

Estudo da retinopatia da prematuridade em um hospital universitário

Study of retinopathy of prematurity in a university hospital

VIRGÍNIA AMÉLIA VAZ TOMÉ¹, JANAÍNA FERNANDES VIEIRA¹, LEONARDO BRUNO DE OLIVEIRA², ROGÉRIO DE MELO COSTA PINTO³, VÂNIA OLIVETTI STEFFEN ABDALLAH⁴

RESUMO

Objetivo: Avaliar a prevalência, sua classificação, descrição dos fatores de risco e tratamento da retinopatia da prematuridade (ROP) nos recém-nascidos.

Métodos: Estudo observacional transversal retrospectivo incluindo os recém-nascidos com idade gestacional ≤ 32 semanas e/ou peso ≤ 1.500 g internados na UTI neonatal do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) durante o período de julho de 2005 a junho de 2007.

Resultados: Foram analisados 148 pacientes. Em 66 (44,6%) detectou-se a ROP; 82 (55,4%) não apresentaram a doença. Os fatores de risco estatisticamente significantes foram: peso ao nascimento ($p=0,0001$), idade gestacional ($p=0,0001$), ventilação mecânica ($p=0,0001$), transfusão sanguínea ($p=0,0001$), persistência do canal arterial (PCA) ($p=0,0001$). Dos 66 prematuros com ROP, 77% foram tratados clinicamente (acompanhamento com oftalmoscopia indireta) e 23% necessitaram de tratamento cirúrgico ou fotocoagulação a laser.

Conclusão: Com base nos dados acima, a prevalência encontrada nesse estudo foi elevada. O desenvolvimento da ROP foi inversamente proporcional ao peso e à idade gestacional ao nascimento.

Descritores: Retinopatia da prematuridade; Recém-nascido; Cegueira; Oxigenoterapia; Fotocoagulação

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the prevalence of retinopathy of prematurity (ROP) in newborns, classify the cases, describe the risk factors for disease and treatment.

Methods: A retrospective observational cross-sectional study including newborns with gestational age ≤ 32 weeks and/or weight $\leq 1,500$ g admitted to the neonatal intensive care unit of the Hospital de Clínicas, Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) during the period of July 2005 to June 2007.

Results: We analyzed 148 patients. In 66 (44.6%) ROP was detected; 82 (55.4%) showed no disease. The statistically significant risk factors were: birth weight ($p=0.0001$), gestational age ($p=0.0001$), mechanical ventilation ($p=0.0001$), blood transfusion ($p=0.0001$), and postconceptional age (PCA) ($p=0.0001$). Of the 66 premature infants with ROP, 77% were treated medically (follow-up with indirect ophthalmoscopy) and 23% required surgical treatment or photocoagulation.

Conclusion: Based on the data above, the prevalence observed in this study was high. The development of ROP was inversely proportional to the weight and gestational age at birth.

Keywords: Retinopathy of prematurity; Infant, newborn; Blindness; Oxygen inhalation therapy; Photocoagulation

INTRODUÇÃO

A retinopatia da prematuridade (ROP) é hoje a maior responsável pela cegueira infantil devido a uma maior sobrevivência de prematuros de muito baixo peso nos últimos anos⁽¹⁾.

Inicialmente foi denominada por Terry, em 1942, fibroplasia retrolental. Nesse período, acreditava-se na proliferação do sistema hialóide embrionário como decisivo no desenvolvimento da doença^(2,3). Em 1949, Owens e Owens constataram que o mal se desenvolvia no período pós-natal e, em 1951, Campbell sugeriu o envolvimento da oxigenioterapia como causa^(4,5).

Em 1984, foi estabelecida a classificação internacional da ROP que se baseia no estadiamento da doença⁽⁶⁾.

