

Retinopatia da prematuridade

Retinopathy of prematurity

João Borges Fortes Filho¹

RESUMO

Este artigo aborda aspectos atuais da Retinopatia da Prematuridade, entidade clínica responsável pela maior quantidade de crianças cegas em todo o mundo nos dias de hoje. Procura chamar a atenção para a importância da triagem na busca da doença em todos os prematuros de muito baixo peso e a necessidade de que a retinopatia seja identificada no momento adequado, quando ainda existe chance para o tratamento que deverá ser feito, preferencialmente, durante o tempo de permanência da criança no Centro de Neonatologia. O exame oftalmológico inicial deve ser realizado sob oftalmoscopia binocular indireta e dilatação das pupilas, entre a 4ª e a 6ª semana de vida, em todos os recém-nascidos com peso igual ou menor do que 1500 gramas e/ou com idade gestacional igual ou inferior a 32 semanas. O acompanhamento das crianças com ou sem retinopatia identificada deverá seguir periodicamente até a normalização da vascularização da retina temporal na Zona III, o que poderá tardar até mais do que os primeiros seis meses de vida e deverá ser mantido pelos dois primeiros anos para a prevenção da ambliopia e do estrabismo e para a correção das altas ametropias relacionadas com a prematuridade. Durante o texto ficam convencionadas as seguintes definições:

- Prematuridade: nascidos com menos de 37 semanas de idade gestacional;
- Prematuridade extrema: nascidos com menos de 28 semanas de idade gestacional;
- Baixo peso: nascidos com menos de 2000 gramas;
- Muito baixo peso: nascidos com menos de 1500 gramas;
- Extremo baixo peso: nascidos com menos de 1000 gramas.

Descritores: Retinopatia da prematuridade/terapia; Cegueira/prevenção & controle; Prevalência; Revisão

¹ Professor de Oftalmologia, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) – Brasil; Doutorando em Oftalmologia, Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) – Brasil.

Recebido para publicação em: 10/03/06 - Aceito para publicação em 27/04/06

INTRODUÇÃO

A pesar de ter sido descrita há mais de 50 anos, a Retinopatia da Prematuridade (ROP) se tornou uma das maiores causas de cegueira infantil (definida pela OMS como cegueira ocorrendo até os 15 anos de idade) nos países desenvolvidos, em função da maior sobrevivência de recém-nascidos prematuros (RNP) com menor peso de nascimento e com menor idade gestacional (IG).⁽¹⁾

A ROP é uma doença ocular vasoproliferativa secundária à vascularização inadequada da retina que ocorre em RNP de muito baixo peso. Nem todos os prematuros desenvolvem esta enfermidade, pois existem muitos fatores que poderiam desencadear o aparecimento de suas graves complicações. Se não for descoberta e tratada, durante o tempo de permanência das crianças na unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal, poderá causar seqüelas visuais importantes ou cegueira total e irreversível. A ROP em sua fase final produz graves complicações como: descolamento da retina, glaucoma, catarata e até atrofia do globo ocular nos dois olhos.

O mapeamento da retina sob oftalmoscopia binocular indireta (OBI), realizado na UTI neonatal de todos os RNP no grupo de risco, é a melhor possibilidade de se detectar e tratar a doença naqueles com chances de desenvolver as complicações finais e irreversíveis da retinopatia.

Aspectos históricos da ROP

A ROP foi descrita inicialmente por Terry em 1942.⁽²⁻³⁾ Este autor descreveu um crescimento anormal de tecido fibroblástico e de vasos sanguíneos atrás do cristalino causando cegueira bilateral em crianças prematuras. Naquele momento, Terry chamou a doença de Fibroplasia Retrolental (FRL). Uma década depois, a FRL era a maior causadora de cegueira entre crianças nos Estados Unidos e em todos os países desenvolvidos. À medida que novos conhecimentos sobre a patogênese da doença foram se acumulando, o termo FRL foi gradualmente abandonado, e esta entidade passou a ser conhecida como Retinopatia da Prematuridade em quase todo o mundo, tendo sido Heath, em 1951, o primeiro autor a chamar esta entidade de Retinopatia da Prematuridade.^(4,5)

Até a introdução da OBI por Schepens nos anos 50, somente as formas mais severas e finais da doença puderam ser reconhecidas, uma vez que as manifestações iniciais da ROP se localizam na retina equatorial e periférica.

O relacionamento da doença com o uso do oxigê-

nio, vital para a sobrevivência dos prematuros, foi evidenciado por Campbell, na Austrália, em 1951, e por Crosse e Evans, na Inglaterra, em 1952.⁽⁶⁻⁷⁾ Estes trabalhos sugerindo que o uso indiscriminado do oxigênio, logo após o nascimento, estava relacionado com o aparecimento da ROP, produziram um efeito imediato em todo o mundo e, entre 1951 e 1960, uma grande restrição ao uso do oxigênio pós-natal levou à falsa impressão de que a ROP estivesse sob controle, mas ocorreu, também, uma maior mortalidade ou um aumento das comorbidades entre os RNP sobreviventes, tendo Cross estimado que, para cada caso de cegueira pela ROP que foi prevenido, ocorreram 16 casos de óbito de prematuros nos Estados Unidos.⁽⁸⁾ O período transcorrido entre a identificação de uma doença que levava prematuros sobreviventes à cegueira total e o início dos anos 60, ficou conhecido como a “primeira epidemia da ROP”.⁽⁹⁾

Na década entre 1960 e 1970, ocorreu uma maior liberação ao uso do oxigênio nas incubadoras e novamente apareceram muitos casos da doença, coincidindo com um aumento importante na sobrevivência de prematuros. Este período, que ficou conhecido como “a segunda epidemia da ROP”, proporcionou um melhor entendimento sobre a fisiopatogenia do aparecimento da doença pelo uso cada vez maior da OBI que permitiu a identificação da doença antes do desfecho final.

Recentemente, em função da melhora na qualidade assistencial, do grande desenvolvimento tecnológico da Neonatologia e em decorrência do maior número de partos múltiplos pelas fertilizações assistidas, houve um aumento da sobrevivência de RNP extremos de 8% para cerca de 35%. Assim, a partir dos anos 80 até o momento atual, o mundo vive a chamada “terceira epidemia da ROP”, com esta entidade sendo considerada a maior causadora de cegueira infantil em todos os países em desenvolvimento.^(1,10-12)

Patogênese e fatores de risco para o surgimento da doença

Durante o processo de formação embrionária do olho, a vascularização da retina nasal se completa ao redor da 32ª semana de IG, enquanto a retina temporal completaria sua vasculogênese ao redor da 40ª semana, ou logo após o nascimento a termo.⁽⁹⁾

A ROP está relacionada com o VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular) e a fatores não regulados pelo oxigênio (fator de crescimento *insulina-like*/IGF-I), que, quando em níveis baixos, inibem a vascularização na retina e, quando em excesso, estimulam uma neovascularização patológica na retina.⁽¹³⁾

