

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
- UFCSPA-
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

André Moraes Freitas

**Incidência e Fatores de Risco para
Retinopatia da Prematuridade em um
Serviço de Referência no Rio Grande do
Sul**

UFCSPA

Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

PORTO ALEGRE
2017

André Moraes Freitas

Incidência e fatores de risco para retinopatia da prematuridade em um serviço de referência no Rio Grande do Sul

Dissertação submetida ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Ciências da
Saúde de Porto Alegre como requisito
para a obtenção do grau de Mestre

Orientador: Dr. Ernani Luis Rhoden

Coorientador: Dr. Ricardo Mörschbacher

**Porto Alegre
2017**

*Dedico este trabalho aos meus pais, que, antes
de encerrarem as suas jornadas, me forneceram
as ferramentas para eu trilhar a minha*

Agradecimentos

Agradeço aos meus orientadores, pela confiança no meu trabalho, ensinamentos, paciência e dedicação.

Agradeço à Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), por fomentar o ciclo virtuoso da ciência brasileira, através de suas bolsas de pós graduação.

Agradeço à minha esposa, Graziela, pelo apoio, carinho, companheirismo e conselhos. Agradeço em especial pela compreensão pelas horas que abdiquei do convívio familiar, e que dediquei para a conquista deste objetivo.

Agradeço aos médicos residentes da Oftalmologia da Santa Casa de Porto Alegre, fonte constante de inspiração e motivação.

Agradeço aos colegas e estimados amigos Paulo Englert, Liara Poletto Marina de Andrade, Débora Cestari, Betina Wachter, Luciana Reginato e Mariana Thorell pela preciosa ajuda na coleta de dados.

Agradeço à Dra. Fabiana Vailati pelos conselhos e por contribuir na revisão do texto final.

Resumo

A retinopatia da prematuridade (ROP) é importante causa de cegueira na infância. O aumento nas taxas de sobrevivência dos prematuros promoveu aumento no número de crianças afetadas por ROP. **Objetivo:** estimar a incidência e a associação de potenciais fatores de risco com ROP. **Métodos:** Estudo de coorte histórica dos prematuros nascidos na UTI neonatal da Santa Casa de Porto Alegre, entre março/2005 e agosto/2015. Foram incluídos pacientes com idade gestacional até 32 semanas ou peso ao nascimento até 1500 gramas, ou prematuros com os seguintes fatores de risco: síndrome do desconforto respiratório, sepse, transfusões sangüíneas, gestação múltipla ou hemorragia intraventricular. **Resultados:** dos 639 recém-nascidos selecionados, 602 foram avaliados após os critérios de exclusão. A incidência de ROP em qualquer estágio foi de 33,9%, e de ROP pré-limiar tipo 1 foi de 5%. Após análise de regressão logística, os fatores de risco associados à ROP em qualquer estágio foram o extremo baixo peso ao nascer (EBPN) (OR=3,10;IC 95%:1,73 a 5,55), a presença de comorbidades pulmonares (OR=2,49;IC 95%:1,35 a 4,59), a hemorragia intraventricular (OR=2,17;IC 95%:1,10 a 4,30) e a baixa idade gestacional (OR=0,81;IC 95%:0,73 a 0,91). Os principais fatores de risco associados à ROP pré-limiar tipo 1 foram a presença de comorbidades pulmonares (OR=9,58;IC 95%:1,27 a 72,04), e o EBPN (OR=3,66;IC 95%:1,67 a 8,00). **Conclusão:** Nosso estudo estimou a incidência de ROP em um serviço de atendimento terciário do Rio Grande do Sul, e destacou a presença de comorbidade pulmonar como fator de risco para ROP pré-limiar tipo 1.

Palavras-chave: Retinopatia da prematuridade, fatores de risco, incidência, neonatos prematuros.

Abstract

Retinopathy of prematurity (ROP) is an important cause of childhood blindness. Advances in neonatal care promoted increased survival rates of preterm infants, and a consequent increase in the number of children affected by ROP.

Objective: to estimate the incidence and the association of potential risk factors to ROP.

Methods: A historic cohort study of preterm infants born at Santa Casa's neonatal intensive care unit (NICU), in Porto Alegre, from March/2005 to August/2015. Patients with gestational age up to 32 weeks or birth weight up to 1500 grams, or preterm infants with the following risk factors were included: respiratory distress syndrome, sepsis, blood transfusions, multiple gestation, intraventricular hemorrhage. **Results:** Of the 639 newborns selected, 602 were evaluated after the exclusion criteria. The incidence of ROP of any stage was 33.9%. The incidence of pre-threshold type 1 ROP was 5.0%. After logistic regression analysis, risk factors associated with ROP at any stage were extremely low birth weight (ELBW) ((OR=3,10;IC 95%:1,73 a 5,55), occurrence of pulmonary diseases (OR=2,49;IC 95%:1,35 a 4,59), intraventricular hemorrhage (OR=2,17;IC 95%:1,10 a 4,30) and low gestational age (OR=0,81;IC 95%:0,73 a 0,91). The main risk factors associated with pre-threshold type 1 ROP were the occurrence of pulmonary diseases (OR=9,58;IC 95%:1,27 a 72,04) and ELBW ((OR=3,66;IC 95%:1,67 a 8,00). **Conclusion:** Our study estimated the incidence of ROP in a tertiary level NICU in Rio Grande do Sul, and highlighted the pulmonary diseases as a risk factor for pre-threshold type 1 ROP.

Key words: Retinopathy of prematurity, risk factors, incidence, premature neonates.

SUMÁRIO

1. Introdução.....	8
2. Objetivos.....	9
3. Revisão de literatura.....	9
3.1. Fisiopatologia da retinopatia da prematuridade.....	9
3.2. Epidemiologia.....	11
3.3. Fatores de Risco.....	13
3.3.1. Idade gestacional e peso ao nascer.....	13
3.3.2. Oxigênio.....	14
3.3.3. Outros fatores de risco.....	15
3.4. Classificação.....	17
3.5. Triagem.....	21
3.6. Tratamento.....	22
3.7. Prognóstico.....	25
4. Referências da revisão de literatura.....	28
5. Artigo Original.....	35
5.1 Resumo.....	37
5.2 Abstract.....	38
5.3 Introdução.....	39
5.4 População e métodos.....	39
5.5 Resultados.....	43
5.6 Discussão.....	44
5.7 Referências.....	48
5.8 Tabelas.....	51
5.9 Gráfico.....	54
6. Anexos.....	55
6.1. Aprovação do Comitê de Ética.....	55
6.2. Normas da revista – Jornal de Pediatria.....	58

1. Introdução

A retinopatia da prematuridade (ROP, do inglês *retinopathy of prematurity*) foi descrita pela primeira vez em 1942 por Terry (Terry, 1942) como "fibroplasia retrolental", que representava o que é classificado hoje como estágio 5 da ROP, sua fase mais grave. Os estágios mais precoces da ROP ainda não eram conhecidos pois a oftalmoscopia binocular indireta ainda não era difundida universalmente para avaliação da retina periférica (Hartnet, 2015). O oftalmoscópio binocular indireto foi apresentado à comunidade científica, na forma que é utilizado até hoje, em 1947 por Charles Schepens (Avila, 2003). Com o desenvolvimento e aprimoramento desta técnica de exame, se tornou possível a identificação e classificação dos estágios precoces da doença, bem como a compreensão da sua fisiopatologia e história natural.

A ROP é uma doença caracterizada pelo desenvolvimento anormal dos vasos sanguíneos da retina incompletamente vascularizada dos neonatos prematuros (Beharry *et al.*, 2016; Celebi *et al.*, 2014). É uma entidade em permanente estudo em todo o mundo, devido ao aumento dos índices de sobrevivência entre recém nascidos (RNs) pré-termo de muito baixo peso, nascidos com peso ≤ 1.500 g, que representam o grupo com maior risco de desenvolvimento desta doença. Esse fato, atribuído à 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 (Fortes Filho *et al.*, 2009).

A identificação dos fatores de risco que interferem na evolução da ROP, bem como o conhecimento da sua epidemiologia, pode auxiliar oftalmologistas e neonatologistas na prevenção e identificação da doença. Uma vez estabelecida, o tratamento pode minimizar suas repercussões, prevenindo a cegueira.

2. Objetivos:

O objetivo primário deste estudo é estimar os potenciais fatores de risco associados ao desenvolvimento de ROP, em especial dos fatores associados às formas graves de ROP (que necessitam tratamento). O objetivo secundário é estimar a incidência de ROP em RNs.

3. Revisão de literatura

3.1. Fisiopatologia da retinopatia da prematuridade

Em humanos, a formação da retina durante a fase embrionária ocorre num ambiente onde o oxigênio tecidual é baixo (Chan-Ling *et al.*, 1995). Com aproximadamente 16 semanas de gestação, os vasos começam a emergir do disco óptico, e se ramificam progressivamente em direção à periferia da retina (Beharry *et al.*, 2016). A demanda metabólica da retina em desenvolvimento excede o oxigênio ofertado pela circulação coroidiana, o que resulta numa "hipóxia fisiológica" que estimula a angiogênese (Chan-Ling *et al.*, 1995). Fatores vasoativos, como o *Insulin-like Growth Factor* (IGF-1), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), Eritropoetina (Epo), fatores de crescimento placentários (PLGF) e fatores maternos estimulam a formação de novos vasos. Os vasos atingem a ora serrata nasal na 36ª semana de gestação, e a ora serrata temporal em torno da 40ª semana de gestação (Smith *et al.*, 2013). Nos neonatos prematuros, a vascularização da retina está imatura, e portanto vulnerável a dano oxidativo (Beharry *et al.*, 2016). A ROP ocorre porque a retina do neonato prematuro está incompletamente vascularizada ao nascimento. Na medida em que o ambiente extra-uterino é diferente do intra-uterino, que oferecia o suporte adequado para o desenvolvimento normal da retina, os vasos e a retina neuro-sensorial não se formam normalmente (Smith *et al.*, 2013).

As regiões anatômicas da retina são divididas, basicamente, em ora serrata, retina periférica e polo posterior. A ora serrata representa o limite anterior da retina, isto é, mais próxima do segmento anterior do olho, e se localiza há aproximadamente 6 mm do limbo escleral. A retina periférica é representada pela porção que vai da ora serrata até as arcadas vasculares principais, as quais representam o limite aproximado do polo posterior. O polo posterior do olho, isto é, o

lado oposto ao segmento anterior, engloba o nervo óptico, a mácula e os vasos retinianos circunjacentes à estas estruturas, com suas primeiras ramificações que partem do nervo óptico (Massey, 2006)

O desenvolvimento da ROP ocorre em duas fases:

- Fase 1: Também chamada de fase vaso-obliterativa. Se inicia com a interrupção do desenvolvimento normal dos vasos retinianos, no momento do nascimento prematuro. Ao ser exposto ao ambiente extra-uterino, ocorre um aumento na PaO₂ de 30-35 mmHg para 55-80 mmHg. Importante ressaltar que esta mudança ocorre já na exposição ao ar ambiente. (Beharry *et al.*, 2013; Stahl *et al.*, 2015; Hartnett *et al.*, 2013). Ocorre, também, a interrupção do aporte dos fatores maternos e placentários que estimulam a formação vascular fisiológica, bem como uma redução abrupta dos níveis de IGF-1 e de VEGF plasmáticos (Smith *et al.*, 2013; Beharry *et al.*, 2013). Durante esta fase, a exposição a oxigênio suplementar, necessário para o tratamento da síndrome da angústia respiratória (SAR) contribui ainda mais para a supressão da angiogênese. Desta forma, quando o neonato prematuro é exposto ao ar ambiente, onde a exposição ao oxigênio é maior, ocorre obliteração e interrupção no desenvolvimento normal dos vasos retinianos (Ashton *et al.*, 1954).
- Fase 2: Também chamada de fase vasoproliferativa. A medida em que o neonato se desenvolve, a retina avascular se torna metabolicamente ativa, com maior demanda de oxigênio. A transição da fase 1 para a fase 2 ocorre quando a vasculatura atenuada da retina não mais consegue suprir sua demanda por oxigênio e nutrientes (Smith *et al.*, 2013). Esta retina isquêmica produz VEGF e IGF-1 em excesso, o que induz a formação de neovasos patológicos, que proliferam na superfície da retina e para o vítreo. Ocorrem também hemorragias retinianas, dilatação e tortuosidade dos vasos do polo posterior. Com a progressão da doença, ocorre a formação de tecido fibrovascular, que promove tração retiniana, podendo resultar no descolamento da retina e cegueira. (Cavallaro *et al.*, 2104; Chen *et al.*, 2010; Smith *et al.* 2013).

