

Is being small for gestational age a risk factor for retinopathy of prematurity? A study with 345 very low birth weight preterm infants

Ser pequeno para a idade gestacional é um fator de risco para a retinopatia da prematuridade? Estudo com 345 pré-termos de muito baixo peso

João Borges Fortes Filho¹, Fabiana Borba Valiatti², Gabriela Unchalo Eckert³,
Marlene Coelho da Costa⁴, Rita C. Silveira⁵, Renato Soibelman Procianoy⁶

Resumo

Objetivo: Comparar a prevalência e os fatores de risco para a retinopatia da prematuridade entre pré-termos pequenos para a idade gestacional e pré-termos apropriados para a idade gestacional.

Métodos: Estudo de coorte, prospectivo, incluindo pré-termos com peso de nascimento ≤ 1.500 g e idade gestacional ≤ 32 semanas divididos em dois grupos: apropriados para a idade gestacional ou pequenos para a idade gestacional. As prevalências da retinopatia da prematuridade e os fatores de risco foram estudados nos dois grupos. Regressão logística foi utilizada após análise univariada.

Resultados: Foram examinados um total de 345 pacientes: 199 no grupo apropriados para a idade gestacional e 146 no grupo pequenos para a idade gestacional. As médias do peso de nascimento e da idade gestacional na coorte de 345 pacientes foram 1.128,12 g ($\pm 239,9$) e 29,7 semanas ($\pm 1,9$), respectivamente. A prevalência da retinopatia da prematuridade em qualquer estadiamento e da retinopatia da prematuridade severa (necessitando tratamento) foi 29,6 e 7%, respectivamente. A retinopatia da prematuridade em qualquer estadiamento ocorreu em 66 apropriados para a idade gestacional (33,2%) e em 36 pequenos para a idade gestacional (24,7%) ($p = 0,111$). A retinopatia da prematuridade severa ocorreu em 15 apropriados para a idade gestacional (7,5%) e em nove pequenos para a idade gestacional (6,2%) ($p = 0,779$). Após regressão logística ajustada, o ganho ponderal do nascimento até a sexta semana de vida e a necessidade de transfusões sanguíneas foram fatores de risco significativos para a retinopatia da prematuridade nos dois grupos.

Conclusões: Este estudo mostrou que ser pequenos para a idade gestacional não foi um fator de risco significativo para o surgimento da retinopatia da prematuridade e que os fatores de risco para a retinopatia da prematuridade são semelhantes em pré-termos pequenos para a idade gestacional e apropriados para a idade gestacional.

J Pediatr (Rio J). 2009;85(1):48-54: Prematuridade, retinopatia da prematuridade, muito baixo peso ao nascer, fatores de risco, pequeno para a idade gestacional, apropriado para a idade gestacional.

Abstract

Objective: To analyze prevalence and risk factors for retinopathy of prematurity (ROP) among preterm infants born small for gestational age (SGA) and appropriate for gestational age (AGA).

Methods: A prospective cohort study included preterm infants with birth weight (BW) $\leq 1,500$ grams and gestational age (GA) ≤ 32 weeks, divided into two groups: AGA or SGA. Prevalences and risk factors for ROP were determined in both groups. Logistic regression was used for the significant variables after univariate analysis.

Results: A total of 345 patients were examined: 199 included in the AGA group and 146 in the SGA. Mean BW and GA in the whole cohort (345 patients) were 1,128.12 grams (± 239.9) and 29.7 weeks (± 1.9), respectively. The prevalence of any stage ROP and severe ROP (needing treatment) was 29.6 and 7.0%, respectively. ROP in any evolutive stage developed in 66 AGA (33.2%) and in 36 SGA (24.7%) ($p = 0.111$). Severe ROP occurred in 15 AGA (7.5%) and in nine SGA (6.2%) ($p = 0.779$). After adjusted logistic regression, weight gain from birth to sixth week of life and need for blood transfusions were found to be significant risk factors for ROP in both groups.

Conclusions: This study has shown that being SGA was not a significant risk factor for any stage ROP or for severe ROP in this cohort and, also, that the risk factors for ROP were similar among SGA and AGA very-low-birth-weight preterm babies.

J Pediatr (Rio J). 2009;85(1):48-54: Prematurity, retinopathy of prematurity, very low birth weight infant, risk factors, small for gestational age, appropriate for gestational age.

