudo, foi descrito que a gravidade da ROP se correlaciona com o peso de nascimento, mas não se correlaciona significativamente com a idade gestacional (MEHMET *et al.*, 2011).

### **2.5.2 Prematuridade**

A Organização Mundial da Saúde define como prematura toda criança nascida antes de 37 semanas. Sendo assim, inclui todo recém-nascido (RN) vivo com menos de 37 semanas completas de gestação (< 259 dias), contadas a partir do primeiro dia do último período menstrual. O prematuro apresenta maior risco de adaptação após o nascimento, isto acontece pela imaturidade dos seus sistemas. Um fator que contribui para agravar a imaturidade é o baixo peso de nascimento que os pré-termos apresentam na sua grande maioria. A importância da prematuridade é devida as comorbidades associadas a esta condição. Uma destas patologias associadas é a ROP. A ROP é uma doença vasoproliferativa da retina, de etiologia multifatorial, que ocorre em recém-nascidos (RN) pré-termo. O recém-nascido prematuro apresenta uma retina imatura, parcialmente não vascularizada, sendo a sua vascularização condicionada pela hipóxia local. A ROP pode evoluir para a

cegueira após o descolamento da retina, devido a processos fibróticos cicatriciais, ou pode não deixar nenhuma sequela, ou, ainda, pode deixar leve alterações fundoscópicas sem trazer nenhum prejuízo funcional para a criança (CHAGAS et al., 2009; LORENA; BRITO, 2009; SALGE *et al.*, 2009).

Existem descrições da ROP em crianças que não são prematuras. Este fato pode ser explicado devido aos polimorfismos genéticos que podem alterar a função de genes que controlam a vascularização normal, o que pode explicar a ocorrência da retinopatia da prematuridade em crianças com idade gestacional maior que 32 semanas e peso maior que 1.500g ao nascimento (LORENA; BRITO, 2009; THE NATURAL...,1994).

Em um estudo realizado no Centro de Cuidados Infantis na Vojvodina, Sérvia, que foi uma coorte prospectiva acompanhada durante dois anos, foram avaliados parâmetros como peso, idade gestacional e oxigenoterapia (avaliados número de dias de oxigenoterapia e número de dias de ventilação mecânica). Concluiu-se que o fator de risco mais importante para o desenvolvimento da ROP é a idade gestacional (OLUJIC *et al.*, 2012).

### **2.5.3 Transfusões sanguíneas**

Transfusões sanguíneas repetidas podem relacionar-se com a ROP e seus estágios mais avançados. Essa relação com o aparecimento da ROP deve-se ao fato de que a hemoglobina transfundida geralmente é de adulto, que possui uma curva de dissociação da hemoglobina diferente da fetal. A associação encontrada entre transfusão sanguínea e ROP vem sendo sugerida pela literatura. Esta associação possivelmente decorre da substituição da hemoglobina fetal pela hemoglobina do tipo adulto, que, por menor afinidade com o oxigênio, libera oxigênio para os tecidos mais facilmente. Também tem sido sugerido que a baixa atividade da ferroxidase, observada no prematuro, que converte o ferro do estado ferroso para o férrico, leva à existência de ferro livre, um potente formador de espécies de oxigênio altamente reagentes, capazes de causar lesão tecidual (BRENNAN; GNANARAJ; COTTRELL, 2003; KOPYLOV; SEROTA; LINDER, 2002; OLIVEIRA, 2004; SCHUMANN; BARBOSA; VALETE, 2010).



#### 2.5.4 Uso de oxigênio suplementar

A oxigenoterapia é considerada um dos fatores clássicos da ROP. O oxigênio está fortemente implicado na etiologia da ROP. Quando o prematuro é submetido à hiperóxia nas primeiras horas ou dias de vida, o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) é inibido e, assim, há uma queda na formação de novos vasos e obliteram-se os existentes. A exposição do prematuro ao ambiente natural, sem uso de oxigênio suplementar, associada ao aumento das necessidades metabólicas do olho em crescimento, determinam a hipóxia na periferia retiniana e consequente estímulo à produção de VEGF em larga escala, que promove nova vascularização, mas patológica, caracterizada por vasos dilatados e tortuosos (GOOD *et al.*, 2005; GRAZIANO; LEONE, 2005). O efeito do oxigênio sobre a retina imatura induz à vasoconstrição, que, se mantida, produz áreas de oclusão vascular (SIRA; NISSENKORN; KREMER, 1988).

Na Argentina, foi realizado um estudo que avaliou a correlação dos níveis de saturação sanguínea de oxigênio, instituídos nos tratamentos, e dividiu em taxas altas do nível de saturação de oxigênio as entre 88 e 96% e taxas baixas do nível de saturação de oxigênio as entre 83 e 93%. A conclusão do estudo foi que as taxas mais baixas de saturação de oxigênio, instituídas na oxigenoterapia, estão associadas a baixos níveis de gravidade da ROP sem aumento de mortalidade. O objetivo do estudo foi avaliar o impacto das diferentes taxas de tratamentos de oxigênio instituídos e a gravidade da retinopatia da prematuridade (URRETS-ZAVALLIA *et al.*, 2012).

#### 2.5.5 Sepses Neonatal

A sepsis é uma resposta inflamatória sistêmica exacerbada do indivíduo de origem infecciosa, e pode determinar a disfunção de vários sistemas e levar até a morte. A prematuridade e o baixo peso ao nascer são importantes fatores de risco para a infecção neonatal em prematuros (GOULART *et al.*, 2006; SILVEIRA; GIACOMINI; PROCIANOY, 2010).

Sepse é um dos fatores de risco da ROP. Diversos estudos trazem a correlação de sepsse com a ROP. Sepsse neonatal tardia parece ser um fator de risco para a ROP doença plus (TOLSMA *et al.*, 2011). Em um estudo publicado na Índia, verificou-se que a sepsse é um dos fatores significantes para a ROP severa na análise univariada (KUMAR *et al.*, 2011). Sepsse foi um fator significativo na análise univariada para a ROP em crianças nascidas com muito baixo peso (SHAH *et al.*, 2005). Kavurt e outros (2014) encontraram sepsse como fator de risco independente para a ROP em prematuros pequenos para a idade gestacional.

A sepsse e a ROP têm a prematuridade e o baixo peso ao nascimento como fatores de risco para as suas ocorrências. Desta forma, estas duas patologias, não raro, acontecem concomitantemente. Em um estudo desenvolvido na Espanha, foi avaliado que o baixo peso ao nascer é um fator de risco significativo para o desenvolvimento da ROP severa, e esse grupo tem um risco aumentado de associar a bacteremia severa (sepsse) a um baixo ganho de peso, menos de 7 gramas por dia entre 4 e 6 semanas de vida, e a um uso de oxigênio suplementado pós-natal, comparativamente ao grupo que tem o peso maior (ANAYA-ALAMINOS; GARCÍA-SERRANO; CANTERO-HINOJOSA, 2014).

### **3 OBJETIVO :**

Determinar a ocorrência de Retinopatia da Prematuridade no Ambulatório de *follow-up* de prematuros de alto risco do HU/UFJF. Apontar os fatores Associados à Retinopatia da Prematuridade no Ambulatório de *follow-up* do HU-UFJF.

## 4 MÉTODOS

### 4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal, realizado a partir da análise de prontuários dos neonatos prematuros, atendidos no Ambulatório de *follow-up* do HU/UFJF, no período de 2002 a 2012.

O estudo teve a aprovação do Diretor do HU/UFJF (em 27 de agosto de 2013) e da Chefe do Serviço de Pediatria do HU/UFJF (em 8 de julho de 2013), uma vez que o trabalho de campo se deu dentro das dependências do HU/CAS/UFJF. Foi submetido à Plataforma Brasil e aprovado em 25 de novembro de 2013, pelo parecer consubstanciado de aprovação número 466.411.

### 4.2 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DA AMOSTRA

Foram incluídos na amostra recém-nascidos com idade gestacional (IG) < 37 semanas e qualquer peso de nascimento. Foram excluídos aqueles que não possuíam registros sobre IG.

O total de prontuários do ambulatório revisados foram 392 prontuários, que correspondem a totalidade das papeletas do ambulatório de *follow-up* de alto risco do HU-CAS UFJF no período de 2002 a 2012. Os mesmos foram separados em crianças com ROP e crianças sem ROP, que atendam ao critério de inclusão no estudo: ser menor de 37 semanas de idade gestacional.

Vale ressaltar que o nosso estudo foi realizado a partir da revisão de papeletas do ambulatório de *follow-up* de prematuros de alto risco do HU/UFJF e que este serviço foi considerado durante o seu tempo de funcionamento, referência da região para o seguimento de prematuros que apresentavam ou tiveram patologias associadas e que estiveram, em sua grande maioria, em UTIs.

### 4.3 COLETA

A extração dos dados foi realizada a partir das informações contidas nos protocolos de atendimento do Ambulatório de *follow-up* do HU-UFJF. As variáveis coletadas são estas: presença ou não de ROP, sexo, peso ao nascimento, IG, ocorrência de sepse, exposição ao oxigênio, antecedentes maternos e patologias (chamadas no estudo, também, de intercorrências). Também, foram coletadas informações sobre patologias nos diversos sistemas como : respiratório, cardiovascular, nervoso, hematopoético , gastrointestinal e intercorrências infecciosas. Foram avaliadas, ainda, as medicações e intervenções terapêuticas usadas para as variadas patologias.

