

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**RETINOPATIA DA PREMATURIDADE:
INCIDÊNCIA, DETECÇÃO E CONDUTA EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO
DISTRITO FEDERAL**

Rodolfo Alves Paulo de Souza

Brasília
2010

RODOLFO ALVES PAULO DE SOUZA

**RETINOPATIA DA PREMATURIDADE:
INCIDÊNCIA, DETECÇÃO E CONDUTA EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO
DISTRITO FEDERAL**

Dissertação submetida à Faculdade de Ciências da Saúde como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Mestre em Ciências da Saúde, área de concentração: Oftalmologia, pela Universidade de Brasília (UnB).

Orientador: Prof. Dr. Procópio Miguel dos Santos
Co-orientadora: Profa. Dra. Regina Cândido Ribeiro dos Santos

Brasília
2010

Souza, Rodolfo Alves Paulo de
RETINOPATIA DA PREMATURIDADE: INCIDÊNCIA, DETECÇÃO
E CONDUTA EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO DISTRITO
FEDERAL. / Rodolfo Alves Paulo de Souza. Brasília, DF: Universidade
de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, 2010.

100 f.: il.

Orientador: Procópio Miguel dos Santos.
Dissertação (Mestrado) - UnB, FS, 2010.

1. Retinopatia da Prematuridade. 2. VEGF. 3. Prematuridade. 4.
Incidência. 5. Cegueira. Santos, Procópio Miguel dos. II. UnB, FCS. III.
Título

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

Magnífico Reitor da UnB

Prof. Dr. José Geraldo de Sousa Junior

Vice-Reitor

Prof. Dr. João Batista de Sousa

Decana de Pesquisa e Pós-Graduação

Profa. Dra. Denise Bomtempo Birche de Carvalho

Diretor da Faculdade de Ciências da Saúde

Prof. Dr. Francisco de Assis da Rocha Neves

Vice-Diretora da Faculdade de Ciências da Saúde

Profa. Dra. Lilian Marly de Paula

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Prof. Dr. Francisco de Assis Rocha Neves

Comissão do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Prof. Dr. Francisco de Assis Rocha Neves (presidente)

Profa. Dra. Fernanda Cristina Pimentel Garcia

Profa. Dra. Helena Eri Shimizu

Prof. Dr. José Garrofe Dórea

Equipe da Secretaria

Thaís Moreira Macedo - secretária

Edigrês Alves de Sousa

Gustavo de Aguiar Freire Sarkis

Karlla Assunção Gomes da Silva

Sabrine Bianchi Rego Nascimento

Orientador do Programa de Pós-graduação da Faculdade de Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Procópio Miguel dos Santos

Co-orientadora: Profa. Dra. Regina Cândido Ribeiro dos Santos

RODOLFO ALVES PAULO DE SOUZA

**RETINOPATIA DA PREMATURIDADE:
INCIDÊNCIA, DETECÇÃO E CONDUTA EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO
DISTRITO FEDERAL**

Dissertação submetida à Faculdade de Ciências da Saúde como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Mestre em Ciências da Saúde, área de concentração: Oftalmologia, pela Universidade de Brasília (UnB).

Orientador: Prof. Dr. Procópio Miguel dos Santos
Co-orientadora: Profa. Dra. Regina Cândido Ribeiro dos Santos

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Procópio Miguel dos Santos – Orientador (Presidente)
Faculdade de Medicina (ESCS/FEPECS) – Universidade de Brasília (FCS)

Prof. Dr. Marcos Pereira de Ávila - Examinador
Universidade Federal de Goiás

Profa. Dra. Maria Regina Catai Chalita – Examinadora
Universidade de Brasília (FM)

Profa. Dra. Regina Cândido Ribeiro dos Santos – Examinadora (Suplente)
Faculdade de Medicina (ESCS/FEPECS) – Universidade de Brasília (FCS)

AGRADECIMENTOS

Ao orientador Prof. Dr. Procópio Miguel dos Santos, pelo incentivo e pela confiança em mim depositada.

A Prof. Dra. Regina Cândido pelo carinho, apoio incondicional e perseverança.

Ao atual coordenador Prof. Dr. Francisco de Assis Rocha Neves e ao antigo coordenador Prof. Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta por suas brilhantes atuações à frente da coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

A todos os funcionários da PGCS em especial a Karlla e a Edigrês pelo carinho e colaboração em todas as fases do mestrado.

À Dra. Olga Messias pelo carinho e pela ajuda decisiva que possibilitou o projeto Retinopatia da Prematuridade no Hospital Regional da Asa Sul (HRAS).

Ao diretor do Hospital Regional da Asa Sul (HRAS), Dr. Alberto Henrique Barbosa, pela permissão e colaboração para realização da pesquisa. À Dra. Enói e às funcionárias da direção Cláudia e Neuma pelo apoio e carinho depositados.

A todos os funcionários do ambulatório e da UTI NEO do HRAS, em especial à Dra. Ana Lúcia Moreira, Dra. Nilcéia Lessa e ao Dr. Paulo Margotto pelo auxílio sem o qual a meta não seria alcançada.

Aos amigos, Dr. Umberto Sátyro, Dra. Lúcia Baptista, Dra. Alessandra Fayad e aos demais pós-graduandos do Fellowship em Retina e Vítreo, que nos ajudaram, incondicionalmente, na coleta dos dados e no encaminhamento dos pacientes.

Ao amigo Dr. Diego Leite, pelo auxílio durante o mestrado.

Ao professor e amigo Dr. Wener Cella, pela colaboração em todos os momentos do trabalho.

Ao Prof. Dr. Marcos Ávila pelos ensinamentos na área de Retina e Vítreo e por mostrar como deve ser a verdadeira relação médico-paciente, atendendo sempre aos seus anseios e respeitando sua dor.

À minha namorada Liana, que me ajudou a manter o foco e a determinação para a conclusão do trabalho.

À minha família, meu pai Laércio, minha mãe Jedeilda e ao meu irmão Hugo, razões da minha vida.

A todas as crianças prematuras que colaboraram como sujeitos da pesquisa.

“A arte da vida consiste em fazer da vida uma obra de arte”

Autor desconhecido

RESUMO

A retinopatia da prematuridade (ROP) é uma doença vasoproliferativa, desenvolve-se a partir da vascularização retiniana imatura e sua detecção como também o tratamento precoce diminuem as seqüelas cicatriciais da doença e reduzem o risco de perda visual. A ROP é uma doença freqüente com predominância pelos estágios menos avançados e regressão espontânea. Atualmente existe uma tendência de padronização de conceitos e ações em todas as UTI neonatais do Brasil, que é um país em desenvolvimento e possui características diferentes em relação aos cuidados neonatais dos países desenvolvidos. Foram utilizadas para este estudo as “Propostas de diretrizes brasileiras do exame e tratamento de retinopatia da prematuridade (ROP)” do Grupo Rop Brasil que são baseadas nas últimas atualizações sobre o tema. Este estudo foi proposto para analisar a incidência e principais características da ROP na população de crianças prematuras nascidas no Hospital Regional da Asa Sul - HRAS, no período de julho de 2009 a dezembro de 2009, com vistas ao melhor conhecimento desta afecção. Realizou-se estudo longitudinal prospectivo, descritivo e analítico em coorte de 50 crianças prematuras. Observou-se incidência da ROP em qualquer estágio de 32%, sendo que 68,75% da ROP ocorreram em crianças nascidas com 1000g ou inferior e predominância dos estágios mais precoces da ROP. Observou-se 10% de incidência para tratamento do ROP, sendo esta a freqüência de tratamento por meio de laserterapia para a ROP, proporcionando 100% de resolução da doença. O seguimento oftalmológico iniciou-se entre 4 a 6 semanas de idade cronológica (IC) em prematuros com Idade gestacional (IG) menor ou igual a 32 semanas e/ou peso de nascimento menor ou igual a 1500 g e a maturação vascular da retina, em média, ocorreu em 10 semanas de IC, período no qual este seguimento mostrou-se recomendável. A reversão dos diversos estágios da ROP para a maturação vascular iniciou-se em uma mesma época, completando-se mais tardiamente nos estágios mais avançados. O peso mostrou-se o fator de risco mais significativo para presença da retinopatia da prematuridade. Foi observada ROP com maior freqüência em relação ao baixo peso ao nascimento, idade gestacional e utilização de oxigênio no primeiro mês de vida, que representaram os principais fatores de risco.

Palavras-chave: 1. Retinopatia da Prematuridade. 2. VEGF. 3. Prematuridade. 4. Incidência. 5. Cegueira.

ABSTRACT

The premature retinopathy (ROP) is a spreading vain disease which is developed from premature retina vascularization and its detection as well as an early treatment diminish scar sequels of the disease and reduce the risk of sighting loss. The ROP is a frequent disease with prevalence of less severe periods and spontaneous reversion. Nowadays there is a tendency of standardization on the concepts and actions to be followed in all neonatal care unities in Brazil that as a developing country has different characteristics in relation to neonatal care of developed countries. This study used the "Brazilian guidelines proposal for screening and treatment of retinopathy of prematurity (ROP)" created by the Group ROP Brazil which is based in the latest updatings on the theme. This study was proposed in order to analyze the incidence and major characteristics of ROP in the premature children population born in the Hospital Regional da Asa Sul (HRAS), during the period from July 2009 to December 2009, which aimed a better knowledge on this disease. It was realized a longitudinal prospective, graphical descriptive and analytical study in 50 premature children of this group. It was observed the incidence of ROP in any period of 32%, being 68% of ROP occurred in children born weight 1.000g or less and prevalence of periods more premature of ROP. It was also observed that 10% of incidence for treatment of ROP, being the treatment done through laser therapy for ROP, giving 100% of resolution of the disease. The follow up for the treatment began between 4 to 6 weeks of chronological age (CA) of premature with gestational age minor or equal to 32 weeks and/or born weight less or equal to 1.500g and vascular maturation of the retina average occurred in 10 weeks of chronological age (CA), period in which the follow up was recommendable. The reversion of the many stages of ROP for the vascular maturation began in even time and was completed lately in the most advanced stages. The weight showed a most significant risk factor for the presence of premature retinopathy. It was observed ROP with a major frequency related to the low born weight, gestational age and oxygen in the first month of life, which represent the most important risk factors. The exam of the eyes has to be initiated between the 4 to 6 weeks of life. The knowledge of the characteristics of this disease allows the early detection of ROP and the selection of the ideal moment to start the treatment.

Keywords: 1. Retinopathy of prematurity. 2. VEGF. 3. Prematurity. 4. Incidence. 5. Blindness.

SUMÁRIO

RESUMO.....	vii
ABSTRACT	viii
LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE QUADROS E TABELAS.....	xii
LISTA DE GRÁFICOS.....	xiv
LISTA DE ANEXOS	xv
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS.....	xvi
1 INTRODUÇÃO	18
2 OBJETIVO.....	20
3 REVISÃO DA LITERATURA	21
3.1 Anatomia do olho.....	21
3.2 Histórico.....	26
3.3 Epidemiologia da retinopatia da prematuridade.....	27
3.4 Patogênese.....	29
3.5 Fatores de risco.....	31
3.6 Classificação internacional.....	32
3.7 Estadiamento.....	34
3.8 Regressão.....	38
3.9 Exame.....	39
3.10 Tratamento.....	43
3.11 Alterações oculares associadas.....	49
3.12 Justificativa.....	50
4 MÉTODOS	51
4.1 Aspectos Éticos.....	51
4.2 Tipo de Estudo	51
4.3 População Estudada	51
4.4 Delineamento Experimental	52
4.5 Procedimentos	52
4.6 Análise Estatística	62
5 RESULTADOS	63
6 DISCUSSÃO	73
7 CONCLUSÕES	79
8 REFERÊNCIAS.....	81
9 ANEXOS	94

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – A via visual.....	22
Figura 2 – Estímulo dos fotorreceptores na retina. Processo de formação das imagens.....	24
Figura 3 – Corte histológico da retina e representação de suas camadas celulares e sinápticas.....	25
Figura 4 – Representação esquemática do fundo do olho.....	33
Figura 5 – Retinografia e representação esquemática do fundo do olho normal.....	34
Figura 6 – Representação esquemática do fundo do olho – Estágio 1.....	35
Figura 7 – Retinografia e representação esquemática do fundo do olho – Estágio 2.....	35
Figura 8 – Retinografia e representação esquemática do fundo do olho – Estágio 3.....	36
Figura 9 – Representação esquemática do fundo do olho – Estágio 4.....	37
Figura 10 – Retinografia e representação esquemática do fundo do olho – doença “plus”.....	38
Figura 11 – Oftalmoscópio binocular indireto.....	52
Figura 12 – Lente condensadora de 28 D, depressor escleral, blefarostato.....	53
Figura 13 – Lente de 28 D, depressor escleral, blefarostato neonatal, OBI.....	53

Figura 14 – Exame de RN prematuro no ambulatório de ROP (HRAS).....	54
Figura 15 – Exame de RN prematuro na UTI NEO (HRAS).....	55
Figura 16 – Exame de RN prematuro na UTI NEO (HRAS).....	55
Figura 17 – Laser de diodo indireto e oftalmoscopia indireto.....	57
Figura 18 – Laser Diodo Indireto.....	58
Figura 19 – Seleção e acompanhamento de sujeitos da pesquisa.....	60
Figura 20 – Seleção e acompanhamento de sujeitos da pesquisa (continuação).....	61

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 – Critérios de exame – Grupo ROP Brasil.....	42
Quadro 2 – Diretrizes de tratamento – Grupo ROP Brasil.....	45
Quadro 3 – Especificações Técnicas do Opto Laser de Diodo.....	58
Tabela 1 - Características da população estudada, medidas descritivas, HRAS, Brasília, DF – 2009.....	64
Tabela 2 - Distribuição dos prematuros conforme dados demográficos ao nascer, HRAS, Brasília, DF – 2009.....	64
Tabela 3 - Incidência da retinopatia da prematuridade e subdivisão em estágios, Hospital Regional da Asa Sul - HRAS (2009).....	65
Tabela 4 - Incidência de ROP - subdivisão em doenças, Hospital Regional da Asa Sul - HRAS (2009).....	66
Tabela 5 - Incidência de retinopatia da prematuridade em relação à idade gestacional, Hospital Regional da Asa Sul - HRAS (2009).....	68
Tabela 6 - Incidência de retinopatia da prematuridade em relação à idade gestacional, Hospital Regional da Asa Sul - HRAS (2009).....	68
Tabela 7 - Incidência de retinopatia da prematuridade em relação ao peso de nascimento, Hospital Regional da Asa Sul - HRAS (2009).....	69

Tabela 8 - Uso de oxigenoterapia em relação à presença de retinopatia da prematuridade (ROP), Hospital Regional da Asa Sul - HRAS (2009).....	70
Tabela 9 - Incidência de retinopatia da prematuridade em relação ao uso de transfusão sanguínea, Hospital Regional da Asa Sul - HRAS (2009).....	71
Tabela 10 - Incidência de retinopatia da prematuridade em relação à asfixia perinatal (APGAR) <7, Hospital Regional da Asa Sul - HRAS (2009).....	71
Tabela 11 - Incidência de retinopatia da prematuridade em relação à hemorragia intraventricular, Hospital Regional da Asa Sul - HRAS (2009).....	71
Tabela 12 - Incidência de retinopatia da prematuridade em relação à sepse no Hospital Regional da Asa Sul - HRAS (2009).....	72
Tabela 13 - Incidência de retinopatia da prematuridade em relação à gemelaridade no Hospital Regional da Asa Sul - HRAS (2009).....	72

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Incidência de ROP – Distribuição de acordo com o sexo, Hospital Regional da Asa Sul - HRAS (2009).....	67
Gráfico 2 – Incidência de ROP – Distribuição de acordo com a idade gestacional , Hospital Regional da Asa Sul - HRAS (2009).....	69
Gráfico 3 – Incidência de ROP – Distribuição de acordo com o peso de nascimento, Hospital Regional da Asa Sul - HRAS (2009).....	70
Gráfico 4 – Incidência de ROP – Distribuição de acordo com a gemelaridade, Hospital Regional da Asa Sul - HRAS (2009).....	72

LISTA DE ANEXOS

ANEXO A: Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.....	94
ANEXO B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	95
ANEXO C: Protocolo de Pesquisa.....	96

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ALCON Alojamento Conjunto

CRYOROP Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity
Cooperative Group

CNE Camada nuclear externa

CNI Camada nuclear interna

CCG Camada de células ganglionares

CPE Camada plexiforme externa

CPI Camada plexiforme interna

D Doentes

DT Doentes tratados

DP Desvio-padrão

ETROP Early Treatment for Retinopathy of Prematurity

g Gramas

HRAS Hospital Regional da Asa Sul

IC Idade Cronológica

ICROP The International Classification of Retinopathy of Prematurity

ICROP- revisited The International Classification of Retinopathy of Prematurity
- Revisited

IG Idade gestacional

IPC Idade Pós-concepção

ND Não doentes

OBI Oftalmoscópio binocular indireto

OMS Organização Mundial da Saúde

UnB Universidade de Brasília

UTI Unidade de Terapia Intensiva

VC Reversão para a normalidade

VEGF Fator de Crescimento Vascular Endotelial

ROP Retinopatia da Prematuridade

RN Recém-nascido

RNs Recém-nascidos

TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1 INTRODUÇÃO

A retinopatia da prematuridade (ROP) é uma doença vasoproliferativa da retina, de etiologia multifatorial, relacionada principalmente à prematuridade, oxigenioterapia prolongada e ao baixo peso ao nascer (MORAES, 1996).

Várias hipóteses foram criadas para explicar a patogenia da retinopatia do prematuro. A hiperoxia é uma das principais, porém temos outros fatores como às transfusões de sangue, deficiência de vitamina E, hipercapnia, persistência do canal arterial, hemorragia intraventricular, dentre outras (MORAES, 2000).

A Classificação Internacional da ROP (ICROP, 1987) considera a localização ântero-posterior (zonas I, II e III), extensão circunferencial da doença (em horas do relógio) e severidade das alterações retinianas (estágios 1 a 5). A dilatação das veias e tortuosidade das arteríolas no pólo posterior indica doença mais agressiva “*plus*”. Olhos com ROP em estadiamento 3, doença “*plus*” e comprometimento de pelo menos 5 horas contínuas ou 8 horas cumulativas de proliferação fibrovascular nas zonas I ou II caracterizam a ROP limiar na qual a probabilidade de progressão da doença para descolamento tracional de retina com perda da visão é de, aproximadamente, 50%.

No Brasil, recentemente com o desenvolvimento de equipamentos modernos em UTI neonatais vem aumentando a sobrevivência de RN com idades gestacionais cada vez menores e pesos de nascimento cada vez mais baixos. A falha de encaminhamento precoce e a falta de preparos de muitos oftalmologistas para fazer o diagnóstico correto e indicar o tratamento apropriado são provavelmente os fatores responsáveis pela enorme quantidade de crianças cegas anualmente por retinopatia da prematuridade, que atualmente é a segunda maior causa de cegueira em nosso país, perdendo apenas para o glaucoma congênito (TORIGOE, 2005).

Sabe-se que para a prevenção e tratamento de uma doença devem-se conhecer os aspectos desta afecção e sua população alvo (TORIGOE, 2005).

Como a incidência e principais características da ROP na população de crianças nascidas no Hospital Regional da Asa Sul (HRAS), hospital de referência materno e infantil no Distrito Federal e Centro-Oeste brasileiro, até o momento não foi determinada levando-se em consideração essa nova tendência de padronização de conceitos e ações em todas as unidades de cuidados neonatais do Brasil, este estudo se faz necessário e será utilizado como direcionador principal as “Propostas de diretrizes brasileiras do exame e tratamento de retinopatia da prematuridade (ROP)” do Grupo Rop Brasil que é baseada nas últimas atualizações sobre o tema, e tendo como foco as peculiaridades do Brasil (que é um país em desenvolvimento).

Somente com estes conhecimentos populacionais será possível estabelecer estratégias de controle da ROP, doença que até o momento representa uma importante causa de cegueira infantil no mundo (TORIGOE, 2005).

2 OBJETIVOS

Objetivo Geral

Identificar a incidência da ROP em crianças nascidas no Hospital Regional da Asa Sul (HRAS), utilizando como direcionador principal as “Propostas de diretrizes brasileiras do exame e tratamento de retinopatia da prematuridade (ROP)” do grupo ROP Brasil.

Objetivos Específicos

- a) Descrever as características demográficas da população;
- b) Verificar a incidência e características de detecção da ROP:
 - b.1. Em cada estágio;
 - b.2. Em subgrupos do peso ao nascimento e idade gestacional;
- c) Determinar:
 - c.1. O aparecimento de cada estágio da ROP;
 - c.2. Detecção e término do seguimento de crianças que apresentem fatores de risco para a ROP;
 - c.3. Reversão da ROP até a maturação vascular da retina;
 - c.4. Maturação vascular da retina;
- d) Verificar: a frequência no tratamento da ROP.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 – Anatomia do Olho

O olho é uma esfera que mede cerca de 24 mm de diâmetro ântero-posterior, localiza-se na parte anterior da órbita e é formado por três camadas: externa, média e interna. O aparelho visual é composto por um conjunto sensorial constituído pelo olho, via óptica, centros visuais e um conjunto não sensorial representado pelos vasos e nervos. A órbita, as pálpebras, a conjuntiva e o aparelho lacrimal são responsáveis pela proteção do olho, enquanto que os músculos oculomotores asseguram sua mobilidade (VAN DE GRAAF, 2003).