1. Professor, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS. Chefe, Setor de Retinopatia da Prematuridade, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.
2. Médica oftalmologista. Pós-graduanda, UFRGS, Porto Alegre, RS. Pesquisadora, Programa de Prevenção da Cegueira pela Retinopatia da Prematuridade (PROROP), HCPA, Porto Alegre, RS.
3. Médica oftalmologista. Pós-graduanda, Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP. Pesquisadora, PROROP, HCPA, Porto Alegre, RS.
4. Enfermeira. Pós-graduanda, UFRGS, Porto Alegre, RS. Responsável, Triagem Neonatal para a Detecção da ROP, Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, HCPA, Porto Alegre, RS.
5. Professora adjunta, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS. Serviço de Neonatologia, HCPA, Porto Alegre, RS.
6. Professor titular, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS. Chefe, Serviço de Neonatologia, HCPA, Porto Alegre, RS.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Fortes Filho JB, Valiatti FB, Eckert GU, da Costa MC, Silveira RC, Procianoy RS. Is being small for gestational age a risk factor for retinopathy of prematurity? A study with 345 very low birth weight preterm infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(1):48-54.

Artigo submetido em 11.09.08, aceito em 16.12.08.

doi:10.2223/JPED.1870

Introdução

A retinopatia da prematuridade (ROP, do inglês *retinopathy of prematurity*) é uma entidade em permanente estudo em todo o mundo, devido ao aumento dos índices de sobrevivência entre recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso, nascidos com peso ≤ 1.500 g. Esse fato, que se deu em função da melhora na qualidade do atendimento perinatal, vem gerando um aumento considerável na ocorrência de comorbidades relacionadas com o nascimento pré-termo, algumas com importante repercussão social, como o caso da cegueira decorrente da ROP^{1,2}.

A ROP é uma doença vasoproliferativa retiniana que afeta os nascidos prematuros e que pode resultar em cegueira em sua evolução natural ou quando o tratamento não for realizado em tempo adequado. No Brasil, estima-se que por volta de 1.500 crianças nascidas pré-termo de muito baixo peso estejam em risco de desenvolver ROP em forma severa e que possa ocorrer mais de 500 novos casos de cegueira pela ROP a cada ano³.

A ROP afeta mais frequentemente os pré-termo de menor idade gestacional (IG), mesmo aqueles com poucas comorbidades, mas ocorre, também, em bebês maiores, porém mais doentes⁴⁻⁶.

Nos dias de hoje, ainda existem controvérsias sobre a importância do fato de o pré-termo ter nascido pequeno para sua respectiva IG (PIG) e a ocorrência da ROP. Esse achado, que tem sido mais recentemente relatado⁶⁻⁹, já havia sido divulgado nos estudos de Johnson et al., em 1978¹⁰, e de Distefano et al., em 1993¹¹, quando foi descrita uma associação entre bebês nascidos PIG e a ROP.

A ROP não surge logo após o nascimento, mas manifesta-se ao redor da 34ª ou 35ª semana de IG corrigida. Nesse período, a doença pode ser identificada pelos oftalmologistas, através de exames de fundo de olho, e tratada por volta da 37ª ou 39ª semana de IG corrigida, ainda em tempo hábil de se evitar danos severos e irreversíveis à visão. Também há controvérsias se nascidos PIG desenvolveriam a ROP em período de tempo anterior ao esperado^{12,13} e, nesse caso, se o momento ideal para o início dos exames oftalmológicos, nas triagens de detecção da ROP entre pacientes PIG, deveria ser antecipado em relação ao recomendado pelas diretrizes estabelecidas em muitos países industrializados e com excelência de resultados em neonatologia.

Tentando responder aos questionamentos ainda existentes no conhecimento científico atual sobre o tema, a saber, relação entre ser PIG e o surgimento da ROP, delineamos, a partir do ano de 2002, um estudo prospectivo com os objetivos de analisar a prevalência da ROP em qualquer estadiamento evolutivo e da ROP severa necessitando de tratamento e os possíveis fatores de risco para o surgimento da doença entre pré-termos nascidos apropriados para a IG (AIG) e entre

pré-termos PIG, além de determinar o momento da ocorrência da ROP severa, necessitando tratamento, entre pacientes AIG e PIG.

Métodos

Estudo de coorte, prospectivo e descritivo, incluindo crianças nascidas pré-termo com peso de nascimento ≤ 1.500 g e com IG ≤ 32 semanas ao nascimento admitidas na unidade de terapia intensiva neonatal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) entre outubro de 2002 e agosto de 2008, que sobreviveram do exame oftalmológico inicial, realizado entre a quarta e a sexta semana de vida, até a 42ª semana de IG corrigida, momento em que se consideraria completada a vascularização da retina periférica temporal, sendo esse o ponto de corte transversal definido para o cálculo de prevalência da ROP. Não houve critério de exclusão.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: o grupo 1 (AIG) incluiu todos os nascidos com peso apropriado para a IG. O grupo 2 (PIG) incluiu todos os nascidos com peso < percentil 10 sobre a IG, de acordo com as tabelas de Alexander et al.¹⁴, utilizadas em nossa instituição.