### 4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada a análise bivariada seguida da análise de regressão logística. Para análise estatística, foi utilizado o programa “*Statistic Package for Social Sciences (SPSS) for Windows*” versão 15.0.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 ANÁLISE BIVARIADA

Do total de 392 papeletas do ambulatório, 184 atenderam aos critérios estabelecidos para o estudo das crianças serem menores de 37 semanas de idade gestacional. A frequência de ocorrência da ROP foi de 55, que corresponde a uma porcentagem de 29.9%.

Para facilitar o entendimento do fenômeno, os fatores foram agrupados por características em comum. Por exemplo, fatores ligados ao nascimento, biológicos, antecedentes maternos, alterações por sistemas, como: respiratório, cardiovascular, neurológico e digestivo; ou por intervenções e tratamentos e outros fatores caracterizados por frequência de ocorrência muito baixa.

Do total de 85 meninos, 27,1% apresentaram ROP. De 92 meninas, 31,5% apresentaram ROP. Sete crianças não dispunham de dados sobre o sexo ou o nome que pudessem dar orientação sobre esta variável. Por este motivo, estes dados foram considerados *missing*. O valor de  $p = 0,515$  sugere que a associação entre a ROP e o sexo não é estatisticamente significativa (Tabela1).

**Tabela 1.** Fatores biológicos, do parto, do nascimento associados a ROP

Fatores	ROP				Valor de p
	SIM		NÃO		
	f	%	f	%	
<b>Peso ao nascer</b>					< 0,001
Extremo baixo peso	20	60,6	13	39,4	
Muito baixo peso	18	24,0	57	76,0	
Acima de 1,500	12	18,2	54	81,8	
<b>Idade Gestacional</b>					0,006
Prematuridade extrema	15	55,6	12	44,4	
Prematuridade moderada	28	26,4	78	73,6	
Prematuridade tardia	10	22,7	34	77,3	
<b>Tipo de parto</b>					0,845
Vaginal	24	27,9	62	72,1	
Cesariana	24	29,3	58	70,7	
<b>Bolsa Rota no ato</b>					0,005
Sim	33	37,9	54	62,1	
Não	9	16,1	47	83,9	
<b>Biológicos</b>					
<b>Sexo</b>					0,515
Masculino	23	27,1	62	72,9	
Feminino	29	31,5	63	68,5	

Fonte: A autora

Os fatores associados à retinopatia da prematuridade no ambulatório de *follow-up* do HU-UFJF apontados, relacionados com o nascimento da criança, são Idade gestacional (IG) e peso de nascimento (PN) (Tabela 1).

**Tabela 2.** Fatores relacionados aos tratamentos

Fatores	ROP				Valor de <i>p</i>
	SIM		NÃO		
	f	%	f	%	
<b>Tipos de oferta de oxigênio</b>					
<i>Cateter nasal</i>					< 0,001
Sim	34	46,6	<b>39</b>	53,4	
Não	20	18,2	<b>90</b>	81,8	
<i>HOOD</i>					0,019
Sim	39	36,1	<b>69</b>	63,9	
Não	15	20,0	<b>60</b>	80,0	
<i>CPAP</i>					< 0,001
Sim	40	41,7	<b>56</b>	58,3	
Não	14	16,1	<b>73</b>	83,9	
<i>Respirador</i>					0,008
Sim	48	34,5	91	65,5	
Não	6	13,6	38	86,4	
<b>Medicamentos</b>					
<i>Uso de surfactante</i>					0,120
Sim	34	38,2	55	61,8	
Não	20	21,3	74	78,7	
<i>Aminoglicosídeo</i>					0,827
Sim	20	28,6	50	71,4	
Não	34	30,1	79	69,9	
<i>Cafeína</i>					0,161
Sim	10	41,7	14	58,3	
Não	44	27,7	115	72,3	
<i>Dopamina</i>					0,042
Sim	17	42,5	23	57,5	
Não	37	25,9	106	74,1	
<i>Dobutamina</i>					0,002
Sim	14	56,0	11	44,0	
Não	40	25,3	118	74,7	
<b>Tratamento</b>					
<b>D. broncopulmonar</b>					
<i>Restrição hídrica</i>					0,011
Sim	10	55,6	8	44,4	
Não	44	26,7	121	73,3	
<i>Diurético</i>					0,006
Sim	14	51,9	13	48,1	
Não	40	25,6	116	74,4	

Fonte: A autora

Estava disponível um total de 174 crianças com dados viáveis para a variável peso. Trinta e três crianças nasceram com extremo baixo peso, das quais 20 tiveram ROP, o que correspondem a 60,6%. Das 75 que nasceram com muito baixo peso, 18 (24,1%) crianças tiveram ROP. Das 66 crianças que nasceram com



mais de 1.500 gramas, 12 (18,2%) tiveram ROP. Estes dados mostram que quanto menor o peso ao nascer, maior o percentual de ROP. O valor de  $p$  foi menor do que 0,001, indicando que a associação entre a ROP e o peso ao nascer é altamente significativa.

Das 27 crianças que nasceram extremamente prematuras, 15 (55,6%) tiveram ROP. De 106 nascidas com prematuridade moderada, 28 apresentaram ROP (26,4%). Já com prematuridade tardia, foram 44 nascimentos, dos quais 10 (22,7%) tiveram ROP. O valor de  $p$  ( $p = 0,006$ ) mostra que a associação da IG com a ROP é altamente significativa.

Em relação aos fatores do parto, as variáveis estudadas foram bolsa rota no ato do parto, tipo de parto (Tabela 1). De 86 crianças, nascidas de partos vaginais, 24 (27,9%) tiveram ROP. De 82 crianças, que nasceram de parto cesáreo, 24 (29,3%) apresentaram ROP. O valor de  $p$  ( $p = 0,845$ ) sugere que, neste estudo, a associação de tipo de parto e ROP não é significativa.

**Tabela 3.** Fatores relacionados às intercorrências

Fatores	ROP				Valor de $p$
	SIM		NÃO		
	f	%	f	%	
<b>Infecções</b>					
<i>Sepse</i>					
					< 0,001
Sim	44	43,1	58	56,9	
Não	11	13,6	70	86,4	
<b>Alterações sist. nervoso</b>					
<i>Hemorragia intracraniana</i>					
					0,659
Sim	8	33,3	16	66,7	
Não	46	28,9	113	71,1	
<i>Hidrocefalia congênita</i>					
					0,144
Sim	5	50,0	5	50,0	
Não	49	28,3	124	71,7	
<i>Convulsão</i>					
					0,596
Sim	5	35,7	9	64,3	
Não	49	39,0	120	71,0	
<b>Alterações sist. hematopoético</b>					
<i>Cateterismo umbilical</i>					
					0,143
Sim	21	36,8	36	63,2	
Não	33	26,2	93	73,8	

Continuação

Conclusão

Fatores	ROP				Valor de $p$
	SIM		NÃO		
	f	%	f	%	
<i>Exsanguíneo transfusão</i>					0,583
Sim	6	35,3	11	64,7	
Não	48	28,9	118	71,1	
<i>Anemia</i>					0,050
Sim	29	37,2	49	62,8	
Não	25	23,8	80	76,2	
<i>Tratamento c/ eritropoetina</i>					0,232
Sim	5	45,5	6	54,5	
Não	49	28,5	123	71,5	
<i>Fototerapia</i>					0,200
Sim	38	33,3	76	66,7	
Não	16	24,2	50	75,8	
<b>Alterações do sist. respiratório</b>					
<i>Displasia bronco pulmonar</i>					0,129
Sim	16	39,0	25	61,0	
Não	38	26,8	104	73,2	
<i>Membrana hialina</i>					0,649
Sim	31	31,3	68	68,7	
Não	24	28,2	61	71,8	
<i>Asfixia perinatal</i>					0,491
Sim	12	34,3	23	65,7	
Não	42	28,4	106	71,6	
<i>Apneia</i>					0,009
Sim	15	50,0	15	50,0	
Não	40	26,0	114	74,0	
<i>Pneumonia</i>					0,596
Sim	5	37,9	9	62,1	
Não	49	29,0	120	71,0	

Fonte: A autora

De 87 crianças, cujas mães tiveram bolsa rota no ato do parto, 33 (37,9%) desenvolveram ROP. De 54 que não tiveram bolsa rota no parto, nove apresentaram ROP (16,1%). O resultado do teste qui-quadrado indica que a associação entre bolsa rota e ROP foi significativa ( $p = 0,005$ ).

Os fatores relacionados às intercorrências e/ou alterações respiratórias, considerados neste estudo, foram: displasia bronco-pulmonar, doença da membrana hialina, apneia, pneumonia, asfixia perinatal.

De 41 crianças que tiveram displasia bronco-pulmonar, 16 (39%) tiveram ROP. Dos 142 indivíduos que não tiveram displasia, 26,8% tiveram ROP. O valor de  $p$  igual a 0,129 sugere que a associação não foi estatisticamente significativa entre displasia bronco-pulmonar e ROP.

