

**Retinopatia da prematuridade: fatores de risco perinatais****Retinopathy of prematurity: perinatal risk factors**

Fabiola Caroline da Silva<sup>1</sup>, Helen Cristina Bruno de Barros Falco<sup>2</sup>, Fernanda Grasielle da Silva<sup>3</sup>, Paula Kossatz de Carvalho<sup>4</sup>

**Resumo**

**Objetivo:** Investigar os principais fatores de risco para o desenvolvimento da retinopatia da prematuridade (ROP) nos prematuros da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Neonatal da Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa. **Métodos:** Estudo retrospectivo, tipo caso controle, através da revisão de prontuários entre Janeiro/2010 à Dezembro/2014. Foram incluídas crianças com peso ao nascer  $\leq 1.500$  gramas, idade gestacional  $\leq 37$  semanas e, excluídos portadores de malformação congênita, não submetidos à fundoscopia e os com prontuários incompletos. Os fatores de risco foram comparados com análises uni e multivariada. Para as variáveis quantitativas foi empregado o Teste t, para as qualitativas o Teste Exato de Fisher e, após análise univariada utilizou-se regressão logística. **Resultados:** Foram selecionados 172 neonatos, divididos em grupos: controle com 154 (89,5%) e caso com 18 (10,5%). Os fatores estudados foram: idade gestacional, peso ao nascer, APGAR 1° e 5° minuto, uso de surfactante, tempo de oxigenoterapia, fração inspirada de oxigênio (FiO<sub>2</sub>) utilizada, icterícia, necessidade de fototerapia, desenvolvimento de broncodisplasia pulmonar, enterocolite necrotizante, hemorragia intracraniana e cirurgias. Perante a análise univariada a idade gestacional, peso ao nascer, APGAR 1° e 5° minuto, tempo de oxigenoterapia, FiO<sub>2</sub> máxima, necessidade de surfactante, tempo de início da icterícia e nível de bilirrubina indireta apresentaram significância estatística ( $p < 0,001$ ). Após correção com análise multivariada não se obteve p significativo. **Conclusão:** A frequência da ROP encontrada foi inferior à da literatura, o estadiamento III predominou, 38,9% dos prematuros com ROP grave beneficiaram-se da fotocoagulação, confirmando que identificação, triagem e tratamento precoce dos prematuros são essenciais na prevenção da cegueira.

**Palavras chave:** Retinopatia. Prematuridade. Cegueira.

**Abstract**

**Objective:** To investigate the main risk factors for the development of retinopathy of prematurity (ROP) in premature infants in the neonatal intensive care unit of Santa Casa de Misericordia de Ponta Grossa. **Methods:** Retrospective study, case-control, through the review of medical records from January / 2010 to December / 2014. Infants weighing  $\leq 1,500$  grams at birth,  $\leq 37$  weeks gestational age were included in this study and infants with congenital malformation, not submitted to funduscopy and with incomplete records were excluded. The risk factors were compared with univariate and multivariate analyzes. For the quantitative variables, the t test was used for the qualitative Fisher's exact test and, after univariate analysis we used logistic regression. **Results:** 172 neonates were selected and divided into two groups: controls 154 (89.5%) and 18 cases (10.5%). The factors studied were: gestational age, birth weight, Apgar at 1 and 5 minutes, use of surfactant, oxygen therapy time, FiO<sub>2</sub> used, jaundice, need for phototherapy, development of bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, intracranial hemorrhage and surgeries. Before the univariate analysis gestational age, birth weight, APGAR at 1 and

<sup>1</sup> Acadêmica de Medicina da Universidade Estadual de Ponta Grossa. E-mail: fabiola-caroline@hotmail.com

<sup>2</sup> Graduada em Medicina pela Escola de Ciências Médicas de Volta Redonda. Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal Fluminense. Professora do Departamento de Medicina da Universidade Estadual de Ponta Grossa. E-mail: hcbbarros@hotmail.com

<sup>3</sup> Médica Residente de Pediatria do Hospital Nossa Senhora das Graças - Hospital da Providência Materno Infantil. E-mail: fergraasiellesilva@hotmail.com

<sup>4</sup> Médica Neonatologista da Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa. E-mail: carvalhopaulak@gmail.com

5 minutes after birth, oxygen therapy time, maximum fraction of inspired oxygen (FiO<sub>2</sub>), need for surfactant, start time of jaundice and level of indirect bilirubin statistically significant ( $p < 0.001$ ). After correction with multivariate analysis a significant p-value was not obtained. Conclusion: The frequency of ROP was lower than that found in the literature, stage III predominated, 38.9% of premature infants with severe ROP benefited from photocoagulation, confirming that identification, screening and early treatment of premature are essential in preventing blindness.

**Keywords:** Retinopathy. Prematurity. Blindness.

## Introdução

A retinopatia da prematuridade (ROP) foi descrita pela primeira vez como fibrodisplasia retrolental por Theodore Laseter Ferry em 1942. Após anos de observação das suas epidemias, esta doença foi nominada retinopatia da prematuridade.