O exame oftalmológico consistiu de oftalmoscopia binocular indireta sob dilatação pupilar com associação dos colírios tropicamida 0,5% e fenilefrina 2,5%, lente de 28 dioptrias (Nikon®, Melville, NY, EUA) e blefarostato (Alfonso Eye Speculum, Storz®, Bausch & Lomb Inc., San Dimas, CA, EUA). Depressão escleral foi utilizada, quando necessário, para melhor se identificar alterações retinianas periféricas. As avaliações foram repetidas, periodicamente, de acordo com a proposição nas diretrizes brasileiras do exame e tratamento da ROP¹⁵. Todos os pacientes foram examinados inicialmente na unidade de terapia intensiva neonatal e, após a alta, ambulatorialmente, até a 42ª semana de IG corrigida ou até a completa estabilização da retinopatia nos pacientes tratados. Todos os pacientes foram examinados pelos mesmos oftalmologistas (J.B.F.F., G.U.E., F.B.V.), profissionais qualificados para o exame de detecção da ROP. Todos os que desenvolveram ROP foram seguidos pelo mesmo oftalmologista (J.B.F.F.) e todos os tratamentos foram realizados pelo mesmo cirurgião (J.B.F.F.).

Todos os pacientes foram tratados por ocasião da detecção da ROP limiar, definida como o momento a partir do qual o risco de um desfecho anatômico ou funcional desfavorável, ou de progressão para cegueira, ocorre em 50% dos pacientes¹⁶. O momento em que os pacientes atingiram ROP, doença pré-limiar, foi, também, anotado em semanas de IG corrigida. ROP pré-limiar foi definida de acordo com o *Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (ETROP)*¹⁷.

Os principais desfechos clínicos avaliados foram: o surgimento da ROP em qualquer estadiamento evolutivo e o surgimento da ROP severa necessitando de tratamento em

Tabela 1 - Prevalências de ROP nos dois grupos de pacientes de acordo com o ser pequeno (PIG) ou apropriado para idade gestacional (AIG)

ROP estadiamentos	Grupo 1, AIG (n = 199) n (%)	Grupo 2, PIG (n = 146) n (%)	p
Sem ROP	133 (66,8)	110 (75,3)	-
Com ROP	66 (33,2)	36 (24,7)	0,111
ROP 1	28 (14,1)	15 (10,3)	-
ROP 2	23 (11,6)	12 (8,2)	-
ROP 3*	15 (7,5)	7 (4,8)	-
ROP 4*	0 (0,0)	1 (0,7)	0,779*
ROP 5*	0 (0,0)	1 (0,7)	-

AIG = apropriado para a idade gestacional; PIG = pequeno para a idade gestacional; ROP = retinopatia da prematuridade.

* ROP severa.

ambos os grupos (AIG/PIG). Os estadiamentos da doença foram registrados de acordo com a Classificação Internacional da ROP de 1984/1987¹⁸ e corresponderam ao pior grau de retinopatia encontrado em quaisquer dos olhos durante o seguimento dos pacientes. ROP severa foi definida com doença em estadiamento 3, limiar ou maior. A prevalência da ROP foi calculada nos dois grupos de pacientes. Como desfechos secundários foram observadas as IG médias por ocasião do surgimento da doença pré-limiar e do tratamento.

Para a análise dos fatores de risco para a ROP, foram determinadas as seguintes variáveis: peso de nascimento, IG (avaliada pela história clínica, ecografia obstétrica precoce e confirmada por exame clínico), ganho ponderal até a sexta semana de vida (definido como o peso na sexta semana de vida menos o peso de nascimento), sexo, gemelaridade (nascido de gestação única ou múltipla), uso de oxigênio em ventilação mecânica ou *nasal continuous positive airway pressure* (nCPAP), uso de indometacina, surfactante e eritropoetina, escores de Apgar no 5º minuto, ocorrência de hemorragia intraventricular (por ultrassonografia craniana) e a necessidade de transfusão sanguínea. Não foi possível determinar a duração e a concentração de oxigênio empregada. Essa variável foi considerada dicotômica (uso ou não de oxigenoterapia).

A análise univariada foi realizada com o mesmo conjunto de variáveis nos dois grupos. Para a análise das variáveis contínuas foi usado o teste *t* de Student para amostras independentes e, para a comparação das variáveis categóricas, foi utilizado o qui-quadrado com correção de Yates. Os resultados foram significativos para $p < 0,05$. A regressão logística foi realizada após análise univariada. As análises estatísticas foram realizadas com o programa SPSS (SPSS® 14.0 for Windows®. SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Para determinar o cálculo do poder do estudo foi utilizado o programa PEPI (POWR, versão 4.0). O protocolo do estudo sobre fatores de risco para ROP foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA sob o nº 03-248 em 20/8/2003.