3.2 Epidemiologia

Em todo o mundo, cerca de 10% dos nascimentos ocorrem prematuramente (antes da idade gestacional de 37 semanas) (Goldenberg *et al.*, 2008). A ROP, uma das mais importantes morbidades associadas ao nascimento prematuro, se tornou uma importante causa de cegueira em crianças da Ásia, Leste Europeu e América Latina (Zin *et al.*, 2014). A comparação da incidência de ROP em estudos populacionais é difícil, pois há uma importante variação no desenho dos estudos, peso ao nascer e idade gestacional dos neonatos incluídos, taxas de sobrevivência e tratamentos utilizados (Hellstrom *et al.*, 2013; Zin *et al.*, 2013). Blencowe estimou que, em todo o mundo, 32 mil neonatos se tornam cegos ou com a visão gravemente comprometida por ROP a cada ano, sendo que 10% destas crianças são nascidas na América Latina e Caribe (Blencowe *et al.*, 2013).

Em 2010, o banco de dados do Vermont Oxford Network, que recolhe dados de mais de mil unidades neonatais em todo o mundo, estimou a incidência de qualquer estágio de ROP nos neonatos com muito baixo peso (abaixo de 1500 g) em 33,2% (Cavallaro *et al.*, 2014). A ROP é mais grave e mais frequente em neonatos extremamente prematuros (idade gestacional abaixo de 28 semanas) e de extremo baixo peso (peso ao nascer abaixo de 1000 gramas) (Zin *et al.*, 2013). Iniciando com o estudo CRYO-ROP (Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group, 1988), que por 15 anos foi o principal estudo que definiu as condutas para tratamento da ROP, há o consenso de muitos estudos que a incidência de ROP aumenta quanto menores forem o peso ao nascer e a idade gestacional (Gunn *et al.*, 2012; Darlow *et al.*, 2005; Shah *et al.*, 2005; Fortes Filho *et al.*, 2009). De fato, em estudos que avaliam casos extremos, em neonatos com peso < 501g e naqueles com idade gestacional < 24 semanas, a incidência de qualquer estágio de ROP pode atingir valores de 84,7% e 85%, e a incidência de ROP grave (estágio maior que 2) pode chegar a 40,7% e 39,2% respectivamente (Koo *et al.*, 2010).

Em países de alta renda (de maneira genérica, América do Norte, União Européia, Oceania e Japão), a maioria dos estudos relata incidência de ROP em RNs com menos de 1500 g em torno de 60% (Good *et al.*, 2005; Palmer *et al.*, 1991; Ahmed *et al.*, 2006; Austeng *et al.*, 2006; Charan *et al.*, 1995; Flores-Santos *et al.*, 2007; Gunn *et al.*, 2012). Em países de renda média (incluindo países da América

do Sul, América Central, África do Sul, e Ásia), os dados são muito variáveis, dependendo, entre outros fatores, das taxas de sobrevivência dos neonatos prematuros (Zin *et al.*, 2013)

Em países da África Subsariana, a incidência de ROP é quase inexistente, em função da falta de UTIs neonatais, e à baixa taxa de sobrevivência dos neonatos prematuros (Baiyeroju-Agbeja *et al.*, 1998).

Muitos países da América Latina têm relatado aumento nas taxas de sobrevivência de neonatos prematuros, devido ao progresso dos cuidados neonatais (Carrion *et al.*, 2011). Consequentemente, o número de crianças afetadas por ROP aumentou. Muitas UTIs (Unidades de Tratamento Intensivo) foram criadas nos últimos anos, mas sem programas de triagem e tratamento para ROP adequados (Gilbert C, 2001; Fortes Filho JB *et al.*, 2007).

Carrion, em 2011, publicou um trabalho de revisão acerca da incidência da ROP Na América Latina, incluindo dados da Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, Cuba, Guatemala, México, Nicarágua e Peru. Os critérios para inclusão na triagem de ROP variam entre os estudos de diferentes países. O critério de peso ao nascimento varia entre valores abaixo de 1500 g até 2000 g. O critério de idade gestacional inclui neonatos com valores entre 32 e 37 semanas. A prevalência de qualquer estágio de ROP varia de 6,6% (em Cuba) a 82% (na Nicarágua), e de ROP grave, isto é, que necessitou tratamento, varia de 1,2% (no Chile) a 23,8% (na Nicarágua).

No Brasil, estudos que relatam a incidência de ROP em qualquer estágio mostram valores que variam de 20% (Bonotto *et al.*, 2007) a 62,4% (Pinheiro *et al.*, 2009) e a necessidade de tratamento varia de 2% (Bonotto *et al.*, 2007) a 10% (Shinsato *et al.*, 2010). Entretanto, é importante destacar que muitos estudos adotaram critérios de inclusão diferentes, e os percentuais mencionados fornecem uma estimativa da epidemiologia, mas não podem ser comparados diretamente. O estudo que mostrou menor percentual de crianças com ROP e indicação de tratamento, por exemplo, adotou como critério de inclusão na triagem a idade gestacional abaixo de 37 semanas, independente do peso ao nascer. Este fato pode ter subestimado a incidência da doença, pois inclui muitos neonatos de baixo risco. Estudos que adotam os critérios de peso ao nascimento até 1500 g ou idade gestacional até 32 semanas relatam incidência de ROP em qualquer estágio que varia de 29,6% (Fortes Filho *et al.*, 2009) a 44,5% (Gonçalves *et al.*, 2014). Nestes

estudos, a incidência de ROP grave variou de 1,8% (Gonçalves *et al.*, 2014) a 7% (Fortes Filho *et al.*, 2009)

O Brasil encontra-se entre os dez países com maior taxa de nascimentos prematuros no mundo. Estimativas da Organização Mundial da Saúde mostram que, no Brasil, 13.500 prematuros pesando menos de 1500 g precisam de triagem oftalmológica por ano, e que aproximadamente 1.000 destes precisam de tratamento com laser. Infelizmente, os programas de triagem e tratamento ainda não estão satisfatoriamente difundidos em nosso país (Zin A *et al.*, 2014).

3.3 Fatores de risco

3.3.1 Idade gestacional e peso ao nascer

A baixa idade gestacional e o baixo peso ao nascer são os principais fatores de risco para desenvolvimento da ROP (Darlow *et al.*, 2015; Celebi *et al.*, 2014).

A baixa idade gestacional está diretamente relacionada com o grau de imaturidade da retina ao nascimento, e com o tempo de exposição do neonato aos fatores que contribuem para o desenvolvimento da ROP (Hellstrom *et al.*, 2013)

O peso ao nascer está diretamente relacionado à idade gestacional. Quando o prematuro nasce com o peso adequado para a idade gestacional, a medida do peso ao nascer é uma consequência da imaturidade, e não parece ser um fator de risco independente para ROP. Nos últimos anos, estudos identificaram de forma consistente o baixo ganho de peso pós-natal como um importante fator preditivo de ROP (Binenbaum *et al.*, 2011, Hellstrom e *al.*, 2009). Entretanto, os estudos são contraditórios quanto à influência da restrição do crescimento pré-natal como fator de risco para ROP. O fato do RN ser pequeno para a idade gestacional foi associado à ROP em alguns estudos (Darlow *et al.*, 2005; Qiu *et al.*, 2012), enquanto em outros não foi encontrada essa associação (Allegaert *et al.*, 2004; Fortes Filho *et al.*, 2009). Em 2014, Lundgren (Lundgren *et al.*, 2014) estudou uma coorte de 2941 neonatos, e concluiu que os RNs pequenos para a idade gestacional, com idade gestacional maior ou igual a 26 semanas, apresentaram maior risco de desenvolver ROP grave. Portanto, o baixo peso ao nascer parece ter maior impacto como fator de risco para ROP nos neonatos menos imaturos.

3.3.2 Oxigênio

A quantidade ideal de suplementação de oxigênio necessária no período pós-natal para aumentar a sobrevivência mas que não seja excessiva para promover a interrupção da vasculogênese na fase 1 da ROP ainda é uma questão em aberto. Após o primeiro grande surto de ROP na década de 1940, quando a suplementação de oxigênio, ofertada em 100% de forma indiscriminada contribuiu para que RNs prematuros ficassem cegos, a oferta de oxigênio foi restrita para 50% na década de 1960. Esta medida resultou no aumento da morbidade e mortalidade dos prematuros, estimando-se a ocorrência 16 mortes de RNs para cada caso de cegueira prevenida. O que constitui a melhor saturação de oxigênio em diferentes idades gestacionais e em cada fase da doença é desconhecido, apesar da hiperóxia assumir um papel diferente durante a fase 2 (quando a proliferação neovascular está se instalando) quando comparado à fase 1. (Hellstrom *et al.*, 2013)

Vários estudos observacionais investigaram a saturação de oxigênio (medida pela oximetria de pulso) durante a fase 1 da ROP, com relação à progressão da doença e à morbimortalidade, não havendo consenso ou conclusão definitiva sobre este equilíbrio. Tin (Tin *et al.*, 2001) relatou que, em bebês com idade gestacional inferior a 28 semanas, aqueles com saturação de oxigênio alvo de 88 a 98% nas primeiras 8 semanas de vida necessitaram tratamento para ROP 4 vezes mais quando comparados aqueles que mantiveram saturação alvo de 70 a 90%. Neste estudo, não houve diferença na incidência de mortalidade e paralisia cerebral.

Entretanto, em 2013 foi publicada uma metanálise incluindo 5 estudos multicêntricos (Saugstad *et al.*, 2013), comparando dois grupos de neonatos prematuros, nascidos com menos de 28 semanas de idade gestacional. Um grupo recebeu suplementação de oxigênio para permanecer com saturação de oxigênio entre 85 e 89%, e outro grupo tinha, como saturação alvo, valores entre 91 e 95%. Estes estudos incluíram 4911 neonatos. A análise concluiu que o risco relativo para mortalidade e enterocolite necrotizante é significativamente maior nos neonatos tratados com regime de saturação alvo mais baixa, e o risco relativo para formas graves de ROP é menor neste grupo.

Em 2015, outra metanálise comparou os dois regimes de oxigenioterapia, desta vez com avaliação do nível de evidência de cada desfecho. Concluiu-se que, apesar dos neonatos tratados com saturação de oxigênio mais elevada

apresentarem menor mortalidade, a qualidade de evidência para esta estimativa de efeito é baixa. Nesta metanálise, não houve diferença no desfecho da ROP entre os grupos, mas novamente a qualidade de evidência foi considerada baixa (Manja *et al.*, 2015).

Na fase 2 da ROP, a suplementação de oxigênio poderia, teoricamente, suprimir as altas concentrações de VEGF, o que contribuiria para inibir a proliferação neovascular. O estudo STOP-ROP (STOP-ROP Multicenter Study Group, 2000) avaliou 649 neonatos prematuros com ROP pré-limiar, e dividiu a amostra em dois grupos: 1 grupo recebeu oxigênio suplementar visando saturação alvo, medida pela oximetria de pulso, de 89 a 94%, e outro grupo recebeu oxigênio visando saturação de 96 a 99%. Ambos os grupos receberam o tratamento por pelo menos 2 semanas. Níveis maiores de oxigênio foram associados com aumento de complicações pulmonares, e não contribuiu para diminuir a ocorrência de ROP com indicação de tratamento. O estudo BOOST (Askie *et al.*, 2003) avaliou 358 neonatos com idade gestacional inferior a 30 semanas e comparou um grupo recebendo suplementação de oxigênio com saturação alvo de 91 a 94% com outro grupo com saturação alvo de 95 a 98% durante a fase 2 da ROP. Não houve diferença na evolução da ROP entre os grupos.

Flutuações nas concentrações de oxigênio e episódios de hipóxia intermitente durante as primeiras semanas de vida são eventos associados com maior risco de ROP. (Saito *et al.*, 1993; Penn *et al.*, 1994, Penn *et al.* 1995; Cunningham *et al.*, 1995; Di Fiore *et al.*, 2010; York *et al.*, 2004).

