

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS
PEDIATRIA

**PREVALÊNCIA DE RETINOPATIA DA
PREMATURIDADE EM RECÉM-NASCIDOS DE
MUITO BAIXO PESO**

VIVIANE LEVY LERMANN

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil, 2006

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS
PEDIATRIA

**PREVALÊNCIA DE RETINOPATIA DA
PREMATURIDADE EM RECÉM-NASCIDOS DE
MUITO BAIXO PESO**

VIVIANE LEVY LERMANN

Orientador: Prof. Dr. Renato S. Procianoy

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para a obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil, 2006

L616p Lermann, Viviane Levy

Prevalência de retinopatia da prematuridade em recém-nascidos de muito baixo peso / Viviane Levy Lermann ; orient. Renato S. Procianoy. – 2006.

93 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria. Porto Alegre, BR-RS, 2006.

1. Retinopatia da prematuridade 2. Cegueira 3. Recém-nascido de muito baixo peso 4. Oxigenoterapia I. Procianoy, Renato Soibelman II. Título.

NLM: WW 270

Este trabalho é dedicado ao meu esposo, **Eduardo**,
e aos meus pais, **Flavio** e **Nadine**.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

- Ao **Prof. Dr. Renato S. Procianoy**, meu orientador, por sua competência e dedicação, por ter orientado este trabalho com seriedade, incentivando cada vez mais o meu aprendizado.
- Ao **Prof. João Borges Fortes Filho**, pela sua inesgotável paciência e por ter proporcionado a realização deste trabalho através da realização dos exames oftalmológicos e o acompanhamento dos pacientes, além de incentivo e orientação.

AGRADECIMENTOS

- A todos que, de alguma forma, colaboraram para realização deste trabalho e que, involuntariamente, deixaram de ser nominados.
- Ao **Programa de Pós-Graduação em Pediatria**, pelo constante aprendizado, confiança e incentivo.
- À **Enfermeira Marlene Coelho da Costa**, pelo auxílio na dilatação das pupilas dos recém-nascidos.
- À **Daniela**, pelas sugestões e orientações na análise estatística.
- À **Profa. Helena Friedrich**, pela revisão criteriosa desta dissertação.
- Ao **Serviço de Oftalmologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, representado pelo Prof. João Borges Fortes Filho, que, com seriedade, tornou este trabalho possível.
- Aos meus avós **Maurice, Vera e Anita**, meus irmãos **Letícia e Rafael**, à **família Costa**, familiares e amigos pela alegria, apoio e amizade.
- Aos meus pais **Flavio e Nadine**, pelo exemplo de vida e apoio constante.
- Ao meu marido **Eduardo**, pelo amor, compreensão e companheirismo durante estes últimos 8 anos em que estive ao meu lado, e por tornar possível a realização deste sonho.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Tabelas

1 – INTRODUÇÃO.....	1
1.1 – Conceito.....	4
1.2 – Classificação.....	4
1.3 – Patogênese.....	6
1.4 - Fatores de Risco.....	9
1.5 – Incidência.....	17
1.6 – Diagnóstico e Acompanhamento.....	20
1.7 – Diagnóstico Diferencial.....	21
1.8 – Tratamento.....	23
1.9 – Prognóstico e Complicações.....	24
1.10 – Prevenção.....	25
2 – Justificativa.....	28
3 – Objetivos.....	30
3.1 – Objetivo Geral.....	31
3.2 – Objetivo Secundário.....	31
4 – Pacientes e Métodos.....	32
4.1 – Delineamento do Estudo.....	33
4.2 – População.....	33
4.3 – Amostra.....	33
4.4 – Logística.....	34
4.5 – Variáveis em Estudo.....	35
4.6 – Instrumentos de Avaliação.....	35

4.7 – Análise Estatística.....	36
5- Considerações Éticas.....	37
6 – Referências Bibliográficas.....	39
7 – Artigo.....	51
8 - Considerações Finais.....	73
Anexos	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Esquema de divisão da retina em: localização.....	76
Figura 2	Fundo de olho normal adulto.....	77
Figura 3	ROP estágio 1.....	78
Figura 4	ROP estágio 2.....	79
Figura 5	ROP estágio 3.....	80
Figura 6	ROP estágio 4.....	81
Figura 7	ROP estágio 5.....	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Descrição das características do grupo estudado.....	69
Tabela 2	Características descritivas dos grupos estudados comparando os com e sem doença.....	70
Tabela 3	Características descritivas dos grupos estudados, segundo resultados obtidos na oftalmoscopia binocular indireta.....	71
Tabela 4	Modelo de regressão logística.....	72

1 - INTRODUÇÃO

1 - INTRODUÇÃO

A visão é um dos principais meios de contato com o mundo externo, desempenhando papel fundamental na integração do indivíduo com a sociedade.

A perda total da visão tem um indiscutível impacto na comunicação, na educação e qualidade de vida, com alto custo social.

A preocupação com o diagnóstico precoce de alterações na visão tem sido constante e muitos estudos já relataram que prejuízos causados pela não identificação de alterações visuais no momento adequado são irreversíveis, afetando não apenas a linguagem, mas também o desenvolvimento global da criança (O'Connor et al., 2004).

Os distúrbios do desenvolvimento são mais comuns em prematuros, porém as características comportamentais variam conforme a idade gestacional e o peso ao nascimento. Os recém-nascidos prematuros tendem a apresentar intercorrências clínicas importantes, ficando expostos a fatores diversos, como, por exemplo, o uso de oxigênio e transfusões sangüíneas (Larsson et al., 2004).

A retinopatia da prematuridade (ROP) foi descrita pela primeira vez por Terry em 1942; devido à aparência do globo ocular com características fibróticas nos estágios avançados da doença, foi chamada de fibroplasia retrolental. Entre 1942 e 1945 foram descritos 117 casos de cegueira relacionados a esta doença (Terry, 1942; Terry, 1943).

Em 1951 Health introduziu o termo retinopatia da prematuridade. Prefere-se este porque engloba todas as fases das manifestações retinianas observadas nos prematuros, enquanto o antigo termo envolve somente alterações cicatriciais tardias da retina de pacientes gravemente afetados (Health, 1951).

A partir desse relato, inúmeros casos foram descritos na literatura mundial, sendo a ROP uma das grandes causas de cegueira nos recém-nascidos prematuros. De 1943 a 1953, Silverman estimou que 10.000 crianças no mundo ficaram cegas devido a ROP, sendo 7.000 nos EUA. Desde então, inúmeros estudos com o intuito de reconhecer os fatores de risco responsáveis pela ROP foram realizados (Silverman, 1980).

Em um estudo realizado por Campbell em três centros de Melbourn (Austrália), associou-se a ROP com a exposição ao oxigênio. A partir de então, outros trabalhos confirmaram a associação da ROP com a exposição ao oxigênio (Campbell, 1951).

Na década de 60, uma restrição maior ao uso de oxigênio levou à falsa impressão de que a ROP estivesse sob controle. A neonatologia moderna e o desenvolvimento tecnológico possibilitaram maior sobrevivência dos recém-nascidos prematuros, tendo a percentagem de sobrevivência para as crianças nascidas nos EUA com menos de 1.000g passado de 8% para 35% em 1980. Neste mesmo período, 81% das crianças entre 1.000g e 1.500g sobreviveram. Paralelamente, houve o reaparecimento da ROP, apesar do uso de uma sofisticada tecnologia aplicada na monitorização do oxigênio e de outros parâmetros vitais (Phelps, 1981).

Com o reaparecimento da patologia a partir das décadas de 60 e 70 e do exame com a oftalmoscopia binocular indireta, formas leves e cicatriciais da ROP puderam ser descritas; uma classificação universal e atualizada tornou-se necessária (Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, 1984; Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity 1987).

No Brasil, com a melhora assistencial de recém-nascidos prematuros nas UTI neonatais, que estão possibilitando um aumento na sobrevivência de prematuros com idades gestacionais cada vez menores, faz-se necessário um programa de detecção precoce das alterações retinianas para que se possa intervir o mais rapidamente possível, evitando a lesão irreversível que se segue (descolamento de retina). Atualmente, a ROP é a segunda causa de

cegueira infantil, perdendo apenas para o glaucoma congênito (Relatório do I Workshop de Retinopatia da Prematuridade, 2002; Kreimer et al., 2000).

1.1 - Conceito

A ROP é uma doença vasoproliferativa, de etiologia multifatorial, secundária à vascularização inadequada da retina, que acomete principalmente recém-nascidos prematuros e está diretamente ligada a menor idade gestacional e menor peso ao nascimento. Ela apresenta uma fase aguda (ativa), em que a vasculogênese normal é interrompida e a retina imatura apresenta uma transformação e proliferação celular, e uma fase cicatricial (Smith, 2004).

1.2 – Classificação

Em 1984, em um estudo multicêntrico, foi elaborada a classificação internacional da ROP, tendo sido revisada posteriormente. A classificação da ROP é baseada em três parâmetros: localização, extensão e estágio ou fase (Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, 1984; Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity 1987; International Committee for Classification of Retinopathy of Prematurity 2005).

A localização é diagnosticada ao se dividir a retina em 3 zonas, sendo a zona 1 a mais interna e onde a doença é mais grave. A extensão do envolvimento vascular é registrada pelo número de horas, como em um mostrador de relógio. Os estágios da ROP são

progressivamente mais graves, variando de 1 (leve) a 5 (mais grave). A ROP é avaliada sempre pelo estágio mais grave que atingiu. Qualquer doença em zona 1 é grave, e a presença de engurgitamento venoso é um dos achados mais valorizados para indicação de tratamento e classificação da gravidade da doença.

Localização

Zona 1: é a zona interna ou pólo posterior, que abrange a papila e 30° ao seu redor ou uma área igual a duas vezes a distância da papila a mácula.

Zona 2: estende-se dos limites da zona 1 de forma concêntrica até a região equatorial temporal.

Zona 3: é uma zona externa em forma de crescente que se estende dos limites da zona 2 até a ora serrata da retina temporal.

Estágios

Estágio 1: isquemia periférica da retina e presença de linha de demarcação entre a retina vascularizada e a retina isquêmica.

Estágio 2: presença de uma crista elevada por sobre a região periférica da retina.

Estágio 3: presença de proliferação fibrovascular da retina ou extra-retiniana por sobre as áreas das cristas elevadas.

Estágio 4: início do descolamento tracional parcial periférico ou central da retina (4a, a macula está poupada; 4b, a macula está acometida).

Estágio 5: descolamento total da retina.

Além dessa classificação, a Comissão Internacional de 1984, reconheceu a forma “de regressão espontânea” da ROP, que é a forma de evolução mais comum, e a forma “plus” (doença com tendência à progressão), que se caracteriza pela dilatação e tortuosidade dos

vasos retinianos, engurgitamento da vascularização iriana, rigidez pupilar e turvação ou hemorragia vítrea. Nas formas mais severas pode apresentar alterações na interface vítreo-retiniana, membranas vítreas, descolamento de retina, arcadas vasculares tracionadas, distorção e ectopia macular e pregas retinianas (Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, 1984; Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity 1987; Intertational Committee for Classification of Retinopathy of Prematurity 2005).

Atualmente a classificação e as mudanças recomendadas pelo Comitê incluem (Intertational Committee for Classification of Retinopathy of Prematurity, 2005):

Doença pré-limiar tipo 1

Zona 1: qualquer estágio com plus.

Zona 1: estágio 3 sem plus.

Zona 2: estágio 2 ou 3 com plus.

Doença pré-limiar tipo 2

Zona 1: estágio 1 ou 2 sem plus.

Zona 2: estágio 3 sem plus.

Estágio 4 e 5

Doença limiar: retinopatia em estágio 3, em zona 1 ou 2, com pelo menos 5 horas de extensão contínuas ou 8 horas intercaladas, na presença de doença plus (dilatação arteriolar e venosa).

1.3 – Patogênese

Durante o desenvolvimento normal da retina, veias migram do disco óptico até a ora serrata. Esse processo começa com a idade gestacional de 16 semanas; até esta idade a retina do feto permanece avascular. A vasculogênese transforma as células fusiformes, provavelmente de origem mesenquimal, já presentes no cone pré-papilar, em uma rede de capilares. A partir dessa rede ocorrem a diferenciação e a extensão de vasos sanguíneos maduros de forma centrífuga até a ora serrata nasal, em um plano paralelo a esclera ao longo da superfície da retina crescendo na espessura da camada de fibras nervosas da mesma. A ora serrata nasal é alcançada em torno de 36 semanas de gestação. Mas, do lado temporal, onde o caminho é mais longo, na mesma época só foi atingida a região equatorial, demorando até 40 semanas para alcançar a sua extensão máxima. Isto explicaria a maior ocorrência de lesões da ROP nessa região. Gradualmente se formam vasos do calibre de capilares a partir dos vasos existentes na retina em direção à esclera. A localização da interrupção desse processo progressivo de vascularização está relacionada ao momento do nascimento prematuro (Michaelson, 1948).

Os fotorreceptores, de forma semelhante, crescem do nervo óptico para a periferia, sendo que 80% chegam à ora serrata com 28 semanas de gestação. Há um sincronismo entre a progressiva demanda de oxigênio pelos fotorreceptores e o desenvolvimento dos vasos retinianos, estimulado pelo fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) (Pierce et al., 1996).

A ROP está relacionada ao VEGF e a fatores não regulados pelo oxigênio (fator de crescimento *insulina like* – IGF1), que, quando em níveis baixos, inibem a vascularização retiniana e, quando em excesso, estimulam a neovascularização da retina (Pierce et al., 1996; Hellstron et al., 2003).

Após o nascimento prematuro, a hiperóxia a que o recém-nascido prematuro é submetido inibe a produção de VEGF. A administração de oxigênio suplementar pode levar a uma hiperóxia mantida, resultando na obliteração dos vasos, e não na vascularização da retina. Com o tempo, a demanda metabólica do olho em crescimento aumenta e a área de retina periférica não perfundida torna-se hipóxica, levando à superprodução de VEGF, que irá estimular a neovascularização da retina (Pierce et al., 1996).

O IGF1 é necessário para o desenvolvimento normal da retina. Valores baixos de IGF1 no soro relacionam-se ao desenvolvimento de ROP tardia, desta forma, a duração do período de IGF1 baixo se correlaciona fortemente com a gravidade da ROP (Hellstron et al., 2003).

Baseando-se em estudos através da angiografia fluoresceínica em recém-nascidos prematuros com ROP, foi proposta uma teoria que tenta aplicar a resposta vascular a um agente nocivo. Inicialmente uma lesão causada por um ou mais fatores nocivos promove a destruição do endotélio vascular, justamente nos vasos recém formados do mesenquima, que são mais vulneráveis. Artérias e veias já maduras sobrevivem e interligam-se formando o “shunt” arteriovenoso mesenquimal que, na retina, se apresenta como uma linha nítida de demarcação entre a retina vascularizada e a avascular. É constituído por células mesenquimais e endoteliais em vias de amadurecimento e ainda avascular, recebendo nutrição pelas artérias e veias maduras. Esta estrutura é patognomônica da ROP aguda e da sua localização e extensão na retina depende o prognóstico da doença. Quanto mais posterior e quanto maior em extensão mais grave será a retinopatia (Michaelson, 1948).