Resultados

Durante o período do estudo foram examinados na unidade de terapia intensiva neonatal do HCPA, durante as sessões de triagem para a detecção da ROP, um total de 450 recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso (nascidos com peso ≤ 1.500 g e/ou com IG ≤ 32 semanas), correspondendo a aproximadamente 93% dos pacientes admitidos na instituição dentro do critério de inclusão no programa de triagem neonatal para a ROP conforme definido para o Brasil¹⁵.

Foram incluídos neste estudo 345 pacientes com peso de nascimento ≤ 1.500 g e com IG ≤ 32 semanas. Desses, 199 compuseram o grupo 1 (AIG) e 146 o grupo 2 (PIG). A média do peso de nascimento entre os pré-termos do grupo AIG foi $1.155,30 \pm 230,2$ g e entre os pré-termos do grupo PIG foi $1.091,10 \pm 248,6$ g, $p = 0,014$. A média da IG entre os pacientes AIG foi $28,8 \pm 1,8$ semanas e $30,9 \pm 1,3$ semanas entre os PIG, $p < 0,001$. A média do ganho de peso do nascimento até a sexta semana de vida foi de $556,10 \pm 277,2$ g nos AIG e $625,60 \pm 219,1$ nos PIG, $p = 0,013$.

Na Tabela 1 estão demonstrados os dados da ocorrência da ROP em seus vários estadiamentos evolutivos e de ROP severa nos grupos AIG e PIG. Não houve diferença significativa entre os dois grupos quanto à ocorrência da ROP em qualquer estadiamento e à ocorrência da ROP severa.

Na Tabela 2, está apresentada a análise univariada dos principais fatores de risco para ROP nos dois grupos. Entre os AIG, o peso de nascimento ($p < 0,001$), a IG ($p < 0,001$) e o ganho ponderal do nascimento até a sexta semana de vida ($p = 0,001$) foram, significativamente, menores nos pacientes que desenvolveram a ROP, enquanto o uso de oxigenoterapia em ventilação mecânica ($p = 0,016$), o uso de indometacina ($p = 0,010$) e a necessidade de transfusões sanguíneas ($p < 0,001$) foram significativamente mais incidentes entre os que desenvolveram a ROP. Entre os PIG, o peso de nascimento ($p = 0,001$), a IG ($p = 0,036$) e o ganho ponderal do nascimento até a sexta semana de vida foram significativamente menores nos pacientes que desenvolveram ROP ($p < 0,001$). A

Tabela 2 - Fatores de risco com significância para a ROP nos grupos 1 (AIG) e 2 (PIG) após análise univariada

Fatores	Grupo 1, AIG (n = 199)			Grupo 2, PIG (n = 146)		
	Pacientes sem ROP (n = 133)	Pacientes com ROP (n = 66)	p	Pacientes sem ROP (n = 110)	Pacientes com ROP (n = 36)	p
Peso de nascimento (g)*	1.202,5±199,0	1.060,1±259,3	< 0,001	1.128,7±240,8	976,0±239,6	0,001
Idade gestacional (semanas)*	29,1±1,6	28,1±1,9	< 0,001	31,0±1,3	30,4±1,5	0,036
Ganho ponderal absoluto (g)*	602,0±261,9	463,6±286,1	0,001	681,8±198,1	453,7±190,4	< 0,001
Uso de oxigênio em ventilação mecânica [†]	63 (47,4%)	44 (66,7%)	0,016	-	-	-
Uso de indometacina [†]	40 (30,1%)	33 (50,0%)	0,010	-	-	-
Transfusões sanguíneas [†]	73 (54,9%)	54 (81,8%)	< 0,001	54 (49,1%)	31 (86,1%)	< 0,001

AIG = apropriado para a idade gestacional; PIG = pequeno para a idade gestacional; ROP = retinopatia da prematuridade.

* Média ± desvio-padrão (teste t de Student).

[†] Teste do qui-quadrado.

necessidade de transfusões sanguíneas foi significativamente mais incidente nos pacientes que desenvolveram ROP em qualquer estadiamento evolutivo ($p < 0,001$).

Após ajustes por regressão logística, o ganho ponderal do nascimento até a sexta semana de vida (*odds ratio* ou OR = 0,997; IC95% 0,996-0,999; $p < 0,001$) e necessidade de transfusões sanguíneas (OR = 2,958; IC95% 1,575-5,558; $p = 0,001$) foram considerados significativos para o surgimento da ROP em nossa coorte (Tabela 3).

A IG em que se detectou a doença pré-limiar foi, em média, 35,9±2,7 semanas entre os pacientes AIG e 38,3±1,6 semanas entre os PIG, $p = 0,61$. A IG corrigida média, por ocasião do tratamento, foi 37,4±2,7 semanas entre os AIG e 39,9±1,2 semanas entre os PIG, $p = 0,052$. Os diagnósticos de ROP pré-limiar e de ROP limiar ocorreram, em média, após 9,1±2,1 semanas de vida nos AIG e após 8,3±1,5 semanas de vida entre os PIG, $p = 0,356$ e $p = 0,140$, respectivamente. O poder do estudo para determinar a diferença de 8,5 pontos percentuais encontrados na prevalência da ROP entre os grupos AIG e PIG foi estimado em 40%.