A primeira epidemia ocorreu nos Estados Unidos entre 1948 a 1952 e foi relacionada ao uso de oxigênio, havendo restrição do uso de oxigênio, período em que houve queda da retinopatia da prematuridade, mas aumento da mortalidade dos prematuros. A segunda, ocorreu entre as décadas de 70 e 80, quando houve maior sobrevida de prematuros pelo grande desenvolvimento na Neonatologia (FORTES FILHO; LERMANN; PROCIANOY, 2006; KARTZOW, 2009). A terceira epidemia tem sido relacionada aos países emergentes devido ao acréscimo do nascimento de prematuros, à dimensão da ROP grave e ao comprometimento dos cuidados neonatais seja pela falta de profissionais qualificados, restrição de investimentos, ou pela falta de protocolos de rastreamento que alcancem toda a população em risco (FORTES FILHO et al., 2009; GILBERT et al., 2005).

Anualmente, cerca de 500.000 crianças ficam cegas no mundo, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS). Neste cenário, a OMS estimou, em 2005, que, das 100.000 crianças cegas na América Latina, 24.000 sejam em decorrência da ROP (BRITO; VEITZMAN, 2000; FOSTER; GILBERT, 1992). No cenário nacional, o Ministério da Saúde desconhece o número exato de crianças afetadas pela ROP, contudo, acredita-se que cerca de 16.000 recém-nascidos desenvolvem esta doença anualmente, dos quais

aproximadamente 1.600 podem ficar cegos se não detectados e tratados precocemente. Em 2001, no I Workshop ROP, estimou-se que 562 crianças ficam cegas por ano em decorrência desta doença. Já no II Workshop ROP, em 2004, estima-se que a cada ano sobrevivem aproximadamente 15.000 prematuros em risco de desenvolver ROP, os quais deveriam ser submetidos ao exame de triagem para o diagnóstico de ROP (FORTES FILHO et al., 2007; FORTES FILHO; LERMANN; PROCIANOY, 2006).

A retina fetal é avascular até a décima sexta semana gestacional quando as células mesenquimais fusiformes iniciam a formação de cordões sólidos que migram da papila do nervo óptico até a *ora serrata*, estes cordões sólidos se canalizam para formar a vascularização retiniana madura, a qual alcança o polo nasal na trigésima sexta semana gestacional e o lado temporal termina de vascularizar-se entre a quadragésima segunda e quadragésima quinta semana pós-gestacional (ESANDÍ; CHAMPMAN, 2009; FORTES FILHO, 2011; KARTZOW, 2009).

Considerando que os prematuros de baixo peso possuem retinas imaturas, em decorrência da baixa idade gestacional, o processo de vascularização retiniana normal sofre interferência, há proliferação de tecido fibrovascular anormal na borda da retina vascular e avascular, comprometendo assim o desenvolvimento correto de sua vascularização (ESANDÍ; CHAMPMAN, 2009; FORTES FILHO, 2011; KARTZOW, 2009).

Em 2005 a Classificação Internacional da ROP estabeleceu parâmetros para descrever a doença:

localização, extensão, gravidade e presença de doença *plus* (FORTES FILHO, 2011). Sobre a localização, em 1984 o Comitê Internacional para a Classificação da ROP separou a retina em três zonas, que foram centradas no disco óptico: a zona I corresponde ao polo posterior, compreende o círculo com raio igual a duas vezes a distância do disco óptico a fóvea, sendo a forma mais rara e também a mais grave. A zona II estende-se da borda da zona I à *ora serrata* nasal e equador temporal, concentra o maior número de casos que necessitarão de tratamento. E a zona III representa o polo temporal remanescente, é vascularizada mais tardiamente, por isso, é a mais acometida na ROP (BARROS, 2006; KARTZOW, 2009; TORIGOE, 2005; ZIN et al., 2007). A extensão é contada de acordo com os meridianos envolvidos e analisada como horas em um relógio, cada hora representa um seguimento de trinta graus, de um círculo de 360 graus (KARTZOW, 2009).

Há 5 estadiamentos para a ROP, o estadiamento I é marcado pela presença de uma linha fina, plana, branca acinzentada que demarca a região entre a retina vascularizada e a periferia da retina a qual é avascular. No estadiamento II, a linha descrita no estadio anterior ganha volume e extensão, torna-se elevada, altera sua cor e formam-se vasos na parte posterior da linha. No estadio III, há proliferação fibrovascular retiniana ou extra retiniana, a qual se estende da crista formada e expande-se para o espaço vítreo, perpendicularmente a retina. O estadio IV é caracterizado pelo descolamento da retina, em decorrência de exsudato e/ou tracionamento da retina, ele subdivide-se em a e b, no primeiro a área macular é poupada pelo descolamento e, no segundo, a área foveal é acometida. No estadio V há descolamento total da retina, podendo ser em funil aberto ou fechado. Por fim, a enfermidade *plus* é a tortuosidade e a dilatação arterial e venodilatação, nos vasos retiniais do polo posterior da retina em pelo menos dois quadrantes, de modo que a sua presença indica atividade da doença (KARTZOW, 2009; TORIGOE, 2005; ZIN et al., 2007).