Trata-se de uma vasculopatia proliferativa retiniana em recém-nascidos pré-termo de baixo peso, que cursa com alteração na arquitetura retiniana e consequente acometimento parcial ou total da visão. A etiologia é multifatorial, mas o fornecimento de oxigênio suplementar é decisivo no estabelecimento da doença⁽⁶⁻⁸⁾.

São considerados fatores de risco: fatores maternos diversos, flutuação dos níveis de oxigênio nas primeiras semanas, ventilação mecânica, hemorragia intracraniana, transfusões de sangue, septicemia, infecções congênicas, persistência de canal arterial, índice de Apgar menor que 7 no 5º minuto, baixa estatura para idade gestacional e principalmente a prematuridade e o baixo peso ao nascer⁽⁸⁾.

Quando o prematuro é submetido à hiperóxia nas primeiras horas ou dias de vida, o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) é inibido e, assim, diminui-se a formação de novos vasos e obliteram-se os existentes. A exposição do recém-nascido ao ambiente natural, sem suplementação de oxigênio, combinada ao aumento das necessidades metabólicas do olho em crescimento, determinam hipóxia na periferia retiniana e consequente estímulo à superprodução de VEGF, que promove neovascularização patológica, caracterizada por vasos dilatados e tortuosos^(7,8).

A classificação internacional da ROP, de 1984^(9,10), define a doença de acordo com a gravidade em cinco estágios (1-5), a localização em três zonas (I-III) e a extensão em horas (1-12 h). A doença plus

Submitted for publication: September 17, 2010
Accepted for publication: August 11, 2011

Study carried out at the Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia - UFU.

¹ Student, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia - UFU - Uberlândia (MG), Brazil.

² Physician, Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia - UFU - Uberlândia (MG), Brazil.

³ Statistician, Faculdade de Matemática, Universidade Federal de Uberlândia - UFU - Uberlândia (MG), Brazil.

⁴ Physician, Departamento de Pediatria Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia - UFU - Uberlândia (MG), Brazil.

Funding: This study was supported by PIBIC/CNPq/UFU - PROJETO Nº D-020/2008.

Disclosure of potential conflicts of interest: V.A.V. Tomé, None; J.F. Vieira, None; L.B. de Oliveira, None; R.M.C. Pinto, None; V.O.S. Abdallah, None.

Correspondence address: Vânia Olivetti Steffen Abdallah. Rua Acre, 855 - Uberlândia (MG) - 38405-319 - Brazil - E-mail: vosabdallah@hotmail.com

Editorial Note: After completing the confidential analysis of the manuscript, ABO discloses, with his agreement, the name Dr. Marcelo Francisco Gaal Vadas as a reviewer. We thank his effort and expertise in participating in this process.

caracteriza-se pela dilatação arteriolar e tortuosidade venosa, o que seria um indicador de atividade da doença. A descrição desses achados é a seguinte:

- 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 sobre a região periférica da retina;
- Estágio 3: presença de proliferação fibrovascular retiniana ou extraretiniana sobre as áreas das cristas elevadas;
- Estágio 4: início do descolamento tracional parcial periférico ou central da retina (estágios 4A ou 4B);
- Estágio 5: deslocamento total da retina.

Também foi definido como doença limiar a presença de ROP estágio 3, em zona 1 ou 2, com pelo menos cinco horas contínuas ou oito horas intercaladas, na presença de doença plus. A importância clínica desse achado é que, as crianças com essa apresentação, se não forem tratadas nesse momento, têm 50% de chance de desenvolverem resultados anatômicos ruins. Posteriormente foi sugerido que o tratamento poderia ser indicado já em momento de doença pré-limiar. A doença pré-limiar tipo 1 é definida como qualquer ROP em zona 1 com plus; estágio 3, zona I, sem plus; estágio 2 ou 3 em zona II, sem plus. A doença pré-limiar tipo 2 é definida como qualquer ROP estágio 1 ou 2, zona I, sem plus; estágio 3, zona 2, sem plus.