As células que compõem os tecidos do “shunt” arteriovenoso podem evoluir de duas formas. Elas podem sofrer diferenciação em endotélio normal, transformando-se em capilares que vão crescer avançando para suprir a retina avascular, sendo este o processo de regressão que corresponde a 90% dos casos. Em 10% dos casos, podem permanecer sem diferenciação,

multiplicando-se, atravessando a membrana limitante interna da retina e crescendo para o vítreo sobre a superfície da retina, podendo ocasionar descolamento desta (Michaelson, 1948; Smith, 2004).

A maior parte dos casos de ROP evolui espontaneamente para a vascularização normal, mas retinopatias graves podem evoluir para o descolamento total da retina.

1.4 – Fatores de risco

As causas de ROP são várias e estão constantemente em estudo. Os principais fatores de risco já estabelecidos são a baixa idade gestacional e o baixo peso ao nascimento. Além destes fatores, desde os anos 50, vem sendo relacionada a grande importância da manutenção dos níveis de oxigênio e o desenvolvimento da ROP. Os indicadores de risco já estudados e ainda em estudo para o desenvolvimento da ROP são os seguintes (Sola et al, 2005):

- Imaturidade retiniana (avaliada pela idade gestacional e peso ao nascer).
- Índice de Apgar no 5º minuto menor do que 7 (presença de asfixia perinatal).
- Flutuação nos níveis de oxigênio.
- Presença de hemorragia intracraniana.
- Transfusões sangüíneas.
- Persistência do canal arterial.
- Ser pequeno para idade gestacional.
- Gemelaridade.
- Septicemia.
- Deficiência de Vitamina E.
- Exposição à luz.

- Episódios de apnéia.

Imaturidade Retiniana:

A imaturidade retiniana pode ser relacionada ao peso ao nascer e à idade gestacional, sendo que os dois marcadores mostram relação inversa com a ROP, ou seja, quanto menor o peso e idade gestacional ao nascer, maior a frequência de aparecimento da ROP em estágios avançados (Phelps, 1981; Palmer et al., 1991; Purohit et al, 1985; Hammer et al., 1986; Shoat et al., 1983).

Diversas explicações são dadas para a fisiopatologia da ROP, mas todas têm em comum imaturidade retiniana e períodos de hiperóxia associados (Sola et al., 2005).

Dados descritos na literatura demonstram estes fatores: quanto menores a idade gestacional e o peso ao nascimento, maior a incidência da ROP (Palmer et al., 1991).

Oxigênio:

O uso do oxigênio no período neonatal, embora necessário para o suporte da vida em diversas patologias, pode ser potencialmente tóxico a diversos órgãos e tecidos.

O oxigênio como medida terapêutica efetiva nos cuidados com recém-nascidos tornou-se comum apenas a partir de 1940 – 1950 (James et al., 1976).

Com seu uso liberal ocorreu um aumento significativo da chamada então fibroplasia retrolental. Nos EUA e nos países desenvolvidos, entre 1942 e 1945, foram descritos 117 casos de cegueira em recém-nascidos prematuros com peso de nascimento entre 1.001 e 1.800g. Varias teorias foram postuladas na elucidação de sua patogênese (Terry, 1942; Terry, 1943; James et al., 1976). Somente em 1952, Patz et al., em um estudo clínico controlado,

observaram maior incidência dessa doença em recém-nascidos que receberam altas concentrações de oxigênio (Patz et al., 1952).

Com a confirmação de que a ROP estava relacionada à hiperóxia, o uso de oxigênio tornou-se restrito nas UTI Neonatais, provocando diminuição na incidência da doença, embora aumento da mortalidade (Sola et al., 2005).

Observou-se, naquela época, uma menor incidência de ROP, mas verificou-se uma maior mortalidade de recém-nascidos prematuros. É provável que, com a restrição de oxigênio, houve um aumento na mortalidade destes recém-nascidos, podendo, assim, diminuir a população de risco e a porcentagem de ROP nos sobreviventes (Phelps, 1981).

Na década de 1960, tornou-se possível a análise de gases no sangue arterial, mas ainda não havia evidências da Pressão Arterial de Oxigênio (PaO₂) ideal, que prevenisse a ocorrência de ROP.

O desenvolvimento de aparelhos que permitiram a monitorização transcutânea do oxigênio não só mostrou o alto grau de flutuação nos níveis de oxigênio, como também permitiu a possibilidade de se estudar se o controle contínuo de PaO₂ pode reduzir a incidência de ROP (Chow et al., 2003).

Em 1971, Gregory et al. introduziram o método de pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP). Tal fato levou a uma queda na mortalidade, concomitantemente a um aumento na incidência da doença, já que o CPAP promoveu um incremento efetivo na PaO₂ (Gregory et al., 1971).

A Academia Americana de Pediatria recomenda atualmente a manutenção de PaO₂ entre 45 – 80 mmHg (Sola et al., 2005).

Quanto aos limites de saturação de oxigênio ideal para recém-nascidos prematuros, foram estabelecidos nos grandes centros guidelines para o controle da concentração de oxigênio fornecida: prematuros com idade gestacional maior do que 32 semanas, manter

saturação de oxigênio entre 85 – 95%; recém-nascidos com idade gestacional inferior ou igual a 32 semanas, manter saturação de oxigênio entre 85 – 93% (Chow et al., 2003; Mc Gregor et al., 2002; Sola et al., 2005).

O mecanismo de toxicidade do oxigênio é atribuído atualmente às reações de radicais livres de oxigênio com componentes celulares (Avery e Glass, 1988).

O recém-nascido está mais sujeito aos efeitos das espécies reativas tóxicas do oxigênio, pois, no meio intra-útero, vive sob baixas tensões de oxigênio (aproximadamente de 22 a 24 mmHg). Após o nascimento, ocorre um aumento dramático nas concentrações de oxigênio; com o início do metabolismo aeróbico, relativa hiperóxia pode aumentar a produção de VEGF. A administração de oxigênio suplementar pode levar a uma hiperóxia sustentada (Pierce et al., 1996). Níveis elevados de VEGF estimulam a neovascularização da retina, a qual, em casos severos, pode resultar em fibrose e descolamento de retina. Repetidos ciclos de hipóxia – hiperóxia favorecem a progressão da ROP (Vleiss et al., 1989; Pierce et al., 1996).

O recém-nascido e, principalmente, o prematuro, além de estarem expostos a maior produção de radicais tóxicos de oxigênio, não apresentam seus sistemas de defesa antioxidante totalmente desenvolvidos (Frank et al., 1987; Rodrigues, 1998).

Hittner et al. referem que, ao se submeter a retina a elevadas tensões de oxigênio, alterações metabólicas e bioquímicas seriam desencadeadas, principalmente ao nível das células fusiformes. Essas alterações metabólicas e bioquímicas incluiriam a formação de defeitos de junção entre as células fusiformes. A progressão das células mesenquimais é que promove a vascularização normal da retina e a presença destes defeitos de junção resulta na liberação de fator angiogênico e subsequente neovascularização (Hittner et al., 1983).

Segundo Watts, o uso restrito de oxigênio reduziu o risco relativo de uma retinopatia ativa no pólo posterior em 55% e a doença residual em 72% dos sobreviventes. Neste mesmo trabalho, refere que o uso de surfactante exógeno reduz a severidade da doença pulmonar

aguda e diminui as necessidades de oxigênio, mas não afeta a incidência de ROP (Watts, 1992).

Penn et al. estudaram 265 recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1.500g e mostraram que, para os recém-nascidos nos quais a ROP atingiu um estágio no qual foi necessário intervenção, a flutuação de PaO₂ foi significativamente maior do que para os recém-nascidos que apresentaram ROP mas não necessitaram de intervenção cirúrgica. Entretanto, a ROP também está relacionada ao tempo de exposição a FiO₂ superior a 80% (Penn et al., 1995).

Em um estudo de coorte na Inglaterra, entre 1990 e 1994, evidenciou-se que a sobrevida de recém-nascidos prematuros que mantiveram controle rigoroso de saturação de oxigênio entre 80 – 90% foi semelhante ao grupo que manteve saturação de oxigênio entre 88 – 98%. Entretanto, a incidência de ROP (doença limiar) foi de 6% no grupo restrito e 28% no grupo com saturação de 88 – 98% (Tin et al., 2001).

York et al. analisaram gases sangüíneos de 231 recém-nascidos com peso inferior a 1.500g entre 1993 e 1995. Concluíram que as variações nas concentrações de oxigênio foram diretamente relacionadas a maior incidência de desenvolver ROP (York et al., 2004).

Graziano et al. relataram que o número de dias em ventilação mecânica constitui um fator de risco significativo para o desenvolvimento de ROP. Como o oxigênio é, juntamente com a imaturidade retiniana, o fator mais importante no desenvolvimento da ROP, portanto, não é de se surpreender que o número de dias em ventilação mecânica tivesse sido significativo nesse trabalho (Graziano et al., 1997).

McGregor et al. estudaram 15 centros entre janeiro de 1996 e março de 1999 e um total de 136 pacientes foram acompanhados no estudo HOPE-ROP e comparados com 229 pacientes do estudo STOP-ROP no mesmo período e nos mesmos 15 centros. Pacientes com saturação de oxigênio superior a 94% em ar ambiente no momento do primeiro exame e com

diagnóstico de doença pré-límiar foram excluídos do estudo STOP-ROP e alocados no estudo HOPE-ROP. Se o paciente necessitasse de oxigênio suplementar para manter saturação superior a 94%, este era excluído do estudo HOPE-ROP e incluído no STOP-ROP. Este estudo concluiu que a progressão de doença pré-límiar para doença límiar foi menor nos pacientes que não necessitaram de oxigênio suplementar para manter saturação superior a 94%. A média de idade gestacional foi superior no estudo HOPE-ROP quando comparada com o estudo STOP-ROP. No estudo HOPE-ROP, 25% dos pacientes evoluíram para ROP doença límiar, enquanto que, no estudo STOP-ROP, 46% dos pacientes evoluíram para ROP doença límiar. Análise de regressão logística confirmou este resultado (Mc Gregor et al., 2002).

No estudo de Chow et al., foi realizado um programa de policiamento para o uso de oxigênio e monitorização, implantado em 1998 para recém-nascidos de muito baixo peso (< 1.500g). Para RN com mais de 32 semanas de idade gestacional, manter saturação de oxigênio entre 85 – 95%, e, para RN com menos de 32 semanas de idade gestacional, manter saturação de oxigênio entre 85 – 93%. Foram instalados alarmes entre 83 – 93% saturação de oxigênio. Verificou-se que, após a monitorização rigorosa dos gases respiratórios desde 1998, a incidência de ROP nos estágios 3 e 4 para RN com peso de nascimento inferior 1.500g diminuiu de 12,5% em 1997 para 2,5% em 2001. A incidência de laser para todo grupo diminuiu de 4,4% em 1997 para 1,3% em 1998. Observou-se que, em 31 de dezembro de 1998, 0% dos RN necessitaram de intervenção com laser. Concluiu-se que a monitorização rigorosa da oferta de oxigênio para RN de muito baixo peso diminuiu drasticamente a ROP nos estágios 3 e 4, bem como a aplicação de laser (Chow et al., 2003).

Transfusões Sangüíneas:

O uso de transfusões de sangue está associado ao aparecimento da ROP devido à troca do sangue fetal pelo sangue de adulto, que reduz a afinidade do oxigênio pela hemoglobina e, conseqüentemente, promove um aumento do oxigênio nos tecidos em níveis relativamente baixos de oxigênio arterial (Dani et al., 2001).

Se o oxigênio é o fator tóxico primário, seu aumento deve elevar a freqüência de ROP (Watts JL, 1992; Ben Sira et al., 1988).

Deficiência de Vitamina E:

A suposição de que a toxicidade do oxigênio, direta ou indiretamente, seja um dos fatores mais importantes no desenvolvimento da ROP levou os investigadores a estudar se um antioxidante protegeria a retina. Deles, o mais testado é a Vitamina E. Esta é lipossolúvel e encontrada em baixas concentrações no plasma de recém-nascidos prematuros (Johnson et al., 1974).

Watts et al. realizaram uma metanálise de 10 estudos clássicos sobre o uso de Vitamina E e concluíram que a hipótese de prevenir a ocorrência de ROP ou reduzir o risco de uma retinopatia severa não se confirmou. Existem efeitos colaterais com o uso de altas doses de Vitamina E, e o risco-benefício é incerto (Watts, 1992).

Raju et al., em uma metanálise de seis estudos controlados, observaram uma redução de 52% na incidência de ROP nos recém-nascidos que fizeram uso de Vitamina E (Raju et al., 1997).

Phelps et al. relataram uma associação entre o uso de Vitamina E e o aumento na incidência de hemorragia intraventricular (Phelps et al., 1987).

A D-Penicilamina é um antioxidante que parece proteger a membrana celular do dano causado pelos radicais livres; também aumenta a solubilidade do colágeno e diminui a proliferação vítrea (Watts, 1992).

Exposição à Luz:

A luz intensa tem um efeito tóxico na retina e o aumento dos níveis de intensidade luminosa é associado a maior tensão de oxigênio pré-retiniano e a baixo consumo de oxigênio.

O efeito da luz em recém-nascidos prematuros foi estudado em vários trabalhos, usando-se tampões oculares ou filtros nas incubadoras, mas o efeito protetor contra a exposição à luz não ficou provado (Glass et al., 1985).

No estudo Light-ROP, foram analisados recém-nascidos prematuros com idade gestacional inferior a 31 semanas e peso ao nascimento inferior a 1.251g, randomizados em dois grupos: um recebeu “tapa olho” para diminuir a exposição à luz; e outro grupo não utilizou “tapa olho”. A incidência de ROP foi semelhante em ambos os grupos (Reynolds et al., 1998).

Episódios de Apnéia:

Shohat et al referem que, após episódios de apnéia que necessitaram ressuscitação, houve mais freqüentemente o desenvolvimento de ROP (Shoat et al., 1983).

Purohit et al relataram que mais de cinco episódios de apnéia por dia estão associados a maior freqüência de ROP. A justificativa para este fato se deve a hipoxemia, flutuação nos níveis de oxigênio e hiperoxemia após terapia de apnéia (Purohit et al., 1985).

O uso de metilxantinas no tratamento da apnéia leva à vasoconstrição central e à redução no fluxo sangüíneo, estimula os centros respiratórios e relaxa a musculatura lisa dos alvéolos, potencializando os efeitos do oxigênio (Hammer et al., 1986).

Outros Fatores de Risco:

Na casuística de Graziano et al., a persistência do canal arterial (PCA) e a asfixia perinatal acarretaram o aparecimento de ROP, cerca de 3,5 vezes mais freqüente nos pacientes que apresentaram essas patologias. A incidência de PCA é inversamente proporcional à idade gestacional, sendo que recém-nascidos com idade gestacional de 28 a 30 semanas têm uma ocorrência de 70 a 80% de PCA, diminuindo para 40 a 45% naqueles entre 31 e 32 semanas da idade gestacional (Graziano et al., 1997).

Os vasos retinianos reagem com vasoconstrição em resposta ao aumento da concentração de oxigênio. A indometacina interfere no tônus vasomotor, prejudicando o processo vasoconstrictor que normalmente protege a retina contra efeitos danosos da hiperóxia (Oxygen restriction and retinopathy of prematurity, 1992).