Em 1988, a Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (CRYO-ROP) estabeleceu a doença limiar, que consiste na ROP III, em zonas I ou II, com pelo menos 5 horas contínuas ou 8 horas alternadas de doença *plus*, como indicação clássica para o tratamento, pelo prognóstico anatômico e funcional ruim em 50% dos casos não tratados. A doença pré-limiar tipo I: qualquer ROP em zona I com doença *plus*; ROP III em zona I sem *plus* e ROP II ou III em zona II com doença *plus*, passou a ser indicação para tratamento, após a identificação de um desfecho de risco maior de 15% após o Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ET-ROP) em 2003. A doença pré-limiar tipo II: ROP I ou II em zona I sem *plus* e ROP III em zona II com *plus*, possuem risco de um mau desfecho inferior a 15%, sendo que esta passou recentemente a ser indicação de tratamento. Em 2005, novas modificações foram feitas na classificação internacional, adicionando a doença agressiva posterior e doença pré-*plus*. A doença agressiva posterior é uma forma muito grave e de progressão rápida, a qual não segue o padrão de evolução dos estadiamentos (FORTES FILHO, 2011).

Neste panorama, os estudos da frequência da ROP, bem como a investigação dos seus fatores de risco mostram-se imprescindíveis, tarefa a que se propõe o presente estudo.

## Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo, analítico, tipo caso controle, em neonatos da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Neonatal da Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa (SCMPG) / Paraná (PR). Foram analisados os prontuários entre o período de janeiro de 2010 a dezembro de 2014. Foram incluídos no estudo os neonatos com idade gestacional (IG)  $\leq$  37 semanas, peso ao nascer (PN)  $\leq$  1.500 gramas, que foram examinados por oftalmologista e submetidos à oftalmoscopia indireta pelo menos uma vez, entre a 4<sup>o</sup> a 6<sup>o</sup> semana de vida.

Foram excluídos da pesquisa os portadores de malformação congênita, àqueles não submetidos à fundoscopia e os com prontuários incompletos.

A revisão da literatura permitiu identificar as principais variáveis relacionadas com o desenvolvimento da ROP: sexo, IG, PN, APGAR 1º e 5º minuto, uso de surfactante, tempo de oxigenoterapia, FiO2 utilizada, presença de icterícia e tempo de início, fototerapia, níveis de bilirrubina indireta, hemorragia intracraniana (HIC), broncodisplasia pulmonar (BDP), enterocolite necrotizante (ECN) e cirurgias.

Já a variável dependente foi o desenvolvimento da retinopatia da prematuridade e, os estadiamentos realizados foram norteados na Classificação Internacional da ROP, escolhido sempre o grau mais grave encontrado. Esta variável distribuiu os neonatos em dois grupos: o grupo caso, ou seja, os que desenvolveram o desfecho clínico analisado e o grupo controle, os quais também foram expostos aos fatores de risco analisados, entretanto, não desenvolveram a ROP.

A análise estatística descritiva de cada fator, por sua vez, será apresentada nas formas de média, desvio padrão, valor máximo e mínimo e intervalo de confiança de 95%. Para a análise univariada foi empregado o Teste t (*Student*), para as variáveis quantitativas e o Teste Exato de Fisher para variáveis qualitativas. Após a análise univariada foi utilizada a regressão logística para as variáveis com  $p < 0,05$  com o objetivo de avaliar todos os efeitos. A análise estatística foi realizada através do programa *MedCalc version 15.2.2 for Windows*.

Este estudo foi aprovado pelo Conselho Nacional de Ética e Pesquisa e pelo Comitê de Ética e Pesquisa da SCMPG sob o protocolo 481/14.

## Resultados

Dentre os 172 neonatos, 98 (57%) eram do sexo masculino. A média IG e PN foram respectivamente 29,4(±2,4) semanas e 1.171,9(±226,8) gramas.

Conforme o desfecho clínico os prematuros foram distribuídos em dois grupos, o grupo controle que continha 154 (89,5%) prematuros e o grupo caso onde 18 (10,5%) neonatos desenvolveram ROP. A frequência da ROP analisada foi de 10,5%, onde 10 (55,6%) neonatos do grupo caso desenvolveram o estadiamento III, conforme pode ser visualizada na Tabela 1.

**Tabela 1** - Frequência da retinopatia da prematuridade – Ponta Grossa, 2010 – 2014.

ROP	n = 172(%)
Sem ROP	154 (89,5)
Com ROP	18 (10,5)
ROP I	4 (22,2)
ROP II	4 (22,2)
ROP III	10 (55,6)
ROP IV	0
ROP V	0

ROP= Retinopatia da Prematuridade

Fonte: Autores.