Discussão

Devido ao poder de 40% de nosso estudo, nossos resultados permitem concluir apenas que ser PIG pode não ser um fator de risco significativo para a ocorrência de ROP em qualquer estadiamento ou para a ROP severa entre recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso. O estudo demonstrou, também, que os diagnósticos de ROP pré-limiar e limiar (doença em formas mais graves e que necessitam de tratamento) ocorreram após o início dos exames periódicos para a detecção da ROP, nos dois grupos de pacientes (AIG e PIG), e que os critérios de detecção da ROP com exames oftalmológicos iniciados entre a quarta e a sexta semana de vida, conforme recomendados para o Brasil¹⁵, foram capazes de detectar todos os casos que necessitaram de tratamento em tempo hábil para sua realização, tanto nos pacientes AIG quanto nos PIG.

A Organização Mundial da Saúde, em seu programa Visão 2020, identificou a ROP como uma causa importante de cegueira em países com baixa mortalidade infantil. Gilbert & Foster¹⁹ sugeriram que a ROP é predominante em pré-termos

Tabela 3 - Razão de chances (*odds ratio*) para o surgimento da ROP após regressão logística ajustada

Fatores	OR	IC95%	p
Idade gestacional	0,887	0,749-1,051	0,166
Ganho ponderal absoluto	0,997	0,996-0,999	< 0,001
Uso de ventilação mecânica	1,446	0,831-2,514	0,192
Uso de indometacina	1,276	0,722-2,253	0,402
Necessidade de transfusões	2,958	1,575-5,558	0,001
Ser PIG	1,024	0,552-1,897	0,941

IC95% = intervalo de confiança de 95%; OR = *odds ratio*; PIG = pequeno para a idade gestacional; ROP = retinopatia da prematuridade.

nascidos com peso de nascimento < 1.000 g nos países industrializados e está emergindo como causa importante de cegueira infantil, também, nos países de economia ascendente, como o Brasil e outros da América Latina, bem como na Ásia e no leste europeu, em função da maior sobrevivência de recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso.

Estudos sugerem que a incidência e severidade de ROP mostram um relacionamento inverso com o peso de nascimento e com a IG e poucos casos de ROP severa são diagnosticados em pré-termos com peso de nascimento > 1.500 g ou com IG > 32 semanas²⁰. A ROP severa, necessitando de tratamento, tem maior incidência entre nascidos com IG < 28 semanas ou com peso de nascimento < 1.000 g, embora ainda sejam relatados casos dessa ocorrência em bebês nascidos com IG entre 34 e 35 semanas e peso de nascimento > 1.500 g, principalmente na presença de muitas comorbidades, como o relatado na Índia, China e nas economias emergentes do leste europeu²¹⁻²⁴.

Nossa instituição é um hospital universitário de nível terciário, situado numa região metropolitana com população em torno de 4 milhões de habitantes. A prevalência da ROP no HCPA foi relatada, anteriormente, em 24,7% nas crianças com peso de nascimento \leq 1.500 g e/ou com IG \leq 32 semanas entre 2002 e 2006²⁵. No estudo aqui relatado, a prevalência da ROP severa foi 7,5% entre pacientes AIG e 6,2% entre pacientes PIG.

Estudos recentes, em países desenvolvidos, sugerem que o momento para o primeiro exame oftalmológico em pacientes PIG, deveria ser feito na quarta semana de vida, visto que a maior parte dos casos de doença limiar foram identificados antes da 34ª semana de idade pós-concepção^{12,13}. Nossos resultados não estão de acordo com essas colocações, pois verificamos que não houve diferença estatisticamente significativa entre o momento do surgimento da ROP pré-limiar e da ROP limiar, entre pacientes AIG e PIG em nossa coorte de 345 recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso. A AIG corrigida por ocasião do surgimento da doença pré-limiar foi, em média, $35,9 \pm 2,7$ semanas entre os AIG e $38,3 \pm 1,6$ semanas entre os pacientes PIG. A IG corrigida média, por ocasião do tratamento, foi $37,4 \pm 2,7$ semanas entre os AIG e $39,9 \pm 1,2$ semanas entre os PIG. Em nossa casuística todos os diagnósticos de ocorrências indicativas para o tratamento da ROP deram-se após o exame oftalmológico inicial, realizado entre a quarta e a sexta semana de vida, conforme recomendam as diretrizes nacionais. Os diagnósticos de ROP pré-limiar e de ROP limiar ocorreram, em média, após $9,1 \pm 2,1$ semanas de vida entre os AIG e após $8,3 \pm 1,5$ semanas de vida entre os PIG, respectivamente.