Portanto, até o presente, a saturação de oxigênio ideal e segura para os neonatos prematuros, em diferentes períodos após o nascimento, e em diferentes fases da evolução da ROP, permanece incerta.

3.3.3 Outros fatores de risco

Infecções neonatais parecem ser fator de risco para ROP (Celebi *et al.*, 2014). Estudos têm demonstrado que a infecção, e consequente inflamação sistêmica, interfere no papel que os neutrófilos exercem no crescimento endotelial vascular, dificultando a vasculogênese fisiológica (Tolsma *et al.*, 2011, Quinn *et al.*, 2010). Weintraub encontrou associação entre sepse e o desenvolvimento de ROP, sugerindo que a infecção sistêmica aumenta a demanda de oxigênio e interfere na

tensão do oxigênio, o que pode resultar em maior isquemia da retina (Weintraub *et al.*, 2011).

A eritropoetina recombinante humana (rhEPO) tem efeito na eritropoese, mas também desempenha um papel semelhante ao VEGF na promoção da angiogênese. Desta forma, pode potencialmente estimular a neovascularização e o desenvolvimento de ROP. Transfusões sanguíneas e o uso de eritropoetina também têm sido sugeridos como fatores de risco, mas os estudos não chegaram a um consenso quanto a este dado (Cooke *et al.*, 1993; Giannantonio *et al.*, 2013; Brooks *et al.*, 1999).

A retinopatia da prematuridade pode ser considerada um marcador das condições do desenvolvimento do prematuro. Ela frequentemente está associada a comorbidades neonatais, como enterocolite necrotizante, hemorragia intraventricular, cardiopatias, displasia broncopulmonar e síndrome da angústia respiratória (SAR). (Leviton *et al.*, 2010; Allegaert *et al.*, 2004). A SAR é uma das causas mais comuns de dificuldade respiratória nos RNs prematuros. O surfactante sintético é utilizado no tratamento desta desordem, e a sua necessidade tem sido associada a ocorrência de ROP. Este fenômeno possivelmente tem relação com o fato deste medicamento ser necessário nos RNs com patologia pulmonar, e não pelo fato do surfactante ter efeito direto sobre a ROP (Singh *et al.*, 2011).

O uso de corticóides antenatais, quando o nascimento prematuro é inevitável, demonstra efeito na diminuição da incidência de ROP grave. Também promove diminuição da mortalidade precoce, maior sucesso de extubação precoce, e redução na incidência de displasia broncopulmonar. Entretanto, seu uso está relacionado com aumento na incidência de hemorragia gastrointestinal, perfuração gastrointestinal, hipertensão, hiperglicemia, e paralisia cerebral (Doyle *et al.*, 2010).

A indometacina é um inibidor não seletivo da ciclooxygenase (COX), utilizado em neonatologia para promover o fechamento do ducto arterioso patente. Os estudos são contraditórios quanto à relação desta medicação com a ROP. Laughon (Laughon *et al.*, 2007), em um estudo retrospectivo com mais de 34 mil neonatos prematuros de 162 UTIs neonatais, mostrou incidência aumentada de ROP grave no grupo tratado com indometacina no primeiro dia de vida. Outro estudo retrospectivo (Goldmann *et al.*, 2010) encontrou um efeito protetor da Indometacina com relação ao desenvolvimento de ROP. Alguns pesquisadores sugerem que o efeito da

indometacina pode variar de acordo com a idade do prematuro, e que mais estudos devem ser realizados para elucidar a questão (Beharry *et al.*, 2016)

O IGF-1 é um fator de crescimento cujo papel na patogênese da ROP tem sido amplamente estudado. IGF-1 interfere no crescimento endotelial vascular, e desempenha um papel importante na vasculogênese da retina através de uma interação com o VEGF (King *et al.*, 1985; Hellstrom *et al.*, 2013). Estudos têm demonstrado que os níveis plasmáticos de IGF-1 são significativamente mais baixos em prematuros com ROP quando comparados a prematuros sem ROP com mesma idade gestacional (Shaw *et al.*, 2004; Smith, *et al.*, 2004; Hellstrom *et al.*, 2003). Os níveis séricos de IGF-1 têm sido utilizados como preditivos do desenvolvimento de ROP, sendo considerado uma ferramenta confiável para definição de prognóstico em alguns estudos (Peres *et al.*, 2010; Can *et al.*, 2013), mas em outros não (Kant *et al.*, 2009; Reddy *et al.*, 2015; Peirovifar *et al.*, 2013). Existe a necessidade de ensaios clínicos para determinar se a administração de IGF-1 pode prevenir o desenvolvimento da ROP.

3.4 Classificação

Em 1984 foi publicada a Classificação Internacional de Retinopatia da Prematuridade (ICROP). Este consenso foi redigido por 15 oftalmologistas de 6 países, todos com extensa experiência no manejo da ROP. O ICROP foi revisado e publicado novamente em 1987. Em 2005, foi publicada nova revisão do estudo, na qual foram acrescentados os conceitos de doença agressiva posterior, doença pré-plus e esclarecimentos sobre os limites da zona I na retina, que serão abordados a seguir (International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, 2005).

Com o propósito de situar a localização antero-posterior da retinopatia, 3 zonas circulares concêntricas de envolvimento retiniano foram definidas. Todas as zonas têm como centro o disco óptico. A Zona I consiste em um círculo cujo raio mede duas vezes a distância do disco óptico até o centro da mácula. A Zona II compreende um círculo cujo raio é a medida do centro do nervo óptico até a ora serrata nasal. A Zona III compreende uma área residual de retina periférica temporal (Figura 1).

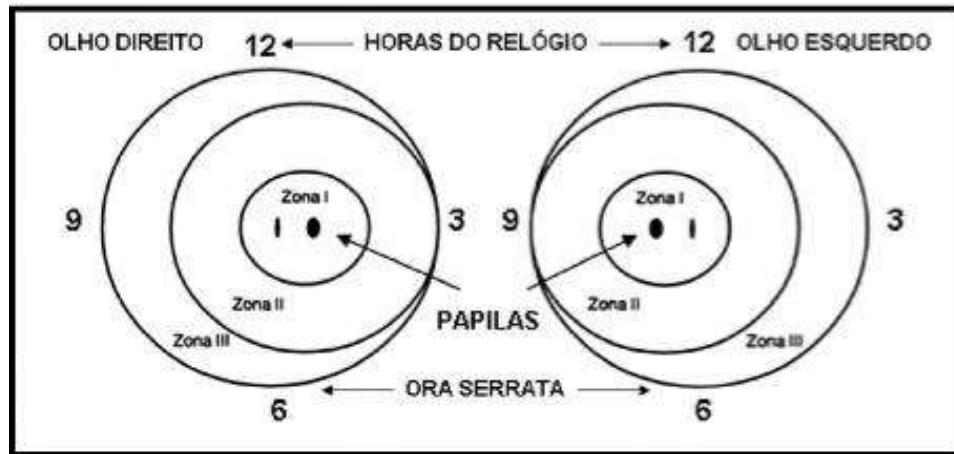


Figura 1. Classificação da ROP quanto à localização das alterações em Zonas (Zin *et al.*, 2007)

A extensão da doença é registrada como horas de relógio, ou como setores de 30° de ângulo. A posição de 3 horas fica à direita e nasal no olho direito, e à esquerda e temporal no olho esquerdo.

Antes do desenvolvimento da ROP, a retina encontra-se imatura ou com a vascularização incompleta. Há 5 estágios utilizados para descrever a resposta vascular anormal no limite entre a retina vascularizada e não vascularizada.

- Estágio 1: Linha de demarcação. Presença de linha fina que separa a retina avascular da retina vascularizada. A linha é plana, e frequentemente está associada com aumento de ramificações dos vasos retinianos quando estes se aproximam dela (Figura 2).

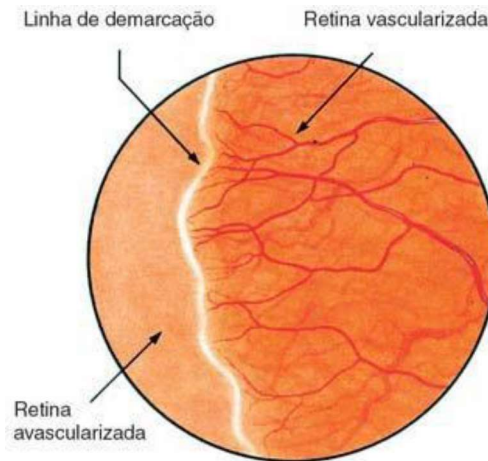


Figura 2. Estágio 1 da ROP. (Kanski, 1999)

- Estágio 2: Crista. Neste estágio a linha de demarcação se torna elevada, se estendendo acima do plano da retina, formando uma crista. Pequenos tufos de neovascularização isolados podem ser vistos posteriormente à crista (Figura 3).

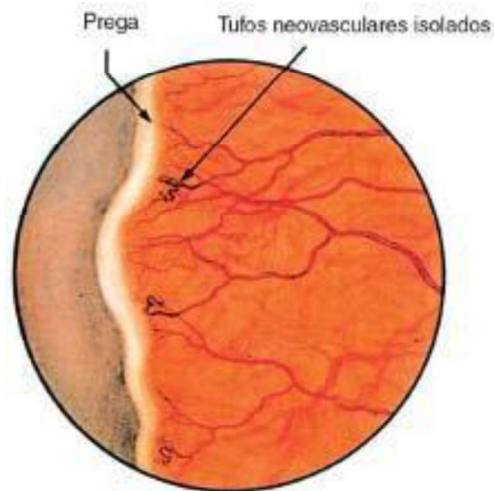


Figura 3. Estágio 2 da ROP. (Kanski, 1999)

- Estágio 3. Proliferação fibrovascular extra-retiniana. Nesta fase a proliferação neovascular se estende da crista para a cavidade vítrea (Figura 4).

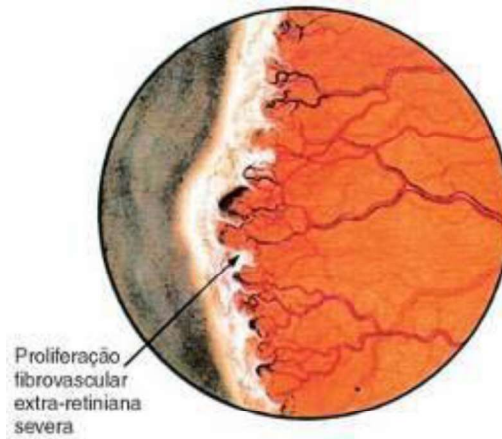


Figura 4. Estágio 3 da ROP (Kanski, 1999)

- Estágio 4: Descolamento parcial da retina. Este estágio se divide em descolamento da retina sem envolvimento da fóvea (4a) e com envolvimento da fóvea (4b). Tipicamente o descolamento de retina se inicia em um local de adesão fibrovascular com a retina vascularizada. O tecido fibroso se contrai progressivamente promovendo tração e descolamento da retina,
- Estágio 5: Descolamento total da retina. Normalmente a apresentação é de um descolamento de retina em forma de funil.
- Doença plus: Caracteriza-se pela dilatação venosa e tortuosidade arterial no polo posterior. Os estudos multicêntricos usaram, por muitos anos, uma fotografia padrão divulgada pelo estudo ICROP original (Figura 5) para estimar a quantidade de dilatação e tortuosidade vascular que permitiriam o diagnóstico de doença plus. Esta definição foi aprimorada nos últimos ensaios clínicos, nos quais o diagnóstico de doença plus poderia ser estabelecido se houvesse a presença de tortuosidade e dilatação vascular em dois quadrantes da retina. Um símbolo + é adicionado ao número do estágio para designar a presença da doença plus. Este achado está associado com risco aumentado de evolução anatômica e funcional desfavoráveis.



Figura 5. Imagem do fundo de olho mostrando a tortuosidade vascular e dilatação venosa característica da doença plus (International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, 2005)

- Doença pré-plus: A última revisão do estudo ICROP definiu doença pré-plus como a presença de anormalidades de calibre e trajeto vascular no polo posterior, insuficientes para serem classificados como doença plus.
- ROP agressiva posterior (AP-ROP): Trata-se de uma forma grave de ROP, na qual a vascularização da retina está incompleta e restrita ao polo posterior, com doença plus presente e sem linha de demarcação da retina vascular com a avascular. Normalmente a doença está na zona I, mas pode estar na zona II posterior. Ocorre a formação precoce de shunts vasculares, podem haver hemorragias retinianas e não se observa a progressão clássica dos estágios 1, 2 e 3. Há a formação de uma rede neovascular plana na junção da retina avascular com a vascular. Esta forma de apresentação da doença evolui rapidamente se não tratada precocemente.