Por meio da análise estatística univariada verificou-se que a IG, o PN, o APGAR 1º e 5º minuto, tempo de oxigenoterapia, a FiO2 máxima, necessidade de surfactante, tempo de início da icterícia e nível de bilirrubina indireta apresentaram significância estatística ( $p < 0,001$ ). Por outro lado, o sexo, o desenvolvimento de icterícia, BDP, ECN, HIC, cirurgias não apresentaram relação estatisticamente significativa com o desenvolvimento de ROP, ( $p > 0,05$ ), conforme se pode observar na Tabela 2.

**Tabela 2** - Fatores de risco para Retinopatia da Prematuridade (ROP) em neonatos da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Neonatal da Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa

	ROP n = 18	Normal n = 154	OR (IC 95%)	P
Idade Gestacional	26,9(±1,2)	29,7(±2,3)	NA	< 0,0001
APGAR 1	5(±1,7)	5,5(±1,9)	NA	< 0,0001
APGAR 5	6,8(±1,3)	7(±1,7)	NA	< 0,0001
Fototerapia (dias)	5,5(±4,4)	7,9(±7,5)	NA	< 0,0001
Bilirrubina indireta	7,1(±3,7)	8,2(±3,8)	NA	< 0,0001
Início da Icterícia (horas)	49,4h(±31,1)	52,6h(±31,6)	NA	< 0,0001
FiO <sub>2</sub>	77,2%(±0,26)	59,1%(±0,3)	NA	< 0,0001
Tempo oxigenoterapia	73,3%(±32,7)	28,3%(±26,6)	NA	< 0,0001
Surfactante	1(±0,5)	0,4(±0,6)	NA	< 0,0001
Peso ao nascer	973,6(±234,3)	1195(±215)	NA	< 0,0001
BDP	4(22,2%)	18(10,5%)	2,2(0,6-7,2)	0,254
Cirurgias	3(16,7%)	14(8,1%)	2(0,5-7,8)	0,393
ECN	3(16,2%)	10(5,8%)	2,9(0,7-11,6)	0,148
Feminino	8(44,4%)	66(38,4%)	1(0,4-2,8)	1
Masculino	10(55,5%)	88(51,2%)	0,9(0,3-2,5)	1
HIC	6(33,3%)	30(17,4%)	2,1(0,7-5,9)	0,217
Icterícia	16(88,9%)	145(84,3%)	0,5(0,1-2,5)	0,322

OR= Odds ratio; CI 95%: intervalo de confiança de 95%; BDP= Broncodisplasia Pulmonar; ECN= Enterocolite Necrotizante

HIC= Hemorragia Intracraniana; FiO<sub>2</sub>= Fração inspirada de oxigênio; NA= Não se aplica

**Fonte:** Autores.

Na sequência, após aplicar a regressão múltipla logística, as variáveis com valor de *p* significativo estatisticamente: PN, APGAR 1º e 5º minuto, FiO<sub>2</sub> máxima, necessidade de surfactante, tempo de início da icterícia e nível de bilirrubina indireta não foram

consideradas fatores de risco independentes para o desenvolvimento de ROP. A idade gestacional apresentou tendência à significância, enquanto o tempo de oxigenoterapia apresentou-se significativo como fator de risco, segundo se verifica na Tabela 3:

**Tabela 3** - Regressão logística binária entre ROP como variável dependente e controles e variáveis relacionadas

Parâmetros	OR (IC 95%)	p
Idade Gestacional	0,5(0,2-1,1)	0,0843
APGAR 1°	1,9(0,8-4,4)	0,1196
APGAR 5°	0,7(0,3-1,5)	0,3375
Fototerapia (dias)	0,8(0,7-1,0)	0,1155
Bilirrubina indireta	1,1(0,8-1,5)	0,4085
Icterícia	1,1(0,02-44,2)	0,6207
Fração inspirada de oxigênio	4,7(0,2-122,9)	0,3569
Tempo oxigenoterapia	1(1,0-1,1)	0,052
Surfactante	1,3(0,4-4,6)	0,6737
Peso ao nascer	1(0,9-1,0)	0,6004
Broncodisplasia pulmonar	0,7(0,1-4,3)	0,7105
Cirurgias	1,1(0,1-11,6)	0,9642
Enterocolite Necrotizante	4,7(0,4-58,2)	0,2324
Feminino	0,7(0,1-3,7)	0,6741
Masculino	1,7(0,3-8,8)	0,5297
Hemorragia intracraniana	1,0(0,1-6,0)	0,9669
Início icterícia (horas)	1(0,98-1)	0,6207

OR= Odds ratio; CI 95%: intervalo de confiança de 95%;

Fonte: Autores.