Todos os nossos pacientes foram tratados por ocasião do surgimento da ROP limiar. Ao final do ano de 2003, após o início de nossa coleta de dados, foram publicados os primeiros resultados do ETROP que apontaram para o tratamento da ROP em um momento anterior, por ocasião do surgimento da ROP pré-limiar. Os resultados do ETROP demonstraram

melhora significativa nos resultados anatômicos e funcionais (redução de 19,5% para 14,5% na piora da acuidade visual e redução de 15,6% para 9,1% nos danos residuais retinianos após 9 meses) nos pacientes tratados no momento do surgimento da ROP pré-limiar, quando comparados com os pacientes tratados no momento da ocorrência da ROP limiar¹⁷. Nossa opção foi a de manter a indicação clássica de tratamento por ocasião da ROP limiar durante todo o período de nosso estudo, uma vez que, em 2003, os resultados apresentados pelo ETROP ainda eram considerados preliminares, com apenas 9 meses de seguimento.

Existem muitos trabalhos analisando fatores de risco para a ROP. A baixa IG, o menor peso de nascimento, a hipertensão materna essencial antes da gravidez^{6,26,27}, a ocorrência de displasia bronco-pulmonar⁶, de sepse e a necessidade da oxigenoterapia em ventilação mecânica têm sido os fatores mais relacionados com o surgimento da ROP. Patz²⁸, em estudo clínico controlado, demonstrou claramente a relação de causa e efeito entre a oxigenoterapia e o surgimento da ROP. A hipóxia e a hiperóxia, além das flutuações da tensão arterial do oxigênio, têm sido implicadas como fatores etiológicos para a ROP. Em nosso estudo, o uso de oxigenoterapia em ventilação mecânica foi considerado fator de risco para a ROP entre os AIG, mas o mesmo não ocorreu entre os pacientes PIG. Em nossa instituição, o controle sobre a oxigenoterapia segue parâmetros rígidos. Os pré-termos são permanentemente controlados por oximetria de pulso com padrões de pressão de saturação entre 88 e 94%. O corpo de enfermagem é periodicamente instruído sobre a relação entre o controle eficiente do oxigênio e o surgimento da ROP e a necessidade de se evitar flutuações, pois é possível prevenir o surgimento da ROP severa, em muitos casos, com esses cuidados básicos.

Existe o conceito de que o surgimento da ROP dá-se entre pré-termos com mais comorbidades, porém nem sempre os pacientes PIG são mais doentes do que os AIG, tendo apenas menor peso de nascimento para sua respectiva IG. Ser PIG, portanto, pode corresponder a uma característica antropométrica que não tem, necessariamente, implicações adversas sobre a saúde geral do pré-termo²⁹. Nos pacientes de nosso estudo, a mediana da IG entre os PIG foi 2 semanas maior do que a mediana entre os AIG (31 *versus* 29 semanas, respectivamente). Entre as 14 variáveis consideradas para o estudo como fatores de risco potenciais para a ROP, seis mostraram significância entre os AIG, enquanto apenas quatro das mesmas variáveis mostraram significância para o grupo PIG. Os pacientes PIG não demonstram significância estatística para a ROP em relação ao uso de oxigenoterapia e à necessidade do uso de indometacina (variáveis com significância entre os AIG), podendo-se deduzir que, eventualmente, fossem pacientes menos doentes do que os pacientes do grupo AIG de nosso estudo (Tabela 2). Verificamos, também, que os pacientes AIG tiveram menor ganho ponderal do nascimento até a sexta semana de vida do que os pacientes PIG ($556,1 \pm 277,2$ g *versus* $625,6 \pm 219,1$ g, respectivamente),

podendo esse fato ser, também, um indicativo de que os pacientes AIG de nosso estudo apresentaram maiores comorbidades durante o período de internação hospitalar. Por outro lado, existem estudos mostrando que os pré-termos PIG têm maiores índices de mortalidade, maiores chances de desenvolverem displasia bronco-pulmonar e de outras comorbidades, como a ROP, além da necessidade de permanecerem hospitalizados por maior período de tempo³⁰.

A ROP, no momento atual do conhecimento, é considerada uma doença multifatorial. Em nosso estudo, os principais fatores de risco associados ao surgimento da ROP, após análise univariada, foram: baixa IG, baixo peso ao nascimento, baixo ganho ponderal no período entre o nascimento e a sexta semana de vida e necessidade de transfusões sanguíneas, em ambos os grupos de pacientes (AIG/PIG) e o uso de indometacina e a necessidade do uso de oxigenoterapia em ventilação mecânica apenas entre os pacientes AIG. Após regressão logística ajustada, apenas o baixo ganho ponderal do nascimento até a sexta semana de vida e a necessidade de transfusões sanguíneas foram significativos para o surgimento da ROP, entre nossos pacientes (Tabela 3).