De 99 crianças que tiveram doença da membrana hialina, 31,3% tiveram ROP. Dentre as 85, que não tiveram membrana hialina, 28,2% desenvolveram ROP. O  $p$  valor de 0,649 mostra que a associação de ROP com essa doença não foi estatisticamente significativa.

Trinta crianças tiveram apneia, das quais 15 (50%) apresentaram ROP. Das 154, que não tiveram apneia, 26% foram positivas para ROP. A associação entre essas variáveis foi significativa ( $p = 0,009$ ).

Das 14 crianças que tiveram pneumonia, 37,9% tiveram ROP. O total de crianças que não tiveram pneumonia foram 169 e, dentre estas, 29% tiveram ROP. A associação entre estas variáveis não foi significativa ( $p = 0,596$ ).

Trinta e cinco crianças tiveram asfixia perinatal, sendo que 12 (34,3%) tiveram ROP. O total de crianças que não tiveram asfixia foi 148. Destas, 42 (28,4%) apresentaram ROP. Estas duas variáveis não apresentaram associação significativa entre elas ( $p = 0,491$ ).

Os fatores associados à ROP, relacionados com as formas de oferta de oxigênio suplementar, fornecido para o suporte das crianças foram: uso de  $O_2$  por cateter nasal, Hood, CPAP e respirador; e são relatados a seguir.

Ao avaliarmos as variáveis relacionadas com as diversas formas para suplementar  $O_2$ , obtivemos os seguintes resultados: 73 crianças fizeram uso de  $O_2$  por cateter nasal, das quais 46,6% tiveram ROP. De 110 crianças que não utilizaram  $O_2$  por cateter nasal, 18,2% apresentaram ROP. O valor de  $p$  foi menor do que 0,001, indicando que a associação entre a ROP e o uso de cateter nasal como suplementação de  $O_2$  é altamente significativa.

Das 109 crianças que utilizaram Hood, 39 (36,1%) tiveram ROP. Do total de 75 crianças que não utilizaram Hood, 15 (20%) tiveram ROP. A associação entre ROP e uso de Hood como suplementação de  $O_2$  foi significativa ( $p = 0,019$ ).

O número de crianças que utilizaram CPAP, para a suplementação de  $O_2$ , foi de 96. Destas, 40 (41,7%) apresentaram ROP. O total de crianças que não utilizou CPAP foi de 87. E dentre estas, 16,1% tiveram ROP. O valor de  $p$  foi menor do que

0,001, indicando que a associação entre ROP e uso de CPAP como suplementação de  $O_2$  é altamente significativa.

Cento e trinta e nove crianças utilizaram respirador. Destas, 34,5% tiveram ROP. Quarenta e quatro crianças não utilizaram respirador e, dentre estas, 13,6% tiveram ROP. Houve associação significativa entre uso de respirador e ROP ( $p = 0,012$ ).

A correlação da displasia bronco-pulmonar com os tratamentos realizados para esta patologia foram: o uso de restrição hídrica, de bronco-dilatador, de diurético e corticoide. O tratamento com broncodilatador e corticoide serão relatados no momento que descrevermos os tratamentos estudados que tiveram uma frequência pequena (menor que 5 crianças em relação a qualquer variável). O uso de restrição hídrica e diurético é relatado abaixo.

Foi verificada a associação entre a ROP e os diversos tratamentos realizados para a displasia bronco-pulmonar. De 18 crianças, que usaram como tratamento restrição hídrica para a displasia bronco-pulmonar, 10 (55,6%) tiveram ROP. O número de crianças que não receberam restrição hídrica como tratamento para a displasia bronco pulmonar foi 165. Destas, 26,7% apresentaram ROP. Houve associação estatisticamente relevante entre as variáveis ( $p = 0,011$ ).

O total de recém-nascidos que receberam tratamento com diurético para a displasia bronco-pulmonar foi 27. Destes, 51,9% apresentaram ROP. Os indivíduos que não receberam diurético como tratamento para a displasia bronco-pulmonar foram 156, dos quais 25,6% tiveram ROP. O valor de  $p$  ( $p = 0,006$ ) mostra que a associação do tratamento para displasia bronco pulmonar com diurético e ROP é significativa.

O número de recém-nascidos que apresentou sepse foi 102. Dentre estes, 43,1% apresentaram ROP. O total de crianças que não tiveram sepse foi 81. Destas, 13,6% tiveram ROP. O valor de  $p$  foi menor do que 0,001, indicando que a associação entre ROP e sepse é altamente significativa.

Foi verificada a associação do uso de medicações como dopamina, dobutamina, cafeína, surfactante, aminoglicosídeo e corticoide com ROP. Do total de recém-nascidos que receberam dopamina (40), 42,5% tiveram ROP. Dentre as crianças que não receberam dopamina (143), 25,9% tiveram ROP. O valor de  $p$  ( $p = 0,042$ ) mostra que a associação do uso de dopamina e ROP é significativa. O uso de dobutamina foi registrado para 25 crianças. Dentre estas, 56% tiveram ROP. Dentre

os 158 indivíduos que não utilizaram dobutamina, 25,3% tiveram ROP. O valor de  $p$  ( $p = 0,002$ ) mostra que a associação do uso de dobutamina e ROP é significativa. De 24 crianças que utilizaram cafeína, 41,7% apresentaram ROP. O número de crianças que não usaram cafeína foi de 159. Destas, 27,7% tiveram ROP. Estas duas variáveis não apresentaram associação significativa entre elas ( $p = 0,161$ ).

De um total de 89 crianças que utilizaram surfactante, 61,8% tiveram ROP. Sendo que 94 não utilizaram surfactante e destas 21,3% tiveram ROP. Estas duas variáveis não apresentaram associação significativa entre elas ( $p = 0,120$ ). De 70 crianças que utilizaram aminoglicosídeo, 28,6% apresentaram ROP. De 113 crianças que não utilizaram aminoglicosídeo, 30,1% apresentaram ROP. Não houve associação entre estas variáveis ( $p = 0,827$ ).

Das 13 crianças que receberam tratamento com corticoide, 30,8% tiveram ROP. Das 170 que não receberam corticoide, o correspondente a 29,4% apresentou ROP. Não houve associação significativa entre estas variáveis neste estudo ( $p = 0,918$ ).

As intercorrências relacionadas com distúrbios do sistema nervoso central, cujas associações com a ROP foram verificadas, são: hemorragia intracraniana, hidrocefalia congênita, convulsão.

De um total de 24 crianças que apresentaram hemorragia intracraniana, 33,3% tiveram ROP. Das 159 crianças que não tiveram hemorragia intracraniana, 28,9% tiveram ROP. Estas duas variáveis não apresentaram associação significativa ( $p = 0,659$ ). Dez crianças tiveram hidrocefalia congênita. Destas, 50% tiveram ROP. Das 173 que não tiveram hidrocefalia congênita, 28,3% apresentaram ROP. Estas duas variáveis não mostraram associação significativa ( $p = 0,144$ ). Quatorze indivíduos tiveram convulsão, dos quais 35,7% desenvolveram ROP. Das 169 crianças que não tiveram convulsão, 29% tiveram ROP. Não houve associação estatisticamente relevante entre as variáveis ( $p = 0,596$ ). De um total de 67 crianças que tiveram hemorragia transfontanela, 34,3% tiveram ROP. De um número de 116 indivíduos que não tiveram hemorragia transfontanela, 26,7% tiveram ROP. Não houve associação estatisticamente significativa entre as variáveis ( $p = 0,277$ ).

A associação entre ROP e as alterações e tratamentos relacionados com o sistema hematopoético, como cateterismo umbilical, exsanguíneo transfusão, anemia, tratamento com eritropoetina e fototerapia, apresentaram os resultados que se seguem.

Das 57 crianças que fizeram cateterismo umbilical, 36,8% apresentaram ROP. Das 126 crianças que não fizeram cateterismo umbilical, 26,2% tiveram ROP. Não houve associação estatisticamente significativa entre as variáveis ( $p = 0,143$ ). O total de crianças que fizeram exsanguíneo transfusão foi 17. Destas, 35,3% tiveram ROP. O número de indivíduos que não fizeram exsanguíneo transfusão foi 166, dos quais 28,9% tiveram ROP. Estas duas variáveis não apresentaram associação significativa ( $p = 0,583$ ). Setenta e oito crianças tiveram anemia. Destas, 37,2% tiveram ROP. Das 105 crianças que não tiveram anemia, 23,8% tiveram ROP. Houve associação estatisticamente significativa entre as variáveis ( $p = 0,050$ ). Das 11 crianças que receberam eritropoetina, 45,5% tiveram ROP. Das 172 que não receberam eritropoetina, 28,5% tiveram ROP. Não houve associação estatisticamente relevante entre as variáveis ( $p = 0,232$ ). Cento e quatorze crianças foram tratadas com fototerapia. Destas, 33,3% tiveram ROP. Sendo que 66 indivíduos não realizaram fototerapia, mas dentre estes, 24,2% tiveram ROP. Não houve associação significativa entre as variáveis neste estudo ( $p = 0,200$ ).