## Discussão

A etiologia da ROP é multifatorial, sendo que os principais fatores de risco são: prematuridade, baixo peso ao nascer, oxigenoterapia nas primeiras semanas de vida, presença de hemorragia intraventricular, persistência do canal arterial, boletim APGAR menor que 7, transfusões de sangue (MACHADO; TEIXEIRA; SÁ, 2008).

No presente estudo, buscou-se relacionar a presença de alguns fatores de risco como a baixa idade gestacional, baixo peso ao nascer, APGAR 1° e 5° minuto, uso de surfactante, tempo utilizado de oxigenoterapia, concentração da FiO<sub>2</sub> utilizada, icterícia, necessidade de fototerapia, BDP, ECN, HIC, cirurgias, ao desenvolvimento da ROP.



Em 2007, a Diretriz Brasileira Retinopatia da Prematuridade preconizou a realização da triagem entre a 4ª e 6ª semana de vida nos recém-nascidos que atendiam aos seguintes critérios:  $PN \leq 1.500g$  e ou  $IG \leq 32$  semanas; síndrome do desconforto respiratório, seps, transfusões sanguíneas, gestação múltipla e hemorragia intraventricular (ZIN et al., 2007).

O estudo constatou a frequência de 10,5% de ROP em qualquer estadiamento, achado divergente do encontrado na literatura, possivelmente pela inclusão de neonatos com  $IG \leq 37$  semanas, este critério adotado difere dos recentes estudos que incluem neonatos com idade inferior ou igual a 32 semanas. Prematuros de menor IG apresentam um risco superior de desenvolver ROP quando comparados àqueles pré-termos de maior IG. Quando analisados apenas os prematuros com  $PN \leq 1.000g$  a frequência encontrada é de 33,3%. A ROP grave foi mais prevalente, correspondendo a 55,6% dos casos, sendo que 38,9% destes necessitaram de tratamento cirúrgico, apresentando uma amostra superior à encontrada na revisão. (FORTES FILHO et al, 2009).

No estudo de Yang e colaboradores foram incluídos neonatos com muito baixo peso ( $<1.500g$ ) e  $IG \leq 32$  semanas a incidência da ROP encontrada foi 45,8%, onde 19% encontravam-se em estágio igual ou superior a três (ROP grave), sendo que 41% necessitaram de tratamento cirúrgico. A gravidade da doença acometeu principalmente os neonatos com  $IG < 26$  semanas. Foi identificado que estes prematuros necessitaram de ventilação assistida, sendo expostos a maior duração a oxigenoterapia (YANG et al., 2011).

Fortes Filho e colaboradores (2009), em um estudo publicado em 2009, incluíram prematuros com  $PN < 1.500g$  e/ou  $IG < 32$  semanas, sendo que foram analisadas 450 neonatos, cuja média do PN foi 1.213g e a média da IG foi de 30,3 semanas. A frequência da ROP encontrada independente do estadiamento foi de 24,2%, e, 5,3% desenvolveram ROP grave necessitando tratamento cirúrgico (FORTES FILHO et al., 2009).

Em 2008, Nunes e colaboradores em seu estudo, que incluiu 118 neonatos, encontrou 16,1% de ROP, independente do estadiamento, em bebês com  $IG < 37$  semanas e peso ao nascer entre 610-1.735g, onde 16% desenvolveu ROP no estágio III (NUNES et al., 2008).

O uso inadequado de oxigênio e a ocorrência de episódios de hipóxia e hiperóxia são fatores desencadeantes e agravantes da ROP. Isso porque, o nascimento expõe a retina da criança a um ambiente de hiperóxia, antes a  $PaO_2$  intrauterina era de 24-26mmHg, após o nascimento a  $PaO_2$  pode atingir até 100mmHg após o oxigênio suplementar, inibindo dessa forma a produção de fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), causando vaso obliteração e interrompendo a vascularização retiniana. Entretanto, com o amadurecimento, a retina torna-se hipóxica, desencadeando o aumento do VEGF e causando a neovascularização anormal (ESANDÍ; CHAMPMAN, 2009; FORTES FILHO, 2011).

Neste estudo, após a correção com regressão logística, o tempo de exposição ao oxigênio ( $p=0,052$ ) demonstrou-se significativo para o desdobramento dos casos de ROP. As médias obtidas no grupo caso de tempo de exposição ao oxigênio e  $FiO_2$  foram respectivamente 73,3 dias e 77,2%, já no grupo controle foram 28,3 dias e 59,1%, sendo que a  $FiO_2$  foi desconhecida para trinta e cinco crianças do grupo controle. Contudo, por meio de revisões da literatura pode se afirmar que a ocorrência da ROP é mais comum naqueles que utilizaram oxigenoterapia.