No Brasil, estima-se que 16.000 recém-nascidos por ano desenvolvam ROP, sendo que destes 562 evoluem para cegueira^(11,12). No entanto, a ROP inclui-se entre as causas evitáveis de cegueira e por isso, o diagnóstico na fase inicial da doença é fundamental^(8,11,13).

Visando um diagnóstico precoce da doença, o Conselho Brasileiro de Oftalmologia, a Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica e a Sociedade Brasileira de Pediatria preconizam que o exame oftalmológico seja indicado para os recém-nascidos prematuros com peso igual ou menor que 1.500 g e idade gestacional igual ou menor que 32 semanas. Além disso, o primeiro exame para realização do fundo de olho deve ser realizado na sexta semana de vida pós-natal⁽⁶⁾.

Há carência de publicações sobre o contexto nacional da ROP⁽¹⁴⁾. O Ministério da Saúde desconhece o número exato de crianças afetadas^(11,12).

O objetivo deste estudo foi conhecer a prevalência da ROP, sua classificação, presença de fatores de risco e a terapêutica, entre os recém-nascidos internados na UTI neonatal do HC-UFU.

MÉTODOS

O protocolo deste estudo retrospectivo, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, incluiu todos os recém-nascidos com idade gestacional menor ou igual a 32 semanas e/ou peso de nascimento menor ou igual a 1.500 g, internados na UTI neonatal do HC-UFU durante o período de julho de 2005 a junho de 2007. Foram excluídos os recém-nascidos que evoluíram para óbito antes de serem submetidos ao exame de fundo de olho para o diagnóstico da retinopatia da prematuridade (ROP).

Todos os recém-nascidos foram submetidos a exame oftalmológico entre 4 e 6 semanas de vida. A avaliação oftalmológica consistiu no exame de oftalmoscopia indireta com lente de 25 dioptrias, sob dilatação pupilar (associação de tropicamida 0,5% e fenilefrina 2,5%), e sem sedação. O exame foi realizado pelo mesmo oftalmologista, com vasta experiência em ROP, no centro de neonatologia, sem o conhecimento prévio da história clínica médica do paciente.

O estadiamento da ROP foi feito de acordo com a classificação internacional de 1984⁽⁹⁾ e, corresponderam sempre ao pior grau de retinopatia encontrado em qualquer um dos olhos durante o seguimento dos pacientes.

Os dados relativos ao recém-nascido: peso de nascimento (PN) e idade gestacional, bem como aos fatores de risco relacionados à

ROP: índice de Apgar de 1º e 5º minuto, hiperóxia, transfusão sanguínea, septicemia, infecção congênita, hemorragia intracraniana, hipertensão intracraniana, PCA e oxigenoterapia, foram anotados em ficha criada para esse fim.

Foi considerado como oxigenoterapia a administração de oxigênio sob qualquer uma das seguintes vias: oferecimento de oxigênio suplementar na incubadora, cateter paranasal, capacete, "continuous positive airway pressure" (CPAP) e intubação endotraqueal.

Os dados foram descritos em números absolutos e porcentagem, a análise estatística realizada utilizou os testes: qui-quadrado via simulação de Monte Carlo, considerando-se $p < 0,01$ significativo; Mann-Whitney e "Odds ratio".

RESULTADOS

No período de 1º de julho de 2005 a 30 de junho de 2007, 3.900 recém-nascidos (RN) foram internados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) sendo que, 93,3% nasceram no HC-UFU e 6,7% foram encaminhados para este serviço. Destes RN, 248 (6,3%) tinham peso de nascimento (PN) menor ou igual a 1.500 g e/ou idade gestacional (IG) menor ou igual a 32 semanas, os quais constituíram a população estudada.

Foram excluídos 99 RN que evoluíram para óbito antes da realização do exame oftalmológico e 1 RN cujo prontuário foi extraviado, restando 148 RN cujos prontuários foram analisados.

O diagnóstico de ROP foi feito em 66 (44,6%) da população estudada.