Das patologias e tratamentos estudados que tiveram uma frequência pequena (menor que 5 indivíduos em relação a qualquer variável), encontram-se: uso de óxido nítrico, síndrome TORSCH, persistência do canal arterial, hipertensão arterial sistêmica, leucomalácia, icterícia e uso de drogas como indometacina. A associação desses fatores com ROP deve, portanto, ser vista com bastante reserva, dadas as baixas frequências observadas.

Das quatro crianças que receberam tratamento com óxido nítrico, duas tiveram ROP. De 179 que não utilizaram óxido nítrico, 29,1% apresentaram ROP. Não houve associação significativa entre as variáveis ( $p = 0,364$ ).

Cinco bebês tiveram TORSCH. Destes, 3 desenvolveram ROP. De 178 que não tiveram TORSCH, 28,7% tiveram ROP ( $p = 0,130$ ). Seis recém-nascidos tiveram persistência do canal arterial. Destes, 33,3% tiveram ROP. De um total de 177 crianças que não tiveram persistência do canal arterial, 29,4% tiveram ROP ( $p = 0,835$ ).

O número de crianças que utilizaram indometacina foram 4. Destas, 50% apresentaram ROP. O total de crianças que não utilizaram indometacina foi 179. Destas, 29,1% tiveram ROP ( $p = 0,364$ ).

Quatro pacientes tiveram leucomalácia. Destes, 25% tiveram ROP. O número de bebês que não tiveram leucomalácia foi 179 ( $p = 0,855$ ).

De 146 crianças que tiveram icterícia, 35,6% tiveram ROP. Trinta e oito crianças não tiveram icterícia, destas, 7,9% tiveram ROP. O valor de  $p$  ( $p = 0,001$ ) sugere que neste estudo a associação de icterícia e ROP é significativa.

As crianças que receberam broncodilatador para o tratamento da displasia bronco-pulmonar foram 12. Destas, 66,7% tiveram ROP. As crianças que não receberam broncodilatador para o tratamento da displasia bronco-pulmonar foram 171. Destas, 26,9% apresentaram ROP. O valor de  $p$  ( $p = 0,004$ ) sugere que a associação do tratamento para displasia bronco pulmonar com bronco dilatador e ROP é significativa.

O número de crianças que receberam corticoide para tratar displasia bronco-pulmonar foi 8. Sendo que destas, 75% tiveram ROP. O total de crianças que não foram tratadas com diuréticos para displasia bronco-pulmonar foi 156. Destas, 25,6% tiveram ROP. O valor de  $p$  ( $p = 0,004$ ) sugere que a associação do tratamento para displasia bronco pulmonar com corticoide e ROP é significativa. Contudo, este resultado deve ser visto com cautela, por causa da pequena amostra de indivíduos que receberam tratamento (apenas 8).

Os resultados associados à enterocolite necrosante foram os que se seguem: do total de 8 crianças com enterocolite necrosante, 87,5% apresentaram ROP. O número de crianças que não apresentaram enterocolite necrosante foi 175. Destas, 26,9% tiveram ROP. O valor de  $p$  foi menor do que 0,001, indicando que a associação entre ROP e enterocolite necrosante é altamente significativa. Porém, tal associação deve ser vista com reservas, em virtude da amostra pequena (Tabela 4).

**Tabela 4.** Fatores associados com frequência pequena

Fatores	ROP				Valor de $p$
	SIM		NÃO		
	f	%	f	%	
<b>Óxido Nítrico</b>					
Sim	2	50,0	2	50,0	
Não	52	29,1	127	70,9	
<b>TORSCH</b>					
Sim	3	60,0	2	40,0	0,130
Não	51	28,7	127	71,3	
Continuação					
<b>Conclusão</b>					

Fatores	ROP				Valor de $p$
	SIM		NÃO		
	f	%	f	%	
<b>Persistência Canal Arterial</b>					0,835
Sim	2	33,3	4	66,7	
Não	52	29,4	125	70,6	
<b>Hipertensão Arterial Sistêmica</b>					0,155
Sim	2	66,7	1	33,3	
Não	52	28,9	128	71,1	
<b>Medicação Indometacina</b>					0,364
Sim	2	50,0	2	50,0	
Não	52	29,1	127	70,9	
<b>Leucomalácia</b>					0,842
Sim	1	25,0	3	75,0	
Não	53	29,6	126	70,4	
<b>Icterícia</b>					0,001
Sim	52	35,6	94	64,4	
Não	3	7,9	35	92,1	
<b>Tratamento D. Broncopulmonar</b>					
<i>Corticoide</i>					0,004
Sim	6	75,0	2	25,0	
Não	48	27,4	127	72,6	
<i>Broncodilatador</i>					0,004
Sim	8	66,7	4	33,3	
Não	46	26,9	125	73,1	
<b>Alterações Gastrintestinais</b>					
<i>Enterocolite Necrosante</i>					< 0,001
Sim	7	87,5	1	12,5	
Não	47	26,9	128	73,1	
<b>Corticoterapia</b>					0,918
Sim	4	30,8	9	69,2	
Não	50	29,4	120	70,6	

Fonte: A autora

## 5.2 MODELOS DE REGRESSÃO

Para fazer a análise de regressão, usamos a seguinte metodologia: rodamos modelos para cada grupo de variáveis de acordo com as características em comum. Como por exemplo, grupos de variáveis de características biológicas, tratamento e de intercorrência. As que permaneciam significantes foram incluídas nos modelos



seguintes. Foi usado método “Enter” (Modelo controlado pelas diversas variáveis incluídas nos modelos).

Ao rodarmos o modelo de regressão logística para as características biológicas, obtivemos os seguintes resultados: ao avaliarmos conjuntamente peso ao nascimento e idade gestacional (IG), não houve significância destas duas variáveis. Isto acontece, devido ao fato do peso ao nascimento e idade gestacional serem variáveis altamente correlacionadas entre si, e de ambas serem, também, extremamente correlacionadas com a ROP. Ao rodarmos o modelo biológico sem idade gestacional, o peso ao nascimento foi altamente significativo e, por isso, foi incluído no modelo final chamado também de modelo parcimonioso.

Ao rodarmos o modelo de regressão logística para as variáveis de tratamento como respirador, Hood, CPAP, cateter nasal, dopamina, dobutamina, restrição hídrica e uso de diuréticos (específicos para tratamento de displasia broncopulmonar), obtivemos que as variáveis respirador e cateter nasal foram significantes.

Ao rodarmos o modelo de regressão logística para as variáveis de patologias, denominadas por nós de intercorrências, que são sepse, apneia e anemia, encontramos sepse significativa.

Ao rodarmos o modelo de regressão logística com as variáveis significantes dos diversos modelos parciais, tivemos um modelo final, também chamado de parcimonioso, com as variáveis significantes de cada modelo parcial. As variáveis são peso (resultante modelo de regressão biológicos), cateter nasal (resultante modelo de regressão tratamento) e sepse (resultante modelo de regressão de intercorrências), encontramos os seguintes resultados: extremo baixo peso (peso menor que 1000 gramas), muito baixo peso (peso entre 1.000 e 1.500 gramas), sepse e cateter nasal, como variáveis significantes, e peso maior que 1.500 gramas como não significativa estatisticamente.

Ao rodarmos o modelo parcimonioso, substituindo o peso pela idade gestacional (IG) e mantendo o cateter nasal e sepse, não encontramos variáveis significantes neste modelo.

Se rodarmos o modelo final com sepse, peso e substituirmos o cateter nasal pelo respirador, encontramos extremo baixo peso, muito baixo peso, sepse e respirador como significantes, mas peso maior que 1.500 gramas sem significância estatística. Se trocarmos cateter nasal por Hood, peso maior que 1.500 gramas e

Hood não são significativos. Mas se trocarmos cateter nasal por CPAP, todos permanecem significantes, exceto peso maior que 1.500 gramas.

Ao analisarmos o modelo final, com a presença das variáveis peso ao nascimento (subdividido em extremo baixo peso, muito baixo peso e peso maior que 1.500 gramas), sepse e cateter nasal, obtivemos que a chance de uma criança, que tenha nascido com extremo baixo peso, apresentar ROP foi 395% maior do que uma criança que tenha nascido com mais de 1.500 gramas. A chance de uma criança com muito baixo peso ter ROP foi 24% maior do que a chance das crianças que nasceram com peso maior que 1.500 gramas. A chance de uma criança que usou cateter nasal foi 227% maior de ter ROP em relação a chance das crianças que não utilizaram cateter nasal. A chance de uma criança que tenha tido sepse de ter ROP foi 312% maior que a chance das crianças que não tiveram sepse (Tabela 5).

**Tabela 5.** Modelo final 1 com as variáveis peso de nascimento, sepse e cateter nasal

Variáveis	Valor de p	RC	IC de 95% da RC	
			Inferior	Superior
Peso 3	0,004			
Peso 3(1)	0,002	4,95	1,76	13,93
Peso 3(2)	0,626	1,24	0,51	2,97
Cateter nasal (1)	0,002	3,27	1,52	7,04
Sepse conf.(1)	<0,001	4,12	1,81	9,39
Constante	2,27E-08	0,06		

Fonte: A autora

Com o modelo final com a presença das variáveis peso ao nascimento (subdividido em extremo baixo peso, muito baixo peso e peso maior que 1.500 gramas), sepse e CPAP (colocado no lugar de cateter nasal), obtivemos que a chance de uma criança que tenha nascido com extremo baixo peso ter ROP foi 453% maior do que uma criança que tenha nascido com mais de 1.500 gramas. A chance de uma criança com muito baixo peso ter ROP foi 30% maior do que a chance das crianças que nasceram com peso maior que 1.500 gramas. A chance de uma criança que tenha tido sepse de ter ROP foi 261% maior que a chance das crianças que não tiveram sepse. A chance de uma criança que usou CPAP foi 158%

maior de ter ROP em relação a chance das crianças que não utilizaram CPAP (Tabela 6).