Hammer et al., em um estudo prospectivo com 328 recém-nascidos, encontraram, como fatores de risco significativos para o aparecimento de ROP, horas em ventilação mecânica, peso ao nascimento, uso de metilxantinas (teofilina e cafeína) e sangramento materno. Esses dados foram confirmados por análise de regressão logística (Hammer et al., 1986).

Muitos estudos descritos na literatura comparam a incidência de ROP entre gêmeos e gestações únicas, não tendo sido encontrado diferença entre eles (Friling et al., 1997).

Vale ressaltar ainda que, em alguns estudos descritos na literatura, dióxido de carbono, hemorragia intracraniana, septicemia, displasia broncopulmonar, uso de inositol e PCA são outros fatores que se especula estarem associados a maior incidência de ROP (Higgins et al., 1998; Brown e Biglan, 1990).

Para a retina imatura, aparentemente qualquer estresse fisiológico, como uma hiperóxia prolongada, um choque séptico, asfixia, descompensação cardíaca, etc., pode lesar os capilares retinianos e mesmo conduzir à oclusão destes. A retina isquêmica libera o fator

angiogênico de crescimento vascular, que irá promover a neovascularização na transição da retina vascularizada-avascular. Se o fator desencadeante não for intenso e ou prolongado, a neovascularização será leve e transitória, regredindo espontaneamente. Em alguns casos, a neovascularização caminha para o vítreo, acarretando sérias complicações (Phelps, 1992).

Aproximadamente 50% das ROP nesta fase podem apresentar regressão espontânea, mas as cicatrizes freqüentemente causarão prejuízos à acuidade visual.

1.5 – Incidência

A ROP é inversamente proporcional à idade gestacional e ao peso ao nascimento.

Um terço dos RN com peso de nascimento inferior a 1.500g pode apresentar ROP. Dos nascidos com peso inferior a 1.251g, 65,8% podem desenvolver ROP, enquanto que, dos recém-nascidos com peso inferior a 1.000g, 81,6% podem desenvolver a doença. Dos RN com peso entre 1.000–1.500g, 2,2% desenvolverão alterações cicatriciais como complicações da ROP e 0,5% ficarão cegos (Allinsson, 2002).

Estima-se que atualmente, nos EUA, nascem aproximadamente entre 14.000 – 16.000 prematuros com peso de nascimento inferior a 1.250g por ano. Destes, estima-se que entre 9.000 – 10.500 desenvolverão ROP, e 1.000–1.500 necessitarão de tratamento, sendo que 400 – 600 recém-nascidos ficarão cegos pela progressão da doença (NEI Press Statment. National Eye Institute, 2003). Esta estimativa é similar à descrita por Phelps et al. em 1970 (Phelps, 1981). Isto se deve em parte ao grande avanço na neonatologia e à maior sobrevivência de RN de extremo baixo peso.

No Brasil, calcula-se que, a cada ano, sobrevivam em torno de 15.000 prematuros com risco de desenvolver ROP. Se considerarmos que 7,5% destas crianças evoluem para

doença limiar e, destas, 50% ficarão cegas se não tratadas, teremos em média 562 crianças cegas por ano em decorrência da ROP (Relatório do I Workshop de ROP, Rio Janeiro, 2002).

Reisner et al. estudaram 1070 recém-nascidos, mostrando uma prevalência de ROP em 21% dos pacientes com peso ao nascimento menor que 1.500g, 72% para os pacientes com peso menor que 1.000g, sendo que 9% apresentaram doença limiar (Reisner et al., 1985).

Shoat et al. estudaram 1070 recém-nascidos com peso inferior a 1.500g entre 1977 e 1980 e relataram uma incidência de ROP para este grupo de 36% (Shoat et al., 1983).

O estudo multicêntrico de crioterapia para ROP (CRYO-ROP), realizado nos EUA, entre 1986 e 1987, avaliou 4099 recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1.251g. A prevalência de ROP neste estudo foi de 65,8% para os pacientes com peso de nascimento inferior a 1.250g e 81,6% com peso menor que 1.000g (Palmer et al., 1991).

Charles et al., em 1991, relataram uma prevalência de ROP em 72% dos recém-nascidos menores que 1.200g e 66% para recém-nascidos com menos de 32 semanas de idade gestacional (Charles et al., 1991).

Entre 1979 e 1981, Purohit et al. estudaram 3025 recém-nascidos, evidenciando uma prevalência de ROP de 11% para recém-nascidos menores que 1750g e 43% para menores que 750g (Purohit et al., 1985).

Didato et al. estudaram 324 recém-nascidos entre 1984 e 1989 e relataram uma incidência de ROP de 54,5% para os recém-nascidos prematuros com peso inferior a 1.000g (Didato et al., 1992).

Robinson e O'Keefe relataram uma prevalência de ROP de 47% para recém-nascidos com peso entre 1.000 – 1.500g, e prevalência de 49% para recém-nascidos com idade gestacional entre 28 e 32 semanas (Robinson e O'Keefe, 1993).

No Brasil, Graziano et al. analisaram prospectivamente 102 recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1.500g, tendo sido detectada uma prevalência de 29,09% de ROP e 3% de ROP que atingiu doença limiar (Graziano et al., 1997).

Hussain et al. estudaram 950 recém-nascidos, tendo obtido uma prevalência de 21,3% de ROP e 4,6% de ROP em estágio 3 ou mais de evolução. Foram incluídos no estudo recém-nascidos com idade gestacional menor que 30 semanas ou com peso ao nascimento menor que 1.300g, recém-nascidos com idade gestacional menor que 35 semanas ou peso menor que 1.800g e que receberam oxigênio por mais de 1 semana e qualquer recém-nascido que tenha recebido oxigênio por mais de 60 dias. Este estudo mostrou que nenhum recém-nascido com mais de 1.000g e mais de 28 semanas de idade gestacional apresentou estágio de ROP 3 ou mais. Em análise de regressão logística, somente idade gestacional e suplementação de oxigênio foram encontrados como preditores para o desenvolvimento de ROP (Hussain et al., 1999).

Larsson et al. estudaram 392 recém-nascidos entre 1998 e 2000. Publicaram em 2002 a prevalência de 25,5% de ROP total e uma prevalência de 11,7% de ROP que atingiu doença limiar (Larsson e Holmstrom, 2002).

Asproudis et al. avaliaram 194 recém-nascidos menores que 1.500g ou com menos de 32 semanas de idade gestacional. A prevalência de ROP foi de 26,28%, e 2,5% de doença limiar (Asproudis et al., 2002).

Chiang et al. avaliaram 15691 recém-nascidos entre 1996 e 2000, divididos por faixa de peso. Foram avaliados todos os pacientes que nasceram nesse período. A prevalência de ROP em menores que 1.500g foi de 20,3%, em menores que 1.200g foi de 27,3% e em menores que 1.000g foi de 33,2%, sendo que 9,5% dos pacientes apresentaram doença limiar (Chiang et al., 2004).

1.6 - Diagnóstico e acompanhamento

Assim que nascem, os prematuros, dependendo da idade gestacional, vão apresentar uma área de isquemia periférica. Ao se examinar o recém-nascido no momento do nascimento, só veremos uma área de isquemia, uma retina mais pálida. Porém, o importante é ver como o quadro evolui, o que se determina em torno da 6ª semana de vida (Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results, 1988).

A American Academy of Pediatrics, American Association for Pediatric Ophthalmology e American Academy of Ophthalmology recomendam o exame oftalmológico de todo recém-nascido prematuro com peso de nascimento inferior ou igual a 1500g e/ou idade gestacional inferior ou igual a 28 semanas, realizado na 6ª semana de vida por oftalmologista capacitado. Todos os recém-nascidos devem ser acompanhados até a vascularização total da retina (Joint statement of the American Academy of Pediatrics, the American Association for the Pediatric Ophthalmology and Strabismus, and the American Academy of Ophthalmology. Screening examination of premature infant for retinopathy of prematurity, 2001).

Segundo o Conselho Brasileiro de Oftalmologia, a Sociedade Brasileira de Pediatria e a Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica, o exame oftalmológico está indicado para todos os recém-nascidos prematuros com peso de nascimento igual ou menor que 1.500g e idade gestacional menor ou igual que 32 semanas (Relatório do I Workshop de Retinopatia da Prematuridade, 2002; Graziano e Leone, 2005).

No Brasil, o Ministério da Saúde desconhece o número exato de crianças afetadas pela ROP, entretanto, estima-se que cerca de 16000 recém-nascidos desenvolvem ROP anualmente e dessas, aproximadamente, 1600 podem ficar cegas se não detectadas e tratadas

precocemente (Relatório do I Workshop de Retinopatia da Prematuridade, 2002; Procianoy, 1997).

É importante ressaltar que, nos prematuros que evoluem com perda da visão, isto geralmente ocorre em torno do terceiro – quarto mês de vida. O que a retinopatia diabética leva décadas para fazer, a ROP faz em poucos meses.

Para a realização do exame é necessária uma midríase adequada. Para isso é utilizada uma mistura do colírio de fenilefrina a 2,5% com ciclopégico a 0,5% ou com tropicamida a 0,5%. O colírio é instilado no saco conjuntival, uma gota a cada 10 min por três vezes, aproximadamente uma hora antes do exame (Sola et al., 2005). A oftalmoscopia binocular indireta é um exame não invasivo, que não acarreta riscos para o paciente; é realizado na UTI Neonatal, dentro da própria incubadora em que se encontra o recém-nascido. Não é necessário sedação.

1.7 - Diagnóstico diferencial

Nos estágios 1, 2 e 3, deve-se fazer o diagnóstico diferencial da ROP com as seguintes doenças (McColm e Hartnett, 2005):

- Vitreoretinopatia exsudativa familiar. É uma doença autossômica dominante que, na sua forma aguda, se caracteriza por áreas avasculares na retina temporal. Não se pode distinguir a neovascularização que está associada com a doença, algumas vezes, da vista na ROP em estágios 1, 2 e 3. Assim como a ROP, a vitreoretinopatia exsudativa familiar pode progredir para cicatrização, tração da retina até descolamento. A vitreoretinopatia exsudativa familiar pode instalar-se até 10 anos após o nascimento.

- Doença de Coats' e Retinosquise juvenil relacionada ao X. Também apresentam áreas de neovascularização, porém não estão relacionadas com a prematuridade.

Nos estágios 4 e 5 da ROP, o diagnóstico diferencial deve ser feito com as doenças que apresentam leucocoria (McColm e Hartnett, 2005):

- Retinoblastoma. Geralmente ocorre em recém-nascidos a termo com história familiar positiva para a doença. O retinoblastoma é usualmente mais avançado em um dos olhos, ao contrário da ROP, que normalmente é bilateral. A ultrasonografia e a tomografia auxiliam no diagnóstico.

- Persistência do vítreo hiperplásico primário. É uma anomalia congênita, usualmente unilateral, que ocorre em recém-nascidos a termo, sem história de exposição ao oxigênio. O olho acometido normalmente apresenta microftalmia. O descolamento da retina ocorre no estágio final. Deve-se suspeitar em recém-nascidos com uma catarata unilateral rapidamente progressiva.

- Catarata congênita. O diagnóstico é facilmente realizado através de um foco luminoso no olho. Quando a catarata é menos densa, algumas áreas de retina normal podem ser visualizadas periférica e posteriormente.

- Doença de Norrie's. Displasia congênita da retina que apresenta a mesma aparência da ROP em estágio avançado, descolamento de retina, resultando na leucocoria. Doença recessiva ligada ao sexo que afeta recém-nascidos a termo. A doença se instala antes da 6ª semana de vida. A doença de Norrie's está associada a retardo mental.

1.8 – Tratamento

Quando a ROP atingir a fase 3 plus em 5 horas contínuas ou 8 horas interrompida em zona 1 ou 2 (doença limiar), está indicada a ablação da retina avascular com fotocoagulação a laser ou criocoagulação. Mais recentemente, a indicação de tratamento com fotocoagulação ou criocoagulação foi estendida à doença pré-limiar tipo 1 (International Committee for Classification of Retinopathy of Prematurity, 2005).

O Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (CRYO-ROP) e o Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) demonstraram que o tratamento está associado a uma redução no risco de baixa visão (Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, 1988; Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, 2003).

A criocoagulação consiste na crioablação da retina avascular, situada anteriormente ao anel fibrovascular por via transescleral. Por este método, pode-se reduzir à metade o risco de complicações dos casos de ROP na fase crítica (Quinn et al., 1996; Trese e Droste, 1998).

A cirurgia com criocoagulação da retina é uma opção quando existem opacidades de meios, sendo também uma cirurgia mais rápida, o que é um ponto positivo em pacientes com alto risco anestésico.

A aplicação de laser de diodo surge como um procedimento de importância crescente devido aos bons resultados anatômicos e funcionais obtidos. Tem-se tornado uma opção de tratamento mais aceita por apresentar menores complicações pós-operatórias, assim como seqüelas oculares a longo prazo. Tem a mesma função da ablação da retina avascular, só que o faz com a vantagem de produzir cicatrizes mais tênues e apresentar menos efeitos colaterais (Hunter e Repka, 1993; McNamara et al., 1992).

A proliferação de células gliais epirretinianas ocorre nos estágios 4 e 5. Membranas epirretinianas podem exercer tração sobre a retina periférica e equatorial promovendo o descolamento da retina. A tratamento para os pacientes que alcançaram o descolamento tracional deve consistir em retinopexia com explante ou vitrectomia (Quinn et al., 1996; Trese e Droste, 1998).

A cirurgia vitreoretiniana para o estágio 5 apresenta um resultado funcional e anatômico insatisfatório, embora sejam relatados bons resultados em estágio 4 (Quinn et al., 1996; Trese e Droste, 1998).

A introflexão escleral é uma técnica utilizada quando já há descolamento de retina. Os resultados são pobres, particularmente nas fases mais tardias da doença.

O tratamento no momento adequado com fotocoagulação a laser evitará a progressão da doença e a cegueira irreversível que se segue.

1.9 - Prognóstico e Complicações

O prognóstico para a maioria dos pacientes que desenvolvem ROP em estágios 1 e 2 é muito bom.

A maior e mais grave morbidade associada a ROP é a cegueira, embora incomum nos casos tratados precocemente.

Cats e Tan acompanharam pacientes que apresentaram ROP com necessidade de tratamento e encontraram que, entre 6 e 10 anos de vida, 55% destes apresentaram algum problema oftalmológico associado. As complicações mais comuns associadas foram baixa acuidade visual, miopia, estrabismo e ambliopia (Cats e Tan, 1989).

1.10 – Prevenção

A ROP é uma doença que afeta principalmente recém-nascidos prematuros.

Desta maneira, parece ser o mais importante a prevenção do parto prematuro e, quando isto não for possível, é necessária uma monitorização cuidadosa dos gases respiratórios e prescrições criteriosas para o uso de medicações e transfusões sanguíneas.

Vários estudos atuais, como o AVOIX (Actual Versus Intended OXYgen saturation) e POST ROP (Pulse Oximetry Saturation Target), mostram a proporção de saturação de oxigênio “ideal” para manter a sobrevivência e melhorar a morbidade dos recém-nascidos prematuros extremos (Results of the AVOIX study, 2004; Cole et al., 2003).