A tabela 1 mostra a distribuição da presença ou não de ROP quanto ao PN. Todas as crianças com PN menor que 750 g estudadas apresentaram ROP. De acordo com a análise estatística realizada há dependência entre o PN e a presença de ROP ($p = 0,0005$).

A distribuição da presença ou não de ROP em relação à IG está demonstrada na tabela 2. Todos os RN com idade gestacional menor que 28 semanas apresentaram ROP, e a análise estatística demonstrou dependência entre a IG e a presença de ROP ($p = 0,0005$).

Os demais fatores de risco para o desenvolvimento de ROP estão na tabela 3. Foram observadas diferenças estatisticamente significativas quanto à ventilação mecânica, transfusão sanguínea, hipertensão intracraniana e persistência do canal arterial (PCA), para estes quatro fatores o p-valor foi menor que 0,01.

Quando avaliado o tempo médio de oxigenoterapia: oferecimento de oxigênio suplementar na incubadora, cateter paranasal, capacete, CPAP nasal e intubação endotraqueal, foi observado que no grupo com ROP a média foi de 31,02 dias contra 10,42 dias no grupo sem ROP, mostrando uma diferença estatisticamente significativa pelo teste de Mann-Whitney ($p = 0,0001$).

Na tabela 4 está demonstrada a distribuição dos RN segundo a classificação da ROP.

Entre os RN que tiveram o diagnóstico de ROP, 15 (23%) requereram tratamento - fotocoagulação a laser ou vitrectomia enquanto os outros fizeram acompanhamento ambulatorial. Os pacientes tratados corresponderam a 10% do total de prematuros analisados (148 RN).

DISCUSSÃO

Historicamente, o perfil da ROP é classificado em três epidemias. A primeira epidemia surge entre os anos 40 e 50 em países desenvolvidos, como consequência da melhoria do cuidado neonatal intensivo. Nos anos seguintes, a redução do uso irrestrito de oxigênio foi acompanhada da redução na incidência de cegueira por ROP, no entanto, concomitantemente, houve um aumento da taxa de mortalidade infantil. A crescente sobrevivência de bebês com menor peso e idade gestacional, fruto da constante melhora da tecnologia e da assistência neonatal em países industrializados, traz consigo um novo aumento de cegueira por ROP nestes países, chamada de

segunda epidemia, sendo esta restrita ao grupo de muito baixo peso ao nascer. Nestes países, as mudanças na assistência neonatal com o uso mais conservador de oxigênio suplementar, o monitoramento mais rigoroso dos níveis sanguíneos de oxigênio e manuseio agressivo de intercorrências, sobretudo de alterações na pressão sanguínea, concorrem para diminuir o risco de cegueira em bebês mais maduros. A terceira epidemia surge como resultado do fenômeno na América Latina e de alguns países do leste Europeu, no qual a ROP é a maior causa de cegueira, afetando bebês mais maduros. Acredita-se que 2/3 das 50.000 crianças cegas por ROP estão na América Latina⁽¹⁵⁾.

No Brasil, estima-se que por volta de 1.500 crianças nascidas pré-termo de muito baixo peso estejam em risco de desenvolver ROP em forma grave e que possa ocorrer mais de 500 novos casos de cegueira pela ROP a cada ano⁽⁸⁾.

A alta prevalência da ROP não advém da falta de conhecimento acerca da sua fisiopatologia, evolução e tratamento. Há dados disponíveis em estudos multicêntricos abrangentes que apontam um maior risco de desenvolvimento dessa doença em recém-nascidos em tratamento hospitalar⁽⁷⁾.

Trabalhos mostram a quase inexistência, neste momento, de programas de triagem neonatal na maioria das cidades brasileiras, salvo

nas principais capitais e restritos aos hospitais universitários. Assim, programas nacionais de triagem neonatal assumem importância primordial⁽¹⁾.