O bulbo ocular possui três camadas e cada uma possui subdivisões. A camada externa é composta pela córnea (parte transparente), pela esclera (parte opaca) e pela junção córneo escleral (limbo ou sulco). A média ou úvea é composta pela íris, que contém a abertura central a pupila; o corpo ciliar, responsável pela produção do humor aquoso e suporte do cristalino; e pela coróide ou camada vascular. A terceira camada é formada pela retina, membrana mais interna do olho, onde se encontra o nervo óptico, responsável por enviar os estímulos luminosos ao cérebro (VAN DE GRAAF, 2003).

As cavidades oculares são em número de três: a cavidade vítrea, a câmara posterior e a câmara anterior. A cavidade vítrea é a maior e é localizada posterior ao cristalino e adjacente a retina sensorial, a câmara posterior é a menor e compreende o espaço entre a íris e o cristalino, enquanto que a câmara anterior localiza-se entre a íris e a face posterior da córnea (VAN DE GRAAF, 2003).

Os olhos estão localizados no crânio, em posição anterior e separados um do outro a uma distância suficiente, para conseguir visão binocular (estereoscópica) quando focalizam um objeto (VAN DE GRAAF, 2003). Vide figura 1.

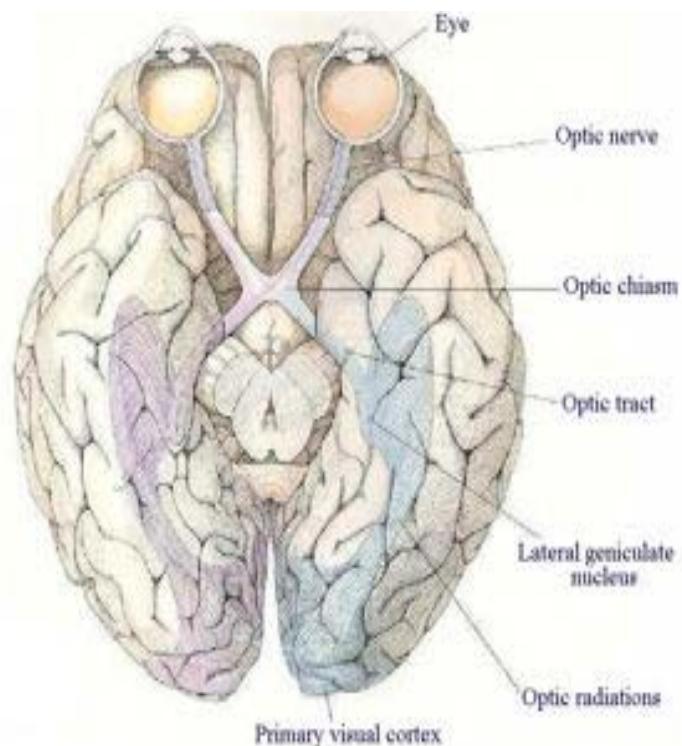


Figura 1: A via visual (vista por baixo, no cérebro humano)

Fonte: Hubel, 1988

Camada externa

A camada externa ou túnica fibrosa é composta pela esclera e pela córnea. A esclera é a camada protetora do olho, composta por fibras colágenas, é densa, branca e contínua à córnea anteriormente e ao nervo óptico posteriormente. É coberta por uma camada vascular rica, a episclera, pela fascia bulbar e conjuntiva. A esclera possui três camadas: a episclera, o estroma e a lâmina fusca; sua estrutura é semelhante a da córnea. A córnea é a parte transparente do olho, é avascular e seu crescimento só é completo em humanos no sexto ano de vida. É composta pelo epitélio corneano (pavimentoso estratificado) e sua membrana basal, membrana de Bowman, estroma ou substância própria, membrana de Descemet e endotélio (VAN DE GRAAF, 2003).

Camada média

A camada média ou úvea é composta pela coróide, corpo ciliar e íris; é também denominada túnica vascular. Sua irrigação é feita através de duas artérias ciliares longas, várias ciliares anteriores e posteriores curtas. A coróide é responsável pelo suprimento vascular do epitélio pigmentar da retina e da retina sensorial adjacente a ele. O corpo ciliar tem como função secretar o humor aquoso e contém a musculatura lisa responsável pela acomodação do cristalino. A íris envolve a pupila, abertura central que controla a entrada de luz no olho (VAN DE GRAAF, 2003).

Camada interna

A retina, foco desse trabalho, resulta da invaginação da vesícula óptica formando uma camada externa, o epitélio pigmentar da retina e uma interna, a retina sensorial. A retina sensorial possui dez camadas, enquanto que o epitélio pigmentar é formado por apenas uma camada. O epitélio pigmentar da retina é uma camada única de células que se estendem da margem do nervo óptico posteriormente até a ora serrata anteriormente, aonde se funde com a retina sensorial (MASSEY, 2006).

A retina sensorial é composta por uma camada de células fotorreceptoras, cujos axônios fazem sinapse com células que transmitem o estímulo nervoso ao cérebro. Os cones e bastonetes, células fotossensíveis da retina, correspondem às terminações sensoriais do sistema nervoso (MASSEY, 2006).

As regiões da retina são divididas histologicamente da seguinte maneira: ora serrata, retina central e retina periférica. A ora serrata é a região anterior da retina, localizada a aproximadamente 6 mm do limbo escleral. A retina central ou mácula lútea se estende nasalmente da fóvea central até o disco óptico. Nessa região, as células ganglionares possuem mais de uma camada de núcleos. A fóvea central é a área onde se encontram exclusivamente cones. A área mais profunda é a fovéola, que é nutrida somente pelos coriocapilares da coróide e não pelos da retina sensorial. Na retina periférica, as células fotorreceptoras são exclusivamente

bastonetes e os segmentos dos cones são mais finos do que na retina central (MASSEY, 2006).

A luz, quando chega à retina, estimula a camada de cones e bastonetes, que originam ondas elétricas que se transmitem pelo nervo óptico. Os impulsos nervosos, a partir dos fotorreceptores estimulados, são conduzidos através da via visual no interior do encéfalo até os lobos occipitais do cérebro, onde a imagem da visão é percebida (MASSEY, 2006). Vide Figura 2.

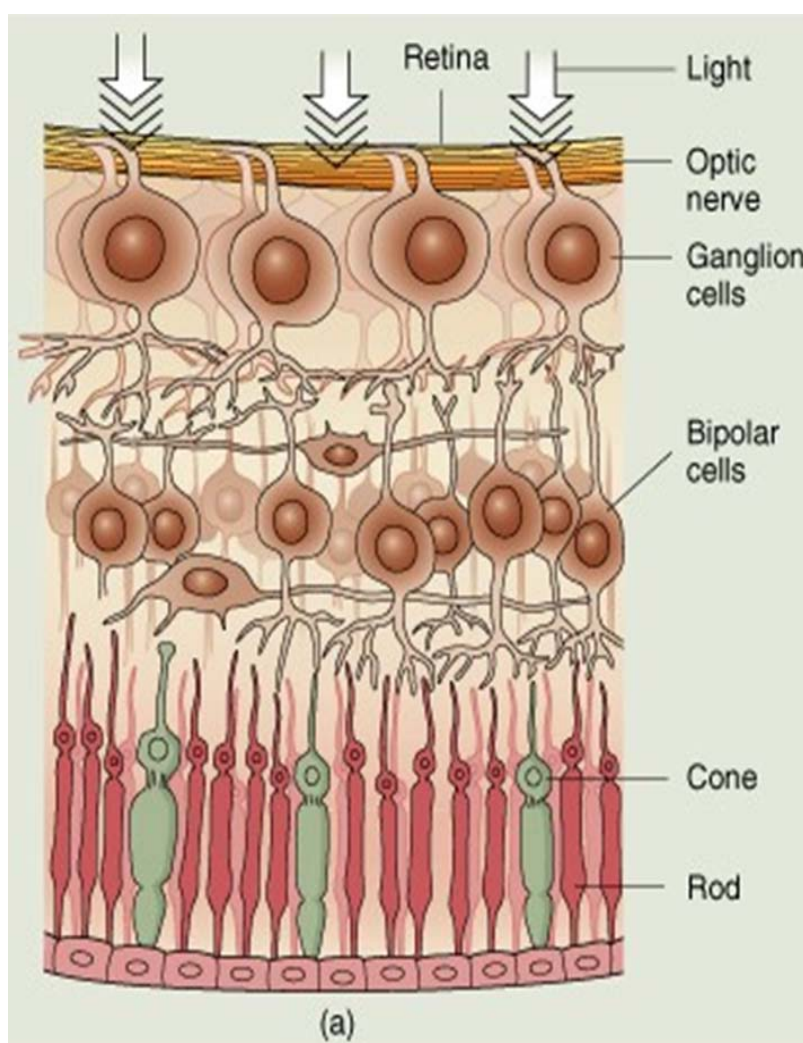


Figura 2: Estímulo dos fotorreceptores na retina. Processo de formação das imagens.
Fonte: Massey, 2006

As camadas da estrutura da retina possuem características fundamentais e, de acordo com sua profundidade, é possível determinar conexão sináptica. Três camadas são observadas: a camada nuclear externa (CNE) contém o corpo das células dos fotorreceptores, tanto os cones quanto os bastonetes. A camada nuclear interna (CNI) contém o corpo das células horizontais, células bipolares e células amácrinas, bem como as células de Muller. A camada de células ganglionares (CCG) engloba as células amácrinas e as células ganglionares que formam a saída da retina para o cérebro via nervo óptico. Essas três camadas de células estão separadas por duas camadas plexiformes (sinápticas) que contêm a maioria dos finos dendritos e sinapses. A camada plexiforme externa (CPE) localiza-se entre a CNE e a CNI. A camada plexiforme interna (CPI) separa a CNI da CCG. Vide Figura 3.

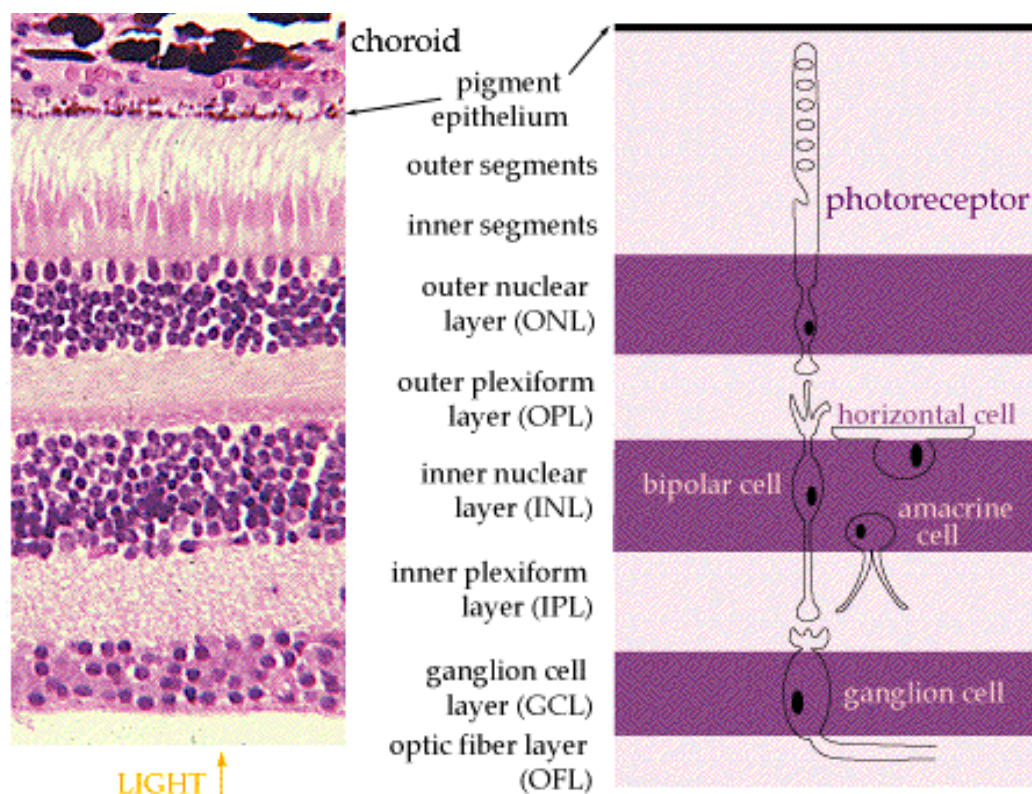


Figura 3: Corte histológico da retina e representação de suas camadas celulares e sinápticas.

Fonte: Massey, 2006

3.2 – Histórico

Em 1942 TERRY descreveu pela primeira vez a presença de uma membrana vascularizada e fibrosa localizada logo atrás do cristalino de um recém-nato prematuro. A entidade foi denominada como fibroplasia retrolental e após uma década da sua descrição se tornou a principal causa de cegueira na infância nos Estados Unidos e posteriormente, no mundo (PATZ, 1968). Através da sua descrição chamou-se a atenção mundial para a patologia sendo diversos casos relatados e vários estudos procederam a fim de determinar a sua fisiopatologia.

Na década de 50 houve um incremento nas técnicas neonatais, com maior sobrevivência de recém-nascidos prematuros, sendo que para tal o oxigênio tornou-se o principal protagonista. Não havia nessa época monitorização. O primeiro a comprovar a associação de ROP com a exposição a altas concentrações de oxigênio foi PATZ, em 1952. Depois KINSEY em 1956 confirmou a correlação entre a oxigenoterapia e o desenvolvimento da ROP e em seu estudo determinou que a gravidade da ROP depende diretamente ao grau de exposição ao oxigênio, ou seja, quanto maior a concentração de oxigênio ao qual o prematuro é exposto, maior foi a severidade de retinopatia da prematuridade.

Após melhor conhecimento sobre a fisiopatologia da doença como também as fases de manifestações retinianas, o nome foi alterado para retinopatia da prematuridade (PATZ, 1982).

Desde 1960 houve o desenvolvimento de técnicas de monitorização sangüíneo-arterial dos níveis de oxigenação visando maior controle e manutenção dos níveis fisiológicos do oxigênio, observando-se diminuição na incidência da ROP (PATZ, 1968).

Entretanto a partir da década de 70, nos países desenvolvidos, principalmente nos Estados Unidos da América, a neonatologia e os crescentes avanços tecnológicos na área, favoreceram a sobrevivência dos prematuros de muito baixo peso, sendo que em 1990 essa sobrevida chegou a ser estimada em 70% dos

pacientes com peso ao nascer menor que 1000g. Com isso a incidência de ROP voltou a se elevar apesar do grande aparato tecnológico para monitorização neonatal (PALMER, 1991).

Atualmente, com o avanço das unidades de terapia intensiva neonatais, a sobrevivência de recém-nascidos cada vez mais prematuros e com baixo peso vem aumentando e, conseqüentemente, a ocorrência de ROP está se tornando cada vez maior, estimulando a realização de pesquisas que permitam o conhecimento fisiopatológico, já que este ainda não está totalmente elucidado (QUINN, 2007).

3.3 – Epidemiologia da retinopatia da prematuridade

Segundo a Organização mundial de Saúde (OMS), a principal causa de cegueira no Brasil é a catarata, com aproximadamente 40% dos casos. Em seguida, aparecem como maiores causas o glaucoma com 15%, a retinopatia diabética com 7% e a cegueira na infância com 6,4%. Dentre as causas de cegueira infantil no Brasil destacam-se a toxoplasmose ocular como a principal causa (21-40%). Em seguida aparecem o glaucoma congênito (11-18%), a catarata congênita (7-19%) e a retinopatia da prematuridade com variação de 3 a 21%. As causas de cegueira variaram de acordo com a região avaliada e com nível sócio-econômico.

A organização mundial de saúde estima que existam mais de 50.000 crianças cegas por retinopatia da prematuridade no mundo. Dessas 50.000 crianças cegas no mundo, cerca de 48% (24.000) estão na América Latina.

A ROP é uma das mais importantes causas de deficiência visual ou cegueira em crianças nascidas prematuramente (TORIGOE, 2005).

Na Holanda, em 1975, um estudo retrospectivo observou que entre 1.300 crianças nascidas no período de 1952 e 1964, 100 (7,7%) apresentaram cegueira ou deficiência visual severa devido à ROP (SCHAPPERT-KIMMYZER, 1975). Em 1985, 89 de 1334 crianças nascidas entre 1961 e 1973 tornaram-se cegas, total ou parcialmente, em virtude da ROP (6,7%) (VAN DER POL, 1985).

CUNHA et al., em 1984, observaram que a ROP estava em fase de ascensão epidemiológica na área geográfica de Campinas. Em 1990, CATS e TAN registraram o número de crianças visualmente comprometidas devido à ROP para cada 100.000 crianças nascidas por ano, registrando incidência de 3.24/100.000 entre 1952 e 1964; 2.89/100.000 entre 1961 e 1973 e 3.64/100.000 entre 1975 e 1987.

Nos últimos anos, tem-se observado aumento no percentual de crianças com risco de desenvolver retinopatia em razão da introdução e aperfeiçoamento das técnicas de cuidados neonatais que permitem a sobrevivência de crianças cada vez mais prematuras (GIBSON et al., 1990; JAKOBI et al., 1993; QUINN et al., 1995), bem como avanços na atenção obstétrica, incluindo maior frequência de gestações múltiplas em decorrência das atuais técnicas de auxílio à reprodução, bem como aumento na média da idade materna, favorecendo o aumento no nascimento de crianças prematuras.

Em 1997, SCHALIF-DELFOS e CATS registraram aumento na incidência de cegos ou visualmente deficientes de 4.2/100.000 nascidos vivos entre 1975 e 1987, para 5.1/100.000 nascidos vivos entre 1986 e 1994, devido à ROP, relacionando esse aumento ao aumento de prematuros sobreviventes com menos de 28 semanas gestacionais. GRAZIANO et al., em 1997, observaram em recém nascidos de muito baixo peso a incidência de 29,9% de ROP. LARSSON e HOLMSTRÖM (2002) observaram incidência de 36,4% em nascidos prematuros com menos de 1500g, com 18,2% de retinopatia grave, sugerindo que a idade gestacional fosse o principal fator de risco.

Várias publicações têm revelado diferenças significativas na frequência da doença limiar (estágio 3 ou 3-plus) em crianças com menos de 1500g ao nascimento, variando de 2,5% à 20% em diferentes populações (FLEDELIUS, 1993; SCHAFFER et al., 1993; GRUNAUER et al., 2003; BEGUÉ e LÓPEZ, 2003; AL-AMRO et al., 2007), sugerindo que a variação dessas porcentagens se relacione aos fatores de risco como apnéia, hipóxia e sepse associados ao baixo peso e baixa idade gestacional.

Zang et. Al (2003) observou regressão espontânea na fase ativa da ROP de 85% no estágio 1, 56% de regressão no estágio 2 e 25% no estágio 3, e em relação às zonas de acometimento registrou 95% de regressão na zona III, 45% na zona II e somente 6% na zona I, sugerindo que o acompanhamento nestas fases fosse uma forma eficaz de prevenção da cegueira. FLORENCIO et al. (2003) observou no Estado de Pernambuco que, na população estudada, 40% dos neonatos apresentavam estágio 1 da ROP, 20% apresentavam estágio 2, 6,7% estágio 3 e 33,3% estágio 5, sendo que entre as crianças que apresentaram a ROP, a idade gestacional média foi de 26,7 semanas e o peso médio ao nascer foi de 1314g.

3.4 – Patogênese

A fisiopatologia da ROP ainda não está completamente elucidada (MORAES, 2000). O desenvolvimento dos vasos sanguíneos retinianos se inicia no quarto mês de gestação. Os vasos crescem a partir do nervo óptico, alcançando a periferia da retina nasal no oitavo mês e temporal ao termo. Assim, a retina do prematuro encontra-se avascular na periferia por ocasião do nascimento. Após o nascimento prematuro, o crescimento vascular normal é interrompido, havendo, também, obliteração de alguns vasos. À medida que o recém-nascido cresce, aumenta a demanda metabólica da retina e, como resultado da não vascularização, a retina torna-se hipóxia. Em modelos animais, foi comprovada a associação entre hipóxia e oclusão vascular (ZIN, 2003).

A hipóxia estimula o fator de crescimento endotelial (VEGF). Esse fator é angiogênico e provoca a neovascularização. O VEGF também é importante para o desenvolvimento normal da vasculatura retiniana. Ao sair do ambiente uterino para outro relativamente hipóxico, ocorre um down regulation do VEGF, cessando o crescimento normal dos vasos (ZIN, 2003).

O VEGF, contudo, não é o único no processo de desenvolvimento vascular, havendo outros fatores envolvidos. O uso suplementar controlado de oxigênio,

apesar de provocar a inibição do VEGF, não impede que a doença se manifeste (ZIN, 2003).