A monitorização rigorosa da concentração de oxigênio através da PaO₂ e a saturação de oxigênio, evitando as flutuações deste, parecem ser medidas eficazes de prevenção das fases avançadas de ROP, conforme definido por “Fetus and Newborn Committee of the American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists”.

A monitorização rigorosa no controle de oxigênio tem como objetivo prevenir episódios repetidos de hipóxia e hiperóxia que podem promover alterações significativas no leito vascular em recém-nascidos prematuros (Chow et al., 2003).

O oxigênio é a medicação mais utilizada em recém-nascidos de extremo baixo peso e o controle na sua oferta deve iniciar no atendimento do recém-nascido na sala de parto. Evitar a hipóxia é importante, mas hiperóxia prolongada pode levar a um stress oxidativo. Não há evidência de que recém-nascidos de extremo baixo peso necessitam de uma saturação de

oxigênio superior a 93%, pois hoje sabemos que níveis superiores a estes são potencialmente perigosos (Chow et al., 2003; Sola et al., 2005).

Para a prevenção da hipóxia/hiperóxia devemos instalar monitores de saturação de oxigênio logo após o nascimento, com alarmes entre 85 e 93% de saturação, para recém-nascidos de extremo baixo peso, e entre 85 e 95% para recém-nascidos maiores. A saturação de oxigênio é considerada alta quando superior a 92% para recém-nascidos com peso inferior a 1.100g ou idade gestacional inferior a 32 semanas, e superior a 94% para recém-nascidos com peso superior a 1.200g ou idade gestacional superior a 32 semanas. Tanto a diminuição de oxigênio como o aumento devem ser realizados gradualmente, com modificações entre 2 a 5%. Não se deve esquecer de, antes de aumentar a oferta de oxigênio, checar as condições do recém-nascido e do monitor (Chow et al., 2003).

A suplementação de Vitamina E para recém-nascidos prematuros ainda precisa de mais estudos para se definir principalmente a dose segura de tratamento.

O acompanhamento por oftalmologista especializado e a indicação precoce de intervenção tão logo a ROP seja diagnosticada é de extrema importância.

Após a alta hospitalar, deve-se manter o lactente em acompanhamento multidisciplinar.

Em nível nacional existe uma mobilização para o mapeamento da ROP em suas fases aguda e cicatricial. Espera-se que, conhecendo melhor a ROP no Brasil, seja possível estabelecer estratégias de prevenção e tratamento. No entanto, um controle mais efetivo dessa doença somente ocorrerá se as equipes que prestam assistência aos recém-nascidos prematuros se conscientizarem de que a prevenção é a medida mais eficaz.

Futuramente talvez existam medidas de tratamento preventivos, como drogas que modulam a angiogênese (VEGF, inibidor COX-2) ou outras, como inositol.

Com isso, conclui-se que, atualmente, a medida preventiva mais eficaz, além de se evitar o parto prematuro deve-se ter um controle rigoroso da oferta de oxigênio, desde o momento do nascimento, na reanimação em sala de parto, além de um acompanhamento constante da equipe médica e de enfermagem na busca da normoxemia, evitando aumentos desnecessários nos níveis de oxigênio.

2 – JUSTIFICATIVA

2 – JUSTIFICATIVA

O recém-nascido prematuro, dependendo do seu grau de imaturidade ao nascimento, deverá continuar no período pós-natal o desenvolvimento e a maturação de diversos órgãos e sistemas. A visão é um dos mais importantes sentidos no desenvolvimento físico e cognitivo normal da criança. O desenvolvimento motor e a capacidade de comunicação são prejudicados na criança com deficiência visual.

Sabe-se que a Retinopatia da Prematuridade é uma doença que acomete recém-nascidos prematuros, especialmente aqueles com muito baixo peso ao nascer, e, em 50% dos casos, tende a normalizar naturalmente nos primeiros seis meses de vida; entretanto, existe uma porcentagem dos prematuros em que poderão ocorrer complicações graves na retina, causando perda importante de visão e, nos casos extremos, cegueira. Se detectarmos precocemente, teremos a chance de tratá-los a tempo, pois o prognóstico não depende apenas do grau de acometimento da lesão, mas também da época do diagnóstico e do tratamento.

3 – OBJETIVOS

3 – OBJETIVOS

3.1 - Objetivo Geral

Estudar a prevalência de Retinopatia da Prematuridade em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital de Clinicas de Porto Alegre.

3.2 - Objetivo Secundário

Estudar as variáveis maternas, de parto e do recém-nascido que possam estar relacionadas com a Retinopatia da Prematuridade.

4 - PACIENTES E MÉTODOS

4 - PACIENTES E MÉTODOS

4.1 - Delineamento do Estudo

Foi realizado um estudo transversal de caráter observacional. O fator em estudo foi constituído por recém-nascidos de muito baixo peso (< 1.500g) e o desfecho clínico foi retinopatia.

4.2 – População

Todos os recém-nascidos internados na Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que nasceram com peso inferior ou igual a 1.500g e/ou idade gestacional inferior ou igual a 32 semanas no período compreendido entre 01 de outubro de 2002 e 31 março de 2004.

4.3 – Amostra

Todos os recém-nascidos internados na Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que nasceram com peso inferior ou igual a 1.500g e/ou idade gestacional inferior ou igual a 32 semanas, no período do estudo, que sobreviveram até a data do exame.

Crerios de inclusão: foram considerados elegíveis para o estudo todos os recém-nascidos internados na Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com peso de nascimento inferior ou igual a 1.500g e/ou idade gestacional inferior ou igual a 32 semanas durante o período do estudo.

Foram consideradas perdas os pacientes que faleceram durante as seis primeiras semanas de vida, ou quando receberam alta antes de seis semanas, não retornando ao Ambulatório de Oftalmologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Para obter-se uma estimativa de prevalência de Retinopatia da Prematuridade com uma margem de erro de até 1% com um intervalo de confiança de 95% ($\alpha = 0,05$), foi estimado um tamanho amostral de 115 pacientes.

4.4 – Logística

Os recém-nascidos incluídos no estudo tiveram os procedimentos médicos, as drogas utilizadas e as intercorrências registradas até o momento do exame com 6 semanas de vida, quando então era realizado o exame com oftalmoscopia binocular indireta. Se o primeiro exame apresentasse alterações, era indicado acompanhamento de acordo com o grau de

acometimento da lesão. Se fosse diagnosticado doença limiar, era indicada fotocoagulação da retina com laser tão logo fosse possível. Após a realização dos exames, foi preenchido um protocolo que continha as variáveis maternas, de parto e do recém-nascido, para posterior comparação entre os grupos. Os pacientes foram acompanhados até completa vascularização da retina nos setores temporais ou involução da doença durante a internação, e, após a alta hospitalar, no Serviço de Oftalmologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, até o final do primeiro ano de vida.

4.5 - Variáveis em Estudo

Além do fator em estudo principal e do desfecho, foram consideradas diversas variáveis em estudo que serão apresentadas a seguir:

4.5.1 - demográficas: sexo, peso de nascimento (gramas), idade gestacional (semanas) e índice de Apgar no quinto minuto;

4.5.2 - clínicas: hemorragia intracraniana, classificação (AIG, PIG, GIG);

4.5.3 - intervenção: uso de oxigênio, uso de ventilação mecânica, uso de transfusões sanguíneas, uso de indometacina.

4.6 - Instrumentos de Avaliação

Para a realização do exame é necessário uma midríase adequada. Foi usada uma associação de colírio de fenilefrina 2,5% com tropicamida 0,5%. O colírio foi instilado no

saco conjuntival, 1 gota a cada 10 minutos por 3 vezes, aproximadamente 1 hora antes do exame.

Foi utilizado o oftalmoscópio binocular indireto para realização do exame de fundo de olho. Em nossa casuística foi utilizada a lente de 28 dioptrias com blefarostato para recém-nascido da Storz para que se conseguisse uma adequada visão da retina nos 360 graus. Não foi feito o uso rotineiro da depressão escleral.

O exame foi realizado na Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal, dentro da própria incubadora do recém-nascido, sem sedação, sempre pelo mesmo oftalmologista.

4.7 - Análise Estatística

Inicialmente os dados quantitativos paramétricos foram descritos através de média e desvio padrão, e os dados categóricos, por frequência e percentuais. Para a descrição da prevalência de Retinopatia da Prematuridade foi usada a proporção simples com seu intervalo de confiança de 95% determinada pela distribuição binomial. As variáveis quantitativas foram comparadas pelo teste t de Student para amostras independentes e, na situação de 3 ou mais grupos, pela análise de variância (ANOVA), sendo utilizado o teste de Tukey de comparações múltiplas entre as médias. Nas comparações envolvendo variáveis categóricas, foi empregado o teste do qui-quadrado ou teste Exato de Fisher. O nível de significância adotado foi de $\alpha = 0,05$.

Foi realizada uma análise de regressão logística, sendo a variável dependente a presença de Retinopatia da Prematuridade e as variáveis independentes aquelas que tinham plausibilidade biológica e na univariada foram significativas. Os dados foram analisados com o auxílio do pacote estatístico SPSS versão 12.0.

5 - CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

5 - CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O exame para a detecção de Retinopatia da Prematuridade não é um exame invasivo nem nocivo ao bebê, constituindo-se pesquisa de risco mínimo.

Os pais ou responsáveis legais foram devidamente informados e orientados, conforme termo de consentimento pós-informação.

A pesquisa foi avaliada pela Comissão Científica e pela Comissão de Ética e Pesquisa em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Os pacientes foram acompanhados até completa vascularização da retina nos setores temporais ou involução da doença durante a internação, e, após a alta hospitalar, no Serviço de Oftalmologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, até o final do primeiro ano de vida.

6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Allinson RD. Retinopathy of prematurity. In: Dambro MR. Griffith's 5 – minute clinical consult. ed. LW&W; 2002; 950 – 1.

Asproudis IC, Andronikou SK, Hotoura EA, Kalogeropoulos CD, Kitsos GK, Psilas KE. Retinopathy of prematurity and other ocular problems in premature infants weight less than 1.500 at birth. Eur J Ophthalmol 2002; 12: 506 – 11.

Avery GB, Glass P. Retinopathy of Prematurity: What causes it? Clin. Perinatol 1988; 5: 917 – 28.

Ben Sira MD, Nissenkorn I, Kremer I. Retinopathy of Prematurity. Surv. Ophthalmology 1988; 33: 1 – 16.

Brown DR, Biglan AW. Retinopathy of prematurity: the relationship with intraventricular hemorrhage ad bronchopulmonary dyplasia. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1990; 7: 208 – 11.

Campbell K. Intensive oxygen therapy as s possible cause of retrolental fibroplasias. A clinical approach. Med. J Aust 1951; 2:48 – 50, apud Ben Sira (27).

Cats BP, Tan KEWP: Prematures and without regressed retinopathy of prematurity: comparison of long-term (6 to 10 years) ophthalmological morbidity. *J Pediatric Strabismus* 1989; 26: 271 – 75.

Charles JB, Ganthier JR, Appiah AP. Incidence and characteristics of the retinopathy of prematurity in a low income inner city population. *Ophthalmology* 1991; 98: 14 – 7.

Chiang MF, Arons RR, Flymm JT, MD, Starren JB. Incidence of retinopathy of prematurity from 1996 – 2000. Analysis of a comprehensive New York State patient database. *Ophthalmology* 2004; 111: 1317 – 25.

Chow LC, Kenneth WW, Augusto S. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infant; *Pediatrics* 2003; 111: 339 – 345.

Cole CH, Wright KW, Phelps DL. Commentary: Resolving our uncertainty about oxygen therapy. *Pediatrics* 2003; 112: 1415 – 9.

Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An International Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch. Ophthalmol* 1984; 102: 1130 – 5.

Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An International Classification of Retinopathy of Prematurity II. The classification of retinal detachment. *Arch. Ophthalmol* 1987; 105: 906 – 12.

Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Arch Ophthalmol 1988; 106: 471 – 79.

Dani C, Reali MF, Bertini C, et al. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. Early Hum Dev 2001; 62: 57 – 63.

Didato MA, Gioeli RA, Scimemi M, Cascio G. Incidenza ed evoluzione della retinopatia del pré- termine. Minerva Pediatr 1992; 44: 519 – 23.

Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Randomized Trial. Arch Ophthalmol 2003; 121: 1684 – 94.

Frank L, Sosenko IRS. Development of lung antioxidant enzyme system in late gestation: possible implications for the prematurely born infant. J Pediatr 1987; 110, 1: 9 – 14.

Friling R, Rosen SD, Monos T, et al. Retinopathy of prematurity in multiple gestation, very low birth weight infants. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1997; 34: 96 – 100.

Glass P, Avery GB, Silva KN, Keys MP, Sostek AM, Friendly DS. Effect of bright light in the hospital nursery on the incidence of retinopathy of prematurity. N Engl J Med 1985, 313: 401 – 4.

Graziano RM, Leone CR, Cunha SL, Pinheiro AC. Prevalência da Retinopatia da Prematuridade em recém-nascidos de muito baixo peso. *J Pediatr (Rio J)* 1997; 73: 377 – 82.

Graziano RM, Leone C. Problemas oftalmológicos mais frequentes e desenvolvimento visual do pré-termo extremo. *J Pediatr (Rio J)* 2005; 81: S95 – 100.

Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med* 1971:1284 – 1333.

Hammer ME, Mullen PW, Fergusson J, Pai S, Cosby C and Jackson KL. Logistic analysis of risk factors in a acute retinopathy of prematurity. *Am. J Ophthalmol* 1986; 102: 1 – 6.

Health P. Patology of the retinopathy of prematurity, retrolental fibroplasias. *Am J Ophthalmom* 1951; 34: 249.

Hellstron A, Engstrom E, Hard AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003; 112: 016 – 20.

Higgins RD, Mendelsohn AL, DeFeo MJ, et al. Antenatal dexamethasone and decrease severity of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 601 – 05.

Hittner HM, Godio LB, Speer ME, Rudolph AJ, Taylor NM, Blifeld C, Kretzer FL. Retrolental fibroplasia: further clinical evidence and ultrastructural support of efficacy of vitamin E in preterm infant. *Pediatrics* 1983; 71: 423 – 32.

Hunter DJ, Repka MX. Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1993; 100: 238 – 44.

Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989 – 1997. *Pediatrics* 1999; 104: e26.

International Committee for Classification of Retinopathy of Prematurity – The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revised. *Arch. Ophthalmol* 2005; 123: 991 – 9.

James LS, Lanman JT. History of oxygen therapy and retrolental fibroplasias. *Pediatrics* 1976; 57: 591 – 635.

Johnson L, Schaffer D, Boggs TR. The premature infant, vitamin E deficiency and retrolental fibroplasias. *Am J Nutr* 1974; 27: 1158 – 73.

Joint statement of the American Academy of Pediatrics, the American Association for the Pediatric Ophthalmology and Strabismus, and the American Academy of Ophthalmology. Screening examination of premature infant for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2001; 108: 809 – 11.

Kreimer CM, Torres PE, Brasil Z, Cordeiro F, Duarte KD. Retinopatia da Prematuridade como causa de cegueira infantil. *Arq. Brás. Oftal* 2000; 64 (4): 3.

Larsson E, Holmtrom G. Screening for retinopathy of prematurity: evaluation and modification of guidelines. *Br J Ophthalmol* 2002; 12: 506 – 11.