**Tabela 6.** Modelo final 2 com as variáveis peso de nascimento, sepse e CPAP

Variáveis	Valor de <i>p</i>	RC	IC de 95% da RC	
			Inferior	Superior
Sepse conf.(1)	0,001	3,61	1,61	8,11
Peso 3	0,001			
Peso 3(1)	< 0,001	5,53	2,01	15,21
Peso 3(2)	0,548	1,31	0,54	3,09
CPAP(1)	0,016	2,58	1,19	5,59
Constante	5,67275E-08			

Fonte: A autora

## 6 DISCUSSÃO

Historicamente, o perfil da ROP é classificado em três epidemias. A primeira epidemia surge entre os anos 1940 e 1950 em países desenvolvidos, como consequência da melhoria do cuidado neonatal intensivo (GILBERT, 2008). Nos anos seguintes, a redução do uso sem controle de oxigênio foi acompanhada da diminuição da incidência de cegueira pela ROP, contudo, no mesmo período, houve um aumento da taxa de mortalidade infantil. Com o aumento da sobrevivência de bebês com peso baixo ao nascer e prematuridade extrema, resultada dos avanços da tecnologia e da assistência neonatal em países industrializados, ocorreu um novo aumento de cegueira pela ROP nestes países, chamada de segunda epidemia, atingindo o grupo de prematuros com muito baixo peso ao nascer. A terceira epidemia surge como resultado do fenômeno na América Latina e de alguns países do leste Europeu, no qual a ROP é a maior causa de cegueira. Acredita-se que  $\frac{2}{3}$  das 50.000 crianças cegas por ROP estão na América Latina (GILBERT, 2008).

Com o crescente desenvolvimento das Unidades de Terapias Intensivas neonatais, ocorreu um sensível aumento da sobrevivência de prematuros. Com estes avanços, a ROP tornou-se uma importante causa de cegueira prevenível no mundo. De uma maneira geral, os estudos demonstram uma prevalência de ROP que varia de 13,2% a 62,4% (LARSSON; HOLMSTRÖM, 2002; PINHEIRO *et al.*, 2009).

Esta grande variação dos dados, provavelmente, deve-se aos diversos locais onde os estudos foram desenvolvidos, as diferentes populações analisadas e as diversas qualidades dos rastreios efetuados para a ROP. Os estudos foram desenvolvidos em maternidades ou em ambulatórios de *follow-up* de pré-termos ou, ainda, em ambulatórios de oftalmologia, referência em atendimento de pré-termo. As populações do estudo variam em relação ao valor da IG e do peso. Quanto menor a IG e o peso de nascimento maior a ocorrência de ROP. Provavelmente, a qualidade dos exames de rastreio para a ROP seja diretamente proporcional aos valores da ROP encontrada.

No presente estudo, desenvolvido em um ambulatório de *follow-up* de alto risco do HU/CAS/UFJF, referência em atendimento de pré-termo, foi observada a

ocorrência da ROP em 29,9% das crianças. Ocorrência semelhante, particularmente, quando comparada com aquelas encontradas, na literatura.(PINHEIRO *et al.*,2009).

Em um estudo realizado em um hospital de nível terciário na região sul do Brasil, encontraram uma prevalência da ROP de 24,2% ao serem analisados 450 recém-nascidos com peso de nascimento menor ou igual a 1.500 g e/ou idade gestacional menor ou igual a 32 semanas (FORTES FILHO *et al.*, 2009b). Realizou-se uma análise prospectiva dos pacientes pré-termo de baixo peso (menor que 1.500 gramas) que nasceram no HCFMRP-USP. A frequência de retinopatia da prematuridade foi de 35,71% entre os pré-termos nascidos com menos de 1.500g (SHINSATO *et al.*, 2010).

Em Porto Alegre, estudo realizado entre 2004 e 2006 no Hospital de Clínicas, a prevalência de ROP foi de 27,2% nos recém-nascidos com peso menor ou igual a 1.500 g e/ou idade gestacional menor ou igual a 32 semanas. Entre as crianças com peso de nascimento menor que 1.000g a prevalência de ROP foi de 50,0% e entre as com idade gestacional menor que 28 semanas foi de 71,5% (LERMAN *et al.*, 2006).

Na Itália, Giannantonio e outros (2008) encontraram uma prevalência de ROP igual a 44,6%. Larsson e Holmström (2002) estudaram em Estocolmo, Suécia, e encontraram a prevalência de 25,5% da ROP. Na cidade do México, no Departamento de Seguimento de Pediatria no Instituto Nacional de Perinatologia Dr. Isidro Espinosa de Los Reyes, a incidência de ROP de 24,4% (MARTÍNEZ-CRUZ *et al.*, 2012).

Um trabalho desenvolvido no Ambulatório de Especialidades Jardim Peri-Peri em São Paulo, com bebês oriundos da Maternidade Mário Degni, verificou-se a Retinopatia da Prematuridade em 23% das crianças pré-termo (LORENA; BRITO, 2009). Em Natal (RN), no Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL), foi realizado um estudo que analisou uma coorte retrospectiva de base hospitalar. A Retinopatia da Prematuridade ocorreu em 62,4% (PINHEIRO *et al.*, 2009). Os autores deste estudo, contudo, sugerem que a alta frequência verificada no estudo, se deve ao fato da amostra ter sido originada no setor de oftalmologia do HUOL, que é referência em atendimento em pré-termo no Rio Grande do Norte.

Os fatores Associados à Retinopatia da Prematuridade no Ambulatório de *follow-up* do HU-UFJF, relacionados com o nascimento da criança, são idade gestacional (IG) e peso de nascimento (PN). No presente estudo, na análise

bivariada, o peso tem uma associação altamente significativa com a ROP. Os dados da pesquisa demonstram que quanto menor o peso ao nascer maior o percentual da ROP. A associação significativa do peso com a ROP se manteve na regressão logística. Esta associação significativa do peso com a ROP foi encontrada no modelo final com cateter nasal e, também, no modelo final rodado com CPAP.

O peso menor ou igual a 1.500 gramas corresponde a um dos critérios de avaliação da doença e encontra-se presente nos principais *guidelines* elaborados por instituições internacionais (Academia Americana de Pediatria-AAP, Associação Americana para Oftalmologia Pediátrica e Estrabismo e Academia Americana de Oftalmologia) e nacionais (Sociedade Brasileira de Pediatria, Conselho Brasileiro de Oftalmologia e Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica) (PINHEIRO *et al.*, 2009).

O baixo peso ao nascimento, como fator de risco, sugere que fatores envolvidos no crescimento e desenvolvimento do indivíduo estejam implicados na etiologia dessa patologia. Um trabalho feito em animais e fundamentado em achados clínicos aponta o fator de crescimento insulina símile (IGF-1), fator importante no crescimento e desenvolvimento fetal, como participante fundamental na formação vascular retiniana. O nível sérico de IGF-1 se correlaciona com o crescimento fetal. Desta forma, uma expressão menor deste fator contribuiria para um feto com peso reduzido e, portanto, com maior risco para a ROP (CHEN; SMITH, 2007).

A incidência e a severidade da ROP mostram um relacionamento inverso com o peso de nascimento e com a IG, com poucos casos da ROP severa sendo diagnosticados em bebês nascidos com mais de 1.500 gramas ou com IG maior do que 32 semanas (FORTES FILHO *et al.*, 2009a).

Verificou-se uma prevalência de 29,90% da ROP em RN com muito baixo peso. Considerando-se os RN com peso inferior a 1.250 gramas, a prevalência foi de 47% e, se for considerado somente os RN com peso inferior a 1.000 gramas, esse valor será de 78,58% (GRAZIANO *et al.*, 1997).

O estudo multicêntrico de criocoagulação para Retinopatia da Prematuridade (CRYO-ROP), realizado nos Estados Unidos entre 1986 e 1987, relatou prevalência de ROP de 65,8% para RN com peso inferior a 1.250 gramas e 81,6% para os menores de 1.000 gramas (PALMER *et al.*, 1991).

Em Singapura, Shah e outros (2005) obtiveram que o muito baixo peso de nascimento na análise univariada e na regressão logística se mostrou significativo como fator de risco para a ROP em ambas as avaliações. Fortes Filho e outros (2007) encontraram nas avaliações univariada e multivariada que o extremo baixo peso e muito baixo peso são significativos fatores de risco para a ROP em ambas as análises. Yau e outros (2014), na China, encontraram o extremo baixo peso como fator de risco para as análises univariada e regressão logística. Resultados semelhantes ao do nosso estudo.