Em 2001, Tyn e colaboradores analisaram retrospectivamente 295 crianças com IG menor que 28 semanas que foram assistidos com oxigenoterapia. Onde foi possível constatar que as crianças com saturação entre 88-98% desenvolveram quatro vezes mais ROP grave, necessitando de crioterapia em comparação às que tiveram saturação entre 70-90%. Não foi observado diferença de mortalidade e morbidade entre os grupos, por isso, foi necessária a adoção de medidas para manter saturações mais baixas nos prematuros sem comprometimento

da sua necessidade metabólica (TYN et al. apud ESANDÍ; CHAMPMAN, 2009).

No estudo realizado em 2011 por Yang e colaboradores, foi demonstrado que o uso de ventilação mecânica, pressão positiva e contínua nas vias aéreas (CPAP) e oxigênio suplementar estão associados à incidência e gravidade da ROP mostrando significância estatística ( $p < 0,05$ ). Nunes em 2002, afirmou que o risco de desenvolvimento da ROP de uma criança exposta à ventilação mecânica por quinze dias é equivalente ao risco de um peso ao nascer entre 1.001-1.250g (YANG et al., 2011; NUNES apud MACHADO, 2008).

Vieira e colaboradores em 2013 realizaram um estudo retrospectivo, entre 1999 e 2012 com 267 crianças, onde 112 desenvolveram ROP, foram incluídos neonatos com  $IG \leq 32$  semanas,  $PN \leq 1.500$  gramas e/ou evolução clínica complicada. A análise obtida entre oxigenoterapia e a incidência da ROP demonstrou significância estatística ( $p < 0,05$ ). Eles graduaram a fração de oxigênio inspirada e compararam com a taxa da retinopatia da prematuridade para cada faixa de  $FiO_2$ . As crianças com 21% a 30% de  $FiO_2$  obtiveram uma porcentagem de ROP de 13,9 %, entre 30% a 40% de  $FiO_2$ , 21,3 % de retinopatia e para  $FiO_2$  superior a 40% a porcentagem de prematuros atingidos pela ROP foi de 64% (VIEIRA et al., 2013).

No presente estudo, analisou-se a relação entre a BDP e o desenvolvimento de ROP. A BDP é uma das principais causas de doença pulmonar crônica em neonatos, é uma doença marcada pela necessidade de ventilação mecânica de três dias e dependência de oxigênio superior ou igual a vinte e oito dias, apresentando aumento do trabalho respiratório e alterações radiológicas, como: hiperinsuflação, opacidades lineares densas e presença de lesões císticas. No grupo caso, 4 (22,2%) neonatos desenvolveram BDP, no grupo controle este número foi de 18 (10,5%). Não foi identificada significância estatística ( $p < 0,25$ ) como o esperado, já que esses neonatos são dependentes do oxigênio suplementar (MONTE et al., 2005).

Um estudo realizado por Giapros e colaboradores, entre os anos de 2000 a 2008, incluiu 189 neonatos com idade gestacional inferior a trinta e quatro semanas ou peso ao nascer inferior a mil e quinhentos gramas. Este estudo avaliou a associação entre doença pulmonar crônica e o desenvolvimento de retinopatia da prematuridade (GIAPROS et al., 2011).

Para tanto, Giapros e colaboradores definiram os seguintes critérios para a doença pulmonar crônica: necessidade de oxigênio além de 36 semanas, considerando a idade gestacional somada à idade pós-natal em semanas, episódios de hiperóxia e hipóxia, saturação  $>95\%$  antes de 32 semanas e menor que 85% depois de 32 semanas estimadas pelo oxímetro, administração pós-natal de esteroides e duração de hospitalização. Constatando-se que a doença crônica pulmonar é um fator preditor da retinopatia da prematuridade ( $p < 0,05$  OR=10,2) (GIAPROS et al., 2011).

O grupo de neonatos com retinopatia da prematuridade apresentou 6 (33,3%) casos de hemorragia intracraniana, o grupo sem retinopatia apresentou uma porcentagem inferior, 30 (17,4%) neonatos. Entretanto, não foi verificada significância estatística após análise multivariada ( $p < 0,21$ ). O estudo realizado por Giapros, anteriormente citado, obteve  $p$  significativo ( $p < 0,01$ ) para a hemorragia periventricular e ducto arterioso patente (GIAPROS et al., 2011).

O uso de surfactante para a síndrome da membrana hialina reduz a necessidade de suplementação de oxigênio, de ventilação mecânica e o risco de desenvolver doenças pulmonares. Motta e colaboradores em 2008 investigaram a existência de risco entre o uso de surfactante, bem como o desenvolvimento da retinopatia da prematuridade, o estudo incluía 168 neonatos com  $PN \leq 1.500$ g e/ ou  $IG \leq 32$  semanas (MOTTA; FARAH; BONOMO, 2008).

Os neonatos foram divididos em dois grupos, um que necessitou de surfactante contendo 40 crianças e os que não necessitaram desta terapia, 128. O surfactante foi utilizado nos neonatos



com manifestações clínicas e exame radiológico sugestivo de membrana hialina. Não houve diferença significativa entre os grupos e o desenvolvimento de ROP. Assim como em nosso estudo, onde não encontramos relação estatística entre o uso de surfactante e o desenvolvimento de ROP (MOTTA; FARAH; BONOMO, 2008).