3.5 Triagem

No Brasil, as recomendações quanto aos critérios de triagem e tratamento foram publicadas em 2007 (Zin *et al.*, 2007), indicando a inclusão de neonatos

nascidos com peso menor ou igual a 1500 g e/ou idade gestacional menor ou igual a 32 semanas. Neonatos com fatores de risco (Síndrome do desconforto respiratório, sepse, transfusões sanguíneas, hemorragia intraventricular e gestação múltipla) devem ser examinados. O primeiro exame deve ser realizado entre a 4^a e 6^a semana de vida. O exame deve ser realizado com oftalmologista com experiência em exame de mapeamento de retina em prematuros. Deve-se ficar atento para a zona de ocorrência da doença e a presença da doença plus. O agendamento de exames para acompanhamento da evolução da doença será determinado pelos achados do primeiro exame:

- Retina madura (vascularização completa): seguimento com 6 meses para avaliação do desenvolvimento funcional, ametropias e estrabismo.
- Retina imatura (vascularização incompleta) ou presença de ROP com classificação mais branda do que a pré-límiar: avaliação de 2/2 semanas
- Retinopatia em regressão: avaliação de 2/2 semanas
- Retina imatura na zona I: exames semanais
- ROP pré-límiar do tipo 2: exame em 3 a 7 dias
- ROP pré-límiar do tipo 1: Tratamento em até 72 horas.
- Os exames podem ser suspensos quando a vascularização da retina estiver completa, idade gestacional corrigida de 45 semanas e ausência de ROP pré-límiar, ROP completamente regredida.

3.6 Tratamento

Fang, em 2016 (Fang *et al.*, 2016), publicou uma metanálise, incluindo 67 estudos que recrutaram, no total, 21819 neonatos, com o objetivo de avaliar intervenções que poderiam prevenir o desenvolvimento de ROP. Foram analisados trabalhos que estudaram intervenções nutricionais, suplementação de vitaminas, aleitamento materno, alvos de saturação de oxigênio, manejo de transfusões sanguíneas, uso de eritropoetina e prevenção de infecções. A conclusão do estudo afirma que, até o presente, não existem intervenções seguras, com alta qualidade de evidência, para prevenir as formas graves de ROP.

Como já mencionado, diversos estudos investigaram os efeitos da saturação de oxigênio na ROP. (Askie *et al.*, 2003, STOP-ROP Multicenter Study Group, 2000)

Os estudos mais antigos demonstraram que os neonatos desenvolviam menos ROP se a suplementação de oxigênio fosse restringida. Infelizmente, as complicações neurológicas e a mortalidade foi maior nestes pacientes (Silverman, 2004). Desde então, outros estudos sugerem que reduções mais comedidas na suplementação de oxigênio e o controle da flutuação da saturação de oxigênio poderiam resultar em melhores desfechos para ROP e doença pulmonar crônica, sem efeitos adversos significativos (Tin *et al.*, 2001; Anderson *et al.*, 2004). Entretanto, não há estudos, até o momento, que estabeleçam o melhor nível de suplementação de oxigênio capaz de equilibrar o desenvolvimento da ROP e a adequada oxigenação cerebral (Hartnett *et al.*, 2013, Smith *et al.*, 2013), e as recomendações entre as unidades de tratamento intensivo neonatais ainda variam amplamente (Mantagos *et al.*, 2009).

Nenhum tratamento está disponível para ROP no estágio precoce (estágio 1), e, na verdade, não há a necessidade de tratar esta fase da doença, pois a maioria dos neonatos terá resolução espontânea da retinopatia, sem sequelas visuais, nas primeiras semanas de vida (Stahl *et al.*, 2015).

As indicações de tratamento ablativo de toda a retina avascular foram inicialmente estabelecidas pelos resultados do “*Multicenter Trial for Retinopathy of Prematurity*”, chamado CRYO-ROP, publicado em 1988 (Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group, 1988). A recomendação deste estudo era de tratar a doença com gravidade limiar (*threshold disease*), definida como estágio 3 envolvendo a extensão equivalente a 5 horas contínuas ou 8 horas não contínuas em torno da retina, na zona I ou II. Na época da publicação do estudo, a crioterapia era utilizada como método ablativo. Esta recomendação foi o padrão de conduta por 15 anos, até que os achados do “*Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Trial*”, chamado ETROP, resultaram na revisão das indicações do tratamento em 2005 (Good *et al.*, 2005). Nesta data, a ablação com laser de diodo já era o método de escolha para ablação da retina avascular. O ETROP comparou os resultados do tratamento precoce com os resultados dos tratamentos realizados segundo as orientações do CRYO-ROP. O tratamento precoce foi realizado em um grupo de olhos com ROP classificado com pré-limiar de alto risco, selecionados de maneira randomizada. Os resultados do estudo demonstraram uma redução significativa de desfecho estrutural desfavorável no seguimento de 9 meses, de 15,6% nos olhos tratados de acordo com as orientações do CRYO-ROP para 9,1% nos olhos manejados com tratamento precoce ($p < 0,001$). A análise dos dados revelou, ainda,

que um número significativo de olhos classificados com ROP de alto risco em estágio pré-límiar evoluíram bem espontaneamente, quando randomizados no grupo do tratamento convencional. Baseado nesta análise post-hoc, ficou determinado que olhos com doença pré-límiar de alto risco, mas sem doença plus, poderiam ser observados com segurança até que a doença plus se desenvolvesse. Um algoritmo clínico foi desenvolvido para diminuir o número de olhos tratados, mantendo a vantagem do tratamento precoce nos olhos de maior risco. O algoritmo determinou a doença plus como uma característica importante na tomada de decisão e dividiu a doença pré-límiar em tipo 1 e tipo 2. A doença pré-límiar tipo 1 ficou definida como qualquer ROP em zona I com doença plus, ou estadiamento de ROP 3 em zona I mesmo sem doença plus, ou estadiamento de ROP 2 ou 3 em zona II com doença plus. A doença pré-límiar do tipo 2 ocorre quando se identifica a ROP em estadiamento 1 ou 2, na zona I sem doença plus, ou então estadiamento mais grave como ROP 3 em zona II mesmo sem doença plus. O estudo recomendou que o tratamento fosse considerado para o tipo 1. Para o tipo 2, o estudo recomendou observação contínua e avaliações em intervalos mais curtos.

A fotocoagulação com laser com marcas confluentes ou muito próximas, usando o oftalmoscópio binocular indireto é a técnica amplamente utilizada para ablação da retina avascular. A aplicação do laser é considerada tecnicamente mais fácil do que a crioterapia, e múltiplos artigos demonstraram que o laser é tão eficaz quanto ou melhor do que a crioterapia em termos de resultados. O laser está associado com menor reação inflamatória e menos estresse para o neonato (Connolly *et al*, 2002).

A ablação da retina avascular com laser causa regressão da ROP porque destrói a origem patológica do VEGF. A fotocoagulação com laser ainda é considerado o tratamento padrão ouro no tratamento da ROP. Entretanto, esta intervenção reduz de forma permanente o campo de visão, e pode induzir miopia. Por este motivo, outras modalidades de tratamento têm sido pesquisadas, em especial o uso de medicamentos anti-VEGF.

O uso de medicamentos anti-VEGF pode, teoricamente, inibir a ação excessiva do VEGF, restabelecer a formação vascular normal da retina, e preservar o campo de visão na medida em que dispensaria a ablação da retina avascular. Os agentes anti-VEGF são utilizados, com efetividade e segurança, há muitos anos, no

tratamento de desordens neovasculares em olhos de adultos. Na ROP, estes agentes poderiam interromper ou reduzir a neovascularização patológica.

O BEAT-ROP (Mintz-Hittner *et al.*, 2011), um ensaio clínico randomizado, demonstrou que a injeção intra-vítrea do anti-vegf Bevacizumab, um anticorpo monoclonal recombinante humanizado, foi mais efetivo que o laser convencional em reduzir a recorrência da ROP na zona I, mas não na zona II. O seguimento de 30 meses mostrou que a prevalência de miopia foi significativamente maior nos olhos tratados com laser (Geloneck *et al.*, 2014).

Entretanto, ainda há muitas preocupações com relação ao uso de agentes anti-VEGF em crianças (Pertl *et al.*, 2015). No sistema nervoso central, o VEGF tem efeito neurotrófico e neuroprotetor, desempenhando importante papel na manutenção da barreira hemato-retiniana (Quinn *et al.*, 2010), portanto a inibição de sua atividade com agentes anti-VEGF possui o potencial de causar distúrbios no desenvolvimento neurológico. Em 2016, Sankar publicou uma revisão sistemática acerca do uso destes agentes no tratamento da ROP, concluindo que, até o momento, os efeitos sistêmicos a longo prazo do uso de antiangiogênicos em RNs prematuros é desconhecido. Os autores manifestaram preocupações com os potenciais efeitos deletérios sobre o desenvolvimento neurológico e cardíaco. Afirmaram, ainda, que os dados são insuficientes para favorecer o uso rotineiro de agentes anti-VEGF no tratamento da ROP (Sankar *et al.*, 2016). Um estudo retrospectivo de 2016, utilizando a base de dados da Rede Neonatal Canadense (Morin *et al.*, 2016) demonstrou que os pacientes com ROP tratados com Bevacizumab apresentaram chance 3,1 vezes maior de manifestar danos graves no desenvolvimento neurológico quando comparados aos pacientes tratados com laser.

3.7 Prognóstico

As sequelas da ROP são importante causa de disfunção visual. Em prematuros que tiveram ROP, a prevalência de miopia é de aproximadamente 80% e a prevalência de estrabismo varia de 23% a 47%. Outras complicações possíveis são a ectopia de mácula, nistagmo, catarata e descolamento de retina (O'Connor *et al.*, 2002).

Os resultados de 10 anos de seguimento dos pacientes do estudo CRYO-ROP demonstraram o benefício do tratamento dos pacientes tratados com a doença

limiar (Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, 2001). Entre os pacientes tratados, 44,4% apresentaram acuidade visual pior que 20/200, enquanto que entre os não tratados este percentual foi de 62,1%. Os pacientes tratados também evoluíram com menor incidência de descolamento de retina e outras alterações estruturais. Estudo mais recente demonstrou que o tratamento com laser mais precoce, isto é, na doença pré-limiar tipo 1, resulta em ainda melhores resultados anatômicos e funcionais aos 6 anos de idade (Good *et al.*, 2010). Neste estudo, 25,1% dos pacientes tratados precocemente apresentaram acuidade visual pior que 20/200. Este percentual foi de 32,8% nos pacientes tratados de forma convencional (segundo critérios do estudo CRYO-ROP). Foi definido com desfecho estrutural desfavorável a presença de prega retiniana acometendo a mácula, a presença de descolamento de retina, opacidade retrolental prejudicando a visibilidade do polo posterior ou pacientes que foram submetidos a procedimento de vitrectomia ou introflexão escleral. No grupo tratado precocemente, 8,9% dos pacientes apresentaram este desfecho. No grupo tratado de maneira convencional, este percentual foi de 15,2%. Todas estas diferenças foram estatisticamente significativas.

Fatores associados com o desenvolvimento da ROP, como baixo peso ao nascer, baixa idade gestacional e isquemia, também estão associados a doenças das vias visuais posteriores (Rudanko *et al.*, 2003). Hemorragia intraventricular, dilatação ventricular posterior pós-hemorragica, leucomalácia periventricular e hidrocefalia podem levar a disfunção das vias ópticas (Ricci *et al.*, 2007). Siatkowski *et al.* publicaram em 2013 um estudo retrospectivo, avaliando as causas de baixa visual ao 6 anos de idade em pacientes que participaram do estudo ETROP e que apresentaram boa evolução estrutural da retina. De 342 pacientes que realizaram a avaliação oftalmológica aos 6 anos de idade, 25 (7%) tinham baixa visual (pior que 20/200) secundária a doenças neurológicas.