Após o nascimento, o oxigênio suplementar a que

o RNP é submetido leva a uma situação de hiperóxia que causa vasoconstrição e obliteração vascular. Esta situação gera isquemia periférica na retina e leva à interrupção definitiva da formação vascular. A hiperóxia, se mantida por um maior período de tempo, causará superprodução do fator VEGF que estimulará a neovascularização indesejada da retina com o surgimento das demais complicações finais da doença.⁽¹⁴⁾

Muitas diferentes causas foram propostas para explicar o aparecimento da doença em prematuros: infecção viral ou bacteriana primária ou transmitida pela mãe ao RNP, deficiências de Vitamina E, ferro ou hormonais, anoxia, anemia, exposição à luz e hipercapnéia, entre muitas outras de menor importância histórica.⁽¹⁵⁾

Inúmeros fatores de risco para o surgimento da ROP foram estudados ao longo dos últimos 50 anos. Entre eles a imaturidade, o baixo peso ao nascer, o uso de esteróides e beta-bloqueadores pela mãe no período pré-natal, a deficiência de Vitamina E, a exposição à luz intensa nos berçários, o uso de corticóides, indometacina e surfactantes, a situação de gemelaridade, a necessidade de tratamento do ducto arterioso, a presença de hemorragia intracraniana, as variações da oxigenioterapia, as apnéias recorrentes, as transfusões sanguíneas, a imunossupressão, a presença concomitante de infecções associadas e o uso de antibióticos. Existe extensa literatura científica sobre cada um dos fatores de risco acima mencionados, mas existe também, muita dificuldade em se estabelecer uma precisa relação de causa/efeito entre a maioria destes fatores em função da débil condição física dos RNP cujos parâmetros clínicos variam sem muita previsão a cada minuto de vida, tornando-se muito difícil a análise de todos estes dados de um modo fidedigno e conclusivo.

Entre os vários fatores de risco possíveis de serem identificados, a prematuridade extrema, a oxigenioterapia em alta concentração por longo período e a debilitação do estado físico geral da criança são os mais considerados no surgimento da ROP.⁽¹⁶⁻¹⁷⁾

De um modo em geral é útil considerar o risco de ocorrer ROP em um RNP extremo ou de muito baixo peso de acordo com a seguinte fórmula:

imaturidade (sempre) + oxigenioterapia (sempre ou quase sempre) + alterações sistêmicas ou oculares /fatores de risco (algumas vezes) = ROP

Classificação e estadiamentos da ROP

Em 1984, vinte e três oftalmologistas de onze diferentes países publicaram o trabalho que se tornou conhecido como a **Classificação Internacional da ROP**⁽¹⁸⁻¹⁹⁾

que localizava a doença em um mapa da retina, dividido em três zonas diferentes, e descrevia sua extensão pelos meridianos envolvidos contados em horas do relógio. As alterações retinianas foram inicialmente divididas em quatro estadiamentos evolutivos e foi estabelecido o conceito de Doença *plus*.

Mapa para a localização da doença nas zonas de envolvimento do fundo de olho

O mapa, criado em 1984, era composto de dois círculos concêntricos tendo a papila óptica como centro. Um terceiro círculo, de forma semilunar, era localizado no setor temporal. O conjunto dos círculos limitava três zonas diferentes do fundo de olho (FO). Cada uma destas zonas estava centrada na papila óptica, ao contrário do habitualmente utilizado em oftalmologia, que centraliza sempre o FO na região macular. Estes três círculos delimitavam as chamadas zonas de envolvimento da doença:

- **Zona I (zona do pólo posterior):** centralizada a partir da papila, atingia seu limite a uma distância equivalente a duas vezes a distância papila/mácula em todas as direções.

- **Zona II (zona equatorial):** atingia seu limite tangenciando a ora serrata no lado nasal e uma extensão equivalente à zona equatorial no setor temporal.

- **Zona III (zona periférica temporal):** é a área de forma semilunar situada externamente à Zona II no setor temporal. Esta é a zona em que mais tardiamente se completa a vascularização da retina nos prematuros sendo, portanto, a zona mais freqüentemente envolvida na ROP⁽²⁰⁾ (Figura 1).

Estadiamento da Doença: As alterações retinianas foram, inicialmente, divididas em quatro estadiamentos evolutivos:

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

- **Estadiamento 2:** presença de uma crista elevada por sobre a região periférica da retina.

- **Estadiamento 3:** presença de proliferação fibrovascular retiniana ou extra-retiniana por sobre as áreas das cristas elevadas.

- **Estadiamento 4:** início de descolamento tracional parcial periférico ou central da retina.

Extensão da doença: Ficou convenção que a extensão da doença seria mencionada em horas do relógio, a saber: quando se olha o mapa do FO, o meridiano das 3 horas está localizado no lado nasal do olho direito e no lado temporal do olho esquerdo.

Conceito de Doença *plus*: Diz-se que um RNP apre-

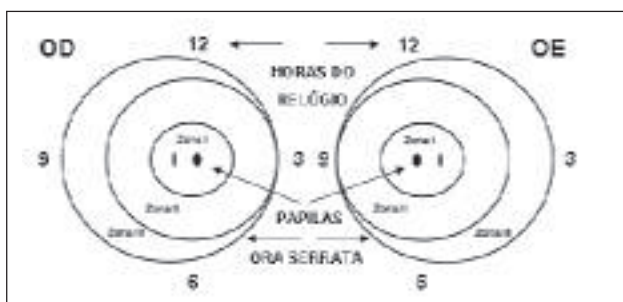


Figura 1: Mapa para a localização da doença nas zonas de envolvimento do fundo de olho

senta Doença *plus* quando se identifica no FO importante dilatação e tortuosidade dos vasos retinianos venosos ou arteriais desde a periferia até o pólo posterior. Poderá haver, neste momento, turvação discreta no vítreo, alterações vasculares na íris e dificuldade em se conseguir uma boa dilatação das pupilas. O significado clínico destes achados é o de ROP em progressão com risco aumentado para a perda visual no RNP afetado^(20,21).

Em 1987, novamente se reuniu o Comitê Internacional da ROP⁽²²⁾ para estudar o desenvolvimento do descolamento da retina na doença e publicou uma revisão da classificação anterior que dividiu o estadiamento 4 em dois subgrupos (A e B) e criou o estadiamento 5 para os casos finais da fase aguda da doença:

- **Estadiamento 4 A:** presença de descolamento parcial da retina que não afeta a região macular.
- **Estadiamento 4 B:** presença de descolamento parcial da retina que afeta a região macular.
- **Estadiamento 5:** presença de descolamento total da retina complicado por proliferação de tecido fibroso ou retrolental.

A Classificação Internacional da ROP, de 1984/1987, se tornou de muita utilidade na prática clínica e manteve-se inalterada até 2005, quando novas modificações foram incluídas em função de um maior conhecimento sobre a doença.⁽²³⁾ Foram introduzidos os conceitos de **doença agressiva posterior**, observada em prematuridade extrema (*rush disease* ou *posterior ROP*), o conceito de um nível intermediário da Doença *plus* (*pre-plus disease*) além de uma modalidade de se estimar facilmente a extensão da Zona I. O quadro 1 mostra a classificação completa da ROP e como deverá ser utilizada na prática diária a partir das recentes modificações introduzidas.