A média do APGAR 1º e 5º minuto encontrada no grupo controle foi: 5,5 e 7, respectivamente, sendo que quatro neonatos não tinham este registro no prontuário. No grupo caso foram 5 e 6,8. Não foi encontrada significância estatística para o desenvolvimento de ROP para ambas variáveis ( $p=0,119$ ) e ( $p=0,3375$ ).

Na década de 80, Ames e colaboradores identificaram o papel antioxidante da bilirrubina, considerando-a um fator protetor para o desenvolvimento da retinopatia. Heyman, em 1989, relatou diminuição da incidência da retinopatia da prematuridade nos prematuros com hiperbilirrubinemia. Este estudo não revelou a ação protetora da hiperbilirrubinemia, assim como outras fontes da literatura (AMES et al. apud BARROS, 2006; HEYMAN apud BARROS, 2006).

Todos os neonatos do grupo caso desenvolveram icterícia, no grupo controle este número foi de 145 (84,3%). O tempo médio de aparecimento de icterícia no grupo ROP foi de 49,4 horas, a dosagem de bilirrubina indireta variou de 1,87 a 10,85 mg/dL. No grupo sem retinopatia estes números foram: 52,6 horas e 2,52 a 18,03 mg/dL. A média de dias de fototerapia para o grupo caso foi 5,5 dias e para o controle 7,9 dias.

A ECN não representou associação significativa com a ROP ( $p<0,1486$ ). Sendo que 10 (5,8%) neonatos, no grupo controle apresentaram enterocolite necrotizante, no grupo com retinopatia da prematuridade este número foi de 3 (16,2%) neonatos.

Na presente pesquisa, a análise univariada mostrou que a idade gestacional, o peso ao nascer, o APGAR 1º e 5º minuto, tempo de oxigenoterapia,

a FiO2 máxima, necessidade de surfactante, tempo de início da icterícia e nível de bilirrubina indireta apresentaram significância estatística ( $p<0,001$ ) para o desenvolvimento da retinopatia da prematuridade. Após a correção com a análise multivariada, nenhum destes fatores se mostrou realmente significativos de forma independente. A restrita amostra, assim como o curto tempo de análise de prontuários foram causas substanciais para a diferença existente entre a literatura e o presente estudo.

## Conclusão

Constatou-se que a frequência da ROP encontrada foi menor que a observada na revisão de literatura, possivelmente pela inclusão de neonatos com IG  $\leq 37$  semanas, pois prematuros de menor IG apresentam um risco superior de desenvolver ROP quando comparados àqueles pré-termos de maior IG. O estadiamento III foi o mais encontrado. Em 38,9% dos prematuros com ROP a fotocoagulação foi necessária, evidenciando o desenvolvimento de quadros mais graves em nossa instituição. Portanto, verifica-se a necessidade de ampla triagem dos prematuros expostos aos riscos, visando à detecção de estágios iniciais da ROP e a prevenção de estágios mais graves, os quais evoluem para cegueira.

## Referências

- BARROS, H. C. B. *Fatores perinatais de risco relacionados ao desenvolvimento da retinopatia da prematuridade*. Dissertação (Mestrado em saúde da criança e do adolescente) - Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2006. Disponível em: <<http://www.dominiopublico.gov.br/download/texto/cp029607.PDF>>. Acesso em: 27 maio 2015.
- BRITO, P. R.; VEITZMAN, S. Causas de cegueira e baixa visão em crianças. *Arquivo Brasileiro Oftalmologia*, São Paulo, v. 63, n. 1, p. 49-54, 2000. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27492000000100010](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492000000100010)>. Acesso em: 27 maio 2015.