O fator de crescimento insulino-símile ou insulin-like growth factor (IGF-1) também tem seu papel no desenvolvimento normal da vasculatura retiniana. Logo após o nascimento prematuro, as fontes de IGF-1, a placenta e o líquido amniótico, são perdidas. Na ausência do IGF-1, o crescimento vascular cessa. Como a demanda metabólica do olho em desenvolvimento é crescente, ocorre hipóxia, que estimula a produção de VEGF e conseqüente neovascularização (ZIN, 2003).

O efeito do oxigênio sobre esta retina imatura induz à vasoconstrição que, se mantida, produz áreas de oclusões vasculares. O calibre vascular é reduzido em 50%, após poucos minutos de exposição ao oxigênio, 4 a 6 horas de exposição reduzem em 80% o calibre vascular, ainda reversível, porém, após 15 horas de exposição, alguns vasos periféricos se manterão ocluídos definitivamente (SIRA et al., 1988).

Após a remoção do ambiente de hiperóxia, há acentuada proliferação endotelial e produção de neovasos, secundária à ação de substâncias vasoativas, produzidas devido ao estímulo da isquemia retiniana. Condição necessária, mas não suficiente para o desenvolvimento de neovascularização retiniana, quando analisada isoladamente na patogênese da retinopatia, sendo essencial a imaturidade retiniana (ZANG et al., 2003).

A falta dos antioxidantes tem sido estudada relacionando com risco aumentado para ROP, à fisiopatologia ainda é controversa. O transporte da vitamina E da circulação coroídea até as células fusiformes é feito pelo espaço sub-retiniano através de uma glicoproteína, a proteína de ligação intersticial retiniana (PLIR), produzida pelos fotorreceptores. Acompanhando a vascularização da retina, a secreção da PLIR só ocorre após a 22ª semana de gestação. Uma quantidade mínima de PLIR deve ser secretada para suprir a retina com vitamina E. Em crianças com menos de 27 semanas a quantidade de vitamina E encontrada não é suficiente para prevenir a formação de junções lacunares nas células fusiformes após estímulo oxidante (MORAES, 2000).

MECHOULAM e PIERCE (2003) sugeriram que a patogênese da ROP estivesse associada a doenças hereditárias como Doença de Norrie com possíveis componentes genéticos que regulassem a susceptibilidade à ROP e a seus estágios mais avançados.

Recentemente, o gene “Tubedow I” foi clonado em laboratório e possui importante papel na regulação da neovascularização associada a esta retinopatia, constituindo um potencial terapêutico para o futuro (TORIGOE, 2005).

3.5 - Fatores de risco

A etiologia da ROP permanece obscura, porém vários estudos sugerem ser multifatorial, mais freqüente em gemelaridade, associada à sepses, maturação e doenças pulmonares, hemorragia intraventricular, tratamento prévio pela mãe com corticosteróides, transfusões sangüíneas, ventilação mecânica após o nascimento, uso de surfactante pós natal (TORIGOE, 2005).

Oxigênio

A suplementação do oxigênio, embora tenha sido importante fator de risco no passado, atualmente é provável que seja somente um dos fatores determinantes das alterações vasculares observadas na ROP (BIGLAN et al., 1984; LUCEY e DANGMAN, 1984) e que a hipóxia retiniana seja necessária, mas não condição suficiente para neovascularização (ZANG et al., 2003).

Prematuridade e Baixo peso ao nascer

A prematuridade isoladamente parece ser o principal fator de risco (DARLOW et al., 1992; SCHAFFER et al., 1993), porém repetidos episódios de hiperóxia e hipóxia tecidual são importantes fatores na patogênese desta retinopatia (ZANG et al., 2003). Crianças prematuras com múltiplas patologias associadas ao baixo peso no nascimento apresentam maior risco ao desenvolvimento da ROP (BEGUÉ e PROST, 2003).

Transfusões Sanguíneas

Transfusões sanguíneas repetidas e hipotensão podem relacionar-se com a ROP e seus estágios mais avançados, hipótese defendida por KOPYLOV et al., 2002 e BRENNAN et al., 2003. Essa relação com aparecimento de ROP deve-se ao fato de que a hemoglobina transfundida geralmente é de adulto a qual possui uma curva de dissociação da hemoglobina diferente da fetal (OLIVEIRA, 2004).

3.6 – Classificação internacional

Em 1984, 23 oftalmologistas de 11 diferentes países realizaram uma classificação para a ROP (COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY, 1984), separando a retina em três zonas e descrevendo a extensão da doença através dos meridianos envolvidos.

Cada uma das três zonas de observação foi centrada no disco óptico, sendo a zona I correspondente ao pólo posterior ou zona interna, representada pelo círculo centrado no disco óptico, com aproximadamente 60 graus e distante da mácula dois diâmetros de papila temporalmente.

A zona II estende-se do limite da zona I à ora serrata nasal e ao equador anatômico temporal, estando representada a zona III como o crescente temporal remanescente, do equador temporal à ora serrata. A zona III é a mais distante do

disco óptico, vasculariza-se mais tardiamente e mais freqüentemente é acometida na ROP.

A localização é feita dividindo-se a retina em três zonas:

- . Zona I: Corresponde ao pólo posterior que abrange a área da papila e 30° ao seu redor;
- . Zona II: limites da zona I até a “ora serrata” nasal e equador temporal;
- . Zona III: limites da zona II até a “ora serrata” da retina temporal.

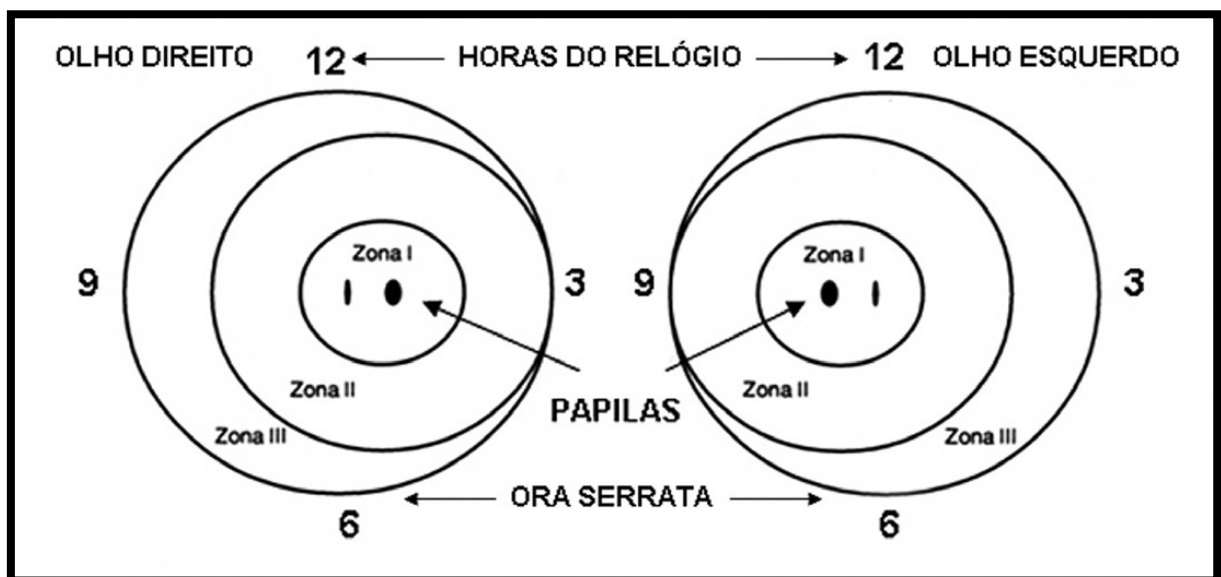


Figura 4: Representação esquemática do fundo do olho

Fonte: The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited (ICROP-revisited) International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*, 2005;123(7):991-9.

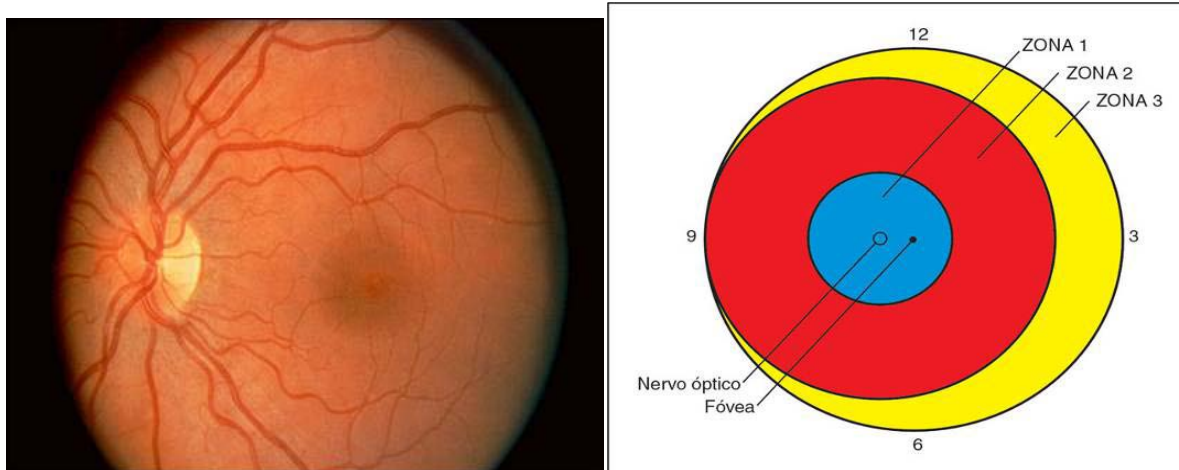


Figura 5: Retinografia e representação esquemática do fundo do olho normal

Fonte: Kanski, 2004. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited (ICROP-revisited) International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*, 2005;123(7):991-9.

3.7 – Estadiamento

A Classificação Internacional da ROP (ICROP) definiu a doença de acordo com sua gravidade (COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY, 1984):

. Estágio 1: representado pela presença de uma linha de demarcação fina, branco-acinzentada, que separa a retina posterior vascularizada da retina periférica avascular, contida essencialmente no plano da retina.

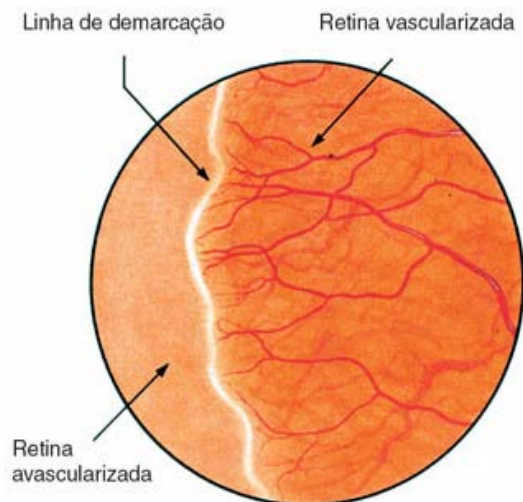


Figura 6: Representação esquemática do fundo do olho – Estágio 1

Fonte: Kanski, 2004. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited (ICROP-revisited) International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*, 2005;123(7):991-9.

. Estágio 2: a linha de demarcação observada anteriormente cresce em extensão e volume, torna-se rosada e surgem pequenos vasos no plano da retina, posteriormente à linha.

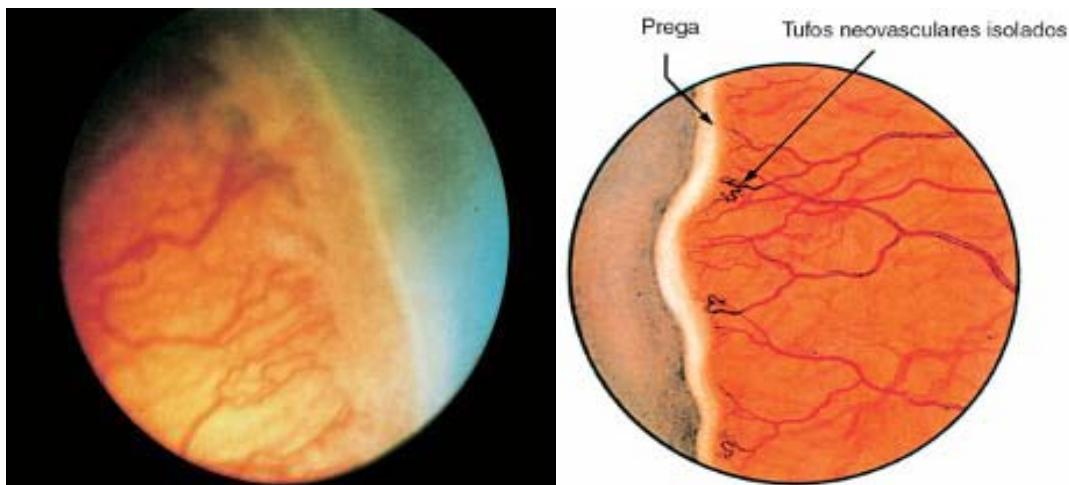


Figura 7: Retinografia e representação esquemática do fundo do olho – Estágio 2

Fonte: Kanski, 2004. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited (ICROP-revisited) International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*, 2005;123(7):991-9.

. Estádio 3: representado por proliferação fibrovascular extra-retiniana. O tecido proliferativo localiza-se continuamente à linha de demarcação espessada, causando uma aparência de “ponte” crescendo para o espaço vítreo, perpendicularmente ao

plano da retina. Esta proliferação fibrovascular pode ser focal ou difusa na transição entre a retina vascularizada e a avascular.



Figura 8: Retinografia e representação esquemática do fundo do olho – Estágio 3
Fonte: Kanski, 2004. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited (ICROP-revisited) International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*, 2005;123(7):991-9.

. Estádio 4: caracterizado pela presença de descolamento de retina, causado por efusão exsudativa, tração ou ambos. É dividido em estágio 4a, quando o descolamento de retina não acomete a área macular. Geralmente estes descolamentos se localizam na zona II ou III. Podem ser circunferenciais, quando se estendem em 360 graus, ou segmentares, ocupando somente a porção periférica da retina (COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY, PART II, 1987). O estágio 4b caracteriza-se pelo descolamento de retina acometendo a área foveal, geralmente ocupando as zonas I, II e III.

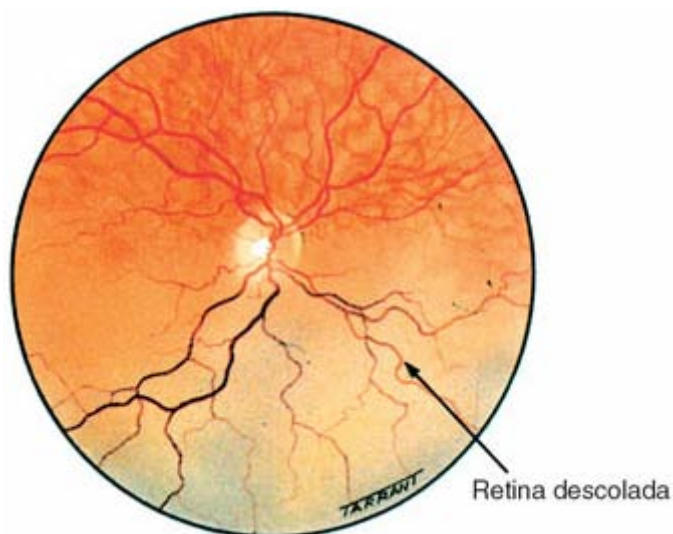


Figura 9: Representação esquemática do fundo do olho – Estágio 4

Fonte: Kanski, 2004. *The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited (ICROP-revisited)* International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*, 2005;123(7):991-9.

. Estádio 5: é representado pelo descolamento de retina total, sempre em forma de funil, sendo subdividido em funil aberto anterior e posteriormente, fechado anterior e posteriormente ou menos freqüente, aberto anterior, mas fechado posteriormente ou fechado anterior e aberto posteriormente. A configuração do funil retiniano pode ser evidenciada por meio de ultra-sonografia.

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

O ICROP definiu a doença limiar pela presença de ROP estágio 3, localizado nas zonas I ou II com extensão de pelo menos 5 horas contínuas ou 8 horas intercaladas e com identificação da dilatação arteriolar e venosa conhecida como doença “*plus*”.

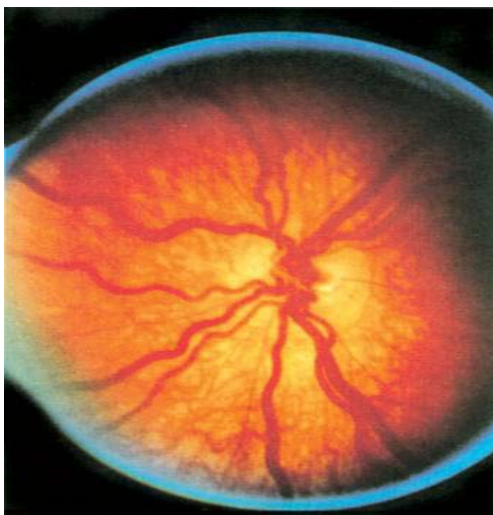


Figura 10: Retinografia e representação esquemática do fundo do olho – doença plus
Fonte: Kanski, 2004. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited (ICROP-revisited) International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*, 2005;123(7):991-9.

3.8 – Regressão

Cerca de 80% dos casos de ROP regridem parcial ou totalmente, podendo permanecer alterações na retina periférica ou no pólo posterior (TORIGOE, 2005).

Na retina periférica, pode-se observar com a regressão da ROP, falência da vascularização retiniana periférica com ausente dicotomia vascular típica, bem como presença de telangiectasias retinianas. Alterações pigmentares retinianas, afinamento retiniano, roturas retinianas ou degeneração retiniana periférica, membranas vítreas com ou sem descolamento de retina, descolamento de retina tracional ou regmatogênico. Como alterações posteriores, pode-se observar tortuosidade vascular, retificação dos vasos temporais, diminuição no ângulo de inserção das grandes arcadas vasculares temporais, alterações pigmentares, distorção e ectopia macular, alterações na interface vítreo-retina, membranas vítreas e dobras da retina sobre o disco óptico (TORIGOE, 2005).

PROST (2003) registrou 85% de regressão espontânea da ROP no estágio 1 e 56% no estágio 2, sendo que 95% dos casos de regressão espontânea pertenciam à RP na zona III. AZAD et al. (2003) registraram 91,46% de regressão da ROP.

3.9 – Exame

As diretrizes utilizadas nos Estados Unidos, Canadá e Reino Unido podem não ser adequadas para a detecção dos prematuros em risco de desenvolver ROP grave e conseqüente deficiência visual em países nos quais os níveis de cuidados neonatais não sejam equivalentes. Com o objetivo de delinear o perfil dos RN de risco que apresentam ROP limiar em nosso país foi realizado o I Workshop de ROP, no Rio de Janeiro, em outubro de 2002, com o suporte do Programa Visão 2020 - Agência Internacional de Prevenção da Cegueira (IAPB). Foi organizado pela IAPB, Instituto Vidi, Conselho Brasileiro de Oftalmologia (CBO), Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica (SBOP) e Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Sessenta e sete participantes de 17 cidades compareceram, entre pediatras e oftalmologistas, com o intuito de discutir a situação da ROP no Brasil.

Em 1995, o ROYAL COLLEGE OF OPHTHALMOLOGISTS BRITISH ASSOCIATION OF PERINATAL MEDICINE recomendou que o primeiro exame fosse realizado entre 6 a 7 semanas de idade cronológica em crianças com risco para desenvolver RP. Em 1997, a AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, a AMERICAN ASSOCIATION FOR PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY AND STRABISMUS e AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY estabeleceram que para crianças nascidas com peso igual ou inferior a 1.500g ou idade gestacional inferior ou igual a 28 semanas a avaliação inicial deveria ocorrer entre 4 a 6 semanas de idade cronológica. HUTCHINSON et al., 1998, estudaram 179 crianças com risco para ROP e recomendaram que, para uma melhor eficácia e segurança do primeiro exame, este fosse realizado com 7 semanas de idade cronológica. SUBHANI et al., em 2001, relataram presença de ROP pré-limiar com 4 semanas da idade e estágio 3-limiar com 6 semanas. Diferentes estudos sugerem que o acompanhamento oftalmológico se inicie entre 4 a 7 semanas de idade cronológica para crianças com igual ou menos de 32 semanas gestacionais ao nascimento (AL-AMRO et al., 2003, BEGUÉ e LÓPEZ, 2003, BRENNAN et al., 2003, COOK et al., 2003, GRUNAUER et al., 2003, PROST, 2003).

A AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC (1997) orientou que o primeiro exame oftalmológico deveria ocorrer entre 4 a 6 semanas de idade cronológica ou entre 31 a 33 semanas de idade pós-concepção por ser este o início do período crítico para a ROP. PALMER et al. (1991) consideraram que a ROP seria correlacionada com a idade pós-concepção. SUBHANI et al. (2001) relataram retinopatia pré-limiar com 28 semanas e estágio 3-limiar com 31 semanas de idade pós-concepção em crianças com extrema prematuridade e sugeriram que a idade pós-concepção não fosse um critério adequado para indicar isoladamente o início da avaliação oftalmológica nesta doença, sendo que esta prática poderia aumentar o risco do não diagnóstico no estágio preconizado para o tratamento, em crianças com muito baixo peso ou com extrema prematuridade.