O presente estudo foi realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, um hospital universitário de nível terciário, situado em uma região metropolitana, abrangendo uma população em torno de 2 milhões de habitantes. Os resultados mostraram uma prevalência de ROP de 44,6%. Na literatura a ocorrência de ROP é variável; em estudos realizados no Brasil a prevalência encontrada foi relativamente menor. No entanto, há estudos internacionais cuja prevalência de ROP é semelhante a encontrada neste estudo⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. A alta prevalência de ROP no HC-UFU pode estar relacionada com alguns fatores, como por exemplo, a não padronização do uso de oxigenioterapia. O estadiamento da retinopatia pode sofrer influência dependente ou relacionada ao examinador; ou mesmo devido ao fato de que, o HC-UFU é um hospital de referência regional que atende pacientes de alto risco, e por esse motivo teria uma prevalência aumentada de ROP.

Em estudo realizado por Fortes Filho et al., foi verificada uma prevalência de 48,9% de ROP em qualquer estadiamento, quando analisados apenas os pré-termos com PN <1.000 gramas. Entre aqueles com PN >1.000 gramas essa prevalência ficou reduzida a 18,2% de ROP em qualquer estadiamento. Os mesmos autores, em estudo publicado em 2009, encontraram uma prevalência de ROP de 24,2% ao analisarem 450 recém-nascidos com peso de nascimento menor ou igual a 1.500 g e/ou idade gestacional menor ou igual a 32 semanas, nascidos em um hospital de nível terciário na região sul do Brasil⁽¹⁶⁾.

Outro estudo brasileiro realizado por Bonotto et al. na cidade de Joinville, Santa Catarina, revelou uma prevalência de 20%⁽¹⁹⁾. Em Porto Alegre, estudo realizado entre 2004 e 2006 no Hospital de Clínicas, a prevalência de ROP foi de 27,2% nos recém-nascidos com peso menor ou igual a 1.500 g e/ou idade gestacional menor ou igual a 32 semanas. Entre as crianças com peso de nascimento menor que 1.000 g a prevalência de ROP foi de 50,0% e entre as com idade gestacional menor que 28 semanas foi de 71,5%⁽⁶⁾.

Na Itália, Giannantonio et al., após analisar 607 pré-termos, encontraram uma prevalência de ROP igual a 44,6%, Robinson e O'Keefe relataram uma prevalência de 47% para recém-nascidos entre 1.000 e 1.500 g e 49% para idade gestacional entre 28 e 32 semanas, dados estes semelhantes ao presente estudo^(17,18).

Larsson e Holmström, estudaram 392 recém-nascidos em Estocolmo, Suécia, encontraram a prevalência de 25,5% de ROP⁽²⁰⁾.

Estudos sugerem que a incidência e gravidade de ROP mostram uma relação inversa com o peso de nascimento e com a IG e poucos casos de ROP grave são diagnosticados em pré-termos com peso de nascimento >1.500 g ou com IG >32 semanas⁽¹⁶⁾.

Tabela 1. Peso ao nascimento (em gramas) dos recém-nascidos com e sem retinopatia da prematuridade (ROP)

Peso ao nascimento (g)	n	Prematuros	
		Sem ROP (%)	Com ROP (%)
500-749	4	0 (0)	4 (100,0)
750-999	23	3 (13,0)	20 (87,0)
1.000-1.249	48	23 (47,9)	25 (52,1)
1.250-1.500	67	53 (79,1)	14 (20,9)
>1500	6	3 (50,0)	3 (50,0)

Tabela 2. Idade gestacional (em semanas) dos recém-nascidos com e sem retinopatia da prematuridade (ROP)

Idade gestacional (sem.)	n	Prematuros	
		Sem ROP (%)	Com ROP (%)
<28	8	0 (0)	8 (100,0)
28-32	65	29 (44,6)	36 (55,4)
33-34	56	36 (65,4)	19 (34,6)
35-36	17	14 (82,3)	3 (17,7)
>36	3	3 (100,0)	0 (0)