Importante ressaltar que as crianças prematuras com múltiplas patologias associadas ao baixo peso no nascimento apresentam maior risco de desenvolvimento da ROP (MARTÍN-BEGUÉ; PERAPOCH-LÓPEZ, 2003).

No nosso estudo, na análise bivariada, a associação de IG e ROP foi significativa. Das crianças que nasceram extremamente prematuras, 55,6% tiveram ROP. Das nascidas com prematuridade moderada, 26,4% apresentaram ROP. Já com prematuridade tardia, 22,7% tiveram ROP. Ao rodarmos o modelo de regressão logística para as características biológicas, obtivemos os seguintes resultados: ao avaliarmos conjuntamente peso ao nascimento e idade gestacional (IG), não houve significância da variável IG, mas a variável peso ao nascimento se manteve significativa. Isto acontece devido ao fato do peso ao nascimento e da idade gestacional serem variáveis altamente correlacionadas entre si e de ambas serem, também, extremamente correlacionadas com a ROP. Contudo, no presente estudo, na análise multivariada, a IG não se manteve significativa.

Embora diversos autores (DARLOW et al., 2005; OLUJIC et al., 2012; SCHAFFER et al., 1993) descrevam a influência da IG no desenvolvimento da ROP, em nosso estudo, a IG não se mostrou significativa quando submetida à análise multivariada, estando em conformidade com alguns relatos (GUPTA et al., 2004; PINHEIRO et al., 2009; SHAH et al., 2005). Isto, provavelmente, se deve a baixa confiabilidade na determinação da idade gestacional, pois a definição da IG se dá, em sua maioria, a partir da data da última menstruação (DUM materna) e/ou método de Capurro, os quais são bastante imprecisos (PINHEIRO et al., 2009). Parece que a IG é associada a gravidade da ROP menos fortemente que o peso ao nascimento. Foi avaliado que o baixo peso ao nascer é um fator de risco significativo para o desenvolvimento da ROP severa (ANAYA-ALAMINOS; GARCÍA-SERRANO; CANTERO-HINOJOSA, 2014). A gravidade da ROP se correlaciona com o peso ao

nascimento, mas não se correlaciona significativamente com a idade gestacional (MEHMET *et al.*, 2011).

A oxigenoterapia é um fator de risco da ROP, frequentemente mencionado na literatura. Numa primeira fase, a hiperóxia provoca a obliteração dos vasos já formados e suprime a produção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), comprometendo a angiogênese e causando hipóxia retiniana. Num segundo momento, essa hipóxia estimula um aumento do VEGF e, com isso, provoca uma neovascularização patológica. Ambas as alterações contribuem sobremaneira para o desenvolvimento da doença (PINHEIRO *et al.*, 2009). Desta forma, a oxigenoterapia e a flutuação do oxigênio contribuem, sensivelmente, para a etiologia da ROP.

O oxigênio está implicado no surgimento da ROP, tanto pela hiperoxia quanto pela hipóxia secundária, que ocorrem na retina, decorrentes da flutuação do oxigênio e, também, pelo poder oxidante do oxigênio. O stress oxidativo pode ser consequência da inflamação, assim como a hipóxia, a hiperoxia e a reperfusão. Recém-nascidos prematuros têm níveis de stress oxidativo altos quando comparados com recém-nascidos a termos, pois os prematuros têm o sistema antioxidante imaturo. A hipóxia isolada pode estimular a produção do fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa). Aumento dos níveis de TNF-alfa pode ser encontrado na retina de ratos por 3 dias após a exposição da hipóxia, induzindo a morte de células ganglionares da retina (FRINDLE, 2013; WATTS, 1992). Os radicais livres de oxigênio atuam como mecanismo patogênico comum em diversas patologias no período neonatal, entre as quais a asfixia perinatal, a displasia bronco-pulmonar, a retinopatia da prematuridade, a enterocolite necrosante, a hemorragia intracraniana, a persistência de ducto arterioso e a hipertensão pulmonar. A expressão clínica da doença difere de acordo com o órgão acometido. Estas são as chamadas *Doença dos radicais livres de oxigênio em neonatologia*, devido à grande propensão dos neonatos à injúria causada pelas espécies reativas tóxicas de oxigênio. O recém-nascido está mais sujeito aos efeitos das espécies reativas tóxicas de oxigênio, pois no meio intrauterino vive sob baixas tensões de oxigênio. Após o nascimento, ocorre um aumento dramático nas concentrações de oxigênio com o início do metabolismo aeróbico, levando também a um aumento concomitante na produção de radicais livres de oxigênio na cadeia respiratória mitocondrial. Isto acontece devido ao fato do recém-nascido, principalmente o prematuro, estar



exposto à maior produção de radicais tóxicos de oxigênio e não apresentar seus sistemas de defesas antioxidantes totalmente desenvolvidos (RODRIGUES, 1998).

A etiologia da ROP é multifatorial, mas o fornecimento de oxigênio suplementar é decisivo para o estabelecimento da doença.

No presente estudo, foram avaliadas diversas formas de oferta de oxigênio, seja por cateter nasal, Hood, CPAP ou ventilação mecânica. Na análise bivariada, encontramos associação significativa entre ROP e todas as formas de oferta de O<sub>2</sub>: uso de cateter nasal, CPAP, Hood, ventilação mecânica. Ao realizarmos a regressão logística, o cateter nasal e o CPAP se mantiveram como fatores associados a ROP, contudo a ventilação mecânica e o Hood não se mantiveram significantes.

Um estudo realizado na UFF, no HU Antônio Pedro entre 2003 e 2005, sobre incidência e gravidade da ROP, os autores encontraram associação da ROP com diversas formas de suplementação de O<sub>2</sub> na análise univariada, mas esta associação não se manteve na análise multivariada em nenhuma forma de oxigenoterapia. Os autores argumentam que, possivelmente, isto ocorreu pela força das variáveis peso ao nascimento e idade gestatória, que se mantiveram na regressão logística. (SCHUMANN; BARBOSA; VALETE, 2010).

Em um trabalho realizado no departamento de oftalmologia da USP Ribeirão Preto sobre frequência da ROP em 2010, observou-se que o CPAP foi estatisticamente significativo para a associação com a ROP. Relatou-se que quanto mais imatura a criança maior pode ser sua necessidade de CPAP ou ventilação mecânica (SHINSATO *et al.*, 2010).

Vários estudos da literatura colocam a flutuação dos níveis de oxigênio como um dos fatores envolvidos na patogênese da ROP (FRINDLE, 2013; TOMÉ *et al.*, 2011). A suplementação de O<sub>2</sub>, via cateter nasal, permite uma grande flutuação dos níveis de oxigênio. Provavelmente, por isso o cateter nasal foi significativo na análise multivariada.

A cafeína é uma das drogas mais usadas em UTIs neonatal na atualidade. A cafeína é uma metilxantina muito utilizada para o tratamento da apneia da prematuridade. A terapia com cafeína neonatal reduz os riscos e a duração de importantes morbidades, como displasia broncopulmonar e retinopatia da prematuridade (SCHIMDT; DAVIS; ROBERTS, 2014). Não foi evidenciado, neste estudo, o papel protetor que a cafeína representa para a ROP, relatado na literatura. Provavelmente, isto se deve ao fato das crianças que utilizaram cafeína serem as

mesmas crianças que apresentaram problemas respiratórios de diversas ordens e, em sua grande maioria, são as mesmas crianças que utilizaram também oxigenoterapia, como CPAP ou ventilação mecânica. Desta forma, as diversas formas de suplementação de oxigênio (cateter nasal, Hood, CPAP e ventilação mecânica) se sobrepuseram pela sua força de associação com a ROP em relação a cafeína.

Encontramos associação significativa entre apneia e ROP na análise bivariada. Mas esta associação não se manteve na análise multivariada. Kumar e outros (2011) encontraram resultado semelhante ao nosso. A hipóxia e a flutuação do oxigênio estão, intimamente, ligadas a etiologia da ROP. Os malefícios da hipóxia intermitente (apneia) podem vir a ser irreversíveis. A hipóxia intermitente é quase universal em prematuros menores de 1.000 gramas (CHOW; WRIGHT; SOLA, 2003).

No presente estudo, observou-se que a sepse se mostrou significativamente associada a ROP na análise bivariada e também nos modelos de regressão logística. Recém-nascidos são susceptíveis a infecções. Isto acontece, devido ao fato de apresentarem o sistema imunológico imaturo, principalmente os prematuros, pois, têm uma resposta imunológica diminuída para antígenos estranhos. Existem evidências de que a exposição do prematuro a infecções e a mediadores inflamatórios aumentam o risco da ROP. Sepse por candidíase pode ser, independentemente, associada com o aumento da ROP. Uma metanálise realizada em oito estudos de infecção fúngica em recém-nascido com muito baixo peso ao nascimento mostrou uma significativa associação com a ROP e a ROP severa (FRINDLE, 2013). Kumar e outros (2011) encontraram na análise univariada associação de ROP e sepse. Na análise multivariada encontrou associação de ROP e meningite (processo infeccioso das meninges).

Tolsma e outros (2011) obtiveram na análise univariada uma associação de sepse precoce neonatal e o risco aumentado para ROP com doença plus. E, também, recém-nascidos com sepse tardia tiveram o risco aumentado para ROP severa. Na regressão logística, recém-nascidos com sepse tardia apresentaram risco aumentado para ROP e para ROP doença plus.