O fato de o pré-termo nascer PIG ser considerado como fator de risco para ROP, como em outros estudos^{7,8,30}, não foi comprovado em nosso estudo prospectivo que, apesar de ter incluído um número expressivo de 345 pacientes, não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os nascidos AIG ou PIG e o surgimento da ROP em qualquer estadiamento ou da ROP severa necessitando tratamento. Devido ao poder de nosso estudo ter sido estimado em 40%, no momento atual fica a hipótese de que ser PIG pode não ser um fator de risco para a ROP. Futuramente, com um número maior de pacientes incluídos, nova contribuição a este estudo poderia vir a ser alcançada com a obtenção, ainda, de dados da ocorrência da ROP ajustada para as diferentes IG nesses pacientes. Recentemente, Dhaliwal et al.³¹ analisaram a ocorrência da ROP entre 1.084 pacientes AIG e entre 329 PIG, em uma coorte originada de três diferentes hospitais de níveis 2 e 3, observada durante o período entre 1990 e 2004. Os autores, incluindo no estudo pacientes com peso de nascimento ≤ 1.500 g e/ou IG ≤ 32 semanas, demonstraram que os PIG foram mais propensos a desenvolver ROP em qualquer estadiamento e, também, as formas mais severas da doença. A coorte descrita por Dhaliwal et al. aponta para bebês menores do que o observado em nossos pacientes do HCPA, pois as medianas do peso de nascimento e da IG foram de 890 g e 27 semanas entre os AIG e 1.035 g e 31 semanas entre os PIG, enquanto em nosso estudo encontramos medianas de 1.170 g e 29 semanas entre os AIG e 1.112,5 g e 31 semanas entre os PIG.

Outros estudos que também procuraram analisar o risco para a ROP entre pacientes PIG e acharam resultados positivos nesse sentido, mostraram seus achados em grupos de pacientes com características populacionais diferentes das encontradas em nosso grupo, tais como: foco do estudo em

pacientes com IG entre 24 e 26 semanas e ter sido realizado de modo retrospectivo⁸, ou ter sido baseado em restrições maiores de crescimento ($<$ percentil 25 sobre a IG)³² ou, ainda, terem diferentes critérios de inclusão de pacientes ou de diferente percentil sobre a IG ($<$ percentil 9 sobre a IG) para a definição do grupo PIG¹².

Entre outras possíveis limitações de nosso estudo é importante salientar que nossas observações estão baseadas em dados de uma única unidade de terapia intensiva neonatal, de um hospital de nível terciário, com excelência de cuidado perinatal. Também é necessário ressaltar que estudos clínicos prospectivos demonstram achados relativos a uma população específica. Seus resultados e conclusões não devem ser extrapolados para pacientes nascidos em unidades com características diferentes ou com possibilidades diferentes de cuidados perinatal das praticadas nessas instituições.

Nossos dados evidenciaram a importância da triagem neonatal para a detecção da ROP e que os critérios definidos para o Brasil¹⁵ foram efetivos em descobrir todos os 24 casos de doença limiar ocorridos na coorte. O único desfecho desfavorável (ROP 5) se deu em função da perda de seguimento de um paciente, após a alta hospitalar, com o não-comparecimento do mesmo para o tratamento previamente agendado (Tabela 2). A prevalência da ROP no estudo pode ser comparada com a de estudos originados de países industrializados^{33,34}.

A implementação de programas de triagem para a detecção e tratamento precoce da ROP em outros hospitais no Brasil, bem como a melhor capacitação dos serviços de oftalmologia para o seguimento adequado desses pequenos pacientes, contribuiria, em muito, para a diminuição da maior causa de cegueira infantil evitável no Brasil.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Daniela Benzano, consultora em estatística do Grupo de Pesquisa e Pós-graduação (GPPG) do HCPA, pela valiosa contribuição ao estudo estatístico de nosso artigo.

Referências

1. Wheatley CM, Dickinson JL, Mackey DA, Craig JE, Sale MM. [Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding](#). Br J Ophthalmol. 2002;86:696-700.
2. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin p, et al. [Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs](#). Pediatrics. 2005;115:e518-25.
3. Graziano RM, Leone CR. Problemas oftalmológicos mais freqüentes e desenvolvimento visual do pré-termo extremo. J Pediatr (Rio J). 2005;81:S95-100.
4. Akkoyun I, Oto S, Yilmaz G, Gurakan B, Tarcan A, Anuk D, et al. [Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity](#). J AAPOS. 2006;10:449-53.