A retinopatia da prematuridade permanece sendo um desafio em neonatologia. Apesar do tratamento ablativo com laser reduzir significativamente o risco de cegueira, muitos pacientes ainda sofrem impacto negativo na visão. A prevenção, através de programas de triagem eficazes, e o aprimoramento da compreensão dos fatores de risco envolvidos na gênese da doença podem contribuir para resultados visuais mais favoráveis. Ainda há a necessidade de pesquisas que auxiliem na definição de níveis ideais de saturação de oxigênio, no controle de

infecções, no papel de medicamentos utilizados no manejo de comorbidades neonatais, no manejo dos níveis de VEGF e IGF-1 e na melhor estratégia de tratamento de doenças respiratórias. Estes dados podem contribuir para a definição de condutas que otimizem o desenvolvimento vascular e neural da retina imatura.

4. Referências da revisão de literatura

- Ahmed MA, Duncan M, Kent A, *et al.* Incidence of retinopathy of prematurity requiring treatment in infants born greater than 30 weeks' gestation and with a birthweight greater than 1250 g from 1998 to 2002: a regional study. *J Paediatr Child Health* 2006;42(6):337–40.
- Allegaert K, de Coen K, Devlieger H. Threshold retinopathy at threshold of viability: the EpiBel study. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(2):239–42.
- Anderson CG, Benitz WE, Madan A. Retinopathy of prematurity and pulse oximetry: a national survey of recent practices. *J Perinatol.* 2004;24(3):164–8.
- Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol.* 1954 Jul;38(7):397-432.
- Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2003;349(10):959–67.
- Austeng D, Kallen KB, Ewald UW, *et al.* Incidence of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(10):1315–9.
- Avila, MP. CONFERÊNCIA: A Retina no Século XXI. *Arq Bras Oftalmol.* 2003;(66):719-30
- Baiyeroju-Agbeja AM, Omokhodion SI. Screening for retinopathy of prematurity in Idadan. *Nigerian J Ophthalmol.* 1998;6:23–5.
- Beharry KD, Valencia GB, Lazzaro DR, Aranda JV. Pharmacologic interventions for the prevention and treatment of retinopathy of prematurity. *Semin Perinatol.* 2016 Apr;40(3):189-202.
- Binenbaum G, Ying G -s., Quinn GE, Dreiseitl S, Karp K, Roberts RS, *et al.* A Clinical Prediction Model to Stratify Retinopathy of Prematurity Risk Using Postnatal Weight Gain. *Pediatrics.* 2011;127(3):e607–14.
- Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res.* 2013;74 Suppl 1:35–49.
- Bonotto LB, Moreira AT, Carvalho DS. Prevalence of retinopathy of prematurity in premature babies examined during the period 1992-1999, Joinville (SC): evaluation of associated risks--screening. *Arq Bras Oftalmol.* 2007 Jan-Feb;70(1):55-61.
- Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, Johnson MH, Bhatia J. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: a prospective, randomized study. *Pediatrics* 1999; 104: 514–18.

Can E, Bülbül A, Uslu S, Bolat F, Cömert S, Nuhuğlu A. Early Aggressive parenteral nutrition induced high insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3) levels can prevent risk of retinopathy of prematurity. *Iran J Pediatr*. 2013;23(4):403–410.

Carrion JZ, Fortes Filho JB, Tartarella MB, Zin A, Jornada Jr, ID. Prevalence of retinopathy of prematurity in Latin America. *Clinical Ophthalmol*. 2011;5:1687-95.

Cavallaro G, Filippi L, Bagnoli P, *et al*. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge. *Acta Ophthalmol*. 2014 Feb;92(1):2-20.

Celebi AR, Petricli IS, Hekimoglu E, Demirel N, Bas AY. The incidence and risk factors of severe retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants in Turkey. *Med Sci Monit*. 2014 Sep 15;20:1647-53.

Celebi ARC, Petricli IS, Hekimoglu E, Demirel N, Bas AY. The Incidence and Risk Factors of Severe Retinopathy of Prematurity in Extremely Low Birth Weight Infants in Turkey. *Med Sci Monit*. 2014 Sep 15;20:1647-53.

Chan-Ling T, Gock B, Stone J. The effect of oxygen on vasoformative cell division. Evidence that 'physiological hypoxia' is the stimulus for normal retinal vasculogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995 Jun;36(7):1201-14.

Charan R, Dogra MR, Gupta A, *et al*. The incidence of retinopathy of prematurity in a neonatal care unit. *Indian J Ophthalmol* 1995;43(3):123–6.

Chen ML, Guo L, Smith LE, Dammann CE, Dammann O. High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010 Jun;125(6):e1483-92.

Connolly BP, Ng EY, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 2. Refractive outcome. *Ophthalmology*. 2010 May;109(5):936-41.

Cooke RW, Clark D, Hickey-Dwyer M, Weindling AM. The apparent role of blood transfusions in the development of retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 833–36.

Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1988 Apr;106(4):471-9.

Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol*. 2001 Aug;119(8):1110-8.

Cunningham S, Fleck BW, Elton RA, McIntosh N. Transcutaneous oxygen levels in retinopathy of prematurity. *Lancet* 1995; 346: 1464–65.

Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ, *et al*. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very

preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics*. 2005;115(4):990–6.

Di Fiore JM, Bloom JN, Orge F, et al. A higher incidence of intermittent hypoxemic episodes is associated with severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr* 2010; 157: 69–73.

Doyle, L. W., Ehrenkranz, R. A. & Halliday, H. L. Dexamethasone treatment in the first week of life for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A systematic review. *Neonatology* 98, 217–224 (2010).

Fang JL, Sorita A, Carey WA. Interventions to prevent retinopathy of prematurity : a meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(4):11.

Flores-Santos R, Hernandez-Cabrera MA, Henandez-Herrera RJ, *et al*. Screening for retinopathy of prematurity: results of a 7-year study of underweight newborns. *Arch Med Res* 2007;38(4):440–3.

Fortes Filho JB, Eckert GU, Procianoy L, *et al*. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and in extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil. *Eye (Lond)* 2009;23(1):25–30.

Fortes Filho JB, Valiatti F, Eckert G, Costa M, Silveira R, Procianoy R. 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.

Fortes Filho, J. B., Barros, C. K., da Costa, M. C. & Procianoy, R. S. Results of a program for the prevention of blindness caused by retinopathy of prematurity in southern Brazil. *J. Pediatr. (Rio. J)*. 83, 209–216 (2007).

Geloneck M, Chuang A, Clark L, Hunt M, Norman A, et al. Refractive Outcomes Following Bevacizumab Monotherapy Compared With Conventional Laser Treatment: A Randomized Clinical Trial. *JAMA ophthalmol*. 2014;132(11):1327–33.

Giannantonio C, Papacci P, Cota F, et al. Analysis of risk factors for progression to treatment-requiring ROP in a single neonatal intensive care unit: is the exposure time relevant? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 471–77.

Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020-the right to sight. *Bull World Health Organ*. 2001;79(3):227-32.

Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008 Jan 5;371(9606):75-84.

Goldman RD1, Spierer A, Zhurkovsky A, Kwint J, Schwarcz M, Ben Simon GJ. Retinopathy of prematurity in very low birth weight infants and the potential protective role of indomethacin. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2010 Jan-Feb;41(1):41-7.

Gonçalves E, Nasser L, Martelli D, Alkmim I, Mourao T, Caldeira A, et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in a Brazilian reference service. *Sao Paulo Med J*. 2014;132(2):85–91.

Good WV, Hardy RJ, Dobson V, *et al.* The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 2005;116(1):15–23.

Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Tung B, *et al.* Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(6):663–71.

Gunn DJ, Cartwright DW, Gole GA. Incidence of retinopathy of prematurity in extremely premature infants over an 18-year period. *Clin Experiment Ophthalmol* 2012;40(1):93–9.

Hartnett ME, Lane RH. Effects of oxygen on the development and severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2013 Jun;17(3):229-34.

Hartnett ME. Pathophysiology and mechanisms of severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2015 Jan;122(1):200-10.

Hellström A, Engström E, Hård AL, *et al.* Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics*. 2003;112(5):1016–1020.

Hellstrom A, Hard A-L, Engstrom E, Niklasson A, Andersson E, Smith L, *et al.* Early Weight Gain Predicts Retinopathy in Preterm Infants: New, Simple, Efficient Approach to Screening. *Pediatrics*. 2009;123(4):e638–45.

Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013 Oct 26;382(9902):1445-57.

International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch. Ophthalmol*. 2005; 123(7): 991–999.

Kanski, JJ. Retinal vascular diseases. In: Kanski. *Clinical Ophthalmology*. Fourth ed. Oxford: Butterworth-Heinemann ed.; 1999. p. 463-508.

Kant S, Usha, Bhatia, Anthony K, Seth G. Pattern of retinopathy of prematurity and its correlation with insulin-like growth factor-1 (IGF-1). *Ann Ophthalmol*. 2009;41(3-4):157–161.

King GL, Goodman AD, Buzney S, Moses A, Kahn CR. Receptors and growth-promoting effects of insulin and insulinlike growth factors on cells from bovine retinal capillaries and aorta. *J Clin Invest*. 1985 Mar;75(3):1028-36.

Koo KY, Kim JE, Lee SM, Namgung R, Park MS, Park KI, Lee C. Effect of severe neonatal morbidities on long term outcome in extremely low birthweight infants. *Korean J Pediatr*. 2010 Jun;53(6):694-700.

Laughon, M., Bose, C. & Clark, R. Treatment strategies to prevent or close a patent ductus arteriosus in preterm infants and outcomes. *J Perinatol* 27, 164–170 (2007).

Leviton, A. et al. The clustering of disorders in infants born before the 28th week of gestation. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* 99, 1795–1800 (2010).

Lundgren P, Kistner A, Andersson EM, Pupp IH, Holmström G, Ley D, et al. Low birth weight is a risk factor for severe retinopathy of prematurity depending on gestational age. *PLoS One.* 2014;9(10):1–8.

Manja V, Lakshminrusimha S, Cook DJ. Oxygen Saturation Target Range for Extremely Preterm Infants. *JAMA Pediatr.* 2015;169(4):332–.

Mantagos, Iason, Vanderveen, Deborah, Smith L. Emerging Treatments for Retinopathy of Prematurity Iason. *Semin Ophthalmol.* 2009;24(2):82–6.

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

Mintz-Hittner H, Kennedy K, Chuang A. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity. *N Engl J Med.* 2011;364(7):603–15.

Morin J, Luu TM, Superstein R, Ospina LH, Lefebvre F, Simard MN, *et al.*; Canadian Neonatal Network and the Canadian Neonatal Follow-Up Network Investigators. Neurodevelopmental Outcomes following bevacizumab Injections for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics.* 2016 Apr;137(4).

O'Connor AR, Stephenson T, Johnson A, et al. Long-term ophthalmic outcome of low birth weight children with and without retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2002;109:12-18.

Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, *et al.* Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1991;98(11):1628–40.

Peirovifar A, Gharehbaghi MM, Gharabaghi PM, Sadeghi K. Vascular endothelial growth factor and insulin-like growth factor-1 in preterm infants with retinopathy of prematurity. *Singapore Med J.* 2013;54(12):709–712.

Penn JS, Henry MM, Tolman BL. Exposure to alternating hypoxia and hyperoxia causes severe proliferative retinopathy in the newborn rat. *Pediatr Res* 1994; 36: 724–31.

Penn JS, Henry MM, Wall PT, Tolman BL. The range of PaO₂ variation determines the severity of oxygen-induced retinopathy in newborn rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 2063–70.

Pérez-Muñuzuri A, Fernández-Lorenzo JR, Couce-Pico ML, Blanco-Teijeiro MJ, Fraga-Bermúdez JM. Serum levels of IGF1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr.* 2010;99(4):519–525.

Pertl L, Steinwender G, Mayer C, Hausberger S, Pöschl EM, Wackernagel W, et al. A systematic review and meta-analysis on the safety of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors for the treatment of retinopathy of prematurity. *PLoS One.* 2015;10(6):1–16.

Pinheiro AM, , Silva WA, Bessa CG, Cunha HM, Ferreira MA, Gomes AH. Incidence and risk factors of of retinopathy of prematurity in University Hospital Onofre Lopes, Natal (RN)-Brazil. *Arq Bras Oftalmol*. 2009 Jul-Aug;72(4):451-6.