Exame dos prematuros em um centro de neonatologia

Qual o melhor momento para que o RNP de muito baixo peso ou extremos sejam examinados nos programas de triagem? Sabe-se hoje que a ROP não se

desenvolve antes de decorridas várias semanas desde o nascimento. Muitos programas de triagem utilizam o critério da idade cronológica (semanas desde o nascimento) enquanto outros, utilizam o critério de idade pós-concepção (semanas decorridas desde a concepção). Outros programas preconizam ainda a associação de ambos os critérios.⁽²⁴⁾

Na Inglaterra, desde 1996, o *Royal College of Ophthalmologists* e a *British Association of Perinatal Medicine* determinaram que todos os RNP com menos de 1500 gramas e/ou com IG ao nascimento igual ou inferior a 31 semanas sejam submetidos aos programas de triagem para a ROP, independente de sua condição clínica. Este protocolo foi baseado no princípio de que o início da ROP e sua progressão são determinados pela idade pós-concepção e que o estadiamento de ROP 3, doença limiar, ocorrerá na 37ª semana após a última menstruação. Os exames começariam, portanto, na 6ª semana após o nascimento, continuando periodicamente até que seja confirmada a vascularização adequada da retina na Zona III^(16,25).

Nos Estados Unidos, os parâmetros das triagens foram definidos pela *American Academy of Ophthalmology* e pela *American Academy of Pediatrics*, a partir de 2001, incluindo nos programas todos os RNP com peso igual ou menor do que 1500 gramas e/ou IG igual ou menor do que 28 semanas ou qualquer outra criança considerada de alto risco pelo neonatologista atendente. Os exames são iniciados entre a 4ª e a 6ª semana de vida ou entre a 31ª e a 33ª semana de IG^(26,27).

Em 2002, se reuniu no Rio de Janeiro, um grupo de oftalmologistas, pediatras e neonatologistas, apoiados pelo Conselho Brasileiro de Oftalmologia, Sociedade Brasileira de Pediatria e Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica. Este encontro, conhecido como o 1º Workshop ROP RJ 2002, teve como objetivos estudar a problemática da doença no Brasil, estabelecer critérios para um programa eficiente de triagem neonatal e a diminuição do número de casos de cegueira pela ROP no país. Ficou estabelecido que as triagens para a detecção da ROP seriam realizadas em todos os RNP com 1500 gramas ou menos e/ou com IG igual ou menor do que 32 semanas ao nascimento, com o exame inicial realizado entre a 4ª e a 6ª semana de vida, sob OBI e dilatação das pupilas.⁽²⁸⁾

É importante relatar que o exame de FO em RNP extremos, realizado antes das seis semanas de vida, é tecnicamente mais difícil de ser feito, especialmente se o examinador não possuir uma maior experiência neste trabalho. A saúde muito precária dos pacientes, em muitas ocasiões recebendo oxigênio ainda entubados ou em



Figuras 2A e B: Exame dos prematuros na própria incubadora ou ainda entubados em um centro de neonatologia

máscaras e campânulas, com sinais vitais instáveis, sujeitos aos pára-efeitos dos colírios midriáticos utilizados e ao manuseio pelo oftalmologista no intuito de abrir as pálpebras, são dificuldades a serem superadas durante as avaliações (Figuras 2A e 2B).

RNP extremos, quando examinados muito precocemente (antes de seis semanas de vida), não apresentam boa visibilidade do FO por opacificação parcial dos meios ou pela presença de vascularização na córnea, no cristalino ou mesmo no corpo vítreo. A fenda palpebral é ainda muito pequena, dificultando o uso dos blefarostatos e dos indentadores esclerais mesmo os especialmente desenvolvidos para uso em prematuros (Figuras 3 e 4).

Cuidados gerais e possíveis complicações do exame de FO: RNP estão sempre em condições de saúde muito crítica, mas mesmo assim, devem ser examinados periodicamente para a identificação da doença e diminuição dos riscos da progressão natural da ROP. São crianças que sofrem considerável *stress* e debilitação física quando submetidas a estímulos que causem dor. Por possuírem reflexo óculo-cardíaco bem desenvolvido e grande instabilidade cardio-respiratória, podem responder ao exame oftalmológico com episódios de apnéia e bradicardia.

O *stress* de um manuseio exagerado para a OBI sob midríase, especialmente com o uso do blefarostato, causa uma debilitação momentânea na capacidade respiratória da criança, assim a presença de pessoal da enfermagem junto à incubadora, durante todo o tempo do exame, é importante para controlar e manter a via aérea livre, monitorar os sinais vitais e o comportamento da criança a fim de evitar apnéias ou outra situação que possa colocar em risco a vida do RNP, especialmente nos prematuros extremos. O oftalmologista deve estar



Figura 3: Blefarostato especialmente desenvolvido pela casa Storz® para uso em prematuros

atento tanto ao exame do FO, quanto ao comportamento da criança examinada, devendo estar, preferencialmente, acompanhado por pessoal da equipe de neonatologia para um atendimento em caso de qualquer emergência ou de parada respiratória, e tentando que o exame seja rápido e pouco traumático^(4,29).

Qual a melhor associação de colírios para os exames? Os colírios midriáticos utilizados rotineiramente nos exames não são isentos de pára-efeitos e podem gerar complicações cardio-respiratórias, especialmente nos RNP extremos⁽³⁰⁾. Num estudo com 110 RNP em programa de triagem para a ROP, Laws, em 1996, demonstrou que a pressão sanguínea diastólica elevou-se em média 6 mmHg após a instilação de colírios midriáticos. Durante o exame do FO, as pressões diastólica e sistólica ainda se elevaram em média ao redor de 4 mmHg, estando esta última ocorrência possivelmente relaciona-



Figura 4: Indentador escleral para uso nos exames de triagem e nos tratamentos de prematuros pelo laser

da ao *stress* do manuseio durante o exame⁽³¹⁾.

A melhor combinação e as concentrações mais adequadas de colírios têm sido estudadas na literatura científica internacional. As associações de Ciclopentolato 0,5%/Tropicamida 0,5% e a de Fenilefrina 2,5%/Tropicamida 0,5% são as mais utilizadas em todo o mundo. A associação de Ciclopentolato 0,5%/Tropicamida 0,5% pode causar aumento da pressão sangüínea e da freqüência respiratória entre 7 a 10 minutos da instilação das gotas no saco conjuntival. A associação de Fenilefrina 2,5%/Tropicamida 0,5% mostrou, em trabalho prospectivo e randomizado, um melhor efeito midriático, sem os efeitos adversos sobre a freqüência cardíaca e pressão arterial.⁽³²⁾

A preferência pessoal do autor deste artigo de revisão é a associação de Fenilefrina 2,5%/Tropicamida 0,5% disponibilizada manufaturada pela Ophthalmos Farmácia Oftalmológica®, com instilação de 1 ou 2 gotas em cada olho do RNP, mantendo-se as pálpebras abertas durante um tempo ao redor de 10 a 12 segundos para permitir uma maior absorção das drogas. O exame de FO poderá ser feito com ótima midríase entre 15 a 20 minutos desta única instilação.