Tabela 3. Fatores de risco para o desenvolvimento de retinopatia da prematuridade (ROP)

Fatores de risco	Prematuros		Odds ratio	Valor de p
	Sem ROP (%)	Com ROP (%)		
Oxigenoterapia	78 (95,1)	65 (98,4)	5,83	0,1436
*Ventilação mecânica	34 (41,4)	54 (81,8)	6,35	0,0001
Hiperóxia	24 (29,2)	18 (27,2)	0,91	0,9328
*Transfusão sanguínea	32 (39,0)	51 (77,2)	5,31	0,0001
Septicemia	18 (21,9)	22 (33,3)	1,78	0,1727
Hemorragia intracraniana	24 (29,2)	32 (48,4)	2,27	0,0260
*Hipertensão intracraniana	24 (29,2)	35 (53,0)	2,73	0,0057
*PCA	50 (60,9)	60 (90,9)	6,40	0,0001
Apgar no 1º minuto ≤3	6 (7,3)	14 (21,2)	3,41	0,0267
Apgar no 5º minuto ≤7	12 (14,6)	15 (22,7)	1,71	0,2923

*p<0,01

Tabela 4. Distribuição da retinopatia da prematuridade (ROP) nos diferentes estágios e zonas, entre os recém-nascidos portadores da doença

Estágio	Zona					
	I		II		III	
	Plus +	Plus -	Plus +	Plus -	Plus +	Plus -
I	-	1 (1,5%)	-	1 (1,5%)	-	24 (36,6%)
II	-	1 (1,5%)	-	6 (9,0%)	-	16 (24,4%)
III	6 (9,0%)	-	7 (10,5%)	-	2 (3,0%)	2 (3,0%)
IV A	-	-	-	-	-	-
IV B	-	-	-	-	-	-
V	-	-	-	-	-	-

Os recém-nascidos analisados no presente estudo tiveram peso de nascimento entre 500 g e 1.945 g e idade gestacional entre 26 e 39 semanas (Tabelas 1 e 2), sendo a ROP mais frequente naqueles com menor peso e menor idade gestacional. Além disso, foi observado que outros fatores de risco como transfusão sanguínea, PCA e ventilação mecânica foram significativos no aparecimento da ROP (Tabela 3).

No estudo de Lermann et al. os fatores de risco com significância estatística foram: peso ao nascimento, idade gestacional, uso de ventilação mecânica e transfusões sanguíneas, em concordância com o nosso estudo⁽⁶⁾.

No estudo brasileiro, realizado entre 2002 e 2008, que avaliou 450 RN pré-termo, os fatores de risco para o desenvolvimento de ROP significativos foram: oxigenoterapia em ventilação mecânica, o uso de indometacina, seps, hemorragia intraventricular e a necessidade de transfusões sanguíneas⁽¹⁶⁾.

O tratamento da ROP é feito de acordo com o estágio da doença. Em 2003, os resultados do estudo "Early Treatment for Retinopathy of Prematurity" (ETROP) demonstraram que o tratamento precoce está associado a uma redução no risco de baixa visão e de dano estrutural à retina. Existem duas formas terapêuticas, a fotocoagulação a laser e a crioterapia, a primeira tem se tornado a opção de tratamento mais aceita por apresentar menos complicações operatórias, assim como sequelas oculares a longo prazo^(7,8).

No presente estudo 23% das crianças com ROP necessitaram de tratamento fotocoagulativo transpupilar a laser associado a oftalmoscopia indireta, diferentemente do que foi relatado no estudo realizado por Bonotto et al. onde apenas 10% das crianças acometidas pela ROP foram tratadas com fotocoagulação a laser⁽¹⁹⁾.