Qiu X, Lodha A, Shah PS, Sankaran K, Seshia M, Yee W, et al. Neonatal outcomes of small for gestational age preterm infants in Canada. *Am J Perinatol*. 2012;29(2):87–94.

Quinn GE, Gilbert C, Darlow BA, Zin A. Retinopathy of prematurity: An epidemic in the making. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(20):2929–37.

Reddy MA, Patel HI, Karim SM, et al. Reduced utility of serum IGF-1 levels in predicting retinopathy of prematurity reflects maternal ethnicity. *Br J Ophthalmol*. 2015

Ricci D. Visual development in infants with prenatal post-haemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007; 92:255–258

Rudanko S, Fellman V, Laatikainen L. Visual impairment in children born prematurely from 1972 through 1989. *Ophthalmol*. 2003; 110:1639–1645.

Saito Y, Omoto T, Cho Y, Hatsukawa Y, Fujimura M, Takeuchi T. The progression of retinopathy of prematurity and fluctuation in blood gas tension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993; 231: 151–56.

Sankar MJ, Sankar J, Mehta M, Bhart V, Srinivasan R. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD009734

Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: A meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology*. 2013;105(1):55–63.

Shah VA, Yeo CL, Ling YL, et al. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34(2):169–78.

Shaw LC, Grant MB. Insulin like growth factor-1 and insulin- like growth factor binding proteins: their possible roles in both maintaining normal retinal vascular function and in promoting retinal pathology. *Rev Endocr Metab Disord*. 2004;5 (3):199–207.

Shinsato RN, Paccola L, Gonçalves WA, Barbosa JC, Martinez FE, Rodrigues M de LV, et al. Frequência de retinopatia da prematuridade em recém-nascidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. *Arq Bras Oftalmol*. 2010;1960(2):60–5.

Siatkowski RM, Good W V, Summers CG, Graham E, Tung B, Francisco S, et al. Clinical characteristics of children with severe visual impairment but favorable retinal structural outcomes from the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) study. *J AAPOS* 2013;17(2):129–34.

Silverman WA. A cautionary tale about supplemental oxygen: the albatross of neonatal medicine. *Pediatrics*. 2004 Feb;113(2):394-6.

Singh, D., Rana, B. K. S. & Mathai, S. Role of prophylactic surfactant in preterm infants. *Med. J. Armed Forces India* 67, 138–141 (2011).

Smith LE, Hard AL, Hellström A. The biology of retinopathy of prematurity: how knowledge of pathogenesis guides treatment. *Clin Perinatol*. 2013 Jun; 40 (2):201-14.

Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res*. 2004;14(suppl A):S140–S144.

Stahl A, Göpel W. Screening and Treatment in Retinopathy of Prematurity. *Dtsch Arztebl Int*. 2015 Oct 23;112(43):730-5.

STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2000;105(2):295–310.

Terry TL. Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in infants born prematurely. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1942;40:262-84.

Tin W, Milligan DW, Pennefather P, Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;84(2):F106–10.

Tolsma KW, Allred EN, Chen ML, Duker J, Leviton A, Dammann O. Neonatal bacteremia and retinopathy of prematurity: the ELGAN study. *Arch Ophthalmol*. 2011 Dec;129(12):1555-63.

Weintraub Z, Carmi N, Elouti H, Rumelt S. The association between stage 3 or higher retinopathy of prematurity and other disorders of prematurity. *Can. J. Ophthalmol*. 46, 419–424 (2011).

York JR, Landers S, Kirby RS, Arbogast PG, Penn JS. Arterial oxygen fluctuation and retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2004; 24: 82–87.

Zin A, Florêncio T, Filho JBF, Nakanami CR, Gianini N, Graziano RM, et al. Proposta de diretrizes brasileiras do exame e tratamento de retinopatia da prematuridade (ROP). *Arq Bras Oftalmol*. 2007;70(5):875–83.

Zin A, Gole GA. Retinopathy of prematurity-incidence today. *Clin Perinatol*. 2013 Jun;40(2):185-200.

Zin A, Magluta C, Pinto MF, Entringer AP, Mendes-Gomes MA, Moreira ME, Gilbert C. Retinopathy of prematurity screening and treatment cost in Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2014 Jul;36(1):37-43.

5. Artigo original

Periódico pretendido: Jornal de Pediatria

Título: Incidência e fatores de risco da retinopatia da prematuridade: uma coorte retrospectiva com 602 prematuros

Título resumido: Retinopatia da prematuridade: fatores de risco

Autores:

André M. Freitas

Titulação: Pós graduando (Mestrado) em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Ciências da Saúde da Porto Alegre (UFCSPA)

e-mail: andremfreitas@hotmail.com

Curriculo Lattes: Sim

<http://lattes.cnpq.br/8626271167845119>

Contribuição para o artigo: Idealização, coleta de dados, elaboração do banco de dados, análises estatísticas, redação do artigo.

Conflito de interesses: Nada a declarar.

Ernani L. Rhoden

Titulação: Doutorado em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brasil (2001)

e-mail: ernanirhoden@yahoo.com.br

Curriculo Lattes: Sim

<http://lattes.cnpq.br/5312765183043790>

Contribuição para o artigo: Orientação e revisão da redação do artigo científico

Conflito de interesses: Nada a declarar.

Ricardo Mörschbächer

Titulação: Doutorado em Medicina (Oftalmologia) pela Universidade Federal de São Paulo, Brasil (1999)

e-mail: ricardomorsch@hotmail.com

Curriculo Lattes: Sim

<http://lattes.cnpq.br/8437946129022942>

Contribuição para o artigo: Orientação e revisão da redação do artigo científico

Conflito de interesses: Nada a declarar.

Instituição ao qual o trabalho está vinculado: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Autor responsável pela correspondência e contatos pré publicação:

André Moraes Freitas

Endereço: Rua Afonso Taunay 180, ap. 811, Bairro Boa Vista, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. CEP 90520-540

Telefone: (51) 998668249

FAX: (51) 30612771

Endereço eletrônico: andremfreitas@hotmail.com

Fonte financiadora: não se aplica

Contagem total das palavras do texto: 3089

Contagem total de palavras do resumo: 250

Número de tabelas: 3

Número de figuras: 1

5.1 Resumo

Objetivo: O progresso dos cuidados neonatais promoveu aumento nas taxas de sobrevivência de neonatos prematuros, com consequente aumento no número de crianças afetadas pela retinopatia da prematuridade (ROP). Os objetivos deste estudo são estimar a incidência e a associação de potenciais fatores de risco com ROP.

Métodos: Estudo de coorte retrospectiva dos recém nascidos (RNs) prematuros em uma UTI neonatal de um hospital terciário, com idade gestacional (IG) de até 32 semanas ou peso ao nascimento até 1500 gramas, ou prematuros apresentando fatores de risco como síndrome do desconforto respiratório, sepse, transfusões sangüíneas, gestação múltipla ou hemorragia intraventricular. Os RNs foram acompanhados até a resolução da doença, ou até evolução para indicação de tratamento. Considerou-se $P < 0.05$. **Resultados:** 602 neonatos foram avaliados após critérios de exclusão. A IG média foi $30,7 \pm 2,5$ semanas. A incidência de ROP em qualquer estágio foi de 33,9%, e de ROP pré-limiar tipo 1 foi de 5,0%. Após análise de regressão logística, os fatores de risco associados à ROP em qualquer estágio foram extremo baixo peso ao nascer (EBPN) (OR=3,10; IC 95%: 1,73 a 5,55), presença de comorbidades pulmonares (OR=2,49; IC 95%: 1,35 a 4,59), hemorragia intraventricular (OR=2,17; IC 95%: 1,10 a 4,30) e baixa IG (OR=0,81; IC 95%: 0,73 a 0,91). Os principais fatores de risco associados à ROP pré-limiar tipo 1 foram presença de comorbidades pulmonares (OR=9,58; IC 95%: 1,27 a 72,04), e EBPN (OR=3,66; IC 95%: 1,67 a 8,00).

Conclusão: Nosso estudo demonstrou uma taxa de 33,9% de ROP, e identificou a presença de comorbidade pulmonar como fator de risco significativo para ROP pré-limiar tipo 1.

Palavras-chave: Retinopatia da prematuridade, fatores de risco, incidência, neonatos prematuros.

5.2 Abstract:

Purpose: Advances in neonatal care promoted increased survival rates of preterm infants, and a consequent increase in the number of children affected by retinopathy of prematurity (ROP). The objectives of this study are to estimate the incidence and the association of potential risk factors to ROP. **Methods:** A retrospective cohort study of preterm infants born in a tertiary level neonatal intensive care unit (NICU), from March/2005 to August/2015. 639 newborns were selected, with the following criteria: patients with gestational age up to 32 weeks or birth weight up to 1500 grams, or preterm infants with the following risk factors were included: respiratory distress syndrome, sepsis, blood transfusions, multiple gestation, intraventricular hemorrhage. Neonates were followed up according to the severity of ROP until the resolution of the disease, or until treatment criteria was achieved. For statistical analysis, this study considered $P < 0,05$. **Results:** 602 newborns were evaluated after the exclusion criteria. Mean gestational age were 30.7 ± 2.5 weeks. The incidence of ROP of any stage was 33.9%. The incidence of pre-threshold type 1 ROP was 5.0%. After logistic regression analysis, risk factors associated with ROP at any stage were extremely low birth weight (ELBW) ((OR=3.10;IC 95%:1.73 a 5.55), occurrence of pulmonary diseases (OR=2.49;IC 95%:1.35 a 4.59), intraventricular hemorrhage (OR=2.17;IC 95%:1.10 a 4.30) and low gestational age (OR=0.81;IC 95%:0.73 a 0.91). The main risk factors associated with pre-threshold type 1 ROP were the occurrence of pulmonary diseases (OR=9.58;IC 95%:1.27 a 72.04) and ELBW (OR=3.66;IC 95%:1.67 a 8.00). **Conclusion:** This study found a significant incidence of ROP (33,9%) in this population, and highlighted pulmonary diseases as a significant risk factor for pre-threshold type 1 ROP.

Key words: Retinopathy of prematurity, risk factors, incidence, premature neonates.

5.3 Introdução

A retinopatia da prematuridade (ROP) é uma doença caracterizada pelo desenvolvimento anormal dos vasos sanguíneos da retina incompletamente vascularizada dos neonatos prematuros ^{1,2}. É uma entidade em permanente estudo em todo o mundo, devido ao aumento dos índices de sobrevivência entre recém-nascidos (RNs) pré-termo de muito baixo peso (nascidos com peso ≤ 1.500 g), que representam o grupo com maior risco de desenvolvimento desta doença. Esse fato é atribuído à melhora na qualidade do atendimento perinatal, que vem gerando, também, um aumento considerável na ocorrência de outras comorbidades relacionadas com o nascimento pré-termo ³. A cegueira decorrente da ROP tem importante repercussão social. Em todo o mundo, cerca de 10% dos nascimentos ocorrem prematuramente (antes da idade gestacional de 37 semanas) ⁴. Blencowe estimou que 32 mil neonatos se tornam cegos ou com a visão gravemente comprometida por ROP no mundo a cada ano, sendo que 10% destas crianças são nascidas na América Latina e Caribe ⁵, e sua epidemiologia varia de acordo com a região estudada ⁶.

A ROP é uma doença multifatorial ⁷. Muitos estudos relatam diversos fatores de risco associados com a ROP, e a causa de formas graves da ROP pode estar relacionada a estes fatores ^{2,8-12}. A identificação dos fatores de risco que interferem na evolução da ROP, e o conhecimento da sua epidemiologia podem auxiliar oftalmologistas e neonatologistas na prevenção, triagem e diagnóstico da doença.

O objetivo deste estudo é estimar a incidência da ROP e a associação de potenciais fatores de risco com esta patologia, em especial a ROP pré-limiar tipo 1, em RNs da UTI Neonatal da Santa Casa de Porto Alegre, hospital de atendimento terciário no sul do Brasil.

5.4 População e Métodos

Estudo de coorte retrospectiva dos RNs prematuros nascidos e internados na UTI neonatal da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, no período de março de 2005 a agosto de 2015. Os dados foram coletados dos prontuários médicos. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, sob o número 45477615.4.0000.5335, do CAAE

(Certificado de Apresentação para Avaliação Ética).