Prevalência da rop entre RNP de muito baixo peso e extremos

O estudo multicêntrico de crioterapia para a ROP (*Cryo-ROP*), realizado nos *USA* entre 1986 e 1987, avaliou 4099 crianças nascidas com menos de 1251 gramas para monitorar a incidência e a evolução da doença. Este grande estudo determinou a prevalência da ROP em 81,6% das crianças nascidas com menos de 1000 gramas.⁽³³⁾

Nos anos mais recentes, a prevalência mundial da doença está calculada entre 25 a 30% para a ROP em qualquer dos estadiamentos evolutivos, enquanto os casos que necessitam de tratamento (estadiamento ROP

3, doença limiar) ocorrem entre 5 a 10% dos RNP de muito baixo peso.^(1,10)

Larsson e Holmström publicaram o aparecimento da ROP em 25,5% das 392 crianças estudadas em Estocolmo, na Suécia, em 2002 (100/392). Este estudo mostrou o aparecimento de ROP 1 em 5,6% (22/392), ROP 2 em 7,7% (30/392), ROP 3 em 11,7% (46/392) e ROP 4 em 0,5% (2/392) dos pacientes avaliados prospectivamente entre 1998 e 2000⁽³⁴⁾. Ainda na Europa, foi publicado em 2002, um estudo retrospectivo sobre 194 RNP com menos de 1500 gramas ou com menos de 32 semanas de IG no período entre 1992 e 2000. Nesta população ocorreram estadiamentos de ROP 1 e 2 em 26,28% (51/194) sendo que apenas 2,5% dos examinados (5/194) necessitaram de tratamento pela criopexia.⁽³⁵⁾

Na França, o estudo de Conrath et al., publicado em 2004, envolvendo 502 RNP abaixo de 1500 gramas e abaixo de 32 semanas de IG, entre 1997 e 1999, demonstrou que apenas 46 dos 502 RNP desenvolveram ROP em qualquer estadiamento evolutivo. Os resultados parciais quanto aos estadiamentos da ROP foram: 32 RNP desenvolveram a doença em estadiamento de ROP 1 (32/502 - 6,37%), 11 atingiram estadiamento de ROP 2 (11/502 - 2,19%) e apenas 3 pacientes atingiram a doença em estadiamento tratável de ROP 3 (3/502 - 0,60%)⁽³⁶⁾. Este estudo, nitidamente, diferiu dos demais estudos pesquisados em relação à prevalência da retinopatia.

No *John Dempsey Hospital* da *University of Connecticut School of Medicine USA*, entre 1989 e 1997, foram avaliados retrospectivamente os dados de 950 RNP, tendo sido obtido o percentual de 21,3% de ROP (202/950), considerando-se todos os estadiamentos, e apenas 4,6% (44/950) das crianças examinadas atingiram ROP 3 ou mais. Este mesmo estudo determinou que nenhuma das crianças nascidas com mais de 1000 gramas

ou com mais de 28 semanas de IG desenvolveu estadiamentos de ROP que necessitassem intervenção pelo laser ou por cirurgia⁽³⁷⁾.

Ainda nos Estados Unidos, foi publicado em 2004, um grande estudo da incidência da ROP no estado de New York durante o período entre 1996 até 2000. No grupo de risco para a ROP foram identificados 10596 RNP. Um total de 2152 RNP deste grupo desenvolveu ROP em qualquer estadiamento (2152/10596 - 20,35%). Apenas 9,5% dos RNP atingiram estadiamento de ROP 3, doença limiar e foram tratados por fotocoagulação a laser (218/2284 - 9,5%). Este foi o maior estudo em número de pacientes cujos dados foram analisados para ROP em todo o mundo.⁽³⁸⁾

No Brasil, o estudo de Graziano et al., publicado em 1997, analisou prospectivamente os dados de 102 RNP nascidos com menos de 1500 gramas, no período de 24 meses entre janeiro de 1992 e dezembro de 1993, tendo sido detectado um percentual de 29,09% de ROP incluindo todos os estadiamentos e já chamavam a atenção para uma prevalência muito alta da ROP (78,5%) no grupo de pacientes com peso de nascimento menor do que 1000 gramas e para o percentual de 72,73% de retinopatia entre RNP nascidos com menos de 30 semanas de IG. Os autores concluíram que as crianças de menor peso e de menor IG (abaixo de 1000 gramas ou abaixo de 28 semanas) têm risco maior de desenvolver ROP em estadiamentos 3 ou mais.⁽³⁹⁾

A prevalência encontrada por Borges Fortes e cols. em 195 RNP de muito baixo peso em estudo prospectivo, realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período entre 2002 e 2005, foi de 28,51% (55/195) com os seguintes percentuais por estadiamentos: ROP 1 (25/195 - 12,82%), ROP 2 (20/195 - 10,26%), ROP 3 (10/195 - 5,13%). Neste grupo não ocorreu nenhum caso de ROP nos estadiamentos de ROP 4 ou 5. Em outros trabalhos junto ao HCPA^(28,40-41) também ficou demonstrada a alta prevalência de ROP em crianças nascidas com 1000 gramas ou menos e com IG menor do que 30 semanas. Houve prevalência de 45,59% de ROP em prematuros nascidos com menos de 1000 gramas e prevalência de 40,27% de ROP em nascidos com menos de 30 semanas de IG, conforme também pôde ser verificado em outros trabalhos na literatura nacional⁽⁴²⁻⁴³⁾, podendo-se inferir uma mesma conclusão do trabalho de Graziano e colaboradores de que a prematuridade extrema é um dos mais importantes fatores de risco hoje conhecido para a ROP e que este grupo especial de RNP necessita de maior cuidado nos programas de triagem por parte dos neonatologistas e dos oftalmologistas para a prevenção da cegueira.⁽³⁹⁾

Tratamento da ROP

A fotocoagulação da retina periférica pelo arco de xenônio e, posteriormente, pelo laser argônio foi o primeiro dos métodos utilizados para o tratamento da ROP. Suas indicações datam dos anos 1968 e 1977 com os trabalhos de Nagata, no Japão⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾. Contudo, naquela época, não havia tecnologia adequada para a utilização deste tipo de tratamento em RNP, o que ocorreu a partir de 1981 com o advento da fotocoagulação por laser, aplicada de forma transpupilar sob OBI, quando este equipamento de custo mais elevado se tornou disponível na maioria dos países em desenvolvimento⁽⁴⁶⁾.