Países com economias em desenvolvimento e que estão implementando ou expandindo serviços de tratamento intensivo neonatal nos setores público e privado parecem apresentar um maior percentual de cegueira infantil em função da falta de adequada triagem neonatal na busca da doença, estimando-se que das 100.000 crianças cegas na América Latina, 24.000 assim o são em decorrência da ROP (OMS, 2009).

De acordo com os dados expostos no I Workshop de ROP, a Sociedade Brasileira de Pediatria, o Conselho Brasileiro de Oftalmologia e a Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica recomendam as seguintes diretrizes a serem adotadas em todas as unidades neonatais do país (Grupo ROP Brasil, 2007):

1. Critérios de exame:

- a. PN $\leq$ 1.500 gramas e/ou IG $\leq$ 32 semanas;
- b. Considerar o exame em RNs com presença de fatores de risco:
 - i. Síndrome do desconforto respiratório;
 - ii. Sepses;
 - iii. Transfusões sangüíneas;
 - iv. Gestação múltipla;
 - v. Hemorragia intraventricular.
- c. Primeiro exame: entre a 4ª e 6ª semana de vida;

d. Deve-se ter atenção no sentido de reduzir o desconforto e efeitos sistêmicos causados pela realização do exame: instilação de colírio anestésico, auxílio de uma enfermeira ou auxiliar de enfermagem para conter o prematuro, assim como considerar o uso de glicose durante o exame.

2. O exame deve ser realizado por oftalmologista com experiência em exame de mapeamento de retina em prematuros e conhecimento da doença para identificar a localização e as alterações retinianas seqüenciais, utilizando o oftalmoscópio binocular indireto. Deve-se utilizar como referência The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited (ICROP-revised, 2006);

3. Deve-se prestar especial atenção para a zona de ocorrência da doença no fundo de olho e a presença de doença “*plus*” que irão determinar a necessidade de tratamento ou não;

4. O agendamento dos exames subseqüentes deverá ser determinado pelos achados do primeiro exame:

a. Retina madura (vascularização completa): seguimento com 6 meses (avaliação do desenvolvimento visual funcional, estrabismo, ametropias). Prematuros apresentam 46% de chance de apresentarem alguma dessas alterações oftalmológicas;

b. Retina imatura (vascularização não completa) ou presença de ROP < pré-limiar: avaliação de 2/2 semanas;

c. Retinopatia em regressão: avaliação de 2/2 semanas;

d. Retina imatura, zona I: exames semanais;

e. ROP pré-limiar tipo 2: exames 3-7 dias;

f. ROP pré-limiar tipo 1 (zona 1, qualquer estágio com “*plus*”; zona I, estágio 3; zona II, estágio 2 ou 3 “*plus*”) e limiar: tratamento em até 72 horas;

g. Os exames podem ser suspensos quando a vascularização da retina estiver completa, idade gestacional corrigida de 45 semanas e ausência de ROP pré-limiar, ROP completamente regredida;

h. Recomenda-se a utilização de um formulário padrão (Anexo C).

5. Os pais das crianças que apresentam ROP devem ser informados da natureza do problema e suas possíveis consequências, além da necessidade de acompanhamento constante;
6. A responsabilidade pelo exame e seguimento dos RN em risco deve ser definida por cada unidade neonatal. Havendo necessidade de transferência de RN em acompanhamento para a ROP, a manutenção do acompanhamento periódico do prematuro precisa ser assegurada;
7. Após a alta, caso haja necessidade de acompanhamento oftalmológico, os pais precisam ser esclarecidos do risco de cegueira e que o seguimento na época adequada é fundamental para o sucesso do tratamento. Essa informação deve ser feita oralmente e por escrito;
8. Equipamentos necessários para o exame: oftalmoscópio indireto, lente de 28 ou 20 dioptrias, blefarostato e depressor escleral;
9. Dilatação: colírios de tropicamida 0,5% ou ciclopentolato 1% e fenilefrina 2,5%. Uma gota de cada com intervalo de 5 minutos em cada olho 40 minutos antes do exame. Em caso de uso de blefarostato, instilar cloridrato de proparacaína 0,5%.

PN $\leq$ 1.500g e/ou IG $32 \leq$ semanas
Considerar o exame em RNs com presença de fatores de risco:
• Síndrome do desconforto respiratório; • Sepses; • Transfusões sangüíneas; • Gestação múltipla; • Hemorragia intraventricular
Primeiro exame: entre a 4ª e 6ª semana de vida;

Quadro 1: Critérios de exame – Grupo ROP Brasil

Fonte: I Workshop de ROP, Outubro 2002, Rio de Janeiro

3.10 – Tratamento

Ao nascimento, os prematuros, dependendo da idade gestacional, apresentarão área de isquemia periférica (TORIGOE, 2005). Os resultados do Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (CRYO-ROP) indicaram que o tratamento da doença limiar está associado à uma redução de 41% da ocorrência de preguias tracionais retinianas ou descolamento da retina e uma redução de 19-24% na incidência de cegueira quando avaliados nos 5-15 anos subseqüentes. Contudo, apesar da disponibilidade do tratamento e de seu benefício indiscutível, mais de 40% das crianças permanecem com acuidade visual <20/200 no olho tratado aos 15 anos de idade. Classicamente, de acordo com o CRYO-ROP, quando o diagnóstico de doença limiar era feito, o tratamento pela crioterapia ou laser estaria indicado. Em 2003, foram publicados os resultados do estudo Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP, 2003). Foi demonstrado que o tratamento precoce, quando comparado ao convencional, está associado à uma redução no risco de baixa visão (19,5% vs. 14,5%; $P= 0,01$) e de dano estrutural ao olho (15,6% vs. 9,1%; $P<0,001$).

O tratamento precoce conforme o ETROP pode ser realizado na doença pré-limiar do tipo 1 (qualquer ROP em zona I com doença “*plus*”, estadiamento ROP 3, zona I mesmo sem doença “*plus*” e estadiamentos de ROP 2 ou 3 em zona II com doença “*plus*”) onde o risco de ocorrer um desfecho desfavorável é maior do que 15%. A doença pré-limiar do tipo 2 ocorre quando se identifica a ROP em estadiamentos 1 ou 2, na zona I sem doença “*plus*” ou então em um estadiamento mais grave como ROP 3 na zona II mesmo sem a doença “*plus*”, onde a chance de ocorrer um desfecho anatômico e funcional desfavorável é menor do que 15%.

O CRYO-ROP (1990 e 1996) demonstrou a eficácia de tratamento para a retinopatia no estágio limiar por meio de crioterapia e indicou a necessidade de desenvolver metodologias individuais para o seguimento e tratamento, sugerindo o desenvolvimento e implementação de estratégias específicas, críticas em reduzir a cegueira mundial.

Fotocoagulação e crioterapia são métodos eficazes e seguros em impedir ou diminuir perda visual decorrente da ROP (CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP, 1996), sendo que a fotocoagulação apresenta menor incidência de complicações locais pós-operatórias (MORAES et al., 1997).

Nos estádios avançados da ROP, com descolamento parcial ou total da retina, o tratamento poderá ser realizado, utilizando-se vitrectomia posterior associada ou não à lensectomia, porém o prognóstico é reservado. Em 30% dos casos, este tratamento propicia resultado anatômico favorável, entretanto sem melhora funcional da visão, ocorrendo em sua totalidade cegueira legal, não havendo relatos na literatura de melhora funcional superior a 20/200, nos estádios 4-b ou 5 da ROP. Assim, justifica-se a importância do diagnóstico precoce (TORIGOE, 2005).

Tratamento – Segundo as diretrizes do Grupo ROP Brasil, 2007:

Pela possibilidade de complicações anestésicas e oftalmológicas futuras deve ser obtida autorização dos pais/responsáveis para realizar o procedimento, utilizando-se um folheto informativo simples e de fácil compreensão;

Tratamento em até 72 horas está indicado:

- a. Zona I: qualquer estágio com doença “plus”;
- b. Zona I: estágio 3 sem “plus”;
- c. Zona II: estágio 2 ou 3 com “plus”.

A doença limiar definida pelo CRYO-ROP não é mais determinante única para a decisão do tratamento.

A midríase é necessária antes do procedimento;

Método recomendado: ablação da retina periférica avascular 360°, anterior a qualquer ROP, utilizando-se laser de diodo indireto e/ou crioterapia;

O procedimento deve ser realizado sob anestesia geral ou analgesia e sedação associadas à anestesia tópica e o paciente monitorizado por um neonatologista ou anestesista. Pode ser realizado na unidade de terapia intensiva neonatal ou em centro cirúrgico, de acordo com a conveniência de cada centro.

A recuperação pós-tratamento deve ser feita na unidade neonatal de tratamento intensivo.

O tratamento medicamentoso pós-operatório consiste em uma combinação de antibiótico/esteróides tópicos por 7-10 dias.

Pré-limiar tipo 1:
Zona 1: qualquer estágio com plus
Zona 1: estágio 3
Zona 2: ROP 2 ou 3 com plus
Doença limiar:
Retinopatia estágio 3, em zona I ou II, com pelo menos 5 horas de extensão contínuas ou 8 horas intercaladas, na presença de doença plus

Quadro 2: Diretrizes de tratamento – Grupo ROP Brasil

Fonte: Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised Indications for the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*, 2003;121:1684-1696.

Tratamento – Novidades

A terapia com anti-VEGF pode fazer parte do tratamento da retinopatia da prematuridade (ROP), mas são necessários mais estudos controlados para avaliar o risco de possíveis complicações (HONDA et al., 2008).

O VEGF está envolvido em todas as etapas do desenvolvimento vascular retiniano. Ele também está envolvido nos processos metabólicos e inflamatórios que levam à formação da neovascularização extrarretiniana e, finalmente, ao descolamento da retina em estágios mais avançados da ROP (HONDA et al., 2008).

Quando utilizar a terapia anti-VEGF

A fotocoagulação a laser ainda é o padrão ouro do tratamento da ROP. Vigilância, monitoramento cuidadoso, classificação correta por estágio, e tratamento precoce são a chave para o sucesso (HONDA et al., 2008).

Entretanto, há casos de retinopatia posterior agressiva, nos quais o laser isoladamente é incapaz de curar a doença e evitar a progressão para um estágio crítico e devastador do descolamento de retina extremamente grave, levando à perda permanente da visão (HONDA et al., 2008).

Nestas formas, que estão localizadas na zona 1 e têm um alto potencial angiogênico, o prognóstico do tratamento a laser é menos favorável e há risco de causar isquemia do segmento anterior.

Segundo HONDA et al. (2008) o uso de agentes anti-VEGF, isoladamente ou em conjunto com a fotocoagulação a laser, pode ser eficaz no combate à atividade proliferativa e na redução da neovascularização. Injeções repetidas podem tratar a doença ou tornar viável e eficaz o tratamento a laser.

Elas também podem ser usadas em conjunto com o tratamento cirúrgico de um descolamento de retina, no estágio 4A+ ou 4B+ da doença, pois apresenta uma forte atividade angiogênica. Além disso, nesses casos, o uso pré-operatório dos agentes anti-VEGF oferecem uma maior chance de sucesso na cirurgia e diminui o risco de hemorragia intraoperatória (HONDA et al., 2008).

Efeitos colaterais sistêmicos

Nenhum estudo controlado apropriado foi publicado sobre o uso dos agentes anti-VEGF na ROP. Na literatura, há apenas poucos estudos piloto não controlados. O número de pacientes é muito pequeno em todos eles à exceção de dois, em que os resultados de 18 e 22 casos, respectivamente, são relatados (HONDA et al., 2008).

Segundo HONDA et al. (2008) em todos esses estudos, o bevacizumab (Avastin), na dose de 0,6 mg ou 1,25 mg, foi utilizado para tratar formas muito agressivas de retinopatia resistentes ao laser ou em casos em que o laser não foi utilizado devido a condições locais. Os resultados mostraram que o bevacizumab foi eficaz na redução da neovascularização e nenhum efeito colateral foi relatado.

Os efeitos sistêmicos do tratamento com anti-VEGF em prematuros ainda são desconhecidos, e o risco potencial de complicações imprevisíveis não devem ser subestimados (HONDA et al., 2008).

Segundo HONDA et al. (2008) não existem dados sobre a farmacocinética dessas substâncias em organismos em desenvolvimento. O VEGF está envolvido no desenvolvimento de vários órgãos do organismo e constitui, por exemplo, um fator essencial para a maturação pulmonar, fundamental em bebês pré-termo. A dosagem, o momento adequado e a frequência das injeções também são questões em aberto.

A injeção anti-VEGF é uma nova perspectiva para o tratamento da ROP, mas estudos controlados são necessários para avaliar a segurança (HONDA et al., 2008).

Atualmente, dois estudos estão sendo realizados. O BEAT-ROP (o bevacizumab elimina a ameaça angiogênica da retinopatia da prematuridade) avalia a segurança da injeção anti-VEGF em olhos tratados com fotocoagulação a laser, e o BLOCK-ROP (bloqueio pan-VEGF para o tratamento da retinopatia da

prematuridade) comparam a eficácia da injeção anti-VEGF e a fotocoagulação a laser (HONDA et al., 2008).

3.11 - Alterações oculares associadas

Miopia e astigmatismo

Uma das complicações associadas à presença da ROP é o desenvolvimento de miopia (SIRA et al., 1988).

SCHAFFER et al. (1993) observaram que 20% das retinopatias são assimétricas, principalmente nos estádios mais tardios da doença, sugerindo ser este um fator contribuinte para o desenvolvimento de anisometropias.

CIECHAN e TOCZOLOWSKI (2001) observaram a presença significativamente maior de miopia em crianças com retinopatia que apresentaram regressão da doença, espontaneamente ou induzida pós crioterapia.

SAUNDERS et al. (2002) observaram que crianças pré-termo apresentaram-se menos hiperópicas, mais míopes que crianças nascidas a termo.

COOK et al. (2003) observaram que a hipermetropia foi o principal erro refrativo do grupo de crianças prematuras estudadas, não havendo diferenças significativas quanto à presença de miopia nas crianças que apresentaram retinopatia daquelas que não apresentaram a doença.

Estrabismo

As alterações musculares consequentes à crioterapia e fotocoagulação transescleral são precoces e não estão relacionadas ao estrabismo no tratamento da retinopatia (TORIGOE, 2005). Edema, inflamação celular aguda e degeneração das fibras musculares são observados imediatamente após a crioterapia até o terceiro dia pós-operatório. No sétimo dia, evidencia-se a regeneração das fibras musculares, ocorrendo diminuição da atividade inflamatória a partir do quarto dia. No vigésimo-oitavo dia pós-operatório, a regeneração muscular se completa, estando as fibras musculares com aspecto morfológico e histológico normais (YU et al., 2001).

3.12 - Justificativa

Como a incidência e principais características da ROP na população de crianças nascidas no Hospital Regional da Asa Sul (HRAS), hospital de referência materno e infantil no Distrito Federal e Centro-Oeste brasileiro, até o momento não foi determinada levando-se em consideração essa nova tendência de padronização de conceitos e ações em todas as unidades de cuidados neonatais do Brasil, este estudo se faz necessário e será utilizado como direcionador principal as “Propostas de diretrizes brasileiras do exame e tratamento de retinopatia da prematuridade (ROP)” do Grupo Rop Brasil que é baseada nas últimas atualizações sobre o tema, e tendo como foco as peculiaridades do Brasil (que é um país em desenvolvimento).

Somente com estes conhecimentos populacionais será possível estabelecer estratégias de controle da ROP, doença que até o momento representa uma importante causa de cegueira infantil no mundo.

4 MÉTODOS

4.1 Aspectos Éticos

O protocolo de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES/DF) (Anexo A), sob o número 188/09, em conformidade com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (CNS/MS), que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos, assim como as suas resoluções complementares. No momento da avaliação inicial, foi apresentado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) a todos os responsáveis pelos pacientes (Anexo B), os quais foram informados de que os resultados da pesquisa seriam divulgados para fins científicos, sem a identificação de seus participantes, ficando garantidos o sigilo e a privacidade.

4.2 Tipo de Estudo

Estudo tipo ensaio clínico longitudinal prospectivo descritivo e analítico de intervenção e individuado, de pacientes prematuros ($n = 50$) - 100 olhos, atendidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTI NEO) e no ambulatório de retinopatia da prematuridade do Hospital Regional da Asa Sul (HRAS).

4.3 População Estudada

Formou-se coorte composta por 50 crianças prematuras (100 olhos), no período de julho de 2009 a dezembro de 2009, correspondendo a todas as crianças nascidas no HRAS, neste período, que atenderam aos critérios de inclusão

apresentados seguindo as “Propostas de diretrizes brasileiras do exame e tratamento de retinopatia da prematuridade (ROP)” do grupo ROP Brasil:

- crianças nascidas e mantidas sob cuidados neonatais no HRAS, encaminhadas para avaliação oftalmológica inicial com quatro a seis semanas de vida;

Critérios de exame:

- peso ao nascimento igual ou menor a 1500g e/ou;
- idade gestacional ao nascimento igual ou menor a 32 semanas;
- Considerar o exame na presença dos seguintes fatores de risco:
 - i. Síndrome do desconforto respiratório;
 - ii. Sepses;
 - iii. Transfusões sangüíneas;
 - iv. Gestação múltipla;
 - v. Hemorragia intraventricular

4.4 Delineamento Experimental

Variáveis selecionadas

Dependentes:

Retinopatia da prematuridade: seus estágios e regressão;

Independentes:

- Sexo;
- Gestações múltiplas (Gemelaridade);
- Índice de vitalidade fetal (APGAR);
- Peso ao nascimento;
- Idade gestacional ao nascimento;

- Tempo de oxigenioterapia;
- Número de transfusões sanguíneas;
- Presença de fatores de risco: sepse, hemorragia intraventricular , uso de corticóide antenatal materno como também o uso de surfactante.

4.5 Procedimentos

Protocolo de exame

- Midríase por meio da utilização de uma gota de Fenilefrina (*) a 2,5% e uma gota de Tropicamida (*) a 1%, instiladas no fórnice inferior de cada olho, com intervalo de 5 minutos em cada olho 40 minutos antes do exame.
- Anestesia tópica ocular por meio de colírio cloridrato de proximetacaína 0,5% (*).
- Avaliação das pálpebras, segmento anterior, cristalino e segmento posterior, utilizando-se blefarostato neonatal, oftalmoscópio binocular indireto, lente condensadora de 28 D e depressor escleral.



Figura 11: Oftalmoscópio binocular indireto ()**

Fonte: Do autor

(*) Fenilefrina® 10%, Allergan produtos farmacêuticos LTDA, Brasil
 Ciclomidrin® 1 %, Latinofarma indústrias Farmacêuticas LTDA, Brasil
 Anestalcon® 0,5%, Alcon laboratórios do Brasil LTDA, Brasil



Figura 12: Lente condensadora de 28 D, depressor escleral, blefarostato(**)
Fonte: Do autor



Figura 13: Lente de 28 D, depressor escleral, blefarostato neonatal, OBI (**)
Fonte: Do autor

- Sala escurecida.
- Monitorização dos sinais vitais.
- Avaliação retiniana, iniciando-se pela zona I, zona II e após, a zona III.
- Registro, por meio do formulário padrão de exame das “Propostas de diretrizes brasileiras do exame e tratamento de retinopatia da prematuridade (ROP)” do grupo ROP Brasil; (Anexo C)



Figura 14: Exame de RN prematuro no ambulatório de ROP (HRAS)

Fonte: Do autor

() Lente de 28 D, Volk®, EUA
 Depressor escleral, Odous®, Brasil
 Blefarostato neonatal, Odous®, Brasil
 Oftalmoscópio binocular indireto, Eyetec®, Brasil**



Figura 15: Exame de RN prematuro na UTI NEO (HRAS)

Fonte: Do autor



Figura 16: Exame de RN prematuro na UTI NEO (HRAS)

Fonte: Do autor

Protocolo de Seguimento

As crianças foram submetidas ao primeiro exame oftalmológico a partir de quatro semanas de vida extra-uterina e reavaliadas a cada quatro semanas até no mínimo o sexto mês de vida, conforme esquema abaixo:

- O agendamento dos exames subseqüentes deverá ser determinado pelos achados do primeiro exame: (Figuras 12 e 13)
 - a. Retina madura (vascularização completa): seguimento com 6 meses (avaliação do desenvolvimento visual funcional, estrabismo, ametropias).
 - b. Retina imatura (vascularização não completa) ou presença de ROP < pré-limiar: avaliação de 2/2 semanas;
 - c. Retinopatia em regressão: avaliação de 2/2 semanas;
 - d. Retina imatura, zona I: exames semanais;
 - e. ROP pré-limiar tipo 2: exames 3-7 dias;
 - f. ROP pré-limiar tipo 1 (zona 1, qualquer estágio com “*plus*”; zona I, estágio 3; zona II, estágio 2 ou 3 “*plus*”) e limiar: tratamento em até 72 horas;
 - g. Os exames podem ser suspensos quando a vascularização da retina estiver completa, idade gestacional corrigida de 45 semanas e ausência de ROP pré-limiar, ROP completamente regredida.

A avaliação retiniana e vítrea, bem como o estadiamento basearam-se nas orientações do das “Propostas de diretrizes brasileiras do exame e tratamento de retinopatia da prematuridade (ROP)” do grupo ROP Brasil, 2007.