Kavurt e outros (2014) encontraram, em recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, a sepse como um fator independente para a ROP.

Outros estudos de ROP precisam ser desenvolvidos para esclarecer questões polêmicas, mas fundamentais sobre a ROP como: será que condutas para controlar os danos ocasionados pela oxigenoterapia, como controle dos níveis tensionais de  $O_2$  ou dos níveis de flutuação de oxigênio, poderão diminuir a proporção de ocorrência da ROP, independentemente da IG ou peso das crianças?

## 7 CONCLUSÃO

A ocorrência da ROP foi de 29,9% no Ambulatório de *follow-up* de Prematuros de Alto Risco no HU/CAS/UFJF.

Os fatores que apresentaram associação significativa com a ROP, neste trabalho, foram: peso ao nascer (foi observado a importante informação de que quanto mais baixo o peso maior a ocorrência da ROP), uso de suplementação de O<sub>2</sub> por cateter nasal, CPAP e sepse neonatal.

Ressaltamos a necessidade de se realizar mais estudos sobre a Retinopatia da Prematuridade, pois esta importante patologia pode trazer uma grave consequência, que é a cegueira irreversível em crianças. Trazendo, assim, prejuízos sociais, econômicos a nível individual e coletivo para a sociedade.

Os profissionais de saúde precisam se sensibilizar para esta patologia. Pois, somente, desta forma, os tratamentos realizados para as crianças, nas Unidades de Terapias Intensivas neonatais, irão ocorrer de maneira a minimizar a ocorrência da ROP. A saúde coletiva cumpre seu papel social ao permitir que estudos sobre a ROP ocorram dentro do seu campo de ação.

## REFERÊNCIAS

ANAYA-ALAMINOS, R.; GARCÍA-SERRANO, J. L.; CANTERO-HINOJOSA, J. Prenatal and postnatal factors increase risk of severe ROP. **The journal of maternal-fetal & neonatal medicine**, London, v. 27, n. 6, p. 635-636, Apr 2014.

BONOTTO, L. B.; MOREIRA, A. T. R.; CARVALHO, D. S. Prevalência de retinopatia da prematuridade em prematuros atendidos no período de 1992-1999 em Joinville (SC): avaliação de riscos associados - "screening". **Arquivos brasileiros de oftalmologia**, São Paulo, v. 70, n. 1, p. 55-61, fev. 2007.

BRENNAN, R.; GNANARAJ, L.; COTTRELL, D. G. Retinopathy of prematurity in practice screening for threshold disease. **Eye**, London, v. 17, n. 2, p. 183-188, Mar 2003.

BRITO, P. R.; VEITZMAN, S. Causas de cegueira e baixa visão em crianças. **Arquivos brasileiros de oftalmologia**, São Paulo, v. 63, n. 1, p. 49-54, fev. 2000.

CHAGAS, R. I. A. et al. Análise dos fatores obstétricos, socioeconômicos e comportamentais que determinam a frequência de recém-nascidos pré-termos em utero neonatal. **Revista da Sociedade Brasileira de Enfermeiros Pediatras**, São Paulo, v. 9, n.1, p. 7-11, jun. 2009.

CHAWLA, D. et al. Retinopathy of prematurity. **The indian journal of pediatrics**, Mumbai, v. 79, n. 4, p 501-509, Abr. 2012.

CHEN, J.; SMITH, L. E. Retinopathy of prematurity. **Angiogenesis**, Dordrecht, v. 10, n. 2, p. 133-140, 2007.

CHOW, L. C.; WRIGHT, K. W.; SOLA, A. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infant. **Pediatrics**, Elk Grove Village Il, v. 111, n. 2, p. 339-345, Feb 2003.

CONSELHO BRASILEIRO DE OFTALMOLOGIA. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Retinopatia da Prematuridade**. Projeto Diretrizes. [S.l.]: [S.n.], 2011. Disponível em:  
<[http://www.projetodiretrizes.org.br/diretrizes10/retinopatia\\_da\\_prematuridade.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/diretrizes10/retinopatia_da_prematuridade.pdf). Acesso em: 22 jan. 2015.

CUNHA, A. A. et al. Fatores associados à asfixia perinatal. **Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 10, p. 799-805, nov./dez. 2004.

DARLOW, B. A. et al. Variation in rates of severe retinopathy of prematurity among neonatal intensive care units in the Australian and New Zealand Neonatal Network. **The British journal of ophthalmology**, London, v. 89, n. 12, p. 1592-1596, Dec 2005.

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**, London, v. 23, n. 1, p. 25-30, Jan 2009a.

FORTES FILHO, J. B. et al. Prevalência e fatores de risco para a retinopatia da prematuridade: estudo com 450 pré-termos de muito baixo peso. **Revista brasileira de oftalmologia**, Rio de Janeiro, v. 68, n. 1, p. 22-29, jan./fev. 2009b.

FORTES FILHO, J. B. et al. Resultados de um programa de prevenção da cegueira pela retinopatia da prematuridade na Região Sul do Brasil. **Jornal de pediatria**, Porto Alegre, v. 83, n. 3, p. 209-216, jun. 2007.

FOSTER, A.; GILBERT, C. Epidemiology of childhood blindness. **Eye**, London, v. 6, p. 173-176, 1992. Part 2.

FRINDLE, K. Pathogenesis of retinopathy of prematurity: does inflammation play a role? **Newborn and infant nursing reviews**, Philadelphia, v. 13, n. 4, p. 161-165, Dec 2013.

GIANNANTONIO, C. et al. An epidemiological analysis of retinopathy of prematurity over 10 years. **Journal of pediatric ophthalmology and strabismus**, Thorofare, v. 45, n. 3, p. 162-167, May/June 2008.

GILBERT, C. et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. **Pediatrics**, Elk Grove Village Il, v. 115, n. 5, p. e518-e525, May, 2005.

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

GOOD, W. V. et al. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. **Pediatrics**, Elk Grove Village Il, v. 116, n. 1, p. 15-23, Jul 2005.

GOULART, A. P. et al. Fatores de risco para o desenvolvimento de sepse neonatal precoce em hospital da rede pública do Brasil. **Revista brasileira de terapia intensiva**, São Paulo, v. 18, n. 2, p. 148-153, abr./jun. 2006.

GRAZIANO, R. M. et al. Prevalência da retinopatia da prematuridade em recém-nascido muito baixo peso. **Jornal de pediatria**, Porto Alegre, v. 73, n. 6, p. 377-382, jun. 1997.

GRAZIANO, R. M.; LEONE, C. R. Problemas oftalmológicos mais frequentes e desenvolvimento visual do pré-termo extremo. **Jornal de pediatria**, Porto Alegre, v. 81, n. 1, p. S95-S100, mar. 2005. Suplemento 1.

GRUPO RETINOPATIA DA PREMATURIDADE BRASIL. **Relatório do I Workshop Retinopatia da Prematuridade**. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Oftalmologia, 2002. Disponível em: <<http://www.cbo.com.br/cbo/sociedades/pediatria/artigos/RelatorioIWorkshopdeROP2002.pdf>>. Acesso em: 22 maio 2014.

GUPTA, V. P. et al. Retinopathy of prematurity-risk factors. **Indian journal of pediatrics**, Mumbai, v. 71, n. 10, p. 887-892, Oct 2004.

HAKHEEM, A. H.; MOHAMED, G. B.; OTHMAN, M. F. Retinopathy of prematurity: a study, of prevalence and risk factors. **Middle East African journal of ophthalmology**, Mumbai, v. 19, n. 3, p. 289-294, Jul/Sep 2012.

HOLMSTRÖM, G. et al. A population based, prospective study of the development of ROP in prematurely born children in the Stockholm area of Sweden. **The British journal of ophthalmology**, London, v. 77, n. 7, p. 417-4723, Jul 1993.

HUANG, H. M. et al. Correlation between periventricular leukomalacia and retinopathy of prematurity. **European journal of ophthalmology**, Milano, v. 22, n. 6, p. 980-984, Feb 2012.

INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. **Archives of ophthalmology**, Chicago, v. 123, n. 7, p. 991-999, Jul 2005.

KALINA, R. E.; HODSON, W. A.; MORGAN, B. C. Retrolental fibroplasia in a cyanotic infant. **Pediatrics**, Springfield, v. 50, n. 5, p. 765-768, Nov. 1972.

KAVURT, S. D. et al. Risk of retinopathy of prematurity in small for gestational age premature infants. **Indian pediatrics**, New Delhi, v. 51, n. 10, p. 804-806, Oct 2014.

KOPYLOV, V.; SEROTA, L.; LINDER, N. Retinopathy of prematurity – risk factors. **Harefuah**, Tel Aviv, v. 141, n. 12, p. 1066-1069, Dec 2002.

KUMAR, P. et al. Risk factors for severe retinopathy of prematurity in preterm low birth weight neonates. **Indian journal of pediatrics**, Mumbai, v. 78, n. 7, p. 812-816, Jul 2011.

LARSSON, E.; HOLMSTRÖM, G. Screening for retinopathy of prematurity: evaluation and modification of guidelines. **The British journal of ophthalmology**, London, v. 86, n. 12, p. 1399-1402, Dec 2002.