Larsson E, Martin L, Holmstrong G. Peripheral and central visual fields in 11-year old children who had been born prematurely and at term. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2004; 41: 39 – 45.

McColm JR, Harntnett ME. Retinopathy of prematurity: current understanding based on clinical trials and animal models. In: Harntnett ME. *Pediatric Retina*. LW&W. 2005; 387 – 408.

McGregor ML, Bremer DL, Cole C, McClead RE, Phelps DL. Retinopathy of Prematurity outcome with prethreshold retinopathy of prematurity and oxygen saturation > 94% in room air: the high oxygen percentage in retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 2002; 110: 540 – 544.

McNamara JA, Tasman W, Vander JF, Brown GC. Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. Preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1714 – 6.

Michaelson IC. The mode of development of the vascular system of the retina with some observations on its significance of certain retinal diseases. *Trans Ophthalmol Soc. Vit* 1948; 68: 157 – 80.

NEI Press Statement. National Eye Institute, 2 – 7 – 2000. May 21, 2003.

O'Connor AR, Stephenson TJ, Johnson A, Tobin MJ, Ratib S, Moseley M, et al. Visual Function in low birth weight children. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 1149 – 53.

Oxygen restriction and retinopathy of prematurity. *Lancet* 1992; 339: 961 – 3 (editorial).

Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Philips CL, Schaffer DB, Tung B. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmol* 1991; 98: 1628 – 40.

Patz A, Hoeck LE, De La Cruz E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia; nurse observations. *Am J Ophthalmol* 1952; 35 – 1248.

Pediatrics AAP. Guidelines for Perinatal Care. 5th ed: American Academy of Pediatrics, and The American College of Obstetricians and Gynecologists; 2002.

Penn JS, Landers S, Tolman BL, Kirby RS. The influence of early PaO₂ fluctuation on the progression of retinopathy of prematurity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 1995; 36: S67.

Phelps DL. Vision Loss due to retinopathy of prematurity. *Lancet* 1981; 1: 606.

Phelps DL, Rosenbaum AL, Isenberg SJ, et al. Tocopherol efficacy and safety for preventing retinopathy of prematurity: a randomized, controlled, double masked trial. *Pediatrics* 1987; 79: 489 – 500.

Phelps DL. Retinopathy of prematurity. *Current Problems in Pediatrics* 1992; 22: 349 – 71.

Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1219 – 28.

Procianoy RS. Retinopatia da prematuridade: uma doença solicitando a atenção do neonatologista. *J Pediatr (Rio J)* 1997; 73: 361 – 2.

Purohit DM, Ellison RC, Zierler S, Miettinen OS, and Nadas AS. Risk factors for retrolental fibroplasia; experience with 3025 premature infants. *Pediatrics* 1985; 76: 339 – 44.

Quinn GE, Dobson V, Barr CC, Davis BR, Palmer EA, Robertson J, et al. Visual acuity of eyes after vitrectomy for retinopathy of prematurity: follow-up at 5 ½ years. *Ophthalmology* 1996; 103: 595 – 600.

Raju TNK, Langenberg P, Bhutani V, et al. Vitamin E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity: reappraisal of published trials. *J Pediatr* 1997, 131: 844 – 850.

Reisner SH, Shohat M, Krikler R, Nissenkrn I, Ben Sira I. Retinopathy of prematurity: incidence and treatment. *Arch Dis Child* 1985; 60: 698 – 701.

Relatorio do I Workshop de Retinoptia da Prematuridade – Rio de Janeiro – 2002.

Documento não publicado.

Results of the AVOIX study.”Late Breaker Abstract”. Presented by J. Hagadorn at the National PAS/SPR. Annual Meeting. San Francisco, Ca. May 2004.

Reynolds JD, Kennedy KA, et al. Lack of efficacy of light in preventing retinopathy of prematurity (LIGHT-ROP) cooperative group. N Engl J Med 1998; 338: 1572 – 76.

Robinson R, O’Keefe M. Follow up study on premature infants with and without retinopathy of prematurity. Br J Ophthalmol 1993; 77: 91 – 4.

Rodrigues FPM. Importância dos radicais livres de oxigênio no período neonatal. J. pediater (Rio J.) 1998; 74 (2): 91 – 98.

Shoat M, Reisner SH, Krikler R, Nissenkorn I, Yassur Y and Ben Sira, I. Retinopathy of Prematurity; Incidence and risk factors. Pediatrics 1983; 72: 159 – 63.

Silverman W. Retrolental fibroplasias; a modern parable. Orlando, Grune and Stratton. Clin. Pediatric. Am. Norte 1980: 1589 – 614. Disponível no URL: <http://www.neonatology.org/classics/parable/default.html>.

Silverman WA. Cautionary tale about supplemental oxygen. Pediatrics 2004; 113: 394 – 6.

Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14: 140 – 144.

Sola A, Chow L, Rogido MR. Pulse oximetry in neonatal care in 2005. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62: 3.

Sola A, Chow LC, Rogido M. Retinopathy of preaturity and oxygen terapy: Achanging relationship. *An Pediatr* 2005; 62: 48 – 61.

Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopthy of Prematurity (STOP – ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics* 2000; 105: 295 – 310.

Terry TL. Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in infants born prematurely. *Am J Ophthalmol* 1942; 25: 1409 – 1942.

Terry TL. Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in premature infants. II – Report of cases. *Arch Ophthalmol* 1943; 29: 36 – 53.

Tin W, Milligan WA, Pennefather P, Hey E. Pulse oximetry; severe retinopathy; and out come at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child* 2001; 84: 106 – 10.

Tin W. Oxygen therapy: 50 years of uncertainty. *Pediatrics* 2002; 110: 615 – 16.

Trese MT, Droste PJ. Long term postoperative results of a consecutive series of stage 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998; 105: 992 – 7.

Vlessis AA, Mela-Riker L. Perinatal Development of heart, kidney and liver mitochondrial antioxidant defense. *Pediatr Res* 1989; 26, 3: 220 – 6.

Watts JL. Retinopathy of Prematurity. *Effective care of the newborn infant*. New York, Oxford University Press 1992; 617 – 639.

York JR, Landers S, Kirby RS, Arbogast PG, Penn JS. Arterial oxygen fluctuation and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2004; 24: 82 – 7.

7 - ARTIGO

**Prevalência de Retinopatia da Prematuridade
em Recém-Nascidos de Muito Baixo Peso**

**Prevalence of Retinopathy of Prematurity in Very Low
Birth Weight Newborn Infants**

Viviane Levy Lermann

Médica Neonatologista, Mestre em Pediatria pela UFRGS

João Borges Fortes Filho

Professor de Oftalmologia da UFRGS, Mestre em Oftalmologia pela UNIFESP, Doutorando em Oftalmologia da UNIFESP, Chefe do Setor de Retinopatia da Prematuridade do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Renato S. Procianoy

Professor Titular de Pediatria da UFRGS, Chefe do Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Correspondência :

Renato S. Procianoy

Rua Tobias da Silva 99 conj 302

Porto Alegre, RS

CEP 90570-020

Fone: 51-32227889

Fax: 51-33312738

E-mail: renatosp@terra.com.br

Título abreviado: Prevalência de Retinopatia da Prematuridade

RESUMO

Objetivo: Avaliar a prevalência de retinopatia da prematuridade (ROP) e os fatores de risco em recém-nascidos de muito baixo peso internados em uma Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal.

Métodos: Estudo transversal incluindo todos os recém-nascidos com peso ao nascimento $\leq 1500\text{g}$ e/ou idade gestacional ≤ 32 semanas, admitidos na UTI Neonatal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, entre outubro de 2002 e março de 2004. Os pacientes foram submetidos a exame de fundo de olho sob oftalmoscopia binocular indireta na 6ª semana de vida. Foi realizado tratamento a laser nos que atingiram a doença limiar.

Resultados: Foram estudados 114 recém-nascidos. Em oitenta e três pacientes não se diagnosticou retinopatia da prematuridade, dezoito apresentaram retinopatia da prematuridade 1, sete retinopatia da prematuridade 2, seis ROP em doença limiar. A prevalência de ROP foi de 27,2% (IC 95%: 19,28 – 36,32) afetando 31 recém-nascidos, e a prevalência de retinopatia da prematuridade que atingiu doença limiar foi de 5,26% (IC 95%: 1,96 – 11,10) afetando 6 pacientes. Verificou-se retinopatia da prematuridade em 50% dos pacientes com peso inferior a 1000g e em 71,5% dos recém-nascidos com idade gestacional inferior a 28 semanas. A idade gestacional e o peso de nascimento foram significativamente menores nos pacientes com ROP em comparação aos normais.

Conclusões: Embora os resultados deste estudo mostrem que a prevalência encontrada foi semelhante a encontrada na literatura, a ocorrência de retinopatia da prematuridade ainda é alta nos recém-nascidos de muito baixo peso. O desenvolvimento da retinopatia da prematuridade foi inversamente proporcional ao peso e a idade gestacional ao nascimento.

Palavras chaves: cegueira, retinopatia, muito baixo peso, oxigenioterapia, fatores de risco

ABSTRACT

Objective: To evaluate the prevalence of retinopathy of prematurity (ROP) and risk factors in very low birth weight infants admitted to a Neonatal Intensive Care Unit.

Methods: A cross sectional study investigating all newborn infants with birth weights $\leq 1,500\text{g}$ and/or gestational ages ≤ 32 weeks, admitted to Neonatal Intensive Care Unit of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, from October 2002 to March 2004. Patients underwent indirect binocular ophthalmoscopy of the fundus at six weeks postpartum. Infants who progressed to threshold disease were given laser therapy.

Results: One hundred and fourteen patients were studied. Eighty-three patients were not diagnosed with retinopathy of prematurity, 18 had stage I retinopathy of prematurity, 7 stage II retinopathy of prematurity and 6 patients had threshold retinopathy of prematurity. The prevalence of retinopathy of prematurity was 27.2% (CI 95%:19.28-36.32) affecting 31 newborn infants, and the prevalence of retinopathy of prematurity progressing to threshold disease was 5.26% (CI 95%: 1.96-11.10) affecting six patients. Retinopathy of prematurity was confirmed in 50% of the patients with weights below 1.000g and 71,5% of newborn infants born of gestational ages less than 28 weeks. Gestational age and birth weight were significantly lower among patients with retinopathy of prematurity than among those without.

Conclusions: Although the results of this study demonstrate that the observed prevalence was similar to described in literature, this ROP frequency remains elevated among very low birth weight infants. The development of retinopathy of prematurity was inversely proportional to birth weight and gestational age at birth.

Key words: blindness, retinopathy, very low birth weight, oxygen therapy, risk factors

INTRODUÇÃO

A Retinopatia da Prematuridade (ROP) é uma doença ocular vasoproliferativa, de etiologia multifatorial, secundária a vascularização inadequada da retina (1).

Nos Estados Unidos, a ROP é a segunda causa mais comum de cegueira em crianças com menos de 6 anos de idade; na América Latina, estima-se que, de 100.000 crianças cegas, 24.000 são em decorrência da ROP (2).

A identificação precoce da lesão retiniana e a instituição do tratamento adequado previnem a cegueira e permitem um melhor desenvolvimento global da criança (3).

American Academy of Pediatrics, American Association for Pediatrics Ophthalmology and Strabismus e American Academy of Ophthalmology recomendam o exame oftalmológico dos recém-nascidos prematuros com peso de nascimento igual ou menor que 1500g e idade gestacional igual ou menor que 28 semanas ao completarem seis semanas de vida (4). Segundo o Conselho Brasileiro de Oftalmologia, a Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica e a Sociedade Brasileira de Pediatria o exame oftalmológico é indicado para os recém-nascidos prematuros com peso igual ou menor que 1500g e idade gestacional igual ou menor que 32 semanas (5,6). O exame de fundo de olho é realizado sob oftalmoscopia binocular indireta após dilatação adequada das pupilas. O tratamento no momento adequado com fotocoagulação com laser evitará a progressão da doença e a cegueira irreversível que se segue (3).

No Brasil, o Ministério da Saúde desconhece o número exato de crianças afetadas pela ROP. Entretanto, estima-se que cerca de 16.000 recém-nascidos desenvolvem ROP anualmente, dos quais aproximadamente 1.600 podem ficar cegas se não detectadas e tratadas precocemente. Portanto, o estudo da prevalência de ROP e a avaliação dos programas de prevenção da cegueira por ROP são importantes no Brasil (5,7).

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência da ROP em recém-nascidos de muito baixo peso na Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), bem como analisar eventuais fatores de risco associados ao surgimento da ROP nessa população.

PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal de caráter observacional, envolvendo todos os recém-nascidos com peso de nascimento igual ou menor que 1.500g e/ou idade gestacional igual ou menor que 32 semanas admitidos no Serviço de Neonatologia do HCPA, no período de 1º de outubro de 2002 a 31 março de 2004. Foram excluídos os recém-nascido que foram a óbito antes das seis semanas de vida .

Todo o recém-nascido incluído no estudo teve os procedimentos médicos, medicações utilizadas e as intercorrências registradas. O exame oftalmológico com oftalmoscopia binocular indireta foi realizado em todos os pacientes com 6 semanas de vida após a dilatação adequada das pupilas com associação de colírios de Tropicamida 0,5% e de Fenilefrina 2,5%, instilando uma gota a cada 10 minutos, por três vezes, aproximadamente uma hora antes do exame. Foi usada lente de 28 dioptrias com blefarostato para recém-nascido da Storz, para que se conseguisse uma adequada visão da extrema periferia da retina nos 360° sem o uso rotineiro da depressão escleral. O exame oftalmológico foi sempre realizado pelo mesmo oftalmologista, no centro de neonatologia, sem o conhecimento prévio da história médica do paciente.

O estagiamento da ROP foi de acordo com a sua classificação internacional, que estagia a doença de acordo com os seguintes achados (8):

Estágio 1: isquemia periférica da retina e presença de linha de demarcação entre a retina vascularizada e a retina isquêmica;

Estágio 2: presença de uma crista elevada por sobre a região periférica da retina;

Estágio 3: presença de proliferação fibrovascular retiniana ou extra-retiniana por

sobre as áreas das cristas elevadas;

Estágio 4: início do descolamento tracional parcial periférico ou central da retina (estágios 4A ou 4B);

Estágio 5: descolamento total da retina .

Doença limiar: ROP estágio 3, em zona 1 ou 2, com pelo menos 5 horas contínuas ou 8 horas intercaladas, na presença de doença *plus* (dilatação arteriolar e venodilatação)

Doença pré-limiar tipo 1: Zona 1 qualquer estágio com *plus*, zona 1 estágio 3 sem *plus*, zona 2 estágio 2 ou 3 com *plus*.

Doença pré-limiar tipo 2: Zona 1 estágio 1 ou 2 sem *plus*, zona 2 estágio 3 sem *plus*.

A classificação de ROP foi recentemente revisada; porém, por ter sido posterior ao nosso estudo (9) não foi utilizada nessa pesquisa.

Foi realizado tratamento pela fotocoagulação com o diodo laser em todos os pacientes que atingiram a doença limiar (10). Todos os recém-nascidos foram acompanhados ambulatorialmente após a alta hospitalar até a involução da retinopatia ou completa vascularização da retina. Após a realização dos exames, foi preenchido um protocolo que continha as variáveis maternas, de parto e do recém-nascido, para posterior comparação dos grupos.