Diretrizes para o tratamento

As “Propostas de diretrizes brasileiras do exame e tratamento de retinopatia da prematuridade (ROP)” preconizam o tratamento da ROP em até 72 horas e está indicado:

- a. Zona I: qualquer estágio com doença “plus”;
- b. Zona I: estágio 3 sem “plus”;
- c. Zona II: estágio 2 ou 3 com “plus”.

Método utilizado: ablação da retina periférica avascular 360°, anterior a qualquer ROP, utilizando-se laser de diodo indireto.

O procedimento foi realizado no centro cirúrgico do HRAS, com os prematuros sob anestesia geral e sendo monitorizado por um anestesista.

Após o tratamento, seguiu-se semanalmente a criança, retornando à seqüência de avaliação descrita acima para os estágios da doença.

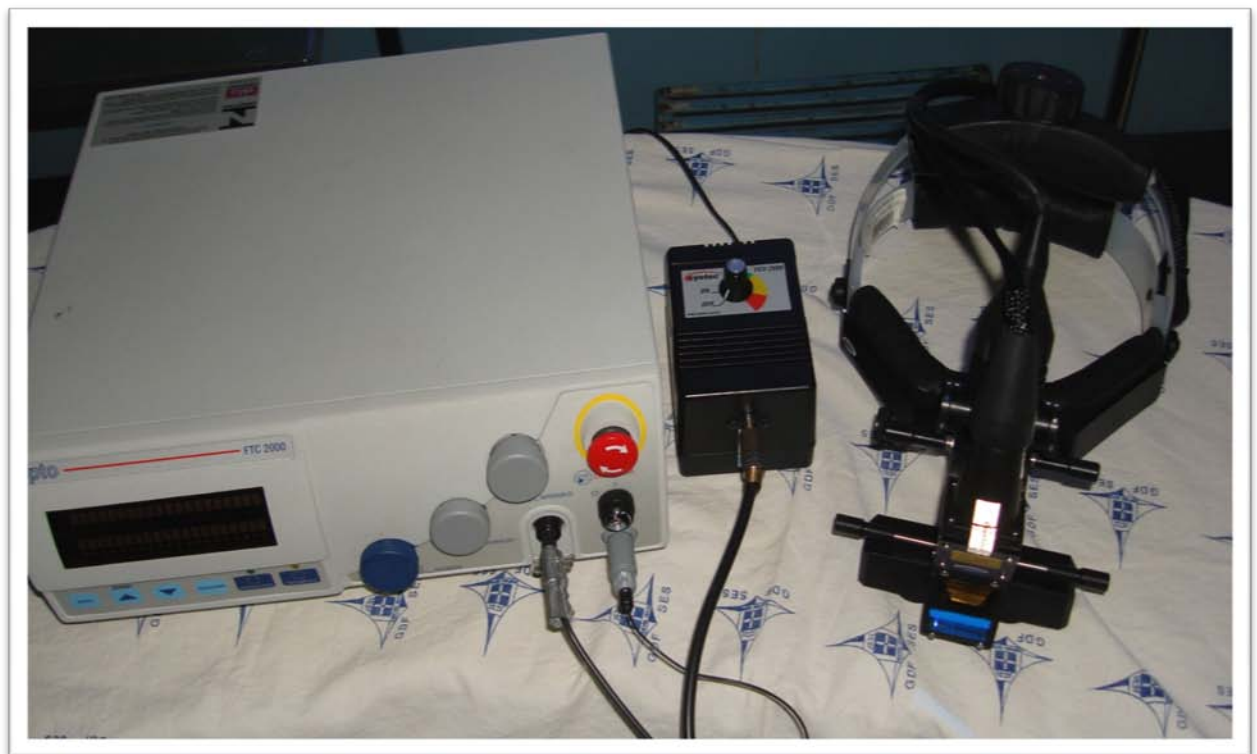


Figura 17: Laser de diodo indireto e oftalmoscópio indireto, Opto eletrônica S.A., Brasil
Fonte: Do autor



Figura 18: Laser de diodo indireto, Opto eletrônica S.A., Brasil
Fonte: Do autor

Configuração	FTC 2000
Laser de tratamento - Tipo	Laser de Diodo semiconductor
Comprimento de onda	810 nm
Potência	2000 mW
Duração do pulso	0.10 - 9.0 segundos
Duração do intervalo de repetição	0.00 - 1.5 segundos
Laser guia (mira) - Tipo	Laser de Diodo semiconductor
Comprimento de onda	650 nm
Potência	0 - 0.8 mW (continuamente ajustável)
Peso	6.0 kilogramas
Dimensões (H x W x D)	100 / 285 / 300 mm
Refrigeração externa	Não há necessidade
Alimentação elétrica - Voltagem	90-240 VAC, 50/60 Hz, 1.0 Amps
Consumo	100 Watts

Quadro 3: Especificações Técnicas do Opto Laser de Diodo
Fonte: Manual do aparelho, Opto eletrônica S.A., Brasil

Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada no Hospital Regional da asa Sul – HRAS, na UTI neonatal e no ambulatório de oftalmologia, no período de julho de 2009 a dezembro de 2009, com envolvimento multidisciplinar mediante avaliação neonatal e oftalmológica.

Foram realizadas reuniões com os pediatras e neonatologistas para estabelecer o protocolo a ser seguido sobre ROP, enfatizando a importância do seguimento, detecção precoce e tratamento na prevenção da cegueira infantil, a fim de facilitar o envolvimento desses profissionais na pesquisa. Estabeleceu-se como rotina a seleção dos pacientes para o estudo ser realizada pelos neonatologistas e pediatras, seguindo os critérios para exame já citados, na forma de Pedido de Parecer junto a Oftalmologia no período em que permaneceram sob cuidados neonatais.

Após a alta hospitalar, a família era orientada pelo neonatologista sobre a importância do exame oftalmológico sequente e motivada a proporcionar o retorno do paciente ao ambulatório de oftalmologia do HRAS. A cada avaliação era orientada pelo pesquisador sobre os resultados do exame e as perspectivas futuras para o paciente.

Instrumento

Utilizou-se o formulário de exame para ROP do Grupo ROP Brasil (em anexo) para registro dos dados neonatais e a avaliação oftalmológica e o respectivo registro de dados foram realizados pela pesquisadora, com descrição de cada exame, considerando as “Propostas de diretrizes brasileiras do exame e tratamento de retinopatia da prematuridade (ROP)” do grupo ROP Brasil, 2007.

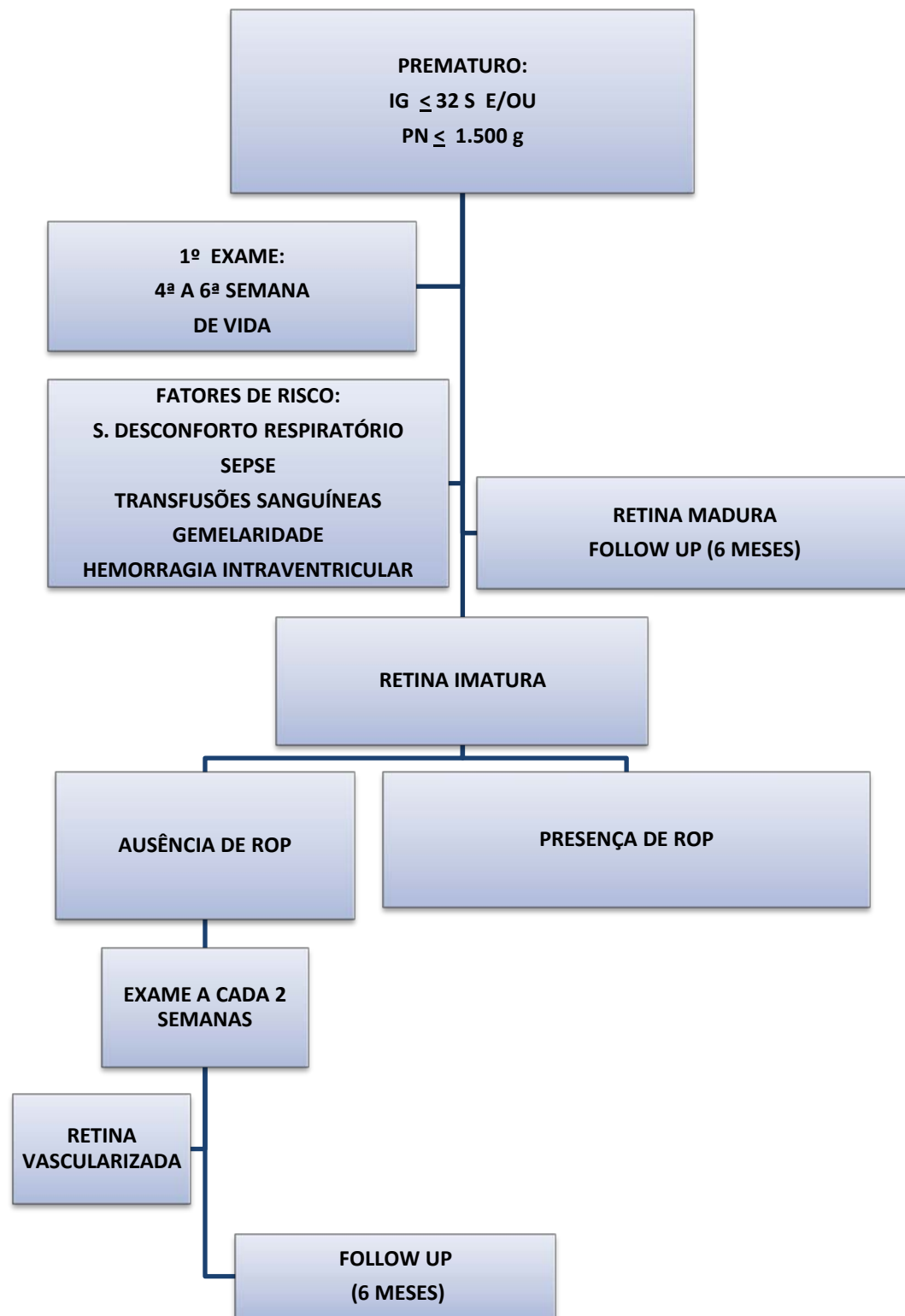


Figura 19: Seleção e acompanhamento de sujeitos da pesquisa.

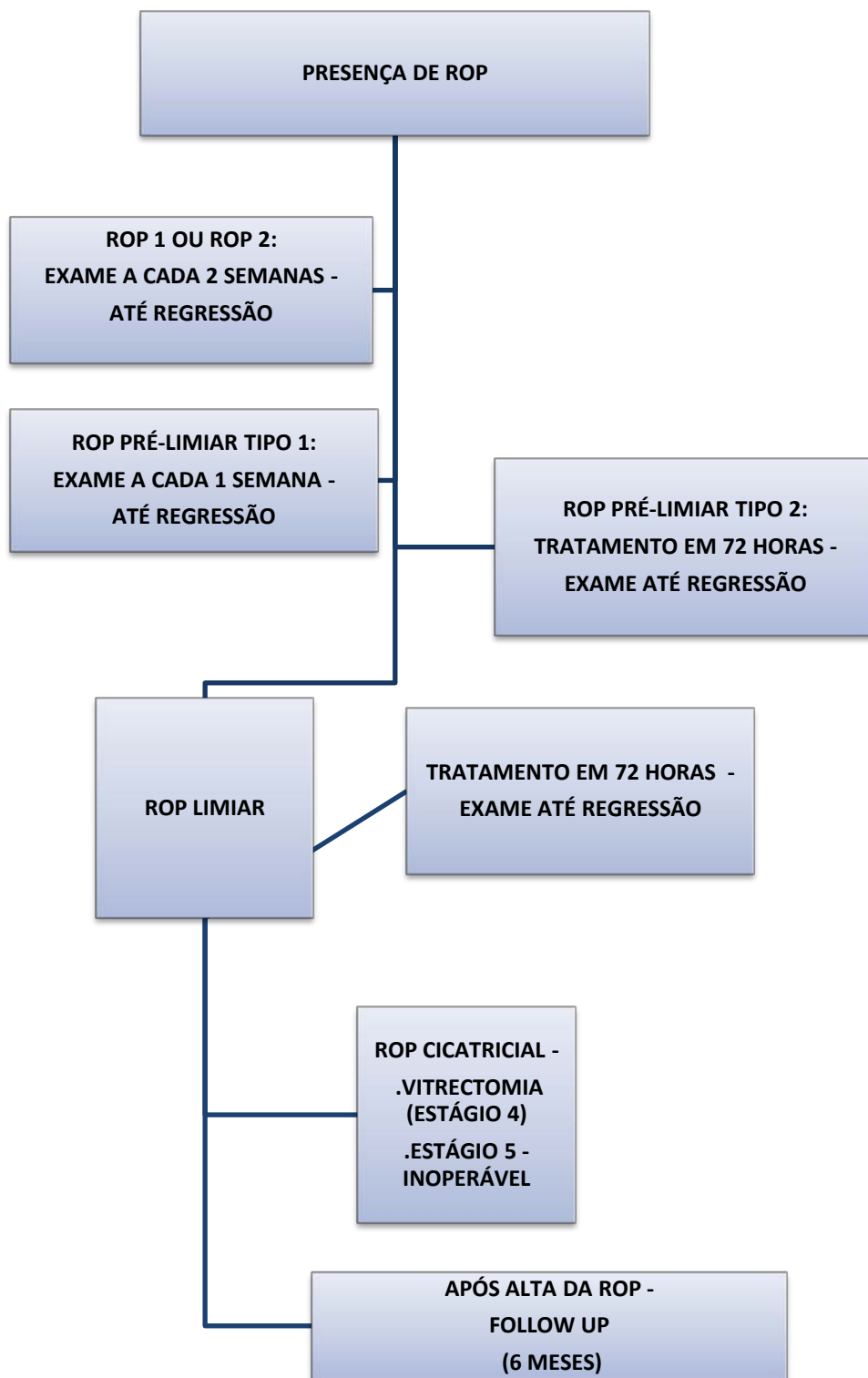


Figura 20: Seleção e acompanhamento de sujeitos da pesquisa (continuação).

4.6 Análise Estatística

A análise descritiva foi realizada através de números absolutos e percentuais das variáveis qualitativas e medidas de tendência central - médias e seus, respectivos, desvios-padrão, das variáveis quantitativas.

Na análise univariada, o teste qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram utilizados para determinar a associação entre as variáveis independentes e o desfecho (ROP). A magnitude do efeito dos fatores de risco sobre o desfecho foi expressa através da odds ratio (OR). Para a interpretação dos dados considerou-se que um valor de OR maior que 1 sugere ser fator de risco para ocorrência de ROP. E se o extremo inferior do intervalo de confiança (IC) exceder o valor de 1 haverá significância estatística.

Ficou determinado um nível de confiança de 95%, sendo considerado significativo, portanto, os valores com $p < 0,05$.

A análise do efeito independente das variáveis intervenientes sobre o desfecho (ROP) foi realizada através da regressão logística múltipla, utilizando-se a modelagem do tipo backward.

Para as análises estatísticas foi utilizado o programa "EPI INFO", versão 3.5.1.

5 RESULTADOS

5.1 Dados demográficos

A população de 50 prematuros composta por todas as crianças nascidas no HRAS que contemplavam os critérios de inclusão do estudo e mantiveram o acompanhamento oftalmológico, representando 64,1% da população dos nascidos vivos com peso de nascimento menor ou igual a 1.500g ou idade gestacional menor ou igual a 32 semanas, no período de julho a dezembro de 2009. Neste período foram examinadas 78 crianças, que apresentavam os critérios para o exame, sendo que destes, 10 prematuros foram transferidos para outros hospitais, 8 receberam alta hospitalar da pediatria e não retornaram para o seguimento oftalmológico e 10 foram à óbito. Assim, 50 recém-nascidos foram selecionados e submetidos ao protocolo do Grupo ROP Brasil. Vide tabela 1.

Dessa população selecionada de 50 neonatos, 27 (54,0%) era do sexo feminino, não havendo diferença significativa. A média e desvio-padrão do peso ao nascimento foi igual a $1.256,9 \pm 385,6$ g. A idade gestacional variou de 25,0 a 35,6 semanas, sendo a média e o desvio-padrão igual a $30,9 \pm 2,6$ semanas. A média e desvio-padrão do tempo de oxigenioterapia foi igual a $37,6 \pm 18,0$ dias. Foram submetidos à oxigenioterapia, 36 (72%) pacientes; 29 (58%) prematuros tiveram sepse neonatal; 41 (82%) receberam transfusão sanguínea; 03 (6%) pacientes tiveram hemorragia intraventricular e houve predominância por prematuros não gemelares, sendo 04 (8%) o número dos que apresentaram gemelaridade. Vide tabela 2.

A incidência de ROP no serviço, durante o período analisado, foi de 32%, correspondendo a 16 casos. O grupo sem ROP foi composto por 34 pacientes (68%).

Tabela 1. Características da população estudada, medidas descritivas, HRAS, Brasília, DF – 2009.

VARIÁVEL	MÍNIMO	MÁXIMO	MÉDIA
PESO DE NASCIMENTO (gramas)	645	1860	1256,9
IDADE GESTACIONAL (semanas)	25	35	30,9
TEMPO DE OXIGENOTERAPIA (dias)	02	90	37,6

Tabela 2. Distribuição dos prematuros conforme dados demográficos ao nascer, HRAS, Brasília, DF – 2009.

n(50)		
CARACTERÍSTICAS	f	%
SEXO		
MASCULINO	23	46
FEMININO	27	54
GEMELARIDADE		
SIM	04	08
NÃO	46	92
IDADE GESTACIONAL (semanas)		
< 30	14	28
30 – 32	25	50
>32	11	22
PESO AO NASCIMENTO (gramas)		
< 1000	12	24
1000–1500	35	70
>1500	03	06

5.2 Seguimento da retinopatia da prematuridade

A Tabela 3 mostra a incidência de ROP considerando todos os estádios observados. Nesta população foram encontrados estágios 1, 2 e 3 , estando a retinopatia presente em 75% (12/16) na zona 3 e 25% (04/16) na zona 2. Não foram evidenciados pacientes nos estágios 4 (a-b) e 5 e nenhuma retinopatia acometendo a zona 1.

Tabela 3. Incidência da retinopatia da prematuridade e subdivisão em estágios, Hospital Regional da Asa Sul - HRAS (2009)

CARACTERÍSTICAS	<i>f</i>	%
RETINOPATIA DA PREMATURIDADE		
SIM	16	32
NÃO	34	68
ESTÁGIOS		
E1	09	56,25
E2	05	31,25
E3	02	12,50
E4	-	-
E5	-	-

A Tabela 4 mostra a incidência de ROP – subdivisão em doenças considerando a classificação em estágios de gravidade. Nesta população foram encontrados a doença limiar e pré-limiar tipo 2. Não foram evidenciados pacientes com doença pré-limiar tipo 1.

Tabela 4. Incidência de ROP - Subdivisão em doenças, Hospital Regional da Asa Sul - HRAS (2009)

CARACTERÍSTICAS	<i>f</i>	%
DOENÇAS		
LIMIAR	02	12,50
PRÉ-LIMIAR TIPO 1	-	-
PRÉ-LIMIAR TIPO 2	03	18,75

Durante o seguimento, observou-se que:

1. 33,3% (3/9) paciente evolui de estágio 1 para estágio 2;
2. Destes que evoluíram para estágio 2, 66,6% (2/3) atingiram o estágio 3;
3. 12,5% (2/16) apresentaram doença limiar, como pior estágio ocorrido durante o seguimento oftalmológico no estudo.
4. O tratamento por meio de laserterapia foi realizado em 10% (5/50) do total de crianças, proporcionando 100% de resolução da doença.

As estatísticas descritivas dos exames oftalmológicos correspondente a cada exame, os estágios, sua localização na retina e tratamento encontrando-se no Anexo C.

Involução dos estágios de ROP e tempo de maturação da retina

O período crítico para o desenvolvimento da ROP foi 4 a 14 semanas para a IC.

O tempo médio de reversão até a maturação vascular da retina sem ROP foi de 10 semanas de IC.

A reversão dos diversos estágios para a maturação vascular iniciou-se em uma mesma época, completando-se tardiamente nos estágios mais avançados. A maturação vascular da retina acometida foi estabelecida em média com 14 semanas de IC.