Este estudo permitiu o conhecimento da prevalência, fatores de risco associados e a necessidade de tratamento da ROP nas crianças internadas na UTI neonatal do HC UFU. Os resultados encontrados foram semelhantes a alguns dados da literatura, porém evidenciaram elevada taxa de prevalência e de necessidade de tratamento. Portanto, mediante estes resultados, pode-se sugerir que esforços devem ser feitos no sentido da utilização criteriosa da oxigenoterapia e controle de outros fatores de risco na população de recém-nascidos com peso de nascimento menor ou igual a 1.500 g e idade gestacional menor ou igual a 32 semanas, para que haja redução da ROP bem como da necessidade de tratamento.

CONCLUSÃO

A prevalência de ROP encontrada em nosso estudo foi elevada no grupo analisado, sendo que o desenvolvimento da doença foi inversamente proporcional ao peso e a idade gestacional ao nas-

cimento e esteve diretamente relacionado ao tempo médio de oxigenoterapia.

REFERÊNCIAS

- Fortes Filho JB, Barros CK, Costa MC, Procianny RS. Resultados de um programa de prevenção da cegueira pela retinopatia da prematuridade na Região Sul do Brasil. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83(3):209-16.
- Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens: I. preliminary report. *Am J Ophthalmol*. 1942;25:203-4.
- Recchia FM, Capone A Jr. Contemporary understanding and management of retinopathy of prematurity. *Retina*. 2004;24(2):283-92.
- Owens WC, Owens EU. Retrolental fibroplasia in premature infants. *Am J Ophthalmol*. 1949; 32(1):1-21.
- Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *Med J Aust*. 1951;2(2):48-50.
- Lermann VL, Fortes Filho JB, Procianny RS. Prevalência de retinopatia da prematuridade em recém-nascidos de muito baixo peso. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(1):27-32.
- Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, Tung B; Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics*. 2005;116(1):15-23.
- Graziano RM, Leone CR. Problemas oftalmológicos mais frequentes e desenvolvimento visual do pré-termo extremo. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(1 Supl):S95-100.
- An international classification of retinopathy of prematurity. Prepared by and international committee. *Br J Ophthalmol*. 1984;68(10):690-7.
- Zin A, Florêncio T, Fortes Filho JB, Nakanami CR, Gianini N, Graziano RM, Moraes N. Proposta de diretrizes brasileiras do exame e tratamento de retinopatia da prematuridade (ROP). *Arq Bras Oftalmol*. 2007;70(5):875-83.
- Ventura LMO, Travassos S, Ventura AG, Trigeiro L, Marques S. Um programa baseado na triagem visual de recém-nascidos em maternidades. *Fundação Altino Ventura/2000. Arq Bras Oftalmol*. 2002;65(6):629-35.
- Procianny RS. Retinopatia da prematuridade: uma doença solicitando a atenção do neonatologista. *J Pediatr (Rio J)*. 1997;73(6):361-2.
- Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(8):1110-8.
- Leal DB, Tavares SS, Ventura LO, Florêncio T. Atendimento a portadores de visão subnormal: estudo retrospectivo de 317 casos. *Arq Bras Oftalmol*. 1995;58(6):439-42.
- Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev*. 2008;84(2):77-82.
- Fortes Filho JB, Eckert GU, Procianny L, Barros CK, Procianny RS. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and in extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil. *Eye (Lond)*. 2009;23(1):25-30.
- Giannantonio C, Papacci P, Molle F, Lepore D, Gallini F, Romagnoli C. An epidemiological analysis of retinopathy of prematurity over 10 years. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2008;45(3):162-7.
- Robinson R, O'Keefe M. Follow-up study on premature infants with and without retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 1993;77(2):91-4.
- Bonotto LB, Moreira ATR, Carvalho DS. Prevalência de retinopatia da prematuridade em prematuros atendidos no período de 1992-1999 em Joinville (SC): avaliação de riscos associados - "screening". *Arq Bras Oftalmol*. 2007;70(1):55-61.
- Larsson E, Holmström G. Screening for retinopathy of prematurity: evaluation and modification of guidelines. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(12):1399-402.