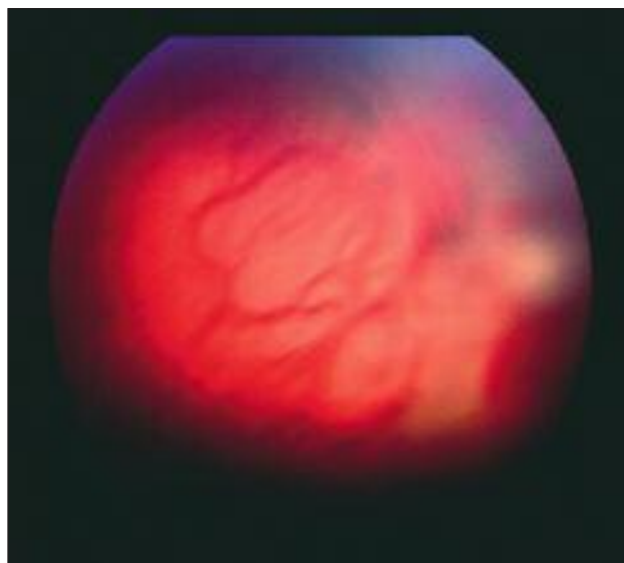
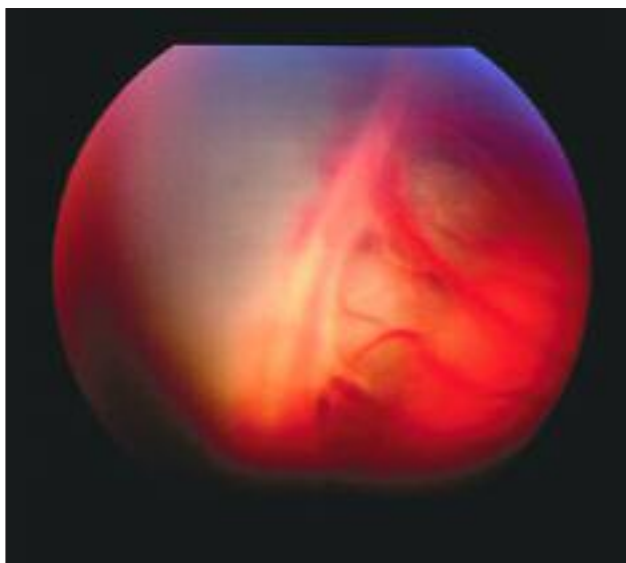
Os programas de prevenção da cegueira pela ROP foram iniciados de modo mais organizado em muitos países, somente a partir dos anos 90, quando o *Cryo-ROP Study* demonstrou os primeiros resultados positivos do tratamento desta doença pela crioterapia, que utilizava equipamento de custo menor e disponível em quase todos os serviços de oftalmologia⁽⁴⁷⁻⁵¹⁾.

A crioterapia da retina periférica, realizada no estadiamento de ROP 3, doença limiar, aplicada na região avascular periférica da retina, previne a progressão da ROP em um número muito significativo de pacientes. Este foi o maior tratamento utilizado a partir dos anos 90 e ainda continua sendo realizado nos dias de hoje quando a unidade neonatal não possui a opção do tratamento pelo laser diodo ou pelo laser argônio. A crioterapia, apesar de eficiente para induzir a regressão da ROP, tanto pela destruição dos fatores angiogênicos na retina periférica quanto pela indução de fatores antiangiogênicos, tem a desvantagem de danificar a esclera, podendo gerar complicações maiores e, modernamente, tem perdido espaço para o laser aplicado sob OBI como método de escolha para o tratamento da ROP⁽⁵²⁻⁵⁵⁾.

Os resultados do moderno tratamento da ROP pela fotocoagulação transpupilar, tanto com o laser de argônio quanto com o laser diodo, são muito bons tendo-se conseguido deter a progressão natural da doença na grande maioria dos RNP tratados, de acordo com dados obtidos na literatura científica recente⁽⁵²⁻⁵⁵⁾.

As complicações do tratamento pela fotocoagulação transpupilar parecem, também, menores ou menos importantes quando se comparam com os resultados do tratamento pela crioterapia. A discussão recente neste assunto parece estar restrita ao uso de maior ou menor quantidade de impactos de laser dirigidos à retina periférica avascular, para que se obtenha um efeito terapêutico adequado e se diminua a necessidade de retratamento, o que pode ocorrer num percentual elevado de casos⁽⁴⁶⁾.

Em trabalhos recentes do autor desta revisão fo-



Figuras 5A e B: Indicação clássica para o tratamento: estadiamento ROP 3, Zona II, doença limiar

ram publicados dados sobre o tratamento de 10 pacientes sobre 195 RNP entre 2002-2005 no HCPA (5,13% de necessidade de tratamento por laser). Todos os 10 RNP tratados evoluíram bem (100% de resultado positivo em estabilização da ROP), sem nenhuma complicação que pudesse ter sido atribuída ao tratamento pelo laser, mas foi necessário retratamento com uma segunda sessão de fotocoagulação em dois pacientes num percentual de 20% de necessidade de tratamento no grupo estudado⁽⁴¹⁾. Também foram publicados pelo autor os dados sobre 11 pacientes tratados entre 1998-2002 em outra unidade neonatal, onde nenhum dos pacientes necessitou de repetição do uso do laser para deter a progressão natural da ROP⁽⁵⁶⁾. O número de impactos de laser aplicados em todos estes pacientes ficou entre 700 a 800 impactos por olho.

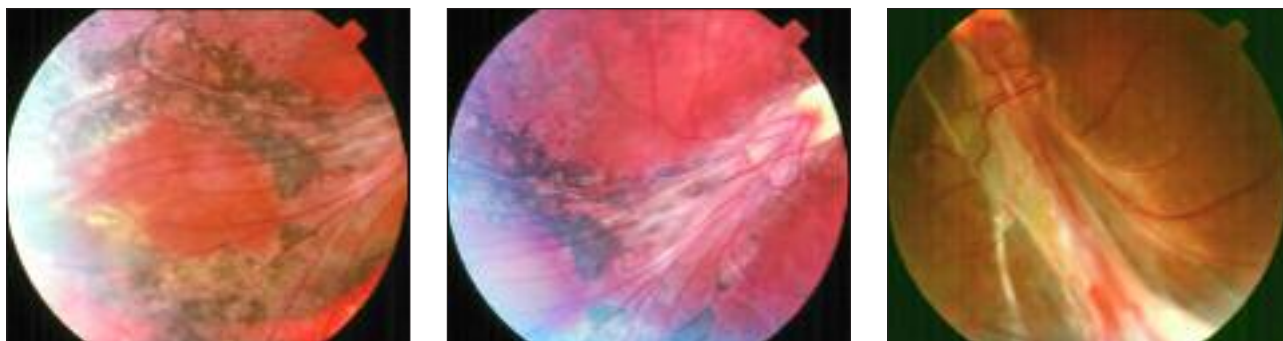
Estudos recentes têm mostrado uma tendência para a realização de um número bem maior de impactos de laser (laser confluyente), ao redor de 1200 impactos por olho, com o objetivo de se conseguir um bom efeito terapêutico, diminuindo a necessidade de retratamentos⁽⁵⁷⁾. Nesta decisão devem ser consideradas as possíveis complicações do laser: risco de edema e queimadura da córnea, lesão da íris, hemorragias na retina, coróide ou no vítreo, neovascularização da coróide, possibilidade de formação de cataratas e de membranas epiretinianas e ainda a fotocoagulação acidental da fóvea.⁽⁵⁸⁾

Uma outra modalidade do uso do laser no tratamento da ROP tem sido descrita: a fotocoagulação pelo diodo laser aplicado de forma transescleral, tanto trans quanto subconjuntivalmente. Os resultados, em casos selecionados, publicados sem grupo controle, foram con-

siderados igualmente satisfatórios e com poucas complicações⁽⁵⁹⁾.