5.3 Fatores de risco para a retinopatia da prematuridade

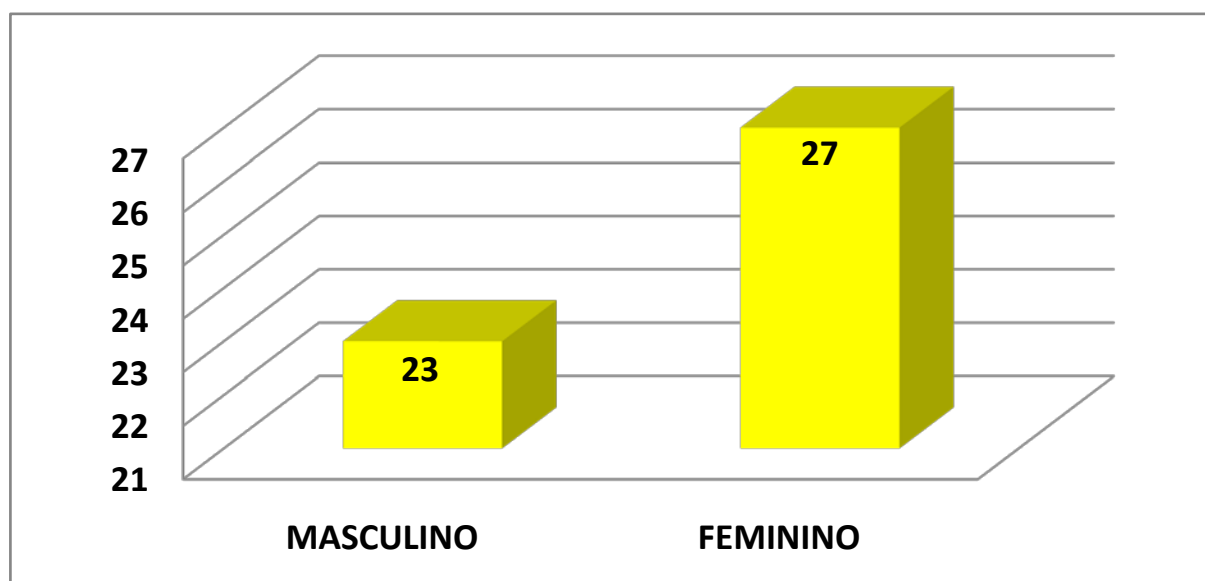
O peso mostrou-se o fator de risco mais significativo para a ROP, sendo a maior influência estatística entre o peso de ≤ 1000 , não estatisticamente significativo para o peso acima de 1.500g, sugerindo para esta população de baixo peso ao nascimento um maior risco de desenvolver a doença.

O oxigênio foi significativo para o desenvolvimento da ROP. Notou-se que 100% dos doentes que necessitaram tratamento utilizaram oxigênio, sugerindo uma maior gravidade da doença.

O índice APGAR de 5 minutos mostrou-se menor nas crianças que desenvolveram a ROP e necessitaram tratamento, não sendo estatisticamente significativo. Outras variáveis envolvidas no estudo como: sepse, hemorragia intraventricular, transfusões sanguíneas e gemelaridade também não apresentaram resultados significativos estatisticamente.

No presente estudo, não houve diferença significativa entre o desenvolvimento da ROP nas crianças pelo tipo de sexo.

Gráfico 1. Incidência de ROP – Distribuição de acordo com o sexo, Hospital Regional da Asa Sul - HRAS (2009)



Na análise univariada, as variáveis de peso ≤ 1.000 g apresentaram associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) com o desenvolvimento da ROP. Por outro lado, o sexo, a IG > 33 semanas e o tempo de oxigenioterapia ≤ 10 dias não mostraram qualquer relação ($p > 0,05$).

As tabelas de 5 a 13 mostram os dados relativos aos fatores de risco para o desenvolvimento de retinopatia da prematuridade. A idade gestacional (IG <30), o peso ao nascer ($P \leq 1000$), a utilização de oxigênio no período neonatal apresentaram-se significativos como fatores de risco (valor de $p < 0,05$) para o desenvolvimento da ROP.

Tabela 5. Incidência de retinopatia da prematuridade em relação à idade gestacional, Hospital Regional da Asa Sul - HRAS (2009)

Retinopatia da Prematuridade	Idade gestacional < 30 semanas		
	Sim	Não	Total
Sim	11	05	16
Não	03	31	34
Total	14	36	50

Odds Ratio=11,89 (IC 95%: 2,56-67,43)

p (Fisher exact) 0,0002

Tabela 6. Incidência de retinopatia da prematuridade em relação à idade gestacional, Hospital Regional da Asa Sul - HRAS (2009)

Retinopatia da Prematuridade	Idade gestacional 30-32 semanas		
	Sim	Não	Total
Sim	04	12	16
Não	20	14	34
Total	24	26	50

Odds Ratio=0,24 (IC 95%: 0,04-1,00)

p (Fisher exact) 0,025

Gráfico 2. Incidência de ROP – Distribuição de acordo com a idade gestacional, Hospital Regional da Asa Sul - HRAS (2009)

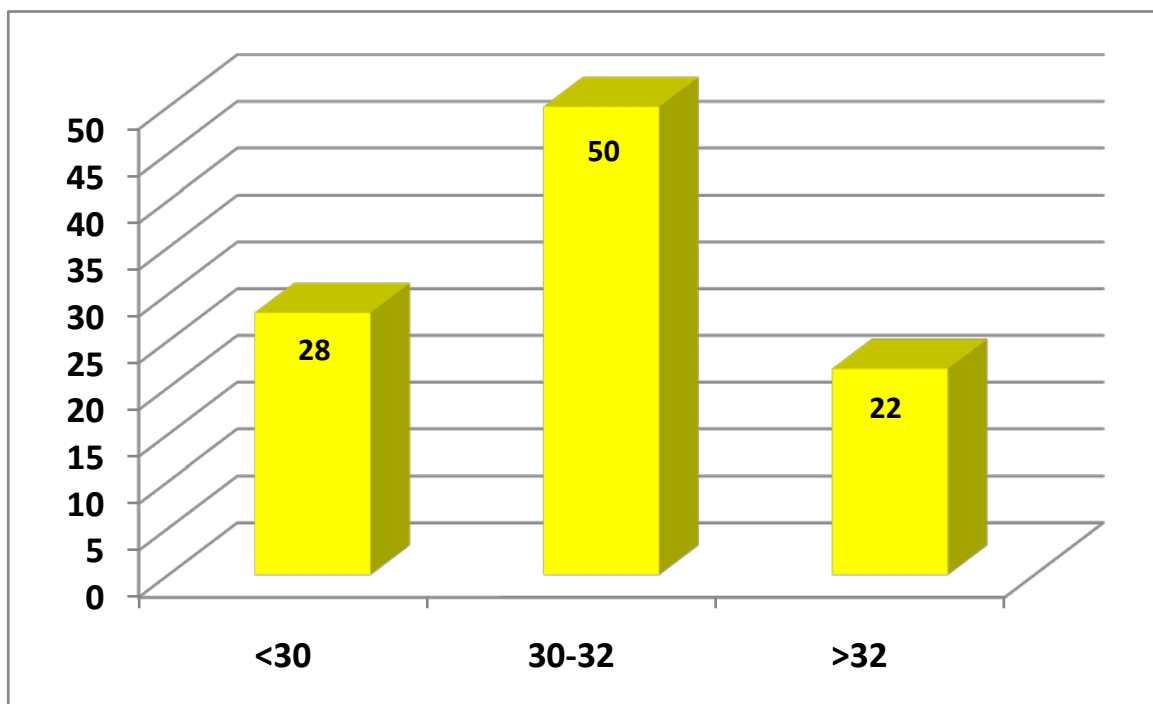


Tabela 7. Incidência de retinopatia da prematuridade em relação ao peso de nascimento, Hospital Regional da Asa Sul - HRAS (2009)

Retinopatia da Prematuridade	Peso de nascimento < 1000g		
	Sim	Não	Total
Sim	11	05	16
Não	01	33	34
Total	12	38	50

Odds Ratio=62,81 (IC 95%: 6,89-321,25)

p (Fisher exact)

0,000001

Gráfico 3. Incidência de ROP – Distribuição de acordo com o peso de nascimento, Hospital Regional da Asa Sul - HRAS (2009)

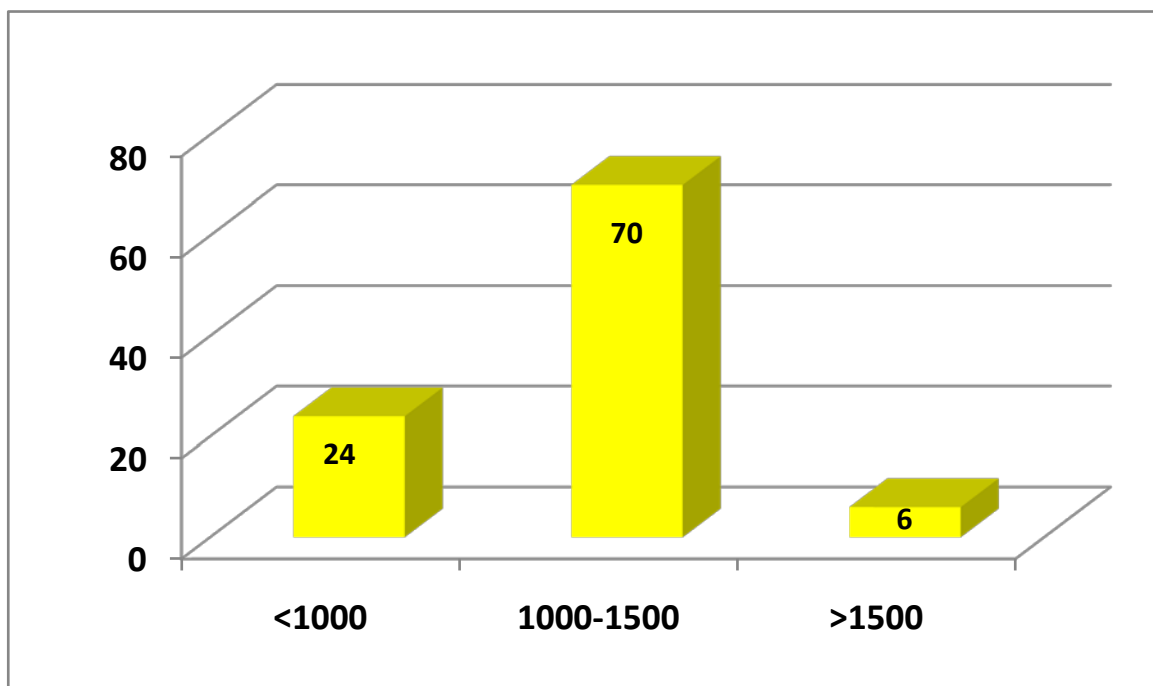


Tabela 8. Uso de oxigenoterapia em relação à presença de retinopatia da prematuridade (ROP), Hospital Regional da Asa Sul - HRAS (2009)

Retinopatia da Prematuridade	Uso de oxigenoterapia		
	Sim	Não	Total
Sim	16	00	16
Não	20	14	34
Total	36	14	50

Odds Ratio=1,70(IC 95%: 1,28-2,25)

p (Fisher exact)

0,0015

Tabela 9. Incidência de retinopatia da prematuridade em relação ao uso de transfusão sanguínea, Hospital Regional da Asa Sul - HRAS (2009)

Retinopatia da Prematuridade	Uso de transfusões sanguíneas		
	Sim	Não	Total
Sim	14	02	16
Não	27	07	34
Total	41	09	50

Odds Ratio=1,79(IC 95%: 0,29-19,96)

p (Fisher exact) 0,394

Tabela 10. Incidência de retinopatia da prematuridade em relação à asfixia perinatal (APGAR) <7, Hospital Regional da Asa Sul - HRAS (2009)

Retinopatia da Prematuridade	Apgar de 5 minutos < 7		
	Sim	Não	Total
Sim	02	14	16
Não	03	31	34
Total	05	45	50

Odds Ratio=1,46 (IC 95%: 0,11-14,33)

p (Fisher exact) 0,518

Tabela 11. Incidência de retinopatia da prematuridade em relação à hemorragia intraventricular, Hospital Regional da Asa Sul - HRAS (2009)

Retinopatia da Prematuridade	Hemorragia intraventricular		
	Sim	Não	Total
Sim	02	14	16
Não	01	33	34
Total	03	47	50

Odds Ratio=4,55 (IC 95%: 0,22-286,33)

p (Fisher exact) 0,236

Tabela 12. Incidência de retinopatia da prematuridade em relação à sepse no Hospital Regional da Asa Sul - HRAS (2009)

Retinopatia da Prematuridade	Sepse		
	Sim	Não	Total
Sim	11	05	16
Não	18	16	34
Total	29	21	50

Odds Ratio=1,92 (IC 95%: 0,48-8,70)

p (Fisher exact)

0,228

Tabela 13. Incidência de retinopatia da prematuridade em relação à gemelaridade no Hospital Regional da Asa Sul - HRAS (2009)

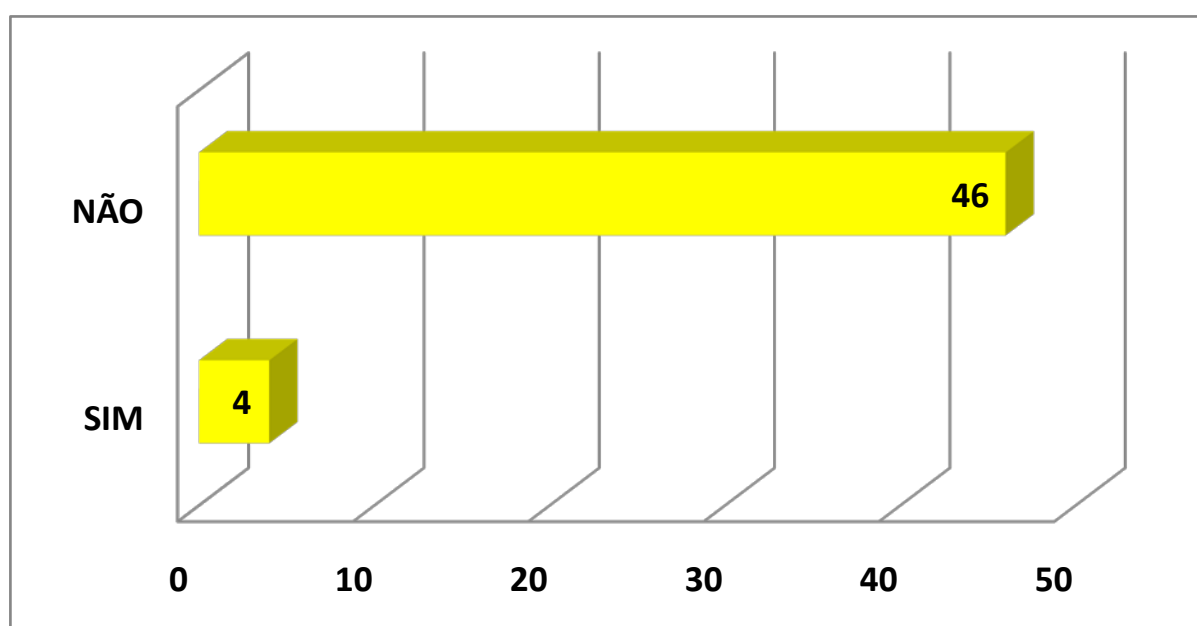
Retinopatia da Prematuridade	Gemelaridade		
	Sim	Não	Total
Sim	02	14	16
Não	02	32	34
Total	04	46	50

Odds Ratio=2,24 (IC 95%: 0,14-33,90)

p (Fisher exact)

0,382

Gráfico 4. Incidência de ROP – Distribuição de acordo com a gemelaridade, Hospital Regional da Asa Sul - HRAS (2009)



6 DISCUSSÃO

O número de pacientes que entraram na estatística não foi o número total de pacientes do início da pesquisa, já que foram selecionados apenas os prematuros que completaram todos os requisitos estabelecidos para o estudo. Para fugir de possíveis vieses na análise dos dados, dos 78 recém-nascidos examinados inicialmente, os 10 RNs que foram transferidos à outros hospitais, os 8 que receberam alta e não retornaram para o seguimento e os 10 que evoluíram à óbito, foram excluídos do coorte. Desde o início esse fato já era previsto, já que pelo fato de muitos destes pacientes necessitarem de tratamentos especializados e para isso eram transferidos para outros hospitais e não teriam como dar sequência ao acompanhamento oftalmológico. É o caso dos pacientes que receberam alta hospitalar da pediatria e não retornam para o seguimento oftalmológico até receber alta do ambulatório de ROP também. Sem falar nos prematuros que evoluem a óbito, principalmente no primeiro mês de vida quando a incidência de morte devido às complicações relacionadas à prematuridade é mais alta. Sendo assim, 50 recém-nascidos foram submetidos ao protocolo do Grupo ROP Brasil.

A incidência de ROP no serviço foi de 32% (16/50) sendo esse valor semelhante particularmente quando comparada com aqueles encontrados na literatura. Esse resultado é superior ao encontrado por Oliveira (2004), 13,7% (12/87) em estudo descritivo e retrospectivo realizado no mesmo hospital. Dentre os estudos em que esses valores se assemelham ao encontrado como de Bancalari et al. de 28,2% (70/248), Muhammad et al. de 30% (78/258), Liarth et al. de 43,7% (152/348), Keller et al. de 24,8% (27/109), semelhantes aos observados em 1996 por MORAES e descrito em 1997 por GRAZIANO et al. que mostraram em São Paulo 29,9% de prevalência da ROP e GARCIA et al. (2001) relataram 28% de incidência geral da retinopatia no Nordeste do Brasil. Entretanto, ao considerar os estudos, ao longo das últimas duas décadas, observou-se um aumento proporcional da incidência da ROP, visto que em 1975 SCHAPPERT-HIMMYZER observou 7,7% de incidência geral da ROP; VAN DER POL em 1985 sugeriu 6,7%, HOLMSTRÖM et al., em 1993, relataram 28,5% de ROP, REKHA e BATTU, 1996, encontraram

46% da incidência de ROP em crianças com peso ao nascimento menor que 1.500g e PHAN et al., em 2003, consideraram 45,8% de ROP no Vietnã, sugerindo um aumento na incidência da ROP nos últimos anos, provavelmente, devido à introdução e ao aperfeiçoamento de técnicas neonatais que permitiram a sobrevivência de crianças cada vez mais prematuras, bem como avanços na atenção obstétrica e no diagnóstico oftalmológico.

As tabela 1 e 2 mostram a distribuição dos prematuros conforme dados demográficos. Houve predominância de prematuros não gemelares. Em relação à idade gestacional, a média observada ao nascimento foi 30,9 semanas sendo a menor idade gestacional 25 e a maior 35 semanas. A média de peso ao nascimento foi 1.256,9g, com peso mínimo observado 645g e máximo 1.860g. As subdivisões estão descritas na tabela 1 e 2. Alguns estudos têm sugerido uma predileção da retinopatia pelo sexo feminino, como GARCIA et al., 2001 e FLORÊNCIO et al., 2003, embora a maioria dos estudos não considere diferença estatística entre os sexos (DELPORT et al., 2002; KOPYLOV et al., 2002; LARSSON e HOLMSTRÖM, 2002; COOK et al., 2003). No presente estudo, não houve diferenças significativas em relação ao sexo da criança nos grupos com ou sem ROP.

Em 1984 o COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY estabeleceu três zonas de acometimento da ROP na retina. Neste estudo, a ROP mostrou-se mais freqüente na zona III, com incidência de 75% nesta localização, concordando com as observações de GARCIA et al. Que, em 2001, relataram 72% de ROP na zona III e PROST que, em 2003, confirmou em seus estudos a maior freqüência desta localização.

O mesmo comitê subdividiu a ROP em cinco estágios de desenvolvimento (COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY, 1984), refletindo a gravidade do comprometimento ocular. Considerando esta subdivisão em estágios, encontrou-se uma predominância dos estágios mais precoces da ROP, com incidência de 37,5% para o estágio 1 e 25% para o estágio 2, confirmando os estudos de GARCIA et al. em 2001, FLORÊNCIO et al. em 2003 e GRUNAUER et al. em 2003 que observaram uma maior incidência nos estágios 1 e 2 (21,8% de ROP no estágio 1 e 21,7% no estágio 2). No presente

estudo, a maior incidência dos estágios menos avançados coincidiu com a regressão espontânea da ROP.

SCHALIJ-DELFOS e CATS (1997) consideraram que a época crítica para o desenvolvimento do pior estágio variou de 3 a 13 semanas de idade cronológica ou de 30 a 43 semanas de idade pós-concepção, resultados compatíveis com o presente estudo.

A maturação vascular da retina, no presente estudo, foi estabelecida em média com 14 semanas de idade cronológica, semelhante ao observado por SCHALIJ-DELFOS et al (1997) que sugeriram um seguimento oftalmológico até 38 semanas, mas CONRATH et al. (2004) registraram seguimento até 50 semanas de IPC, considerando este o período crítico para o desenvolvimento da ROP.

Nesse seguimento oftalmológico observou-se uma progressão da ROP, atingindo o estágio para tratamento entre 12 a 16 semanas de vida. O tratamento da ROP, por meio de laserterapia foi realizado em 10% (5/50) do total de crianças, proporcionando 100% de resolução. SCHALIJ-DELFOS e CATS em 1997 relataram o tratamento da retinopatia em média com 14 semanas de idade pós-natal, sugerindo que esta seja a época de risco para o desenvolvimento do estágio limiar da ROP (GOBLE et al., 1997; SUBHANI et al., 2001; CONRATH et al., 2004).