Os critérios de inclusão seguiram as diretrizes da Sociedade Brasileira de Pediatria, do Conselho Brasileiro de Oftalmologia e da Sociedade Brasileira de Oftalmologia pediátrica, expostas no Workshop de ROP do Grupo ROP Brasil de 2007¹³. Foram excluídos do estudo pacientes que evoluíram para óbito antes da resolução completa da ROP, ou que não compareceram no ambulatório para os exames de seguimento. Também foram excluídos pacientes com registro incompleto de peso ao nascimento ou de idade gestacional. Não foram incluídos no estudo pacientes com glaucoma congênito, catarata congênita ou colobomas.

Desta forma, foram incluídos no estudo os RNs prematuros com os seguintes critérios:

A) Prematuros com peso ao nascer menor ou igual a 1500g, ou idade gestacional menor ou igual a 32 semanas ou

B) Prematuros com peso ao nascer maior do que 1500, ou idade gestacional maior do que 32 semanas, com algum dos seguintes fatores de risco: Síndrome do desconforto respiratório (Doença da membrana hialina); Sepses; Transfusões sangüíneas; Gestações múltiplas; Hemorragia intraventricular. Neste critério, foram selecionados neonatos com idade gestacional abaixo de 37 semanas

Para o exame fundoscópico sob midríase, foi utilizada 1 gota de Tropicamida 0,5%, intercalada com 1 gota de Fenilefrina 1%, instilados 1 gota em cada olho a cada 15 minutos (3 instilações).

O mapeamento de retina foi realizado no leito, com oftalmoscópio binocular indireto (Eyotec modelo OSF 1.0), lente de 20 dioptrias (Ocular Instruments modelo MaxLight), blefarostato pediátrico para RN (Rocca) e depressor escleral (Rocca). O exame foi realizado por um dos autores (AMF), oftalmologista com treinamento específico em doenças da retina e em exame de RNs prematuros.

Cada paciente foi classificado de acordo o estágio mais avançado da ROP verificado durante o período de acompanhamento, de acordo com a classificação internacional de retinopatia da prematuridade (ICROP)¹⁴. Os pacientes também foram classificados como portadores ou não de ROP pré-limiar tipo 1, que determina a indicação de tratamento conforme a definição do estudo ETROP¹⁵.

O primeiro exame foi realizado entre 4 e 6 semanas de idade cronológica. Exames subsequentes foram agendados a intervalos determinados de acordo com os achados do primeiro exame da seguinte maneira:

- Pacientes com retina com vascularização completa: foram encaminhados para avaliação com 6 meses de vida com oftalmopediatra.
- Pacientes com vascularização incompleta da retina a partir da zona II, sem sinais de ROP: avaliação a cada 2 semanas.
- Pacientes com ROP em regressão: reavaliação a cada 2 semanas.
- Pacientes com vascularização incompleta da retina sem sinais de ROP em zona I, ou pacientes com ROP estágio 1 ou 2 em zona II sem doença plus: reavaliação semanal.
- Pacientes com ROP estágio 1 ou 2 sem doença plus em zona I, ou estágio 3 sem doença plus em zona II: reavaliação a cada 2 dias
- Pacientes com doença plus em qualquer estágio em zona I, estágio 3 em zona I sem plus ou estágio 2 ou 3 em zona II com plus: foram encaminhados para tratamento no prazo máximo de 72 horas.

A coleta de dados dos pacientes incluídos neste estudo encerrou quando a vascularização da retina se completou até o final da zona III, ou quando a ROP apresentou regressão completa após o tratamento. A partir deste momento, os pacientes eram encaminhados para acompanhamento de rotina com oftalmopediatra, quando atingissem 6 meses de vida.

Os pacientes que receberam alta da UTI neonatal foram agendados para seguimento ambulatorial caso houvesse indicação de reavaliação conforme os critérios acima.

As variáveis foram selecionadas seguindo as diretrizes brasileiras do exame e tratamento da ROP ¹³. Desta forma, foram coletados dados como sexo, peso ao nascimento (PN), idade gestacional (IG), APGAR no primeiro e quinto minutos, dias em oxigenioterapia (qualquer método), dias de uso de dispositivo de pressão contínua positiva nas vias aéreas (CPAP), dias de ventilação mecânica, número de transfusões sanguíneas, tipo de parto (único, gemelar ou múltiplo), evento de sepse, uso de surfactante, evento de hemorragia intraventricular (IVH), uso de eritropoetina, uso de corticóide antenatal materno, presença de comorbidades cardíacas (valvulopatia, presença de comunicação interatrial, comunicação interventricular, persistência do canal arterial), comorbidades pulmonares (pneumonia, displasia broncopulmonar ou doença da membrana hialina) ou comorbidades digestivas (enterocolite necrosante ou atresia de jejuno).

Os dados quantitativos com distribuição normal foram descritos por média e

desvio padrão. No caso de variáveis assimétricas, utilizamos mediana e valores mínimo e máximo. Dados categóricos foram apresentados por contagens e percentuais. A comparação das variáveis foi realizada inicialmente entre grupo de pacientes com ROP e pacientes sem ROP. Nova comparação das variáveis foi realizada entre pacientes com doença pré-límiar tipo 1, isto é, com indicação de tratamento, e demais pacientes. Para dados quantitativos, foi utilizado o teste t de Student para as variáveis com distribuição normal, e o teste U de Mann-Whitney para as variáveis assimétricas. Para dados categóricos, utilizamos o teste de chi-quadrado. Usando um modelo de regressão logística, estimamos a associação de fatores de risco e o desenvolvimento de ROP e de ROP em estágio pré-límiar tipo 1, possibilitando o ajuste para potenciais fatores de confusão. Foi respeitada a regra utilizada em estatística que sugere que são necessários pelo menos 10 casos do evento mais raro do desfecho para cada variável a ser incluída no modelo de regressão logística, a fim de minimizar vieses ¹⁶. Desta forma, como 30 RNs desenvolveram ROP pré-límiar tipo 1, optamos por selecionar três variáveis a serem incluídas no modelo de regressão logística para avaliar os potenciais fatores de risco associados a este desfecho. Estas variáveis foram selecionadas entre as quatro variáveis apontadas pelo modelo de regressão logística como associadas ao desenvolvimento de ROP em qualquer estágio. Destas, optamos por excluir a IG pois identificamos uma forte correlação entre esta variável e o PN, e porque a aferição da IG é menos precisa do que a medida do PN. Desta forma, incluímos no modelo as variáveis $PN < 1000$ g, a ocorrência de IVH e de comorbidades pulmonares.

5.5 Resultados

Durante o período de estudo 639 pacientes preencheram os critérios de inclusão. Foram excluídos 25 pacientes que não compareceram para acompanhamento oftalmológico ambulatorial e 9 pacientes que evoluíram para óbito sem que estivesse determinada a resolução da ROP. Três pacientes foram excluídos devido a dados incompletos nos prontuários. Permaneceram no estudo 602 pacientes, com idade gestacional média de $30,7 \pm 2,5$ semanas e peso ao nascimento médio de 1274 ± 385 gramas. Destes, 302 (50,2%) eram do sexo masculino. A taxa global de ROP ocorreu em 204 pacientes (incidência de 33,9%). Destes, 160 (26,6%) apresentaram ROP em estágio 1, 26 (4,3%) em estágio 2 e 18 (3%) em estágio 3. Não foi observado nenhum paciente com estágios 4 e 5. Desenvolveram ROP em estágio pré-limiar tipo 1, isto é, com indicação de tratamento, 30 pacientes (5,0%).

Considerando apenas os pacientes com até 32 semanas de idade gestacional, ou até 1500 g de peso ao nascer, identificamos 520 RNs, e, neste subgrupo, 196 prematuros (37,6%) desenvolveram ROP. Todos os 30 pacientes que desenvolveram ROP pré-limiar tipo 1 estão neste subgrupo. Oito pacientes nascidos com idade gestacional acima de 32 semanas e peso maior do que 1500 g desenvolveram ROP, todos em estágio 1.

A tabela 1 compara os pacientes com ROP e sem ROP através da análise bivariada. Há diferença estatisticamente significativa entre os grupos para todas as variáveis, exceto sexo, tipo de parto e presença de comorbidade digestiva.

Considerando a análise multivariada, através do modelo de regressão logística com seleção anterógrada (*forward stepwise*), ficou demonstrado que os fatores de risco associados ao desenvolvimento de ROP em qualquer estágio são o PN < 1000 g, a menor IG, a ocorrência de IVH e a presença de comorbidade pulmonar (pneumonia, displasia broncopulmonar ou doença da membrana hialina).

A tabela 2 compara os pacientes com doença pré-limiar tipo 1 e demais pacientes através da análise bivariada. Há diferença estatisticamente significativa entre os grupos para todas as variáveis, exceto sexo, tipo de parto, IVH, eritropoetina, corticóide antenatal, e comorbidade digestiva.

Considerando as variáveis mais relevantes (PN < 1000 g, a ocorrência de IVH e de comorbidades pulmonares) estabelecidas na comparação entre os grupos com

ROP e sem ROP, permaneceram como fatores de risco associados à ROP pré-límiar tipo 1, através da análise de regressão logística, a ocorrência de comorbidades pulmonares e o $PN < 1000$ g (Tabela 3). Levando em consideração o PN e a ocorrência de comorbidades pulmonares, foi calculada a probabilidade logística da ocorrência de ROP pré-límiar tipo 1, representada no gráfico 1.

5.6 Discussão

Seguimos as orientações das diretrizes brasileiras do exame e tratamento da ROP, e incluímos 602 prematuros no estudo, dos quais 82 tinham idade gestacional maior do que 32 semanas e peso ao nascer maior do que 1500 g. Nesta amostra, a incidência de ROP em qualquer estágio foi de 33,9%, e a incidência de ROP em estágio pré-límiar tipo 1 foi de 5,0%. Muitos estudos incluem na triagem para ROP exclusivamente os bebês nascidos com até 32 semanas de gestação ou com peso até 1500 g^{3,10}. Se avaliarmos um subgrupo da nossa amostra segundo este critério, teremos 520 RNs, dentre os quais 37,6% desenvolveram ROP em qualquer estágio e 5,7% desenvolveram doença pré-límiar tipo 1. Neste subgrupo estão todos os 30 pacientes do estudo que necessitaram tratamento. Entretanto, oito pacientes que desenvolveram ROP em estágio 1, identificados na amostra completa, ficariam de fora deste subgrupo. A incidência de ROP em qualquer estágio e de ROP pré-límiar tipo 1 encontrada em nosso estudo, neste subgrupo, comparada com estudos brasileiros que adotaram os mesmos critérios de seleção foi intermediária. Fortes Filho³ encontrou incidência de ROP em qualquer estágio de 29,6% e de ROP com indicação de tratamento de 7%. Gonçalves¹⁰ encontrou incidência de ROP em qualquer estágio de 44,5% e de ROP pré-límiar tipo 1 de 1,8%. Variações na incidência de ROP entre estudos podem refletir diferenças nas populações envolvidas, nas taxas de mortalidade, e nas características do cuidado neonatal de cada instituição. O fato de haver diferença nas incidências entre os estudos corrobora a necessidade de se investigar os fatores de risco associados ao desenvolvimento da ROP.

Em 2010, o banco de dados do Vermont Oxford Network, que recolhe dados de mais de mil unidades neonatais em todo o mundo, estimou a incidência de ROP nos neonatos com peso abaixo de 1500 g em 33,2%¹⁷. Comparações mais

aprofundadas dos nossos dados de incidência com estudos internacionais é limitada em função de grandes variações nos critérios de inclusão de cada país.

A identificação dos prematuros de risco é importante na determinação dos critérios para inclusão na triagem. O objetivo é evitar exames oftalmológicos desnecessários e garantir que nenhum prematuro que desenvolva ROP grave deixe de ser avaliado. Muitos estudos têm procurado formas de otimizar o processo de triagem da ROP, levando em consideração o ganho de peso pós natal em modelos matemáticos que ajudem a identificar os prematuros de risco ^{11,12,18}. Os estudos demonstraram ser possível reduzir o número de exames desnecessários, com boa sensibilidade e especificidade. Entretanto, é sugerido que estas ferramentas sirvam como auxiliares na seleção e acompanhamento prematuros, e não substituam os critérios tradicionais de seleção dos pacientes para triagem; tais ferramentas podem ser validadas por mais estudos. Em contrapartida, em 2010 Zin¹⁹ publicou um estudo avaliando o método de seleção dos RNs a serem triados para ROP em 7 UTIs neonatais do Rio de Janeiro. Os resultados sugerem que, em UTIs com taxas de sobrevivência mais baixas, os critérios de seleção deveriam ser estendidos para neonatos com idade gestacional até 35 semanas, a fim de identificar todos os pacientes com ROP com indicação de tratamento.