LERMANN, V. L.; FORTES FILHO, J. B.; PROCIANOY, R. S. Prevalência de retinopatia da prematuridade em recém-nascidos de muito baixo peso. **Jornal de pediatria**, Porto Alegre, v. 82, n. 1, p. p. 27-32, fev. 2006.

LORENA, S. H. T.; BRITO, J. M. S. Estudo retrospectivo de crianças pré-termo no Ambulatório de Especialidades Jardim Peri-Peri. **Arquivos brasileiros de oftalmologia**, São Paulo, v. 72, n. 3, p. 360-364, maio/jun. 2009.

MARTÍN-BEGUÉ, N.; PERAPOCH-LÓPEZ, J. Retinopathy of prematurity: incidence, severity and outcome. **Anales de pediatria**, Barcelona, v. 58, n. 2, p. 156-161, Feb 2003.

MARTÍNEZ, J. G.; FONSECA, L. M. M.; SCOCHI, C. G. S. Participação das mães/pais no cuidado ao filho prematuro em unidade neonatal: significados atribuídos pela equipe de saúde. **Revista latino-americana de enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 15, n. 2, p. 239-246, abr./jun. 2007.

MARTÍNEZ-CRUZ, C. F. et al. Fatores de Riscos associados a Retinopatia da Prematuridade e alterações visuais em RN com extremo baixo peso de nascimento. **Revista de investigación clínica**, México, v. 64, n. 2, p. 136-143, marzo/ abr. 2012.

MEHMET, S. et al. One year experience in the retinopathy of prematurity: frequency and risk factors, short-term results and follow-up. **International journal of ophthalmology**, Xi'an, v. 4, n. 6, p. 634-640, 2011.

MULTICENTER trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. **Archives of ophthalmology**, Chicago, v. 106, n. 4, p. 471-479, Apr 1988.



OLIVEIRA, J. M. F. **Prevalência de retinopatia da prematuridade em recém-nascidos com peso de nascimento < 1.500g e idade gestacional < 32 semanas no hospital regional da asa sul (HRAS)**. 2004. 27 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Neonatologia)– Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Brasília, DF, 2004.

OLUJIĆ, M. et al. Factors given by birth and oxygen therapy in relation to development of retinopathy of prematurity. **Medicinski pregled**, Novi Sad, v. 65, n. 7-8, p. 326-330, Jul/Aug 2012.

PALMER, E. A. et al. 15-year outcomes following threshold retinopathy of prematurity: final results from the multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. **Archives of ophthalmology**, Chicago, v. 123, n. 3, p. 311-318, Mar 2005.

PALMER, E. A. et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. **Ophthalmology**, Rochester, v. 98, n. 11, p. 1628-1640, Nov 1991.

PINHEIRO, A. M. et al. Incidência e fatores de risco da retinopatia da prematuridade no Hospital Universitário Onofre Lopes, Natal (RN) - Brasil. **Arquivos brasileiros de oftalmologia**, São Paulo, v. 72, n. 4, p. 451-456, ago. 2009.

QUINN, G. E. Retinopatia da prematuridade no Brasil: um problema emergente. **Jornal de pediatria**, Porto Alegre, v. 83, n. 3, p. 191-193, maio/jun. 2007.

RODRIGUES, F. P. M. Importância dos radicais livres de oxigênio no período neonatal. **Jornal de pediatria**, Porto Alegre, v. 74, n. 2, p. 91-98, 1998.

SÁ, L. C. F. Aspectos atuais da retinopatia da prematuridade. **Jornal de pediatria**, Rio de Janeiro, v. 66, n. 8-9, p. 220-224, ago./set. 1990.

SALGE, C. A. K. M. et al. Fatores maternos e neonatais associados à prematuridade. **Revista eletrônica de enfermagem**, Goiânia, v. 11, n. 3, p. 642-646, 2009. Disponível em:<[http://www.fen.ufg.br/fen\\_revista/v11/n3/pdf/v11n3a23.pdf](http://www.fen.ufg.br/fen_revista/v11/n3/pdf/v11n3a23.pdf)>. Acesso em: 23 jan. 2015.

SARQUIS, A. L. F. et al. Retinopatia da prematuridade: análise dos casos num período de quatro anos. **Pediatria**, São Paulo, v. 21, p. 202-207, 1999. Disponível em:<<http://www.pediatrinsaopaulo.usp.br/upload/html/423/body/05.htm>>. Acesso em: 25 jul. 2013.

SCHAFFER, D. et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. **Ophthalmology**, v. 100, n. 2, p. 230-237, Feb 1993.

SCHALIJ-DELFOS, N. E. et al. Long term follow up of premature infants: detection of strabismus, amblyopia, and refractive errors. **The British journal of ophthalmology**, London, v. 84, n. 9, p. 963-967, Sep 2000.

SCHIMDT, B. M. D.; DAVIS, P. G.; ROBERTS, R. S. Timing of caffeine therapy in very low birth weight infants. **The Journal of pediatrics**, St. Louis, v. 164, n. 5, p. 957-958, May 2014.

SCHUMANN, R. F.; BARBOSA, A. D. M.; VALETE, C. O. Incidência e gravidade da retinopatia da prematuridade e sua associação com morbidade e tratamentos instituídos no Hospital Universitário Antônio Pedro, entre 2003 a 2005. **Arquivos brasileiros de oftalmologia**, São Paulo, v. 73, n. 1, p. 47-51, jan./fev. 2010.

SHAH, V. A. et al. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. **Annals of the Academy of Medicine, Singapore**, Singapore, v. 34, n. 2, p. 169-178, Mar 2005.

SHASTRY, B. S. Genetic susceptibility to advanced retinopathy of prematurity (ROP). **Journal of biomedical science**, London, v. 17, p. 69, Aug 2010.

SHINSATO, R. N. et al. Frequência de retinopatia da prematuridade em recém-nascidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. **Arquivos brasileiros de oftalmologia**, São Paulo, v. 73, n. 1, p. 60-65, jan./fev. 2010.

SILVEIRA, R. C.; GIACOMINI, C.; PROCIANOY, R. S. Sepsis e choque séptico no período neonatal: atualização e revisão de conceitos. **Revista brasileira de terapia intensiva**, São Paulo, v. 22, n. 3, p. 280-290, jul./set. 2010.

SIRA, B. I.; NISSENKORN, I.; KREMER, I. Retinopathy of prematurity. **Survey of ophthalmology**, New York, v. 33, n. 1, p. 1-16, Jul/Aug 1988.

TEMPORINI, E. R.; KARA-JOSÉ, N. A perda da visão - estratégias de prevenção. **Arquivos brasileiros de oftalmologia**, São Paulo, v. 67, n. 4, p. 597-601, jul./ago. 2004.

TERRY, T. L. Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in infants born prematurely: II. Report of cases-clinical aspects. **Transactions of the American Ophthalmological Society**, Rochester, v. 40, p. 262-284, 1942.

THE NATURAL ocular outcome of premature birth and retinopathy. Status at 1 year. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. **Archives of ophthalmology**, Chicago, v. 112, n. 7, p. 903-912, Jul 1994.

TOMÉ, V. A. V. et al. Estudo da retinopatia da prematuridade em um hospital universitário. **Arquivos brasileiros de oftalmologia**, São Paulo, v. 74, n. 4, p. 279-282, ago. 2011.

TOLSMA, K. W. et al. Neonatal bacteremia and retinopathy of prematurity: The ELGAN study. **Archives of ophthalmology**, Chicago, v. 129, n. 12, p. 1555-63, Dec 2011.

URRETS-ZAVALIA, J. A. et al. Impact of changing oxygenation policies on retinopathy of prematurity in a neonatal unit in Argentina. **The British journal of ophthalmology**, London, v. 96, n. 12, p. 1456-1461, Dec 2012.

WATTS, J. L. Retinopathy of prematurity. In: SINCLAIR, J. C.; BRACKEN, M. B. **Effective care of newborn infant**. New York: Oxford University Press, 1992. p. 617-639.

WEBER, C. et al. Mortality and morbidity in extremely preterm infants (22 to 26 weeks of gestation): Austria 1999-2001. **Wiener klinische Wochenschrift**, Wien, v. 117, n. 21-22, p. 740-746, Nov 2005.

WHEATLEY, C. M. et al. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. **The British journal of ophthalmology**, London, v. 86, n. 6, p. 696-700, Jun 2002.

WU, W. C. et al. Retinopathy of prematurity and maternal age. **Retina**, Hagerstown, v. 30, n. 2, p. 327-331, Feb 2010.

YAU, G. S. et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in extreme low birth weight Chinese infants. **International ophthalmology**, Dordrecht, jun 2014. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10792-014-9956-2>>. Acesso em: 25 jan. 2015.

ZIN, A. et al. Proposta de diretrizes brasileiras do exame e tratamento de retinopatia da prematuridade (ROP). **Arquivos brasileiros de oftalmologia**, São Paulo, v. 70, n. 5, p. 875-883, out. 2007.

ZIN, A. The increasing problem of retinopathy of prematurity. **Community eye health**, London, v. 14, n. 1, p. 58-59, 2001.