As variáveis estudadas foram sexo, peso de nascimento, idade gestacional, Apgar no 5º minuto, classificação quanto ao estado nutricional ao nascimento de acordo com a curva de crescimento intrauterino de Alexander et al (11), uso de oxigênio, uso de ventilação mecânica, presença de hemorragia intracraniana, uso de indometacina profilática e/ou terapêutica e transfusões sanguíneas.

A idade gestacional foi avaliada pela história materna, ecografia obstétrica se feita no primeiro trimestre de gestação e confirmada por exame físico do recém-nascido.

Todos os recém-nascidos foram examinados por ecografia transfontanelar no final da primeira semana de vida para o diagnóstico de hemorragia intracraniana.

A prevalência de ROP foi calculada para toda a população estudada e, posteriormente, estratificada em $<$ ou \geq 1.000g de peso nascimento e $<$ ou \geq 28 semanas de idade gestacional.

Para se obter uma estimativa de prevalência de ROP com uma margem de erro de até 1%, com um intervalo de confiança de 95% ($\alpha = 0,05$), foi estimado um tamanho amostral de 115 pacientes.

Os dados quantitativos paramétricos foram descritos através de média e desvio padrão, e os dados categóricos, por frequências e percentuais. Para a descrição da prevalência de ROP foi usada a proporção simples com seu intervalo de confiança de 95% determinado pela distribuição binomial. As variáveis quantitativas foram comparadas pelo teste t de Student para amostras independentes e, na situação de 3 ou mais grupos, pela análise de variância (ANOVA). Foi utilizado o teste de Tukey de comparações múltiplas entre as médias. Nas comparações envolvendo variáveis categóricas, foi empregado o teste de qui-quadrado ou teste Exato de Fisher. O nível de significância adotado foi de $\alpha = 0,05$.

Foi realizada uma análise de regressão logística, sendo a variável dependente a presença de ROP, e as variáveis independentes aquelas que tinham plausibilidade biológica e foram significativas na uivariada.

A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do HCPA, e os pais ou responsáveis de todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado.

RESULTADOS

No período estudado, 139 recém-nascidos com peso de nascimento igual ou inferior a 1.500g e/ou idade gestacional igual ou inferior 32 semanas foram internados no Serviço de Neonatologia do HCPA. Vinte e dois (15,82%) pacientes foram excluídos por óbito antes de completar 6 semanas de vida e três pacientes foram perdidos, tendo sido estudados, 114 pacientes. A Tabela 1 apresenta as características dos pacientes incluídos no estudo.

Em 83 (72,8%) não se diagnosticou ROP. A prevalência de ROP total foi de 27,2% (IC 95%: 19,28 – 36,32), afetando 31 recém-nascidos, e a prevalência de doença limiar foi de 5,26% (IC 95%: 1,96 – 11,10), afetando seis pacientes. Nenhum recém-nascido apresentou a doença em estágio de ROP 4 ou 5. A ROP foi verificada em 50% (n=14) dos recém-nascidos com peso de nascimento < 1.000g e em 19,8% (n=17) dos recém-nascidos com peso de nascimento \geq 1000g ($p<0,003$), sendo que 3 em cada grupo necessitaram tratamento cirúrgico. A ROP ocorreu em 71,5% (n=5) dos pacientes com idade gestacional < 28 semanas e em 24,3% (n=26) dos recém-nascidos com peso de nascimento \geq 28 semanas ($p<0,001$), sendo que 3 em cada grupo necessitaram tratamento cirúrgico. Todos pacientes com e sem ROP foram acompanhados até a vascularização.

A Tabela 2 apresenta a comparação entre os grupos com e sem ROP, evidenciando significância estatística em peso ao nascimento, idade gestacional, uso de ventilação mecânica

e transfusões sanguíneas. Na Tabela 3, são apresentados os dados comparativos entre os pacientes sem ROP e com ROP estágios 1, 2 e 3.

As variáveis que foram estatisticamente significativas na análise univariada foram analisadas através de um modelo de regressão logística, sendo que o peso e a idade gestacional não foram colocados juntos por existir colinearidade entre eles (Tabela 4). A baixa idade gestacional e o baixo peso ao nascimento são as variáveis que se mantêm significativas.

Não foi possível a análise multivariada após a estratificação dos grupos pelo pequeno número de pacientes em cada grupo.

Os seis recém-nascidos com ROP que atingiram a doença limiar necessitaram de intervenção cirúrgica. Em nenhum desses 6 pacientes foi necessário outro tratamento cirúrgico para deter a ROP, mas foi necessária uma segunda sessão de fotocoagulação a laser nos dois olhos de um dos recém-nascidos tratados. Todos os recém-nascidos tratados tiveram seus dois olhos tratados no mesmo momento.

DISCUSSÃO

As primeiras lesões retinianas em recém-nascidos prematuros foram descritas em 1945 por Terry, que publicou 117 casos de cegueira denominando de fibroplasia retrolental (12). A ROP teve duas fases epidêmicas bem identificadas: na década de 1950, atribuído ao uso extensivo de oxigênio nas UTI neonatais e, na década de 1970, em consequência de uma sobrevivida maior de recém-nascidos prematuros de extremo baixo peso (13).

No desenvolvimento normal da retina, os vasos migram do disco óptico até a ora serrata, a partir da 16ª semana de idade gestacional. A ora serrata nasal é alcançada em torno de 36 semanas de idade gestacional, e a ora serrata temporal é alcançada em torno de 40 semanas. O desenvolvimento da ROP dá-se pela cessação da vasculogênese. Em lugar de uma

transição gradual da retina vascularizada para avascular, há uma interrupção abrupta dos vasos marcada por uma linha na retina, indicando o início da ROP.

A etiopatogenia da ROP está relacionada a fatores regulados e não regulados pelo oxigênio como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o fator de crescimento *insulina-like* (IGF-1) respectivamente (1). Em níveis baixos, inibem a vascularização da retina e em excesso, predisõem a neovascularização. A hiperóxia após o nascimento do recém-nascido prematuro inibe a produção de VEGF, e a manutenção da oferta de oxigênio no período neonatal levará à sua superprodução, estimulando a neovascularização da retina. O IGF-1 tem papel no desenvolvimento normal da retina. Recém-nascidos com ROP apresentaram níveis séricos de IGF-1 mais baixos que os controles com 33 semanas de idade pós-concepcional, sendo este achado preditivo para o desenvolvimento da ROP (14).

Outros fatores de risco para ROP tem sido apontados na literatura, tais como septicemia, infecções congênitas, suporte ventilatório, transfusões sangüíneas, hemorragia intracraniana, asfixia e deficiência de vitamina E (6).

Estudos de prevalência de ROP têm mostrado valores semelhantes aos encontrados em nosso estudo.

Reisner et al. estudaram 1070 recém-nascidos mostrando uma prevalência de ROP em 20% dos recém-nascidos com peso menor que 2500g, 21% para peso menor que 1500g, 35% para peso menor que 1250g e 72% para peso menor que 1000g. Considerando doença limiar, foi encontrado em 9% dos recém-nascidos com peso inferior a 1500g (15).

O estudo multicêntrico de crioterapia para a ROP (CRYO- ROP) realizado nos Estados Unidos entre janeiro de 1986 e novembro de 1987 avaliou 4099 recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1251g a fim de monitorar a incidência e evolução da doença. A prevalência de ROP neste estudo foi de 65,8% com peso menor que 1250g e 81,6% com peso menor que 1000g (16).

Em 1991, Charles et al. relataram uma prevalência de ROP de 72% em recém-nascidos menores que 1200g e 66% para recém-nascidos menores que 32 semanas de idade gestacional (17).

Em um estudo multicêntrico nos Estados Unidos, Purohit et al. estudaram 3025 recém-nascidos entre 1979 e 1981 evidenciando uma prevalência de ROP de 11% para menores que 1750g e 43% para menores que 750g (18).

Robinson e O'Keefe relataram uma prevalência de ROP de 47% para recém-nascidos com peso entre 1000g e 1500g, e prevalência de 49% para recém-nascidos com idade gestacional entre 28 e 32 semanas (19).

No Brasil, Graziano et al analisaram prospectivamente 102 recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1500g entre 1992 e 1993, tendo sido detectado uma prevalência de 29,09% de ROP no grupo total e 3% de ROP que atingiu doença limiar (20).

Hussain et al. estudaram 950 recém-nascidos tendo sido obtido uma prevalência de 21,3% de ROP, e 4,6% de ROP em estágio 3 ou mais de evolução. Foram incluídos no estudo, recém-nascidos menores que 30 semanas de idade gestacional ou peso de nascimento menor que 1300g, recém-nascidos menores de 35 semanas ou peso menor que 1800g e que receberam oxigênio por mais de 1 semana e qualquer recém-nascido que tenha recebido oxigênio por mais 60 dias. Este mesmo estudo mostrou que nenhum recém-nascido com mais de 1000g e mais de 28 semanas de idade gestacional, apresentou estágio de ROP 3 ou mais (21).

Larsson et al. estudaram 392 recém-nascidos entre 1998 e 2000, em Estocolmo, Suécia. Publicou em 2002 a prevalência de 25,5% de ROP total e uma prevalência de 11,7% de ROP com doença limiar (22).

Asproudis et al. avaliaram 194 recém-nascidos menores que 1500g ou 32 semanas de idade gestacional. A prevalência de ROP em estágio 1 e 2 foi de 26,28% e ROP com doença limiar foi de 2,5% (23).

Chiang et al., em New York State, avaliaram 15691 recém-nascidos entre 1996 e 2000, divididos por faixa de peso. Foram avaliados todos os pacientes que nasceram durante este período. A prevalência de ROP em < 1500g foi de 20,3%, em < 1200g foi de 27,3% e < 1000g foi de 33,2%. A prevalência de ROP com doença limiar foi de 9,5% (24).

Dados de literatura mostram que a ocorrência de ROP está associada principalmente à baixa idade gestacional e peso ao nascimento (16, 20, 24). Em nosso estudo, comprovamos, após análise de regressão logística, que esses são os fatores de risco significativos para ROP na população estudada. Os outros fatores de risco para aparecimento de ROP não se mostraram significativos no nosso estudo, após a análise de regressão logística. A análise de fatores de risco por peso de nascimento (<1000g e \geq 1000g) ou por idade gestacional (< 28 semanas e \geq 28 semanas) não foi realizada pelo fato do tamanho da amostra se tornar insuficiente para uma análise multivariada após a subdivisão. Devemos considerar, entretanto, que o cálculo do tamanho amostral foi realizado com o objetivo de verificar a prevalência de ROP em recém-nascidos de muito baixo peso. Para análise de associações, o tamanho da amostra estudada foi insuficiente, podendo, apenas, sugerir possíveis associações.

Em concordância com a literatura, 66,7% dos pacientes dos pacientes com ROP que atingiram doença limiar eram pequenos para a idade gestacional (19).

Os programas de prevenção de cegueira pela ROP tem demonstrado resultados positivos no tratamento desta doença (3). O objetivo do atendimento sistemático dos recém-nascidos no grupo de risco para o aparecimento da ROP é o de determinar o momento adequado para o tratamento com fotocoagulação a laser, a fim de prevenir a cegueira.

Considerando os resultados obtidos neste estudo, podemos concluir que a prevalência aqui encontrada foi próxima aos valores encontrados na literatura. O desenvolvimento da ROP foi inversamente proporcional ao peso e idade gestacional ao nascimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14 : 140-144.
2. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet* 1997; 350: 12-4.
3. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1110-1118.
4. Joint statement of the American Academy of Pediatrics, the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, and the American Academy of Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2001;108:809-811.
5. Relatório do 1º Workshop de Retinopatia da Prematuridade - Rio de Janeiro 2002. Documento não publicado.
6. Graziano RM, Leone C. Problemas oftalmológicos mais frequentes e desenvolvimento visual do pré-termo extremo. *J Pediatr (Rio J)*. 2005; 81: S95 –100.
7. Procianoy RS. Retinopatia da prematuridade: uma doença solicitando a atenção do neonatologista. *J Pediatr (Rio J)* 1997; 73: 361-2.
8. Committee for the classification of retinopathy of prematurity – The international classification of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1984; 74: 127 -133.
9. International Committee for Classification of Retinopathy of Prematurity – The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005; 123: 991 – 9.

10. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of Retinopathy of Prematurity: results of the early treatment for Retinopathy of Prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1684 – 96.
11. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 163-168.
12. Terry TL. Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in premature infants. II – Report of cases. *Arch Ophthalmol* 1943; 29:36 –53.
13. Gilbert C Retinopathy of Prematurity: Epidemiology. *J Comm Eye Health* 1997; 10 :22-24.
14. Hellstrom A, Engstrom E, Hard AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics*. 2003;112 :1016-20.
15. Reisner SH, Amir J, Shohat M, Krikler R, Nissenkorn I, Ben- Sira I. Retinopathy of prematurity: incidence and treatment. *Arch Dis Child* 1985; 60: 698-701.
16. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CI, Schaffer DB, et al. The cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991; 98: 1628 –1640.
17. Charles JB, Ganthier RJR, Appiah AP. Incidence and characteristics of the retinopathy of prematurity in a low-income inner-city population. *Ophthalmology* 1991; 98: 14-7.
18. Purohit DM, Ellison RC, Zierler S, Miettinen OS, Nadas AS. Risk factors for retrolental fibroplasia: experience with 3,025 premature infants. *Pediatrics* 1985; 76: 339-44.
19. Robinson R, O’Keefe M. Follow up study on premature infants with and without retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 91-4.

20. Graziano RM, Leone CR, Cunha SL, Pinheiro AC. Prevalência da retinopatia da prematuridade em recém-nascidos de muito baixo peso. *J Pediatr (Rio J)* 1997; 73: 377-82.
21. Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997. *Pediatrics* 1999; 104: e26.
22. Larsson E, Holmtröm G. Screening for retinopathy of prematurity: evaluation and modification of guidelines. *Br J Ophthalmol* 2002;12:506-11.
23. Asproudis IC, Andronikou SK, Hotoura EA, Kalogeropoulos CD, Kitsos GK, Psilas KE. Retinopathy of prematurity and other ocular problems in premature infants weighing less than 1500g at birth. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12: 506-11.
24. Chiang MF, Arons RR, Flynn JT, MD, Starren JB. Incidence of retinopathy of prematurity from 1996 to 2000. Analysis of a comprehensive New York State patient database. *Ophthalmology* 2004; 111: 1317-1325.

Tabela 1- Descrição das características do grupo estudado

Variáveis	Medidas descritivas
Sexo feminino (%)	65 (57%)
Peso nascimento (gramas)	1214,8 ±279,8
Idade gestacional (semanas)	30,5± 1,8
Apgar 5° minuto	8 ±1,4
Oxigênio (%)	105 (92,1%)
Ventilação mecânica (%)	63 (60,0%)
Hemorragia intracraniana (%)	25 (21,9%)
Indometacina profilática (%)	15 (13,2%)
Indometacina terapêutica (%)	19 (16,7%)
Transfusões (%)	51 (44,7%)
Classificação, AIG (%)	72 (63,2%)

Os dados são apresentados como frequência (%) ou média ± desvio padrão.