Quando o RNP deverá ser tratado para ROP? O objetivo de um programa de triagem e de atendimento sistemático aos RNP no grupo de risco para o aparecimento da ROP é determinar o momento mais adequado para o tratamento. Nem sempre esta decisão é fácil de ser tomada pela equipe assistente do prematuro na qual se insere o oftalmologista. Classicamente, o tratamento estará indicado quando o RNP atingir estadiamento de ROP 3, doença limiar (doença nas Zonas I ou II, afetando pelo menos 5 horas contíguas ou 8 horas cumulativas, com identificação de proliferação fibroretiniana fora do plano da retina e presença de doença *plus* arterio-venosa, desde a periferia até o pólo posterior)⁽⁴⁷⁻⁵¹⁾ (Figuras 5A e 5B).

Como este momento pode durar poucos dias antes de uma progressão para uma situação de descolamento de retina (estadiamento ROP 4), especialmente quando a doença se estabelece na Zona I, é necessário que o RNP nestas condições seja examinado com mais freqüência e as avaliações do FO repetidas a cada três ou quatro dias no máximo. O neonatologista responsável deverá ser alertado para a possibilidade de um iminente tratamento cirúrgico do RNP sob anestesia. Em muitas ocasiões, especialmente na prematuridade extrema, é necessário postergar a decisão do tratamento até que o RNP tenha melhores condições clínicas para a realização de um procedimento sob anestesia com o menor risco possível para a vida do prematuro. Nestas ocasiões, o posicionamento do oftalmologista monitorando a progressão das alterações no FO até um



Figuras 6A, B e C: Aspectos cicatriciais ou regressivos da ROP, esquerda e central: migração pigmentar periférica e equatorial bloqueando o descolamento periférico da retina; direita: formação de dobra retiniana desde a periferia ao pólo posterior causando tração sobre a região macular (*macular dragg*)

limite máximo de segurança é fundamental perante a equipe médica no preparo para o ato cirúrgico da fotocoagulação.

As indicações para o momento mais adequado de tratamento da ROP começaram a ser revistas nos Estados Unidos a partir de 2003, quando um novo estudo clínico multicêntrico, o *Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) Randomized Trial*, foi instituído com o objetivo principal de definir se o RNP de alto risco para a ROP tratado num período pré-limiar teria melhor resultado anatômico e funcional do que se fosse tratado apenas quando a doença atingisse o estadiamento clássico de ROP 3, doença limiar. Os trabalhos publicados indicaram um melhor resultado do tratamento ao longo do primeiro ano de vida do RNP com a fotocoagulação ou a crioterapia realizada mais precoce, quando se comparou com o tratamento indicado e realizado no momento clássico. Estes estudos, ainda recentes, deverão induzir a uma indicação para o tratamento mais precoce do RNP, com a doença ainda em fase pré-limiar do tipo 1 ou 2⁽⁶⁰⁻⁶¹⁾ (Quadro 1).

Seguimento dos RNP ao longo dos dois primeiros anos de vida

Ao nascimento, a visão da criança é relativamente baixa, em função da imaturidade cerebral e retiniana. A fixação monocular deverá se completar após os primeiros dois meses de vida com a visão binocular se firmando apenas nos primeiros seis ou oito meses de vida. Estima-se que o desenvolvimento visual se complete entre os três e os quatro anos de idade^(14,62).

Crianças RNP têm mostrado uma maior tendência à formação de estrabismo, ambliopia e altos erros refrativos. Esta situação deverá ser monitorada com atenção pelo oftalmopediatra durante os dois primeiros anos de vida, especialmente naqueles previamente tratados

para a ROP (tanto com o laser quanto pela crioterapia), pois há evidências mostrando maiores complicações tardias no grupo de RNP tratados quando comparados com grupos de RNP não tratados⁽⁶³⁾.

Formas regressivas da ROP

Muitos RNP cuja doença não foi identificada na fase aguda e que não foram tratados no momento adequado poderão mostrar tendência à cicatrização natural da ROP, com involução da fase vasoproliferativa e evolução para uma fase regressiva com formação de tecido fibrótico-cicatricial. Estas crianças são portadoras de deficiência visual severa em função das alterações vítreo-retinianas periféricas ou maculares ou, ainda, por ambliopia e erros refracionais. O diagnóstico da doença regressiva se faz, ainda hoje, de forma muito tardia, quase sempre quando a criança alcança sete ou oito anos de idade. Quando se consegue acompanhar evolutivamente desde o centro de neonatologia estas crianças, se observa que um dos primeiros sinais de estabilização da fase aguda da ROP é a falta de progressão da doença para um estadiamento maior e que o processo de regressão da retinopatia ocorre, na maior parte das vezes, na junção das áreas vascularizadas e não vascularizadas da retina periférica. Com o acompanhamento evolutivo periódico do RNP se percebe que a ROP variou de localização da Zona I para a Zona II ou da Zona II para a Zona III e, quanto mais severa a fase aguda da doença, mais alterações se identificam na retina periférica nos pacientes portadores da fase cicatricial ou regressiva. Estas alterações periféricas são muito variadas, podendo ser observadas desde extensas áreas pigmentadas, descolamento da retina em setores isolados e autobloqueados pelo acúmulo de pigmentos, formação de tecido fibroso com tração sobre a retina (*retinal dragg*) desde a periferia até o pólo posterior (*macular*

Quadro 1
Classificação Internacional da ROP (1984/1987/2005)
Fase ativa da doença

ROP 1	Identificação de linha branca e plana que separa a retina vascular da avascular
ROP 2	Presença de crista elevada
ROP 3	Presença de proliferação fibrovascular a partir da crista saindo do plano da retina. Este estadiamento foi subdividido a partir de 2005 em: ROP 3 LEVE ROP 3 MODERADA ROP 3 GRAVE
ROP 4	Presença de descolamento de retina (DR) subtotal ROP 4 A: DR não afeta a região macular ROP 4 B: DR afeta a região macular
ROP 5	Descolamento total de retina (funil aberto ou fechado)
DOENÇA LIMIAR (indicação clássica para o tratamento, pois se não tratada pode apresentar resultados anatômicos ruins em 50% dos casos)	ROP 3, em zona I ou II, com pelo menos 5 horas de extensão contínuas ou 8 horas intercaladas, na presença de Doença plus (dilatação arteriolar e venodilatação)
DOENÇA PRÉ-LIMIAR TIPO 1 (considerações para indicação de tratamento a partir de 2003)	Qualquer ROP em zona I com plus ROP 3, zona I, sem plus ROP 2 ou 3 em zona II, com plus
DOENÇA PRÉ-LIMIAR TIPO 2 (considerações mais recentes para indicações de tratamento)	ROP 1 ou 2, zona I, sem plus ROP 3, zona 2, sem plus
ROP AGRESSIVA POSTERIOR (<i>Rush Disease</i>) Introduzida na classificação de 2005	Forma muito grave e de rápida progressão da doença.

dragg). A presença de traves, membranas ou trações vítreo-retinianas causam maior ou menor distorção da região macular e das estruturas do pólo posterior contribuindo para uma deficiência visual importante⁽⁶⁴⁾ (Figuras 6A, 6B e 6C).