- ESANDÍ, M. E.; CHAMPMAN, E. *Grupo de trabalho colaborativo multicêntrico: “prevenção de la cegueira en la infancia por retinopatía del prematuro (ROP)”*. 2 ed. Buenos Aires, 2009. Disponível em: <<http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000178cnt-n04-libro-rop.pdf>>. Acesso em: 27 maio 2015.
- FORTES FILHO, J. B. *Medidas preventivas em retinopatia da prematuridade*. 9. ed. 2011. Disponível em: <<http://www.sbob.com.br/conteudo/2011%20Livro%20ProRN%20Medidas%20Preventivas%20em%20ROP.pdf>>. Acesso em: 27 maio 2015.
- FORTES FILHO, J. B.; BARROS, C. K.; COSTA, M. C.; PROCIANOY, R. S. Resultados de um programa de prevenção da cegueira pela retinopatia da prematuridade na Região Sul do Brasil. *Jornal de Pediatria*, Porto Alegre, v. 83, n. 3, p. 209-216, 2007. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0021-75572007000400005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt&userID=-2](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572007000400005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt&userID=-2)>. Acesso em: 27 maio 2015.
- FORTES FILHO, J. B.; ECKERT, G. U.; VALIATTI, F. B.; COSTA, M. C.; BONOMO, P. P.; PROCIANOY, R. S. Prevalência e fatores de risco para a retinopatia da prematuridade: estudo com 450 pré-termos de muito baixo peso. *Revista Brasileira Oftalmologia*, Rio de Janeiro, v. 68, n. 1, p. 22-29, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbof/v68n1/05.pdf>>. Acesso em: 27 maio 2015.
- FORTES FILHO, J. B.; LERMANN, V. L.; PROCIANOY, R. S. Prevalência da retinopatia da prematuridade em recém nascidos de muito baixo peso. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 82, n. 1, p. 27 – 32, 2006. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0021-75572006000100007](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572006000100007)>. Acesso em: 27 maio 2015.
- FOSTER, A.; GILBERT, C. Epidemiology of childhood blindness. *Eye*, Cambridge, v. 6, p. 173-176, 1992. Disponível em: <<http://www.nature.com/eye/journal/v6/n2/abs/eye199234a.html>>. Acesso em: 27 maio 2015.
- GIAPROS, V.; DROUGIA, A.; ASPROUDIS, I.; THEOCHARIS, P.; ANDRONIKOU, S. Low gestational age and chronic lung disease are synergistic risk factors for retinopathy of prematurity. *Early Human Development*, Amsterdam, v. 87, p. 653-657, 2011.
- GILBERT, C.; FIELDER, A.; GORDILLO, L.; QUINN, G.; SEMIGLIA, R.; VISINTIN, P.; ZIN, A. International NO-ROP Group. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics, Elk Grove Village*, v. 115, n. 5, p. 518-525, 2005. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/content/115/5/e518.long>>. Acesso em: 27 maio 2015.
- KARTZOW, A. V. Retinopatia del prematuro: guia clínica diagnóstica. Santiago: BHA Impresores S. A., 2009. Disponível em: <<https://pao.org/images/Downloads/spanish/pdf/LibroROP.pdf>>. Acesso em: 27 maio 2015.
- MACHADO, K. C. B.; TEIXEIRA, L. V.; SÁ, F. E. Perfil clínico dos recém-nascidos com retinopatia da prematuridade em um hospital público do Ceará. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*, Fortaleza, v. 21, n. 1, p. 47-54, 2008.
- MONTE, L. F. V.; SILVA FILHO, L. V. F.; MIYOSHI, M. H.; ROZOV, T. Displasia broncopulmonar. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 81, p. 99-110, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v81n2/v81n02a04.pdf>>. Acesso em: 27 maio 2015.
- MOTTA, M. M. S.; FARAH, M. E.; BONOMO, P. P. Retinopatia da prematuridade limiar em crianças submetidas à terapia com surfactante exógeno endotraqueal. *Revista Brasileira Oftalmologia*, Rio de Janeiro, v. 67, n. 6, p. 292-296, 2008.
- NUNES, C. J. C.; RIBEIRO, E. R.; CORDEIRO, L. M.; CALDAS, A. C. J. M. Estudo da retinopatia da prematuridade em crianças atendidas na unidade neonatal do Hospital Universitário Materno Infantil. *Revista HU UFMA*, São Luís v. 9, n. 2, p. 19-25, 2008.

TORIGOE, A. M. S. *Retinopatia da prematuridade: incidência, detecção e fatores relacionados*. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2005. Disponível em: <<http://www.bibliotecadigital.unicamp.br/document/?code=vtls000360325>>. Acesso em: 27 maio 2015.

VIEIRA, B. C.; NASCIMENTO, M.; RIBEIRO, I.; CARVALHO, R.; MARTINS, J. N. Resultados de 12 anos de rastreio da retinopatia da prematuridade no Hospital Pedro Hispano. *Revista da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia*, Lisboa, v. 37, p. 109-204, 2013.

YANG, C. Y.; LIEN, R.; YANG, P. H.; CHU, S. M.; HSU, J. F.; FU, R. H.; CHIANG, M. C. Analysis of incidence and risk factors of retinopathy of prematurity among very-low-birthweight infants in North Taiwan. *Pediatrics and Neonatology*, Taiwan, v. 52, p. 321-326, 2011.

ZIN, A.; FLORÊNCIO, T.; FORTES FILHO, J. B.; NAKANAMI, C. R.; GIANINI, N.; GRAZIANO, R. M.; MORAES, N. Proposta de diretrizes brasileiras do exame e tratamento de retinopatia da prematuridade (ROP). *Arquivo Brasileiro Oftalmologia*, São Paulo, v. 70, n. 5, p. 875-883, 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492007000500028>>. Acesso em: 19 abr. 2015.

*Recebido em: 17 jun. 2015.*

*Aceito em: 24 nov. 2015.*