Na variável peso de nascimento, obteve-se uma mediana de 1067±211,07g. Ao realizarmos a análise estatística observou-se um Odds Ratio=62,81 (IC 95%: 6,89-321,25), havendo grande significância estatística. Achado que é corroborado pela literatura, quanto menor o peso ao nascer maior a ocorrência de ROP. No estudo de Bancalari et al. (2000), em uma análise de 248 RN com peso de nascimento ≤ 1500 g, 70 apresentavam algum grau de retinopatia da prematuridade sendo que 58,8% desses RNs tinham peso ao nascer ≤ 1000 g. Diversos estudos relatam prematuros com peso ao nascimento de 1.250g ou inferior, apresentando incidência da retinopatia em qualquer estágio de, aproximadamente, 65% em países desenvolvidos e 81% em desenvolvimento (PHAN et al., 2003). No presente estudo os resultados apresentam-se semelhantes aos encontrados em países desenvolvidos e concordantes com o estudo de SUBHANI et al. Que, em 2001,

relataram 80% das crianças que desenvolveram ROP pertenciam à faixa de peso inferior a 1.250g. CONRATH et al. (2004) registraram 65,8% de ROP em crianças com peso ao nascimento entre 1.000 e 1.250g e 80% em crianças nascidas com peso inferior a 1.000g. GRAZIANO, 1994; HUTCHINSON et al., 1998; GARCIA et al., 2001; ALLEGAERT et al., 2003; ALLEGAERT et al., 2004 relacionaram o baixo peso ao nascimento com a presença e gravidade da ROP. GRAZIANO, 1994, observou que um recém-nascido com peso ao nascer menor que 1.000g, possui 15 vezes mais o risco de desenvolver a ROP que aqueles com mais de 1.000g e os recém nascidos com peso entre 1.001 e 1.250g apresentam três vezes mais risco que os nascidos com mais de 1250g, concordando com estes achados os estudos de MOTTA e FARAH, 1997; MORAES, 1996; HARDY et al., 2003 e CONRATH et al., 2004.

Os recém-nascidos foram divididos de acordo com a idade gestacional (IG) onde a mediana foi de 28,7 sem $\pm$ 1,6 sem. Ao realizar-se a análise estatística observou-se um Odds Ratio=11,89 (IC 95%: 2,56-67,43) havendo grande significância estatística. Enquanto os RNs entre 30-32 semanas não apresentaram significância estatística Odds Ratio=0,24 (IC 95%: 0,04-1,00). Comprovando que, menor idade gestacional maior ocorrência de ROP, descrito pela literatura. SCHALIJ-DELFOS et al., em 1996, observaram um aumento progressivo da incidência da ROP com a diminuição da idade gestacional ao nascimento e maior incidência dos estíios mais avançados abaixo de 30 semanas de idade gestacional ao nascimento. Estes registros foram confirmados pelos estudos de SCHALIJ-DELFOS e CATS, 1997; DOGRU et al., 1999; SUBHANI et al., 2001; EARLY TREATMENT FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP, 2003. LARSSON et al. (2002) sugeriram que a idade gestacional ao nascimento fosse o mais importante fator de risco para o desenvolvimento dos estágios mais avançados da ROP, relatando o desenvolvimento mais freqüente e severo da retinopatia nas crianças mais imaturas.

Na análise dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do estágio limiar da ROP observou-se, no presente estudo, que a idade gestacional, o peso, a utilização do oxigênio, apresentaram-se significativas como fatores de risco (valor de $p < 0,05$).

A informação quanto a oxigenoterapia, 72% (36/50) fizeram uso de oxigênio seja sob O₂ inalatório, CPAP, ventilação mecânica, ou *Hood*, desses 100% (16/16) apresentavam algum grau de retinopatia da prematuridade. Quando utilizamos a análise de dados encontramos Odds Ratio=1,70(IC 95%: 1,28-2,25), com grande valor estatístico. A utilização do oxigênio, considerada no passado como principal determinante na ROP, atualmente integra-se ao componente multifatorial (ALLERGAERT et al., 2003, BRENNAN et al., 2003). GARCIA et al., em 2001, relataram um aumento da ROP em crianças submetidas a mais de nove dias de uso do oxigênio. O aumento da incidência dos estágios mais avançados da ROP, associando-se ao uso prolongado do oxigênio também foi confirmado nos estudos STOP-ROP MULTICENTER STUDY GROUP, 2000; MILNER et al., 2003 e ZANG et al., 2003.

Quanto à asfixia perinatal, os recém-nascidos foram divididos de acordo com o boletim de APGAR no 5º minuto. A mediana no quinto minuto de 7,0±2,0. Ao calcular o Odds Ratio = 1,46 (IC 95%: 0,11-14,33), assim a asfixia perinatal não resultou em aumento de risco para retinopatia da prematuridade. Esses dados condizem com alguns achados na literatura. GARCIA et al. (2001) não observaram diferença estatística entre o índice APGAR das crianças normais e com ROP; O grupo de estudos ITALIAN ROP (1997) e ALLEGAERT et al. (2004) registraram a associação do menor índice APGAR de 5 minutos aumentar o risco para a ROP.

Quanto a Hemorragia intraventricular, a maioria 94% (47/50) dos RN que fizeram fundo de olho não apresentou nenhum grau de HIV, e apenas 2 RN tiveram ROP com hemorragia intraventricular. Aplicando os testes estatísticos para a variável citada como fator de risco para ROP encontrou-se Odds Ratio=4,55 (IC 95%: 0,22-286,33), não havendo significância estatística. Esses resultados contrariam estudos que sugerem que a presença de hemorragia intraventricular seja um significativo fator de risco para o desenvolvimento do estágio limiar da ROP (HUTCHISON et al., 1982; TAVANO et al., 1996; PHILLIPS et al., 1997), embora a gravidade da hemorragia ventricular não se relacione à gravidade da retinopatia (SAUNDERS et al., 2002; KOPYLOV et al., 2002).

Quando analisado o uso de transfusão sanguínea, observou-se que a maioria 82% (41/50) fez uso de transfusão sanguínea (concentrado de hemácias), desses RN somente 34,1% (14/41) padeciam de ROP. Na análise estatística encontrou-se um Odds Ratio = 1,79 (IC 95%: 0,29-19,96), porém não houve significância estatística. Resultados estes discordantes com o estudo de WHEATLEY et al (2002), o qual verificou o número de transfusão sanguínea é citada como fatores que podem aumentar o risco para retinopatia da prematuridade.

7 CONCLUSÕES

Diante do exposto neste estudo, utilizando como direcionador principal as “Propostas de diretrizes brasileiras do exame e tratamento de retinopatia da prematuridade (ROP)” do grupo ROP Brasil, os resultados mostraram que a ROP foi uma doença freqüente com predominância pelos estágios menos avançados e regressão espontânea. A conclusão baseia-se nos seguintes achados:

a) Dos 50 neonatos analisados, 27 (54,0%) foram do sexo feminino. Houve predominância por prematuros não gemelares, 46 (92,0%). No peso ao nascimento houve predomínio pela faixa de corte de 1000-1500 gramas, 35 (70,0%). Em relação a idade gestacional predominou a faixa de 30-32 semanas, 25 (50,0%).

b) A incidência da ROP foi de 32%.

b.1. Predominando os estágios mais precoces da ROP, com incidência de 37,50% (06/16) para o estágio 1 e 25% (04/16) para o estágio 2. O estágio 3 apresentou 6,25% (01/16). Os estágios 4 (a-b) e 5, apresentou incidência de 0% (00/16).

b.2. 68,75% (11/16) de ROP ocorreram em crianças nascidas com 1.000 g ou inferior. Na faixa de 1000-1500 gramas apresentou 25% (04/16) de incidência. O corte das crianças com peso igual ou maior a 1500 g apresentou incidência de 6,25% (01/16). Em relação à idade gestacional, 68,75% (11/16) ocorreu na faixa de nascimento igual ou menor a 30 semanas. Na faixa de 30-32 semanas de idade gestacional apresentou 25% (04/16) de incidência de ROP. O corte das crianças com idade gestacional igual ou maior a 32 semanas apresentou incidência de 6,25% (01/16).

c) O período crítico para o desenvolvimento da ROP foi 4 a 14 semanas para a IC.

c.1. A idade cronológica média para o estágio 1 foi 8 semanas, 10 semanas para o estágio 2 e 12 semanas para o 3. O estágio limiar obteve média de detecção em 13 semanas de idade cronológica, com incidência de 12,5%.

c.2. Para a detecção precoce dos estágios da ROP e a seleção do momento ideal para tratamento o exame oftalmológico deve iniciar-se entre 4 a 6 semanas de IC, respeitando-se a idade gestacional, peso ao nascimento e os fatores de risco como é preconizada pelo Grupo ROP Brasil.

c.3. A reversão dos diversos estágios para a maturação vascular iniciou-se em uma mesma época, completando-se tardiamente nos estágios mais avançados.

c.4. A maturação vascular da retina acometida foi estabelecida em média com 12 semanas de IC.

d) O tratamento da ROP, por meio de laserterapia foi realizado em 10% (5/50) do total de crianças, proporcionando 100% de resolução da doença.

Dentre os fatores de risco analisados para o desenvolvimento da ROP os únicos que apresentaram-se estatisticamente significativos, com valor de $p < 0,05$: a idade gestacional ($IG < 30$), o peso ao nascer ($P \leq 1000$) e a utilização de oxigênio no período neonatal.

8 REFERÊNCIAS

ALLERGAERT, K; COEN, K; DEVLIEGER, H. Threshold retinopathy at threshold of viability: the EpiBel study. **Br J Ophthalmol**, 88:239-242, 2004.

AL-AMRO, S. A; AL-KHARFI, T. M; THABIT, A. A; AL-MOFADA, S. M. Risk factors for acute retinopathy of prematurity. **Compr Ther**, 33(2):73-7, 2007.

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. **Ophthalmology**, 104:888-9, 1997.

AN INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY. Prepared by and International Committee. **Br J Ophthalmol**. 1984;68(10):690-7.

AN INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY. II. The classification of retinal detachment. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1987;105 (7):906-12. Erratum in: **Arch Ophthalmol**, 1987;105(11):1498.

AZAD, R. V; SETHI, A; KUMAR, H. Management outcome in prethreshold retinopathy of prematurity. **Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus**, 40(6):330-4, 2003.

BANCALARI A. et al.. Retinopatía del prematuro: incidencia y factores asociados. **Ver. Chil. Pediatr**, 71(2), 2000.

BEGUÉ, M; LÓPEZ, P. J. Retinopathy of prematurity: incidence, severity and outcome. **An Pediatr (Barc)**, 58(2):156-61, 2003.

BIGLAN, A. W; BROWN, D. R; REYNOLDS, J. D; MILLEY, J. R. Risk factors associated with retrolental fibroplasia. **Ophthalmology**, 91:1504-11, 1984.

BRENNAN, R; GNANARAJ, L; COTTRELL, D. G. Retinopathy of prematurity in practice screening for threshold disease. **Eye**, 17(2):183-8, 2003.

CATS, B. P; TAN, K. Blindness and partial sight due to retinopathy of prematurity in the Netherlands. **Acta Paediatr**, 79:1186-1193, 1990.

CIECHAN, J; TOCZOŁOWSKI, J. Research of myopia development in children with self regression of retinopathy of prematurity and in children with regression after cryotherapy. **Klin Oczna**, 103(4-6):195-8, 2001.

COGAN, DG; KUWABARA, T. Accessory cells in vessels of the perinatal human retina. **Arch Ophthalmol**, 104:747-52, 1986.

COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY. An international classification of retinopathy of prematurity. **Arch Ophthalmol**, 102:1130-4, 1984.

COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY. An international classification of retinopathy of prematurity (PART II). **Arch. Ophthalmol**, 105:906-12, 1987.

CONNOLLY, B. P; EUGENE, Y. L; McNAMARA, J. A; REGILLO, C. D; VANDER, J. F; TASMAN, W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years. **Ophthalmology**, 109(5):936-41, 2002.

CONRATH, J. G; HADJADJ, E. J; FORZANO, O; DENIS, D; MILLET, V; LACROZA,V; et al. Screening for retinopathy of prematurity: results of a retrospective 3-year study of 502 infants. **J Paediatr Ophthalmol Strabismus**, 41:31-4, 2004.

COOK, A; WHITE, S; BATTERBURY, M; CLARK, D. Ocular growth and refractive error development in premature infants without retinopathy of prematurity. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 44(3):953-60, 2003.

CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: three month outcome. **Arch Ophthalmol**, 108:195-20, 1990.

CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: Snellen visual acuity and structural outcome at 5 1/2 years after randomization. **Arch Ophthalmol**, 114:417-424, 1996.

CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. **Arch Ophthalmol**, 119:1110-1118, 2001.

CUNHA, R. P; CUNHA, M. C; ABREU, M; FERREIRA, A. A. Retinopatia na prematuridade, tratamento e prevenção. Aspectos medico-legais. **Arq Bras Oftalmol**, 47(4):142-5, 1984.

DARLOW, B. A; HARWOOD, L. I; CLEMETT, R. S. Retinopathy of prematurity: risk factors in a prospective population-based study. **Pediatric and Perinatal Epidemiology**, 6:62-80, 1992.

DARLOW BA, HUTCHINSON JL, SIMPSON JM, HENDERSON-SMART DJ, DONOGHUE DA, EVANS NJ. Variation in rates of severe retinopathy of prematurity among neonatal intensive care units in the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(12): 1592-6. Comment in: **Br J Ophthalmol**, 2005;89(12):1547.

DELPORT, S. P; SWANEPOEL, J. C; ODENDAAL, P. J; ROUX, P. Incidence of retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants born at Kalafong Hospital, Pretoria. **Safi Med J**, 92:986-90, 2002.

DOGRU, M; SHIRABE, H; NAKAMURA, M; SEKIYA,Y; MATSUNO, M; TAOKA, K; et al. Development of grating acuity in infants with retinopathy of prematurity. **Acta Ophthalmol. Scand**, 77:72-75, 1999.

EARLY TREATMENT FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. Revised indications for treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. **Arch Ophthalmol**, 121:1694-6, 2003.

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(12):1684-94. Comment in: **Arch Ophthalmol**. *Arch Ophthalmol*.2005; 123(3):406; discussion 409-10.

FLECK, B. W; WRIGHT, E; DHILLON, B. ROYAL COLLEGE OF OPHTHALMOLOGISTS guidelines for screening for retinopathy of prematurity applied retrospectively in one regional intensive care unit. **Eye**, 9:31-5, 1995.

FLEDELIUS, H. C. Retinopathy of prematurity in Fredriksborg county. A prospective investigation, an update. **Acta Ophthalmol. (Copenh)**, 71 (suppl.210):59-62, 1993.

FLEDELIUS, H. C. The various courses of myopia of prematurity. Copenhagen University Hospital. **Am J Ophthalmol**, 40:474-81, 1994.

FLORENCIO, T; GIFONI, A; CANTANHEDE, M; CARDOSO, G; LIMA, C. G. Retinopatia da prematuridade: da detecção ao tratamento em centro de referência. **Rev Bras Oftal**, 62(2):120-5, 2003.

FLYNN, J. Y; BANCALARI, E; BACHYNSKI, B. N; BUCKLEY, E. B; BAWOL, R; GOLDBERG, R; et al. Retinopathy of prematurity: diagnosis, severity and natural history. **Ophthalmology**, 94:620-9, 1987.

GARCIA, C. A. A; GOMES, A. H. B; BARBOSA, M. F. A; ROCHA, M. L. R; UCHÔA, R. A. C. Avaliação oftalmológica e fatores de risco da retinopatia da prematuridade na maternidade escola Januário Cicco, Natal-RN. **Rev Bras Oftal**, 60(7):489-95, 2001.

GIBSON, D. L; SHEPS, S. B; HUNG, U. H. S; SCHECHTER, M. T; McCORMICK, A. Q. Retinopathy of prematurity-induced blindness: birth weight specific survival and the new epidemic. **Pediatrics**, 86:405-12, 1990.

GILBERT C, FIELDER A, GORDILLO L, QUINN G, SEMIGLIA R, VISITIN 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**. 2005;115(5): 518-25.

GOBLE, R. R; JONES, H. S; FIELDER, A. R. Are we screening too many babies for retinopathy of prematurity? **Eye**, 11(part 4):509-14, 1997.

GUIDELINES FOR SCREENING EXAMINATIONS FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY. Canadian Association of Pediatric Ophthalmologists Ad Hoc Committee on Standards of Screening Examination for Retinopathy of Prematurity. **Can J Ophthalmol**, 2000;35(5):251-2; discussion 253-4.

GRAZIANO, R. M; LEONE, C. R; CUNHA, S. L. Retinopatia da prematuridade em recém-nascidos de muito baixo peso. **J. Ped**, 73:377-82, 1997.

GRUNAUER, N; IRIONDO-SANZ, M; SERRA CASTANERA, A; KRAUEL, V. J; JIMENEZ, G. R. Retinopathy of prematurity: casuistics between 1996-2001. **Na Pediatr (Barc)**, 58(5):471-7, 2003.

GRUPO RETINOPATIA DA PREMATURIDADE BRASIL. Relatório do I Workshop Retinopatia da Prematuridade [texto na Internet]. Sociedade Brasileira de Pediatria. 2002. [citado 2007 Jan 12]. Disponível em: http://www.sbp.com.br/show_item2.cfm?id_categoria=22&id_detalhe=1824&tipo_detalhes.

KELLER, L. E.. Retinopatía del prematuro: tres años de evaluación en la UTI de neonatología del Hospital Carlos Van Buren. **Arch. Chil. Oftalmol**, 52(2):21-6, 1995.

LIARTH, C. S. J. et al.. Laser de diodo no tratamento da retinopatía da prematuridade. **Arq. Bras. Oftalmol**, vol. 64 m.5, 2001.

MUHAMMAD, S. et al.. Screening guidelines for retinopathy of prematurity: The need for revision in extremely low birth weight infants. **Pediatrics**, 107:656-659, 2001.

HARDY, R. J; PALMER, E. A; DOBSON, V; SUMMERS, C. G; PHELPS, D. L; QUINN, G. E; et al. Risk analysis of prethreshold retinopathy of prematurity. **Arch Ophthalmol**, 121:1697-701, 2003.

HOLMSTRÖM, G; AZAZI, M; JACOBSON, L; LENNERSTRAND, G. A population based prospective study of the development of ROP in prematurely born children in the Stockholm area of Sweden. **Br J Ophthalmol**, 77:417-23, 1993.

HONDA S, HIRABAYASHI H, TSUKAHARA Y, NEGI A. Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol**, 2008 Jul; 246 (7):1061-3.

HUBEL, D., *Eye, Brain and Vision*, **Scientific American Library**, 1988; 601-2.

HUTCHINSON, A. K; SAUNDERS, R. A; O'NEIL, J. W; LOVERING, A; WILSON, E. Timing of Initial Screening Examination for Retinopathy of Prematurity. **Arch Ophthalmol**, 116:608-11, 1998.

THE ITALIAN ROP STUDY GROUP. Italian multicentre study on retinopathy of prematurity. **Eur J Pediatr**, 156:939-43, 1997.

JAKOBI, P; WEISSMAN, A; PALDI, E. The extremely low birth weight infant: the twenty-first century dilemma. **Am J Perinatol** 10:155-9, 1993.

KINSEY, V. E. Retrolental fibroplasia. Cooperative study of retrolental fibroplasias and the use of oxygen. **Arch Ophthalmol**, 56:481-543, 1956.

KINSEY, V. E; ARNOLD, H. J; KALINA, R. E; STERN, L; STAHLMAN, M; ODELL, G; et al. PaO₂ levels and retrolental fibroplasia: a report of the cooperative study. **Pediatrics**, 60:655-68, 1977.

KOPYLOV, V; SEROTA, L; LINDER, N. Retinopathy of prematurity – risk factors. **Harefuah**, 141(12):1066-89, 2002.

LARSSON, E; HOLMSTRÖM, G. Screening for retinopathy of prematurity; evaluation and modification of guidelines. **Br J Ophthalmol**, 86(12):1399-1402, 2002.

LUCEY, JF; DANGMAN, B. A reexamination of the role of oxygen in retrolental fibroplasia. **Pediatrics**, 73:82-96, 1984.

MASSEY, S.C. Functional anatomy of the mammalian retina. In: Ryan, S. (Ed.) **Retina**. 4 ed. St. Louis: Elsevier/mosby, 2006, v. 1, c. 2, p. 43.

MECHOULAM, H; PIERCE, E. A. Retinopathy of prematurity: Molecular pathology and therapeutic strategies. **AMJ Pharmacogenomics**, 3(4):261-77, 2003.

MILNER, J. D; ALY, H. Z; WARD, L. B; EL-MOHAUDES, A. Does elevated peak bilirubin protect from retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? **J Perinatol**, 23(3):208-11, 2003.

MORAES, N. S. B; FARAH, M. E; BONOMO, P. P; ALMEIDA, M. F. B. Laser de diodo versus crioterapia no tratamento da retinopatia da prematuridade estudo comparativo. **Arq Bras Oftalmol**, 60(6):635-638, 1997.

MORAES NSB, GRAZIANO RM, MOREIRA Jr CA. Retinopatia da prematuridade. In: Abujamra S, Ávila M, Barsante C, Farah ME, Gonçalves JOR, Lavinsky J, et al. **Retina e Vítreo: Clínica e Cirurgia**. São Paulo: Roca; 2000. p.535-43.

MULTICENTER TRIAL OF CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY. Cryotherapy for Retinopathy Cooperative Group: Preliminary Results. **Arch Ophthalmol**, 106:471-79, 1988.