Diagnóstico diferencial da ROP

Nas fases agudas da doença, o diagnóstico não é difícil de ser feito nos programas de triagem em RNP no grupo de risco. Crianças maiores, nascidas fora do grupo de risco, também podem desenvolver complicações da ROP só que em proporção muito menor. Crianças maio-

res, mas com muitas intercorrências de septicemia e enfraquecimento do estado geral de saúde, também podem desenvolver a retinopatia.

As principais doenças vítreo-retinianas congênicas a serem consideradas no diagnóstico diferencial da ROP são a Síndrome de Norrie, de herança recessiva ligada ao sexo, e a Vítreo-retinopatia Exsudativa Familiar, de herança autossômica dominante. Ambas são anomalias da formação e desenvolvimento da retina e podem mostrar aspectos muito parecidos com as fases de estadiamentos maiores da ROP, mas ocorrem em crianças nascidas a termo^(14,65).

A principal doença adquirida a ser considerada

no diagnóstico diferencial da ROP cicatricial ou regressiva é a Toxocaríase ocular com desorganização vítreo-retiniana, especialmente quando ocorre a formação de traves vítreas e granulomas periféricos. É um diagnóstico diferencial importante a ser considerado, podendo esta situação ser pesquisada pela resposta positiva ao teste de ELISA na toxocaríase.

CONCLUSÃO

O mapeamento rotineiro da retina sob OBI, realizado entre a 4ª e a 6ª semana de vida, na unidade de terapia intensiva neonatal de todos os RNP na faixa de risco, é a melhor possibilidade de controlar a doença naqueles com chances de desenvolver as complicações finais e irreversíveis da perda total da visão por descolamento da retina decorrente da ROP. O tratamento estará indicado quando a doença atingir estadiamento de ROP 3, doença limiar. Estudos ainda recentes apontam vantagens e melhores resultados para o tratamento mais precoce com a doença ainda em fase pré-limiar. O grupo de maior risco nos dias de hoje e onde se observa a maior prevalência da doença corresponde à prematuridade extrema: RNP com menos de 1000 gramas e/ou menos de 28 semanas de IG. Este grupo específico de crianças deverá merecer uma maior atenção por parte dos oftalmologistas e dos neonatologistas durante os programas de triagem para a adequada prevenção da cegueira pela ROP.

SUMMARY

This article verses about the current concepts of the retinopathy of prematurity (ROP), a potentially avoidable cause of blindness in children in all the developed countries nowadays. The incidence of the disease has increased in recent years, owing to improvement in the survival rate of low birth weight infants. The importance of the screening for ROP in every prematurely born infant of low birth weight is claimed, in order to detect the disease when there is still a chance for treatment. The treatment should be performed preferably when the newborn is still at the Neonatal Unit. The ophthalmologic examination should be performed with indirect ophthalmoscopy and dilated pupils, between the 4th and 6th week of life. It is an important instrument for the detection of ROP and must be done in all very low birth weight infants with 1500g or less especially in those with gestational age under 32 weeks. The follow up must be periodical until the normal vascularization in Zone III is established, which may be

delayed for longer than 6 months of age. The periodical evaluations are recommended up to the age of 2 years, for prevention of ambliopia, strabismus and for correction of high ametropias related to prematurity. The following definitions are standardized through the text:

- *Prematurity: less than 37 weeks of gestational age;*
- *Extreme Prematurity: less than 28 weeks of gestational age;*
- *Low Birth Weight: less than 2000 g;*
- *Very Low Birth Weight: less than 1500 g;*
- *Extreme Low Birth Weight: less than 1000 g.*

Keywords: *Retinopathy of prematurity/therapy; Blindness/prevention & control; Prevalence; Review*

REFERÊNCIAS

1. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: epidemiology. *J Comm Eye Health.* 1997;10:22-4.
2. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. I - Preliminary report. *Am J Ophthalmol.* 1942;25:203-4.
3. Terry TL. Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in premature infants. II - Report of cases - clinical aspects. *Arch Ophthalmol.* 1943;29:36-53.
4. Palmer EA, Patz A, Phelps DL, Spencer R. Retinopathy of prematurity. In: Ryan SJ. *Retina.* 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1994. p.1473-98.
5. Health P. Pathology of the retinopathy of prematurity, retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol.* 1951;34:249.
6. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia: a clinical approach. *Med J Aust.* 1951;2(2):48-50.
7. Crosse VM, Evans PJ. Prevention of retrolental fibroplasia. *AMA Arch Ophthalmol.* 48(1):83-7.
8. Cross KW. Cost of preventing retrolental fibroplasia. *The Lancet.* 1973;2:954-6.
9. Fielder AR, Quinn GE. Retinopathy of prematurity. In: Taylor D, Hoyt CS, editors. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus.* Third Edition ed. Elsevier Saunders; 2005. p. 506-30.
10. Foster A, Gilbert C. Epidemiology of childhood blindness. *Eye.* 1992;6:173-6.
11. Gilbert C. Worldwide causes of childhood blindness. In: Hartnett ME, Trese M, Capone Jr A, Keats JBJ, Steidl SM, editors. *Pediatric retina.* 2005 ed. Philadelphia USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 315-29.
12. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *The Lancet* 1997;350:12-4.
13. Hellstrom A, Engstrom E, Hard AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A. Postnatal serum insulin-like growth factor 1 deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics.* 2003;112(5):1016-20.
14. Graziano RM, Leone CR. Problemas oftalmológicos mais frequentes e desenvolvimento visual do pré-termo extremo. *J Pediatr (Rio de J).* 2005;81(1 Supl): S95-S100.
15. Petersen RA, Hunter DG, Mukai S. Retinopathy of Prematurity. In: Albert DM, Jakobiec FA. *Principles and practice of ophthalmology.* Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 2799-812.