Tabela 2- Características descritivas dos grupos estudados comparando os com e sem doença.

Variáveis	ROP n=31	Sem ROP n=83	Valor P
Peso de nascimento (gramas)	1045 ± 272	1278 ±256	<0,001
Idade gestacional (semanas)	29,1 ± 1,4	31 ± 1,7	<0,001
Sexo feminino (%)	21 (67,7%)	44 (53%)	0,203
Classificação de estado nutricional AIG, (%)	15 (48,4%)	57 (68,7%)	0,053
Oxigênio (%)	31 (100%)	74 (89,2%)	0,111
Ventilação mecânica (%)	27 (87,1%)	36 (43,4%)	<0,001
Indometacina Profilática (%)	7 (22,6%)	8 (9,6%)	0,115
Indometacina Terapêutica (%)	9 (29%)	10 (12%)	0,046
Hemorragia intracraniana (%)	9 (29%)	16 (19,2%)	0,311
Transfusões sanguíneas (%)	23 (74,2%)	28 (33,7%)	<0,001
Apgar no 5º minuto	7,6 ± 1,4	8,1 ± 1,4	0,071

Foram descritas as variáveis qualitativas com percentuais e comparadas pelo teste Exato de Fisher.

Foram descritas as variáveis quantitativas por média e desvio padrão e comparadas por teste de t de Student para amostras independentes.

Tabela 3- Características descritivas dos grupos estudados, segundo resultados obtidos na oftalmoscopia binocular indireta

Variáveis	Sem ROP n= 83	ROP 1 n= 18	ROP 2 n= 7	ROP doença limiar n= 6	Valor P
Sexo feminino (%)	44 (53%)	15 (83,3%)	5 (71,4%)	1 (16,7%)	0,017
Peso nascimento (gramas)	1278 ±256 ^a	1150± 225 ^a	792 ± 227 ^b	1025 ± 283 ^{a,b}	<0,001
Idade gestacional (sem)	31,0 ± 1,7 ^a	29,5 ± 1,2 ^a	28,1 ± 1,5 ^b	29,3 ± 1,6 ^{a,b}	<0,001
Apgar 5º minuto	8,1± 1,4	7,6± 1,2	7,1 ± 2,0	8,0± 1,2	0,220
Oxigênio (%)	74 (89,2%)	18 (100%)	7 (100%)	6 (100%)	0,302
Ventilação mecânica (%)	36 (43,4%) ^a	15(83,3%) ^b	7 (100%) ^b	5 (83,3%) ^{a,b}	0,022
Hemorragia intracraniana (%)	16 (19,2%)	4 (22,4%)	1 (14,3%)	4 (66,6%)	0,325
Indometacina profilática (%)	8 (9,6%)	3 (16,7%)	3 (42,9%)	1 (16,7%)	0,087
Indometacina terapêutica (%)	10 (12%)	5 (27,8%)	2 (28,6%)	2 (33,3%)	0,188
Transfusões (%)	28 (33,7%) ^a	11 (61,1%) ^{a,b}	6 (85,7%) ^b	6 (100%) ^b	<0,001
Classificação, AIG (%)	57 (68,7%)	11 (61,1%)	2 (28,6%)	2 (33,3%)	0,072

Foram descritas as variáveis qualitativas com percentuais e comparadas pelo teste de Qui quadrado.

Foram descritas as variáveis quantitativas por média e desvio padrão e comparadas pelo teste de ANOVA. Foi utilizado o teste de Tukey de comparações múltiplas entre as médias.

^{a,b} letras diferentes representam médias diferentes com P<0,05.

Tabela 4 – Modelo de regressão logística

Variáveis	OR	IC 95%	Valor P
Idade gestacional	0,633	0,453 – 0,886	0,008
Ventilação mecânica	3,474	0,997 – 12,107	0,051
Transfusões	1,978	0,675 – 5,792	0,213

8 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

8 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

1 – A prevalência de ROP em recém-nascidos de muito baixo peso da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foi de 27,2%, e a prevalência de ROP que atingiu doença limiar foi de 5,26%.

2 – Os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento da ROP foram: idade gestacional e peso ao nascer e a ocorrência de ROP foi inversamente proporcional a esses fatores de risco. A idade gestacional e o peso ao nascimento foram significativamente menores nos pacientes com ROP em comparação aos pacientes sem ROP.

3 – O cálculo do tamanho amostral foi realizado com o objetivo de verificar a prevalência de ROP em recém-nascidos de muito baixo peso. Para a análise de associações, o tamanho da amostra estudada foi insuficiente, podendo, apenas, sugerir possíveis associações.

4 – A prevenção do parto prematuro e a monitorização rigorosa no controle do oxigênio fornecido ao recém-nascido desde o momento do nascimento, parecem ser as medidas preventivas mais eficazes para a redução da ROP.

5 – O exame oftalmológico revelou-se como instrumento importante na detecção de ROP; para tanto, deve ser realizado por um oftalmologista especializado, em todos os RN prematuros com peso de nascimento menor ou igual a 1500g, e/ou idade gestacional menor ou igual a 32 semanas.

6 – Espera-se que, conhecendo melhor a dimensão da ROP no Brasil, seja possível estabelecer estratégias de prevenção e tratamento.