5. Chye JK, Lim CT, Leong HL, Wong PK. [Retinopathy of prematurity in very low birth weight infants](#). *Ann Acad Med Singapore*. 1999;28:193-8.
6. Holmström G, Broberger U, Thomassen P. [Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity: a population-based study](#). *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76:204-7.
7. Regev RH, Lusky A, Dolfin T, Litmanovitz I, Arnon S, Reichman B. [Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study](#). *J Pediatr*. 2003;143:186-91.
8. Bardin C, Zelkowitz P, Papageorgiou A. [Outcome of small-for-gestational age and appropriate-for-gestational age infants born before 27 weeks of gestation](#). *Pediatrics*. 1997;100:E4.
9. Dhaliwal C, Fleck B, Wright E, McIntosh N. 10 years screening for retinopathy of prematurity (ROP): differences in small (SGA) and appropriately (AGA) grown infants. *Pediatr Res*. 2005;58:370.
10. Johnson L, Schaffer DB, Blesa MI, Boggs TR. Factors predisposing to RLF - complications of pregnancy. *Pediatr Res*. 1978;12:527.
11. Distefano G, Tina JG, Romeo MG, Proto N, Di Pietro M, Scuderi A, et al. Epidemiological and physiological findings in retinopathy of prematurity. *Pediatr Med Chir*. 1993;4:371-6.
12. Heckford E, Curley A. Are neonates born small for gestational age at increased risk of developing early retinopathy of prematurity? *Early Hum Dev*. 2007;83:134-5.
13. Misra A, Heckford E, Curley A, Allen L. [Do current retinopathy of prematurity screening guidelines miss the early development of pre-threshold type 1 ROP in small for gestational age neonates?](#) *Eye*. 2008;22:825-9.
14. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. [A United States national reference for fetal growth](#). *Obstet Gynecol*. 1996;87:163-8.
15. Zin A, Florencio T, Fortes Filho JB, Nakanami CR, Gianini N, Graziano RM, et al. [Brazilian guidelines proposal for screening and treatment of retinopathy of prematurity \(ROP\)](#). *Arq Bras Oftalmol*. 2007;70:875-83.
16. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol*. 1988;106:471-9.
17. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. [Results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Randomized Trial](#). *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1684-96.
18. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. [An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment](#). *Arch Ophthalmol*. 1987;105:906-12.
19. Gilbert C, Foster A. [Childhood blindness in the context of VISION 2020 - the right to sight](#). *Bull World Health Organ*. 2001;79:227-32.
20. Lermann VL, Fortes Filho JB, Procianny RS. [The prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight newborn infants](#). *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:27-32.
21. Shah VA, Yeo CL, Ling YL, Ho LY. [Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore](#). *Ann Acad Med Singapore*. 2005;34:169-78.
22. Sehgal A, Telang S, Passah SM, Jyothi MC. [Maternal and neonatal profile and immediate outcome in ELBW babies](#). *Indian Pediatr*. 2003;40:991-5.
23. Fang PC, Kuo HK, Ko TY, Chen CC, Hwang KP, Chung MY. [Retinopathy of prematurity in larger preterm infants](#). *Am J Perinatol*. 2006;23:273-7.
24. Sirtautienė R, Bagdonienė R. Retinopathy of prematurity: is it time to change screening limits in Lithuania? *Acta Med Lituanica*. 2006;13:161-4.
25. Fortes Filho JB, Barros CK, da Costa MC, Procianny RS. [Results of a program for the prevention of blindness caused by retinopathy of prematurity in southern Brazil](#). *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:209-16.
26. Maheshwari R, Kumar H, Paul VK, Singh M, Deorari AK, Tiwari HK. [Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in a tertiary care newborn unit in New Delhi](#). *Natl Med J India*. 1996;9:211-4.
27. Holmström G, Thomassen P, Broberger U. [Maternal risk factors for retinopathy of prematurity - a population-based study](#). *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996;75:628-35.
28. Patz A. The role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1975;195:77-85.
29. Hutcheon JA, Platt RW. [The missing data problem in birth weight percentiles and thresholds for "small-for-gestational-age"](#). *Am J Epidemiol*. 2008;167:786-92.
30. Sharma P, McKay K, Rosenkrantz TS, Hussain N. [Comparisons of mortality and pre-discharge respiratory outcomes in small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age premature infants](#). *BMC Pediatrics*. 2004;4:9.
31. Dhaliwal CA, Fleck BW, Wright E, Graham C, McIntosh N. [Retinopathy of prematurity in small-for-gestational age infants compared to appropriate-for-gestational age infants](#). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. No prelo 2008.
32. Allegaert K, Vanhole C, Casteels I, Naulaers G, Debeer A, Cossey V, et al. [Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity](#). *JAAPOS*. 2003;7:34-7.
33. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ. [Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network](#). *Pediatrics*. 2005;115:990-6.
34. Quinn GE. [Retinopathy of prematurity in Brazil: an emerging problem](#). *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:191-3.

Correspondência:

João Borges Fortes Filho
 Rua Jaraguá, 672/202
 CEP 90450-140 - Porto Alegre, RS
 E-mail: jbfortes@cursohbo.com.br