16. Fielder AR. Retinopathy of prematurity. *Curr Paediatric*. 1966;6:56-61.
17. Alves M. Análise dos fatores de risco para o desenvolvimento da retinopatia da prematuridade. *Rev Bras Oftalmol*. 1955;54(10):735-49.
18. An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(8):1130-4.
19. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 1984;74(1):127-33.
20. McNamara JA, Tasm WS. Retinopathy of prematurity. *Ophthalmol Clin North Am*. 1990;3(3):413-27.
21. Morse A. Retinopathy of Prematurity. In: Taylor D. *Pediatric ophthalmology*. Boston; Blackwell Scientific Publications; 1990. p. 365-75.
22. 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.
23. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(7):991-9. Review
24. Hutchinson AK, Saunders RA, O'Neil JW, Lovering E, Wilson ME. Timing of initial screening examinations for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(5):608-12.
25. 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.
26. Hutcheson KA. Retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol*. 2003;14(5):286-90. Review
27. American Academy of Pediatrics. Section on Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2001;108(3):809-11.
28. Lermann VL, Fortes Filho JB, Procianoy RS. The prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight newborn infants. *J Pediatr (Rio de J)*. 2006;82(1):27-32.
29. Rush R, Rush S, Nicolau J, Chapman K, Naqvi M. Systemic manifestations in response to mydriasis and physical examination during screening for retinopathy of prematurity. *Retina*. 2004;24(2):242-5.
30. Aguirre Rodriguez FJ, Bonillo Perales A, Diez-Delgado Rubio J, Gonzales-Ripoll Garzón M, Arcos Martínez J, Lopez Munõz J. Paro cardiorrespiratorio relacionado con examen oftalmológico en prematuros. *An Pediatric (Barc)*. 2003;58(5):504-5.
31. Laws DE, Morton C, Weindling M, Clark D. Systemic effects of screening for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(5):425-8.
32. Bolt B, Benz B, Koerner F, Bo. A mydriatic eye-drop combination without systemic effects for premature infants: a prospective double-blind study. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1992;29(3):157-62.
33. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, Tung B. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1991;98(11):1628-40.
34. Larsson E, Holmström G. Screening for retinopathy of prematurity: evaluation and modification of guidelines. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(12):1399-402.
35. Asproudis IC, Andronikou SK, Hotoura EA, Kalogeropoulos CD, Kitsos GK, Psilas KE. Retinopathy of prematurity and other ocular problems in premature infants weighing less than 1500 g at birth. *Eur J Ophthalmol*. 2002;12(6):506-11.
36. Conrath JG, Hadjadj EJ, Forzano O, Denis D, Millet V, Lacroze V, Ridings B. Screening for retinopathy of prematurity: results of a retrospective 3-year study of 502 infants. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2004;41(1):31-4.
37. Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997. *Pediatrics*. 1999;104(3):26.
38. Chiang MF, Arons RR, Flynn JT, Starren JB. Incidence of retinopathy of prematurity from 1996 to 2000: analysis of a comprehensive New York state patient database. *Ophthalmology*. 2004;111(7):1317-25.
39. Graziano RM, Leone CR, Cunha SL, Pinheiro AC. Prevalência da retinopatia da prematuridade em recém-nascidos de muito baixo peso. *J Pediatr (Rio de J)*. 1997;73(6):377-82.
40. Fortes Filho JB, Lermann VL, Costa MC, Procianoy R. Prevalência da retinopatia da prematuridade no Centro de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre [abstract]. *Arq Bras Oftalmol*. 2004;67(4 Supl):19.
41. Fortes Filho JB, Procianoy L, Innocente C. Prevalência e tratamento da Retinopatia da Prematuridade pela fotocoagulação com diodo-laser no Centro de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre [abstract]. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68(4 Supl):25.
42. Soranz JF, Horita RAI, Resende AA, Berton ADR, Cerdeira DB. Retinopatia da prematuridade - Estudo de 273 prematuros atendidos pelo Serviço de Oftalmologia da PUC-SP (Sorocaba) [abstract]. *Arq Bras Oftalmol*. 1999;62(4 Supl):434.
43. Liarth JCS, Gonçalves JOR, Gonçalves EA, Meneses ES, Aguiar AM. Retinopatia da prematuridade: estudo epidemiológico de 348 pacientes. *Arq Bras Oftalmol*. 1999;62(4):451.
44. Nagata M. Therapeutic possibility in retrolental fibroplasia in the premature infant with light coagulation. *Ganka*. 1968;10(10):719-27. Japanese
45. Nagata M. Treatment of acute proliferative retrolental fibroplasia with xenon-arc photocoagulation: its indications and limitations. *Jpn J Ophthalmol*. 1977;21:436-59.
46. Hunter DG, Repka MX. Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. A randomized study. *Ophthalmology*. 1993;100(2):238-44.
47. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol*. 1988;106(4):471-9.
48. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three-month outcome. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(2):195-204.
49. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. One year outcome-structure and function. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(10):1408-16.
50. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. 3½-year outcome-structure and function. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(3):339-44.

51. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Snellen visual acuity and structural outcome at 51/2 years after randomization. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Arch Ophthalmol. 1996;114(4):417-24.
52. Moraes NSB. Fotocoagulação com laser na retinopatia da prematuridade. Rev Soc Bras Retina e Vítreo. 2003;6:12.
53. Moraes NSB, Farah ME, Bonomo PP, Almeida MFB. Laser de diodo versus crioterapia no tratamento da retinopatia da prematuridade: estudo comparativo. Arq Bras Oftalmol. 1997;60(6):635-8.
54. Liarth JCS, Gonçalves JOR, Gonçalves EA, Meneses ES, Soares FM. Laser de diodo no tratamento da retinopatia da prematuridade. Arq Bras Oftalmol. 2001;64(5):411-3.
55. Gonçalves JOR, Ávila M. 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. 991-9.
56. Fortes Filho JB. Prevenção da cegueira por retinopatia da prematuridade em hospital da rede privada em Porto Alegre. Rev Bras Oftalmol. 2004;63(2):124-8.
57. Rezaei KA, Elliott D, Ferrone PJ, Kim RW. Near confluent laser photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol. 2005;123(5):621-6.
58. McNamara JA. Laser treatment for retinopathy of prematurity. Curr Opin Ophthalmol. 1993;4(3):76-80. Review
59. Séssimo DB, Martins E, Moraes NSB. Treatment of Retinopathy of Prematurity: transscleral vs transpupillary diode laser [texto na internet]. In: Research Days 1999 Abstract Form. São Paulo: Vision Institute, Department of Ophthalmology Universidade Federal de São Paulo. 1999. [citado 2005 Nov 14]. Disponível em <http://www.ofthalmo.epm.br/pagina/autores/22.htm>. [publicado 3/11/2005]
60. 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.
61. Good WV, et al. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. Trans Am Ophthalmol Soc. 2004;102:233-50.
62. Graziano RM. Exame oftalmológico do recém-nascido no berçário: uma rotina necessária. J Pediatr (Rio de J). 2002;78(3):187-8.
63. Ng E, Connolly B, McNamara J, Regillo C, Vander J, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years. Part 1. Visual function and structural outcome. Ophthalmology. 2002;109(5):928-34.
64. Fortes Filho JB, Innocente C, Scocco CA. Cicatricial aspects of natural evolution of the Retinopathy of Prematurity. World Ophthalmology Congress.SP Brazil 2006.
65. Hutcheson KA, Paluru P, Bernstein S, Koh J, Rappaport E, Leach R, et al. Norrie disease gene sequence variants in an ethnically diverse population with retinopathy of prematurity. Mol Vis. 2005;11(Jul 14):501-8.

Agradecimentos

Ao **Prof. Dr. Pedro Paulo de Oliveira Bonomo**, professor adjunto e orientador da Pós-Graduação em Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP e ao **Prof. Dr. Renato S. Procianoy**, professor titular de Neonatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, doutor em Pediatria e Neonatologia e chefe do serviço de Neonatologia do HCPA da UFRGS, pela revisão final deste artigo.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Dr. João Borges Fortes Filho
 Serviço de Oftalmologia do Hospital de Clínicas de
 Porto Alegre
 Rua Ramiro Barcelos, 2350
 CEP 90035-003 - Porto Alegre - RS
 E-mail: jbfortes@cursohbo.com.br