MULTICENTER TRIAL OF CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. **Arch Ophthalmol**, 1988;106(4):471-9.

MULTICENTER TRIAL OF CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY. 3 1/2-year outcome - structure and function. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. **Arch Ophthalmol**, 1993;111(3):339-44.

MULTICENTER TRIAL OF CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY. Snellen visualacuity and structural outcome at 5 1/2 years after randomization. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. **Arch Ophthalmol**, 1996; 114(4):417-24.

OLIVEIRA JMF. **Prevalência de retinopatia da prematuridade em recém-nascidos com peso de nascimento $\leq 1500g$ e idade gestacional ≤ 32 semanas no hospital regional da asa sul (HRAS).** Monografia apresentada ao final da Residência Médica em Neonatologia para conclusão do Programa de Residência Médica, 2004. Disponível em www.paulomargotto.com.br em Retinopatia da Prematuridade.

PALMER E. A.; FLYNN J. T; HARDY R. J. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. **Ophthalmology**, 98:1628-40, 1991.

PALMER EA, HARDY RJ, DOBSON V, PHELPS DL, QUINN GE, SUMMERS CG, KROM CP, TUNG B. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. 15-year outcomes following threshold retinopathy of prematurity: final results from the multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. **Arch Ophthalmol**, 2005;123(3):311-8.

PHAN, M. H; NGUYEN, P. N; REYNOLDS, J. D. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Vietnam, a developing middle-income country. **J Pediatr Ophthalmol Strabismus**, 40:208-12, 2003.

PATZ, A. HOECK, L.E.; DE LA CRUZ, E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasias: I. nursery observations. **Am J Ophthalmol**, v.35, p.1248-53,1952.

PATZ, A. Retrolental fibroplasia (retinopathy of prematurity). **Am J Ophthalmol**, 94:552-4, 1982.

PATZ, A. The role of oxygen in retrolental fibroplasia. **Trans Am Ophthalmol Soc**, 66:940-85, 1968.

PHILLIPS, J; CHRISTIANSEN, S. P; WARE, G. Ocular morbidity in very low birth weight infants with intraventricular hemorrhage. **Am J Ophthalmol**, 123:218-23, 1997.

POZZI, S; PROVENZANO, L; BONI, D; BRANCO, A. C; MORAES, N; FARAH, M. Retinopathy of prematurity: refractive errors in patients treated with cryotherapy or laser. **Arq Bras Oftalmol**, 63(5):403-6, 2000.

PROST, M. Possibilities of spontaneous regression in active phase of ROP. **Klin Oczna**, 105(1-2):57-9, 2003.

QUINN, G; DOBSON, V; BIGLAN, A; EVANS, J; PLOTSKY, D; HARDY, R. Correlation of retinopathy of prematurity in fellow eyes in the cryotherapy for retinopathy of prematurity study. **Arch Ophthalmol**, 113:469-73, 1995.

QUINN, G; DOBSON, V; KIVLIN, J; KAUFMAN, LM; REPKA, M; REYNOLDS, J; GORDON, R. A; HARDY, R. J; TUNG, B; STONE, R. A. Prevalence of myopia between 3 Months and 5 1/2 years in preterm infants with and without retinopathy of prematurity. **Ophthalmology**, 105:1292-1300, 1998.

QUINN GE. Retinopathy of prematurity in Brazil: an emerging problem. **J Pediatr** (Rio J). 2007;83(3):191-3.

REKHA, S; BATTU, R. R. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. **Indian J Pediatr**, 33:999-1003, 1996.

RETINOPATHY OF PREMATURITY: GUIDELINES FOR SCREENING AND TREATMENT. **The report of a Joint Working Party of The Royal College of Ophthalmologists and the British Association of Perinatal Medicine.** Early Hum Dev. 1996;46(3):239-58.

SAUNDERS, K. J; McCULLOCH, D. L; CHEPHERD, A. J; WILKINSON, A. G. Emmetropisation following preterm birth. **Br J Ophthalmol**, 86(9):1035-40, 2002.

SCHAFFER, D; PALMER, E; PLOTSKY, D; METZ, H; FLYNN, J; TUNG, B. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. **Br J Ophthalmol**, 100:230-7, 1993.

SCHALIF-DELFOS, N. E; CATS, B. P. Retinopathy of prematurity: The continuing threat to vision in preterm infants. **Acta Ophthalmol Scand**, 75:72-5, 1997.

SCHALIJ-DELFOS NE, DE GRAAF ME, TREFFERS WF, ENGEL J, CATS BP. Long term follow up of premature infants: detection of strabismus, amblyopia, and refractive errors. **Br J Ophthalmol**, 2000;84(9):963-7.

SCHAPPERT-KIMMYZER, J. Causes of severe visual impairment in children and their prevention. **Doc Ophthalmol**, 39:213-48, 1975.

SECTION ON OPHTHALMOLOGY AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric **Ophthalmology and Strabismus.** Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. **Pediatrics**. 2006;117(2):572-6. Erratum in: **Pediatrics**. 2006;118(3):1324.

SIRA, B. I; NISSENKORN, I; KREMER, I. Retinopathy of prematurity. **Surv Ophthalmol**, 33:1-16, 1988.

STOP-ROP. Multicenter Study Group. Supplemental Therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. **Pediatrics**, 105:295-310, 2000.

SUBHANI M.; COMBS A.; WEBER P.; GERONTIS C.; DE CRISTOFARO J. D. Screening guidelines for retinopathy of prematurity: the need for revision in extremely low birth weight infants. **Pediatrics**, 197:656-9, 2001.

TAVANO, V; NOGUEIRA, R; MORAES, N; FARAH, M. Associação entre retinopatia da prematuridade e hemorragia intraventricular em recém-nascidos de baixo peso. **Arq Bras Oftalmol**, 59:373, 1996.

TERRY, T. L. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. **Am J Ophthalmol**, 25:203-4, 1942.

THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY REVISITED. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. Arch Ophthalmol. 2005;123(7):991-9. Comment in: **Arch Ophthalmol**, 2006;124 (11):1669-70.

THE ROYAL COLLEGE OF OPHTHALMOLOGISTS BRITISH ASSOCIATION OF PERINATAL MEDICINE. Retinopathy of Prematurity: Guidelines for Screening and Treatment. London, **England: Royal College of Ophthalmologists British Association of Perinatal Medicine**, 1995.

TORIGOE AMS. **Retinopatia da prematuridade: incidência, detecção e fatores relacionados**. [tese na internet]. São Paulo: Universidade Estadual de Campinas; 2005. Disponível em: <http://libdigi.unicamp.br/document/?code=vtls000360325>.

UMEDA, N; OZAKI, H; HAYASHI, H; MIYAJIMA-UCHIDA, H; OSHIMA, K. Colocalization of tie2, angiopoietin 2 and vascular endothelial growth factor in fibrovascular membrane from patients with retinopathy of prematurity. **Ophthalmic Res**, 35(4):217-23, 2003.

VAN DER POL, B. A. E. **Inventarisatie van blinde en slechtziende kinderen in de Nederlandse instituten op 1 Januari**. Interne communicate van de Nederlandse Vereniging ter Voorkoming van Blindheid, Leeuwarden, 1985.

VAN DE GRAAF, K.M. **Anatomia humana**. 6 ed. São Paulo: Manole, 2003.

VENTURA, L. M. O; TRAVASSOS, S; TRIGUEIRO, L; MARQUES, S. Um programa baseado na triagem visual de recém-nascidos em maternidade. Fundação Altino Ventura/2000. **Arq Bras Oftalmol**, 65:629-735, 2002.

WATTS, P; ADAMS, G. G. W; THOMAS, R. M; BUNCE, C. Intraventricular haemorrhage and stage 3 retinopathy of prematurity. **Br J Ophthalmol**, 84:596-9, 2000.

WHEATLEY, C. M. et al..Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. **Arch Dis Child Fetal Neonatal**, 87:F78-F82, 2002.

YU,Y; SHIN, K. C; KIM, N. R; LEE,E. J; KHWARG, S. I; CHUNG, H; LEE, J. Extraocular muscle changes after cryotherapy for retinopathy of prematurity and the development of strabismus in premature infants. **Korean J Ophthalmol**, 15(2):87-92, 2001.

ZANG, W. I; ITO, Y; BERLIN, E; ROBERTS, R; BERKOWITZ, B. A. Role of Hypoxia during normal retinal vessel development and in experimental retinopathy of prematurity. **Invest Ophthalm Vis Sci**, 44(7):3119-23, 2003.

ZIN A. Retinopatia da prematuridade: epidemiologia. **Rev Soc Bras Retina e Vítreo**, 2003;6:5-6.

FONTES CONSULTADAS:

Scielo

Medline

Lilacs

Web of Scense

Associação Brasileira de Normas Técnicas: Informação e documentação: referências elaboração NBR 6023, Rio de Janeiro, 2000.

9 ANEXOS

ANEXO A: Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER Nº 132/2009

PROTOCOLO Nº DO PROJETO: 188/09 – Retinopatia da prematuridade – incidência, detecção e fatores relacionados. HRAS.

Instituição Pesquisada: Secretaria de Saúde do Distrito Federal/SES-DF.

Area Temática Especial: Grupo III (não pertencente à área temática especial), Ciências da Saúde;

Validade do Parecer: 22/06/2011

Tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos, assim como as suas resoluções complementares, o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, após apreciação ética, manifesta-se pela **APROVAÇÃO DO PROJETO**.

Esclarecemos que o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, inciso IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto. **Ressaltamos a necessidade de encaminhar o relatório parcial e final, além de notificações de eventos adversos quando pertinentes.**

Brasília, 22 de junho de 2009.

Atenciosamente.


Maria Rita Carvalho Garbi Novaes
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF
Coordenadora

Ângela Maria/CEP/SES-DF

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - SES
Comitê de Ética em Pesquisa
Fone: 325-4955 - Fone/Fax: 326-0119 - e-mail: cepesedf@saude.df.gov.br
SMHN - Q. 501 - Bloco "A" - Brasília - DF - CEP.: 70.710-904

BRASÍLIA - PATRIMÔNIO CULTURAL DA HUMANIDADE

ANEXO B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

O (a) Senhor (a) está sendo convidada a participar do projeto: **RETINOPATIA DA PREMATURIDADE (INCIDÊNCIA, DETECÇÃO e CONDUTA). HOSPITAL REGIONAL DA ASA SUL - HRAS.**

O nosso objetivo é descobrir a frequência da retinopatia da prematuridade na nossa população, avaliar os principais fatores de risco para o seu desenvolvimento, a efetividade do tratamento e quando este será necessário, dados que contribuirão ao conhecimento e prevenção da cegueira causada por esta doença.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

Tenho conhecimento sobre a retinopatia da prematuridade, doença decorrente da prematuridade que acomete os dois olhos, podendo causar cegueira bilateral.

Consinto no acompanhamento através do exame do fundo do olho, realizado inicialmente com quatro semanas de vida e repetido mensalmente até o sexto mês de idade ou a total recuperação da circulação do fundo do olho (retina). O exame será realizado através da dilatação pupilar (Tropicamida a 1% e Fenilefrina a 2,5%), blefarostato (instrumento que permite a abertura palpebral) e oftalmoscópio binocular indireto, sendo que este exame não oferece nenhum risco para a saúde ocular.

Declaro ter sido informado (a) sobre a liberdade de não aderir à pesquisa ou poder abandonar a pesquisa em qualquer tempo, podendo ser este seguimento realizado por outra entidade que não participe deste estudo.

Declaro não receber, nem pagar qualquer valor pelos serviços médicos recebidos, durante a pesquisa.

Consinto em tornar público os resultados a partir do material coletado. Assim, eu, idadeanos, consinto na avaliação e acompanhamento oftalmológico de meu (minha) filho(a), nascido(a) prematuramente, permitindo sua inclusão nesta pesquisa.

Os resultados da pesquisa serão divulgados aqui no Setor de OFTALMOLOGIA e para todo o Hospital Regional da Asa Sul (HRAS) podendo inclusive ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sobre a guarda do Setor de OFTALMOLOGIA do HRAS.

Se o Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Dr. Rodolfo Paulo , na instituição: OFTALMOLOGIA (ambulatório 11) do HRAS, telefone: 3445-7500, no horário: comercial.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF. Qualquer dúvida com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa, podem ser obtidos através do telefone: (61) 3325-4955.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa.

Nome / assinatura:

Pesquisador Responsável

Brasília, ____ de _____ de _____

ANEXO C: Protocolo de Pesquisa - Formulário de exame - ROP - Grupo ROP Brasil

	Número:				
Unidade Neonatal:		Cidade:			
Nome:		Endereço:			
Nome da mãe:		Prontuário:			
Sexo:	☐ Masculino ☐ Feminino	Tel:			
Alta:	☒ Sim ☐ Não	Referido	☐ Sim, de ☐ Não		
Peso de Nascimento:	g	Idade Gest.:	sem dias	Tipo de nascimento:	☒ Único ☐ Múltiplo
Data de Nascimento	dia mês ano	APGAR	1m	5m	
Dias em oxigênio (qualquer método)	dias	Dias VM:		Dias CPAP	
N° Transfusões:	Número 	Sepse			
		Corticóide antenatal materno			
		Surfactante			
		Hemorragia Intraventricular			
		Hemorragia Intraventricular Tipo	I	II	III IV

Exame 1

Data
I G Corrigida (sem)

Dilatação vasos íris (*Sim ou Não*)
 Turvação vítrea (*Sim ou Não*)
 Preplus (*Sim ou Não*)
 Plus (*Sim ou Não*)
 Estágio (*0 a 5*)
 Zona (*0 a 3*)
 Horas (*0 a 12*)

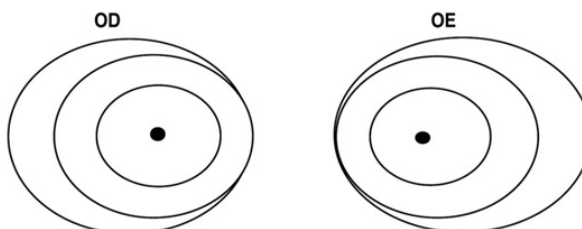
ROP Tipo 1 (Sim ou Não)
ROP Tipo 2 (Sim ou Não)
Limiar (sim ou não)
Em regressão
Regredido

Conduta

[illegible]

1	Alta	
2	Seguimento em	semanas
3	Tratamento	

Examinador:



Data do próximo exame:

ANEXO C: Protocolo de Pesquisa - Formulário de exame - ROP - Grupo ROP Brasil

Nome _____

Exame 2

Data _____

I G Corrigida (sem) _____

Dilatação vasos íris (*Sim ou Não*) _____

Turvação vítrea (*Sim ou Não*) _____

Preplus (*Sim ou Não*) _____

Plus (*Sim ou Não*) _____

Estágio (0 a 5) _____

Zona (0 a 3) _____

Horas (0 a 12) _____

ROP Tipo 1 (*Sim ou Não*) _____

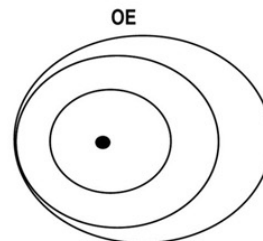
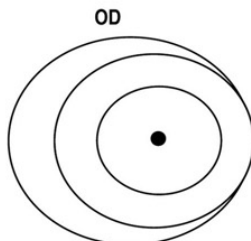
ROP Tipo 2 (*Sim ou Não*) _____

Limiar (sim ou não) _____

Em regressão _____

Regredido _____

semanas	
OD	OE



Conduta

1	Alta
2	Seguimento em semanas
3	Tratamento

Data do próximo exame: _____

Examinador: _____

--	--	--	--	--

Nome _____

Prontuário/Hospital/Cidade: _____

Exame 3

Data _____

I G Corrigida (sem) _____

Dilatação vasos íris (*Sim ou Não*) _____

Turvação vítrea (*Sim ou Não*) _____

Preplus (*Sim ou Não*) _____

Plus (*Sim ou Não*) _____

Estágio (0 a 5) _____

Zona (0 a 3) _____

Horas (0 a 12) _____

ROP Tipo 1 (*Sim ou Não*) _____

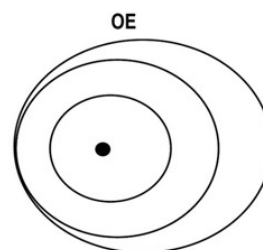
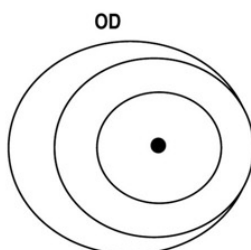
ROP Tipo 2 (*Sim ou Não*) _____

Limiar (sim ou não) _____

Em regressão _____

Regredido _____

semanas	
OD	OE



Conduta

1	Alta
2	Seguimento em semanas
3	Tratamento

Data do próximo exame: _____

Examinador: _____

Exame 4

I G corrigida

Dilatação vasos íris (*Sim ou Não*)
 Turvação vítrea (*Sim ou Não*)
 Preplus (*Sim ou Não*)
 Plus (*Sim ou Não*)
 Estágio (*0 a 5*)
 Zona (*0 a 3*)
 Horas (*0 a 12*)

ROP Tipo 1 (Sim ou Não)
ROP Tipo 2 (Sim ou Não)
Limiar (sim ou não)
Em regressão
Regredido

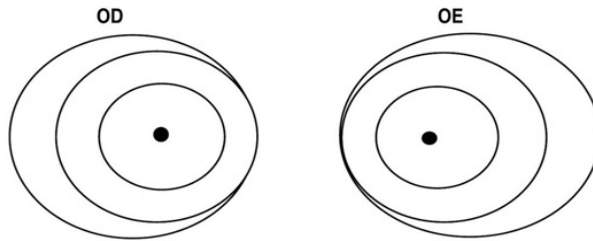
Conduta

semanas	
OD	OE

1	Alta	
2	Seguimento em	semanas
3	Tratamento	

Data do próximo exame: _____

Examinador: _____



Exame 5

IG Corrigida

Dilatação vasos íris (*Sim ou Não*)
 Turvação vítrea (*Sim ou Não*)
 Preplus (*Sim ou Não*)
 Plus (*Sim ou Não*)
 Estágio (*0 a 5*)
 Zona (*0 a 3*)
 Horas (*0 a 12*)

ROP Tipo 1 (Sim ou Não)
ROP Tipo 2 (Sim ou Não)
Limiar (sim ou não)
Em regressão
Regredido

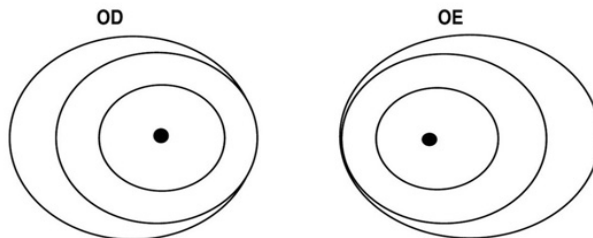
Conduta

semanas	
OD	OE

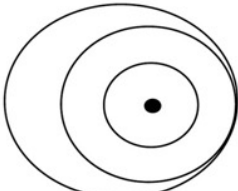
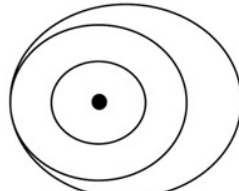
1	Alta	
2	Seguimento em	semanas
3	Tratamento	

Data do próximo exame: _____

Examinador: _____



ANEXO C: Tratamento e Resultados Finais - Formulário de exame - ROP - Grupo ROP Brasil

Nome			Prontuário/Unidade/Cidade:		
Olhos tratados	1 OD 2 OE 3 AO				
Diagnóstico pré tratamento:	OD 1 ROP Tipo 1 2 ROP Tipo 2 3 Outro,	OE 1 ROP Tipo 1 2 ROP Tipo 2 3 Outro,			
Método - 1o tto	1 Laser apenas, número de spots: 2 Crio apenas 3 Laser + crio	1 Laser apenas, número de spots: 2 Crio apenas 3 Laser + crio			
Data 1o tto	2 dia mês ano	2 dia mês ano			
Tratado por:					
1A VISITA PÓS-OP:					
Data	2 dia mês ano	2 dia mês ano			
Semanas após tratamento					
Achados	OD 1 Regressão 2 Atividade da doença 3 Estágio 4a 4 Estágio 4b 5 Estágio 5 6 Alts cicatriciais 7 Outros 8 Não compareceu	OE 1 Regressão 2 Atividade da doença 3 Estágio 4a 4 Estágio 4b 5 Estágio 5 6 Alts cicatriciais 7 Outros 8 Não compareceu			
					
Necessário mais tto	1 Sim 2 Não	Data:	1 Sim 2 Não	Data:	
Data último exame:	2 dia mês ano				
Resultado Final :	1 Regressão 2 Atividade da doença 3 Estágio 4a 4 Estágio 4b 5 Estágio 5 6 Alts cicatriciais 7 Outros	1 Regressão 2 Atividade da doença 3 Estágio 4a 4 Estágio 4b 5 Estágio 5 6 Alts cicatriciais 7 Outros			
Encaminhado p/ oftalmol:	1 Sim 2 Não	Onde e dia:			
Comentários:					
Examinado por:					