FIGURAS

Figura 1

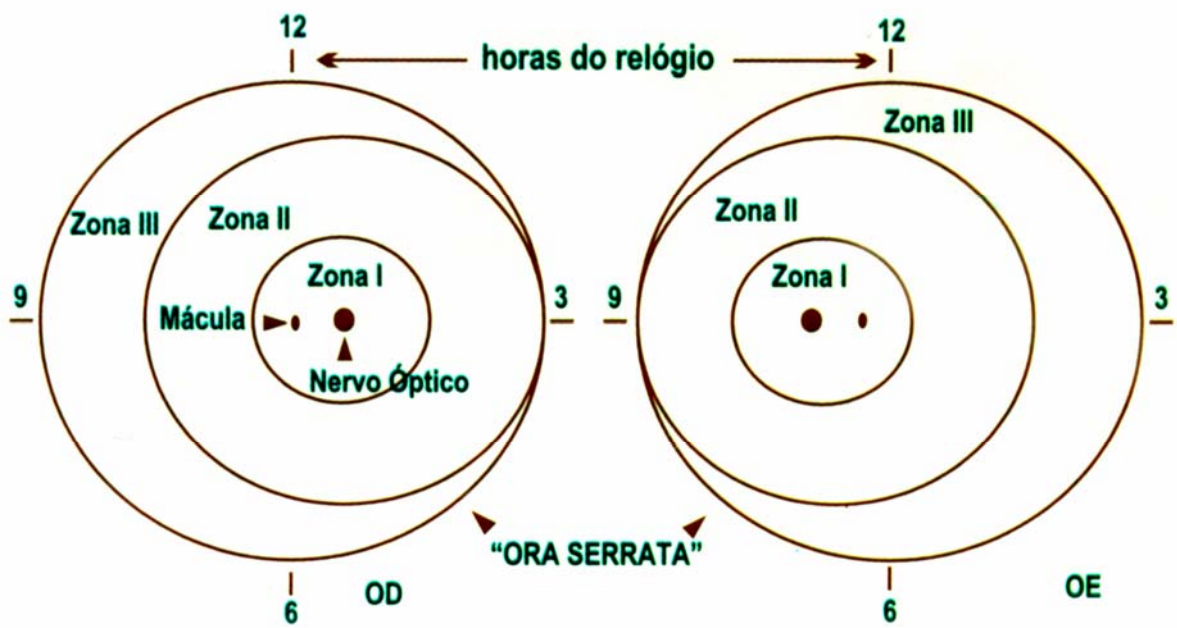


Figura 2

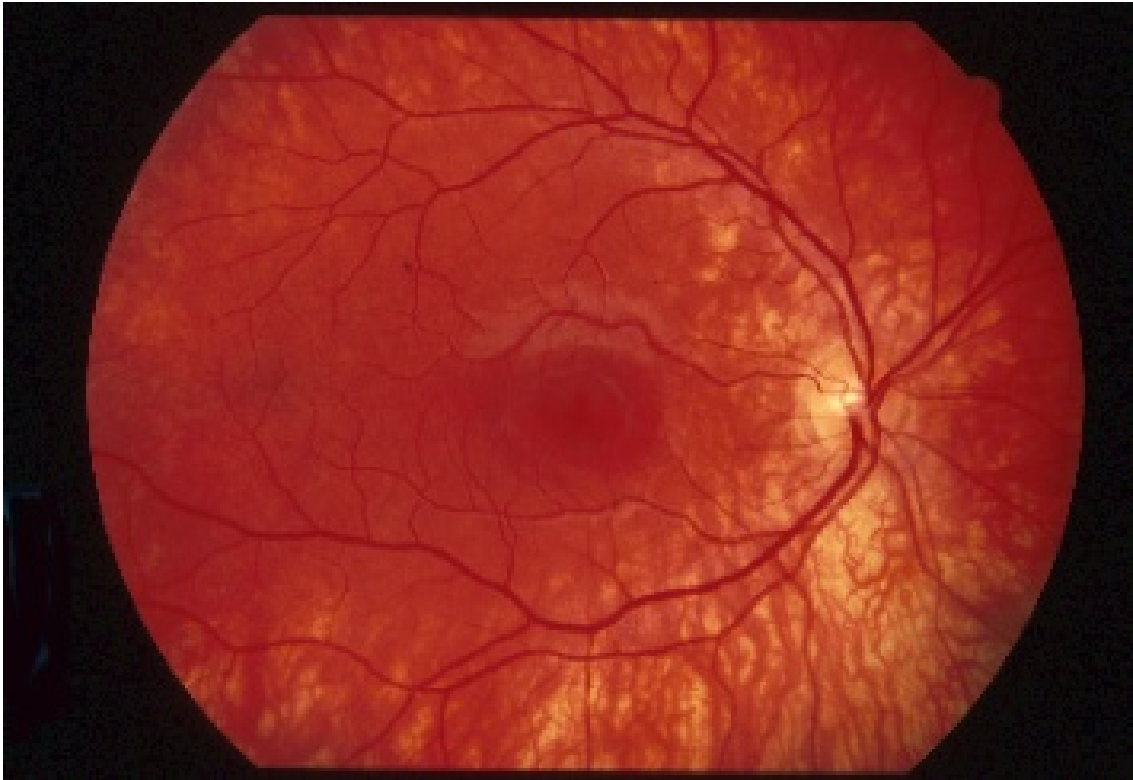


Figura 3

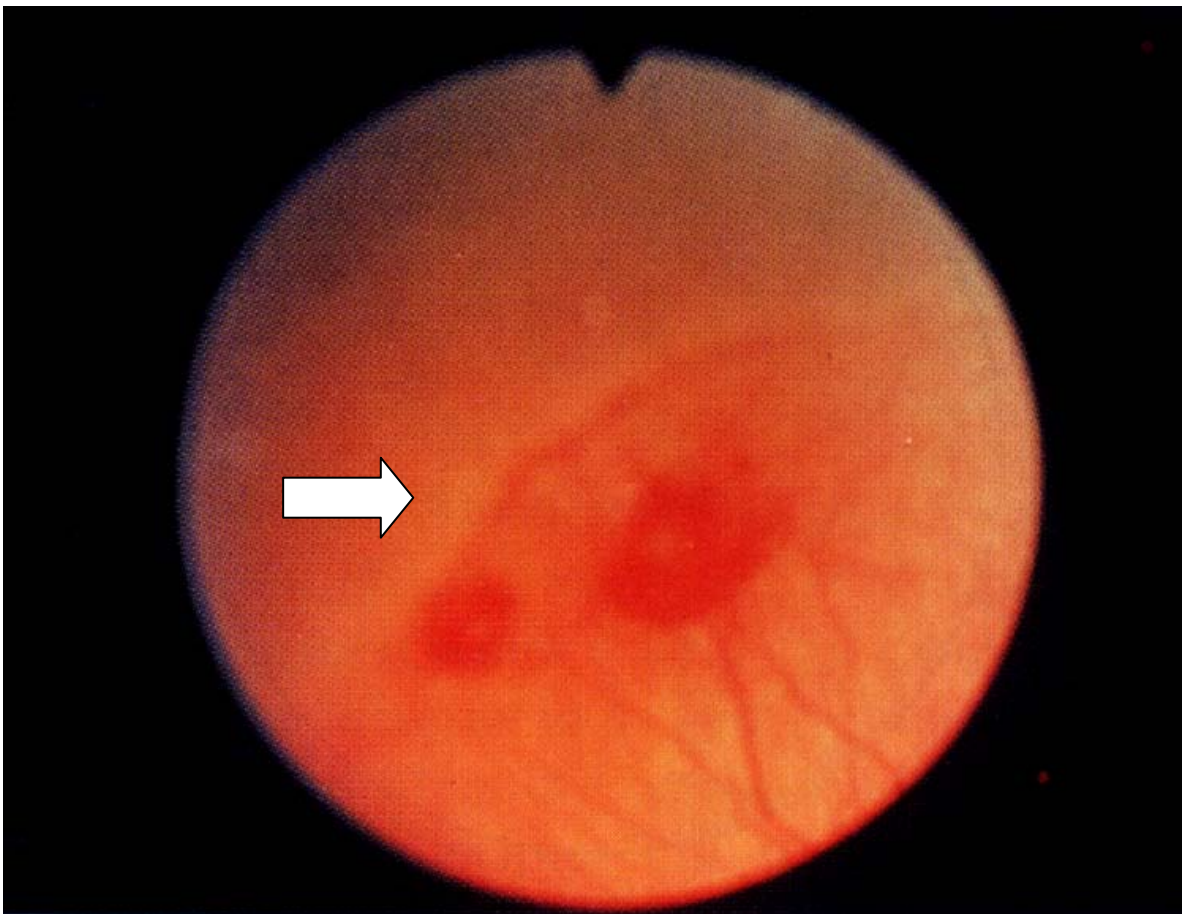


Figura 4



Figura 5

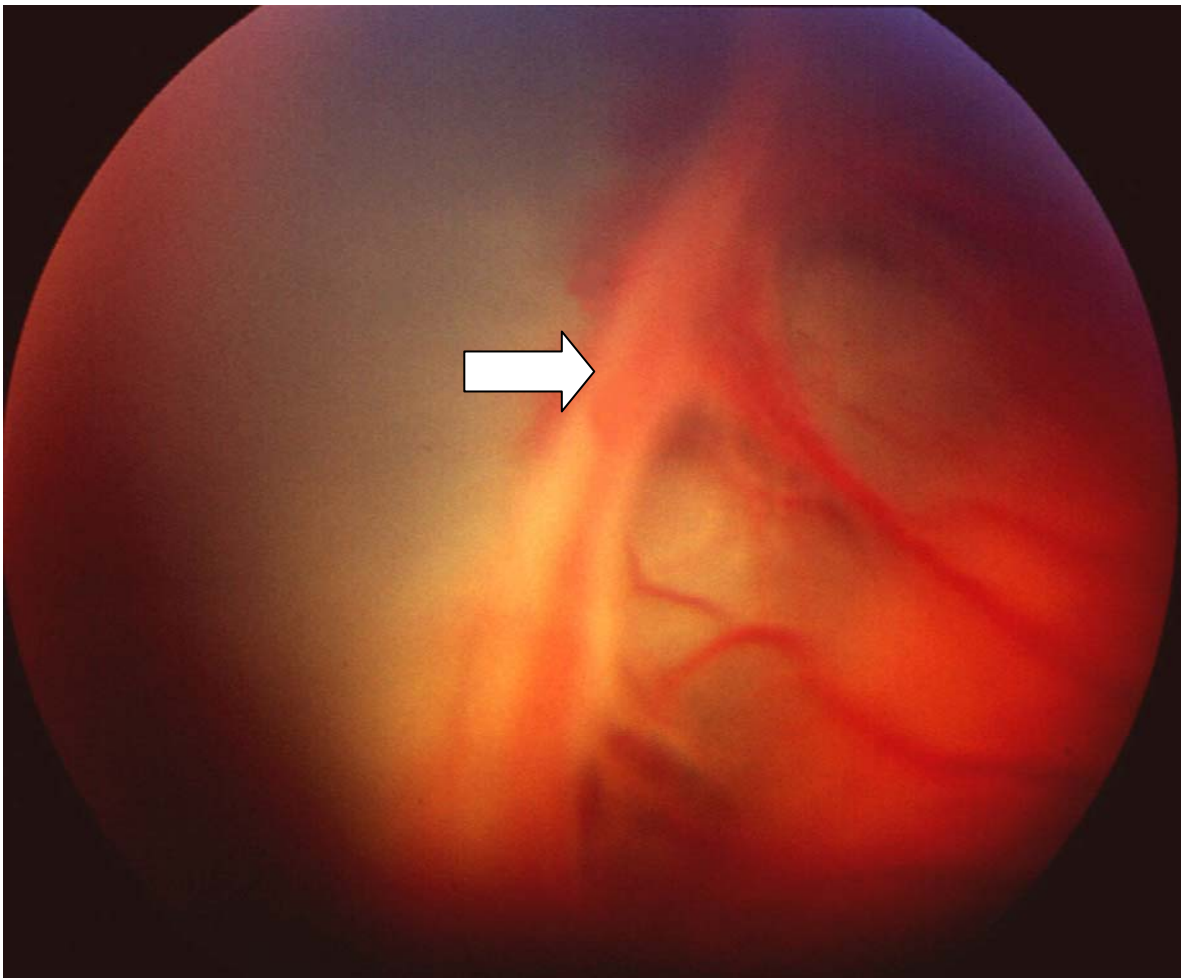


Figura 6

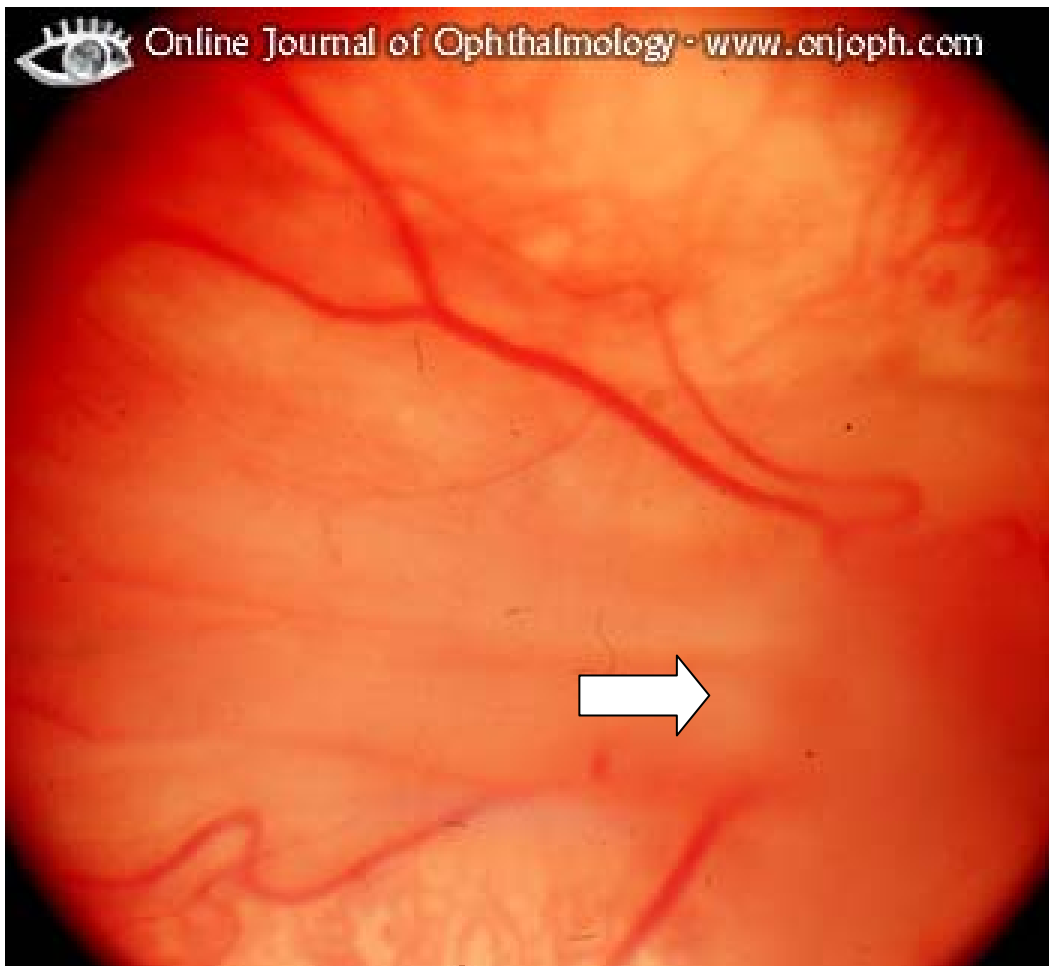


Figura 7



ANEXO 3

Banco de datos

RN	PN	IG	SEXO	CEN	O ₂	MV	FO	HIC	IP	IT	TS	APGAR 5'
1	930	29	M	AIG	S	VM	ROP 2	N	N	N	N	9
2	1.630	31	M	AIG	S	CPAP	SEM	N	N	N	N	10
3	1.590	31	M	AIG	S	VM	SEM	N	N	N	N	10
4	735	24	M	AIG	S	VM	SEM	I	S	N	S	7
5	910	30	F	PIG	S	VM	SEM	I	S	N	S	8
6	1.465	32	F	AIG	N	N	SEM	N	N	N	N	9
7	700	30	F	PIG	S	VM	SEM	II	S	N	N	6
8	1.520	31	M	AIG	S	VM	SEM	II	N	N	S	8
9	1.525	32	F	AIG	S	VM	SEM	N	N	N	S	5
10	1.030	29	F	AIG	S	CPAP	SEM	II	N	N	S	9
11	940	30	M	PIG	S	CPAP	SEM	N	N	S	S	9
12	1.260	28	M	AIG	S	CPAP	ROP 3	II	N	S	S	9
13	1.195	30	F	AIG	S	CAMPANULA	SEM	N	N	N	N	9
14	1.245	32	F	PIG	S	CPAP	SEM	N	N	N	S	8
15	1.165	30	M	PIG	S	VM	SEM	I	N	S	S	4
16	1.150	30	M	PIG	S	CPAP	SEM	N	N	S	S	6
17	1.365	29	F	AIG	S	CAMPANULA	SEM	N	N	N	N	9
18	970	28	M	AIG	S	VM	SEM	N	N	S	N	8
19	1.000	32	F	PIG	S	VM	SEM	II	N	S	N	8
20	1.420	32	F	AIG	N	N	SEM	N	N	N	S	9
21	845	32	M	PIG	S	VM	SEM	I	S	N	S	7
22	1.310	32	F	PIG	S	CPAP	SEM	N	N	N	N	10
23	1.200	34	F	PIG	S	VM	SEM	N	N	N	N	10
24	1.450	32	M	AIG	S	CAMPANULA	SEM	N	N	N	N	8
25	860	27	M	AIG	S	VM	ROP 1	II	S	N	S	5
26	1.445	29	F	PIG	S	CPAP	ROP 1	N	N	N	N	8
27	1.080	28	F	AIG	S	VM	ROP 1	N	N	N	N	6
28	1.375	32	M	PIG	S	CAMPANULA	SEM	N	N	N	N	9
29	1.355	30	F	AIG	S	CAMPANULA	SEM	N	N	N	N	9
30	1.270	32	F	PIG	S	CPAP	SEM	II	N	N	N	8
31	1.525	31	F	AIG	S	VM	SEM	III	N	N	N	3
32	1.380	30	M	AIG	S	VM	ROP 1	N	N	N	S	8
33	1.440	30	F	AIG	S	CPAP	SEM	N	N	N	N	9
34	780	31	M	PIG	S	VM	ROP 3	I	N	N	S	8
35	1.515	32	F	AIG	N	N	SEM	N	N	N	N	9
36	1.145	28	M	AIG	S	VM	ROP 2	II	N	S	S	9
37	895	29	F	PIG	S	VM	ROP 1	I	S	N	S	8
38	1.215	31	F	AIG	S	VM	SEM	III	N	N	S	9
39	635	27	F	PIG	S	VM	ROP 3	N	S	N	S	7
40	1.025	30	M	PIG	S	VM	SEM	N	N	N	S	8
41	1.440	36	M	PIG	N	N	SEM	N	N	N	S	9
42	700	27	F	AIG	S	VM	SEM	N	N	N	S	7
43	1.450	31	F	AIG	S	VM	ROP 1	IV	N	N	S	7
44	540	27	F	PIG	S	VM	ROP 2	N	S	N	S	8
45	1.595	32	F	AIG	N	N	SEM	N	N	N	N	10
46	1.570	31	F	AIG	S	CPAP	SEM	N	N	N	N	8
47	1.375	32	M	AIG	S	CPAP	SEM	N	N	N	N	8
48	985	30	M	PIG	S	VM	SEM	N	N	N	N	8

49	935	30	F	PIG	S	CPAP	SEM	N	N	N	S	9
50	940	29	F	PIG	S	VM	ROP 1	N	N	S	S	7
51	920	29	F	PIG	S	VM	ROP 1	N	N	S	S	10
52	1.455	32	M	AIG	S	CPAP	SEM	N	N	N	N	8
53	935	30	M	PIG	S	VM	ROP 3	I	N	S	S	10
54	1.220	29	F	AIG	S	VM	ROP 1	III	N	N	S	9
55	1.200	30	F	AIG	S	CPAP	ROP 1	N	N	S	N	7
56	870	28	M	AIG	S	VM	SEM	N	S	N	S	7
57	1.185	32	F	PIG	S	CPAP	SEM	N	N	N	N	9
58	605	26	F	PIG	S	VM	ROP 2	N	S	N	S	3
59	1.170	30	F	AIG	S	VM	SEM	N	N	N	S	9
60	1.250	30	F	AIG	N	N	SEM	N	N	N	N	8
61	690	27	F	PIG	S	VM	ROP 2	N	S	N	S	7
62	1.190	31	M	PIG	N	N	SEM	N	N	N	N	9
63	1.375	30	M	AIG	S	VM	SEM	N	N	N	N	9
64	1.305	30	M	AIG	S	VM	SEM	N	N	N	N	7
65	650	30	F	PIG	S	VM	ROP 2	N	N	N	S	7
66	1.350	32	F	AIG	S	VM	SEM	III	N	N	S	6
67	1.500	32	F	AIG	S	CAMPANULA	SEM	N	N	N	N	9
68	1.380	30	M	AIG	S	VM	SEM	II	N	N	N	8
69	1.100	30	F	PIG	S	CPAP	ROP 1	N	N	S	N	7
70	1.355	30	F	AIG	S	VM	ROP 1	N	N	N	S	6
71	1.645	32	F	AIG	N	N	SEM	N	N	N	N	9
72	1.260	31	F	AIG	S	VM	ROP 1	N	N	N	S	8
73	1.060	30	M	AIG	S	VM	SEM	II	N	S	N	7
74	1.140	30	F	AIG	S	CPAP	SEM	N	N	N	S	10
75	1.415	32	M	AIG	S	VM	SEM	N	N	S	N	10
76	1.290	32	F	AIG	S	CPAP	SEM	N	N	N	N	7
77	1.110	28	M	AIG	S	CPAP	SEM	N	N	N	S	9
78	1.040	28	F	AIG	S	VM	ROP 1	N	N	N	N	9
79	985	30	F	PIG	S	VM	ROP 2	N	N	S	S	7
80	1.645	31	F	AIG	S	CPAP	SEM	N	N	N	N	9
81	835	30	M	PIG	S	VM	SEM	N	S	N	S	10
82	735	30	F	PIG	S	VM	ROP 1	N	S	N	S	8
83	1.270	31	M	AIG	S	VM	SEM	N	N	N	N	9
84	1.525	32	M	AIG	S	VM	SEM	N	N	N	N	9
85	1.395	32	M	AIG	N	N	SEM	N	N	N	N	10
86	1.330	30	M	AIG	S	VM	SEM	N	N	N	N	7
87	1.035	30	F	PIG	S	VM	ROP 1	N	N	S	S	8
88	1.415	32	M	AIG	S	CAMPANULA	SEM	N	N	N	N	8
89	1.230	30	M	AIG	S	VM	SEM	N	N	N	S	6
90	1.100	28	M	AIG	S	VM	SEM	N	N	S	S	9
91	1.410	32	M	AIG	S	VM	SEM	N	N	N	N	4
92	1.550	32	M	AIG	S	CAMPANULA	SEM	N	N	N	N	7
93	1.165	31	M	PIG	S	CPAP	SEM	N	N	N	N	8
94	960	28	F	AIG	S	VM	SEM	N	N	S	S	7
95	1.200	34	F	PIG	S	CPAP	SEM	N	N	N	N	10
96	870	32	M	PIG	S	VM	SEM	I	S	N	S	9
97	1.690	32	M	AIG	S	CPAP	SEM	N	N	N	N	8
98	1.125	29	F	AIG	S	VM	SEM	N	N	S	S	10
99	1.640	32	F	AIG	S	CPAP	SEM	N	N	N	N	9
100	1.875	32	M	AIG	S	CAMPANULA	SEM	N	N	N	N	9
101	1.290	32	F	AIG	S	CPAP	SEM	N	N	N	N	7
102	1.490	32	F	AIG	S	CPAP	SEM	N	N	N	N	9

103	1.775	32	F	AIG	S	CAMPANULA	SEM	N	N	N	N	8
104	900	30	F	PIG	S	VM	SEM	N	S	N	S	7
105	1.230	29	M	AIG	S	VM	ROP 3	II	N	N	S	7
106	1.405	32	F	AIG	S	CPAP	SEM	N	N	N	N	8
107	1.415	29	M	AIG	S	VM	ROP 1	N	N	N	N	9
108	1.350	32	F	AIG	S	CPAP	SEM	N	N	N	N	7
109	1.540	32	F	AIG	S	CAMPANULA	SEM	N	N	N	N	9
110	1.380	32	F	AIG	S	VM	ROP 1	N	N	N	N	7
111	1.315	31	M	PIG	S	VM	ROP 3	N	N	N	S	7
112	1.405	35	F	PIG	S	CAMPANULA	SEM	N	N	N	N	8
113	1.150	34	F	PIG	S	CPAP	SEM	I	N	N	N	8
114	1.175	34	M	PIG	S	VM	SEM	N	N	N	N	7