No presente estudo, ao longo de 10 anos, todos os RNs com indicação de tratamento estavam dentro do critério de idade gestacional até 32 semanas ou peso ao nascer até 1500 g. O exame de prematuros com outros fatores de risco e até 37 semanas de gestação representou uma margem de segurança na seleção dos pacientes, na medida em que nenhum prematuro com peso e idade gestacional acima dos valores anteriormente mencionados desenvolveu ROP com indicação de tratamento. Em nossa população, se adotássemos estritamente o critério de peso e idade gestacional, evitaríamos o exame em 82 pacientes (13,6%). Entretanto, é importante considerar que o valor da idade gestacional nem sempre é preciso: depende da informação da data da última menstruação (sujeito a viés de memória) e da disponibilidade de ultrassonografia obstétrica. É interessante observar, também, que 8 prematuros desenvolveram ROP em estágio 1 com mais de 32 semanas de idade gestacional e mais de 1500 g de peso ao nascer.

Muitos estudos demonstraram que quanto menor o PN e a IG, maior o risco de desenvolver ROP ^{2,3,8,20-23}. Em nosso estudo, a análise de regressão logística confirmou estes dados. Além destes, também permaneceram no modelo estatístico

a ocorrência de IVH e a presença de comorbidade pulmonar.

A IVH tem sido associada com a gravidade da ROP ^{22,24}. A IVH está relacionada à hipoperfusão e hipóxia cerebral em prematuros, e à ruptura dos vasos imaturos subependimais ²⁴. Desta forma, a IVH e a ROP compartilham características de isquemia tecidual e imaturidade vascular. O uso de corticóides antenatais é relacionado com a diminuição tanto da incidência da IVH quanto das formas graves de ROP. Nosso resultado corrobora a recomendação das diretrizes brasileiras para triagem e tratamento da ROP, que estabelecem a IVH como importante fator de risco a ser considerado na seleção de pacientes a serem examinados.

A presença de comorbidade pulmonar, definida em nosso estudo pela ocorrência de pneumonia, doença da membrana hialina, displasia broncopulmonar ou qualquer associação entre estas condições, representou, em nossa amostra, um importante fator de risco tanto para desenvolvimento de ROP em qualquer estágio, quanto para ROP pré-limiar tipo 1. A comorbidade pulmonar pode servir como marcador da necessidade de maior suplementação de oxigênio, sabidamente fundamental na patogênese da ROP ^{25,26}. Também é provavelmente associada a flutuações nas concentrações de oxigênio e episódios de hipóxia intermitente, também relacionados a maior risco de ROP ^{27,28}.

O modelo de regressão logística apontou a presença de comorbidades pulmonares e o PN < 1000 g como os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento de ROP pré-limiar tipo 1. Levando em consideração as medidas de PN como variável contínua, e a ocorrência de comorbidade pulmonar, foi calculada a probabilidade logística de desenvolvimento de ROP pré-limiar tipo 1. O gráfico 1 demonstra o aumento desta probabilidade quanto menor o peso ao nascer, e evidencia que a associação do baixo peso com comorbidade pulmonar é um fator determinante do aumento desta probabilidade. O gráfico evidencia que, em pacientes sem comorbidade pulmonar, valores progressivamente menores de peso ao nascer não provocam aumento tão acentuado do risco de desenvolver ROP pré-limiar tipo 1 quando comparados aos pacientes com associação destas duas variáveis.

Não faz parte dos objetivos deste estudo a evolução dos pacientes com doença pré-limiar tipo 1, mas é interessante mencionar que todos foram tratados com fotocoagulação com laser de diodo e apresentaram regressão completa da

ROP. Estes pacientes seguiram acompanhamento com oftalmopediatra após a cicatrização do laser.

O presente estudo apresenta limitações na medida em que se trata de uma coorte retrospectiva, o que limita o controle sobre a qualidade das aferições. Outro fator a ser levado em consideração reside no fato de incluirmos neonatos nascidos ao longo de 10 anos, período no qual podem ter ocorrido mudanças nas rotinas de cuidados neonatais. Entretanto, a amostra robusta, a avaliação da afecção em estudo por examinador único treinado, atendimento em unidade de tratamento intensivo de um hospital terciário que abrange uma população metropolitana significativa, a uma detalhada análise estatística tornam os resultados com vieses limitados e de importância clínica significativa.

Em conclusão, encontramos uma incidência de ROP com percentual intermediário a estudos com desenho semelhante em nosso país. Levando em consideração a estatística do Vermont Oxford Network, nossa incidência está muito próxima da média mundial. Nosso estudo contribui na análise dos fatores de risco associados à ROP, sustentando a hipótese de que o baixo peso ao nascer, a baixa idade gestacional e IVH são variáveis importantes. Nossos resultados destacam o comprometimento da função pulmonar, representada pela ocorrência de pneumonia, doença da membrana hialina ou displasia broncopulmonar, como um importante fator de risco no desenvolvimento da ROP, sendo determinante do aumento da probabilidade de desenvolvimento de ROP pré-límiar tipo 1. Este estágio da ROP representa a classificação de maior interesse, pois define a necessidade de intervenção terapêutica. Esta associação, até onde temos conhecimento, não foi demonstrado desta forma em outros estudos.

5.7 Referências

1. Beharry KD, Valencia GB, Lazzaro DR, Aranda J V. Pharmacologic interventions for the prevention and treatment of retinopathy of prematurity. *Semin Perinatol*. 2016;40(3):189–202.
2. Celebi ARC, Petricli IS, Hekimoglu E, Demirel N, Bas AY. The Incidence and Risk Factors of Severe Retinopathy of Prematurity in Extremely Low Birth Weight Infants in Turkey. *Med Sci Monit*. 2014;20:1647–53.
3. Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB, da Costa MC, Bonomo PP, Procianoy RS. Prevalence of retinopathy of prematurity: an institutional cross-sectional study of preterm infants in Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;26(3):216–20.
4. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Preterm Birth 1: Epidemiology and Causes of Preterm Birth. *Obstet Anesth Dig*. 2009;29(1):6–7.
5. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res*. 2013;74 Suppl 1(december):35–49.
6. Carrion JZ, Filho JBF, Tartarella MB, Zin A, Jornada ID. Prevalence of retinopathy of prematurity in Latin America. *Clin Ophthalmol*. 2011;5(1):1687–95.
7. Smith LEH. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin Neonatol*. 2003;8(6):469–73.
8. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ, et al. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics*. 2005;115(4):990–6.
9. Filho J, Valiatti F, Eckert G, Costa M, Silveira R, Procianoy R. 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.
10. Goncalves E, Nasser L, Martelli D, Alkmim I, Mourao T, Caldeira A, et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in a Brazilian reference service. *Sao Paulo Med J*. 2014;132(2):85–91.
11. Binenbaum G. Algorithms for the Prediction of Retinopathy of Prematurity Based on Postnatal Weight Gain. *Clin Perinatol*. 2013;40(2):261–70.
12. Eckert GU, Fortes Filho JB, Maia M, Procianoy RS. A predictive score for retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants. *Eye*. 2012;26(3):400–6.
13. Zin A, Florêncio T, Filho JBF, Nakanami CR, Gianini N, Graziano RM, et al.

- Proposta de diretrizes brasileiras do exame e tratamento de retinopatia da prematuridade (ROP). *Arq Bras Oftalmol.* 2007;70(5):875–83.
14. Prematurity IC for the C of R of. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(7):991–9.
 15. Good W V. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2004;102:233-48-50.
 16. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(12):1373–9.
 17. Cavallaro G, Filippi L, Bagnoli P, La Marca G, Cristofori G, Raffaeli G, et al. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: An update of previous and recent knowledge. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(1):2–20.
 18. Hellstrom A, Hard A-L, Engstrom E, Niklasson A, Andersson E, Smith L, et al. Early Weight Gain Predicts Retinopathy in Preterm Infants: New, Simple, Efficient Approach to Screening. *Pediatrics.* 2009;123(4):e638–45.
 19. Zin A a, Moreira MEL, Bunce C, Darlow B a, Gilbert CE. Retinopathy of prematurity in 7 neonatal units in Rio de Janeiro: screening criteria and workload implications. *Pediatrics.* 2010;126(2):e410–7.
 20. Lundgren P, Kistner A, Andersson EM, Pupp IH, Holmström G, Ley D, et al. Low birth weight is a risk factor for severe retinopathy of prematurity depending on gestational age. *PLoS One.* 2014;9(10):1–8.
 21. Binenbaum G, Ying G -s., Quinn GE, Dreiseitl S, Karp K, Roberts RS, et al. A Clinical Prediction Model to Stratify Retinopathy of Prematurity Risk Using Postnatal Weight Gain. *Pediatrics.* 2011;127(3):e607–14.
 22. Shah VA, Yeo CL, Ling YLF, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore.* 2005;34(2):169–78.
 23. Yeon Koo K, Eun Kim J, Min Lee S, Namgung R, Soo Park M, In Park K, et al. Effect of severe neonatal morbidities on long term outcome in extremely low birthweight infants. *Korean J Pediatr.* 2010;53(6):694–700.
 24. Watts P, Adams GG, Thomas RM, Bunce C. Intraventricular haemorrhage and stage 3 retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol.* 2000;84(6):596–9.
 25. Hellström A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet.* 2013;382(9902):1445–57.
 26. Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: A meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology.* 2013;105(1):55–63.
 27. Di Fiore JM, Bloom JN, Orge F, Schutt A, Schluchter M, Cheruvu VK, et al. A Higher Incidence of Intermittent Hypoxemic Episodes Is Associated with Severe Retinopathy of Prematurity. *J Pediatr.* 2010;157(1):69–73.

28. York JR, Landers S, Kirby RS, Arbogast PG, Penn JS. Arterial Oxygen Fluctuation and Retinopathy of Prematurity in Very-Low-Birth-Weight Infants. *J Perinatol*. 2004;24:82–7.

5.8 Tabelas

Tabela 1. Fatores de risco para o desenvolvimento de retinopatia da prematuridade (ROP) em qualquer estágio: Comparação entre os grupos com e sem doença e significância estatística com análise bivariada

Fatores de Risco	ROP n = 204 (33,9%)	Sem ROP n = 398 (66,1%)	p
Sexo masculino	101 (49,5%)	201 (50,5%)	0,689 [#]
Tipo de Parto			
Único	169 (82,8%)	336 (82,2%)	0,832 [#]
Gemelar ou Múltiplo	35 (17,2%)	73 (17,8%)	
Sepse	167 (83,5%)	293 (71,3%)	0,001 [#]
Surfactante	179 (88,6%)	262 (64,1%)	<0,001 [#]
Hemorragia Intraventricular	54 (26,7%)	51 (12,5%)	<0,001 [#]
Eritropoetina	16 (7,9%)	12 (2,9%)	0,006 [#]
Corticóide antenatal	58 (28,7%)	44 (10,8%)	<0,001 [#]
Comorbidade Cardíaca	69 (33,8%)	51 (12,4%)	<0,001 [#]
Comorbidade Pulmonar	171 (83,8%)	254 (61,8%)	<0,001 [#]
Comorbidade Digestiva	11 (5,4%)	18 (4,4%)	0,577 [#]
PN < 1000 g	98 (48,0%)	50 (12,6%)	<0,001 [#]
IG (s)	29,4 ± 2,5 *	31,4 ± 2,2 *	<0,001 ^{##}
APGAR 1 minuto	6 ± 2,3 *	6,7 ± 2,2 *	0,001 ^{##}
APGAR 5 minutos	7,7 ± 1,4 *	8,2 ± 1,5 *	<0,001 ^{##}
Dias em Oxigenioterapia	27 (0 a 150) **	6 (0 a 150) **	<0,001 ^{###}
Dias em uso de CPAP	4 (0 a 42) **	2 (0 a 30) **	<0,001 ^{###}
Dias em Ventilação Mecânica	7 (0 a 103) **	1 (0 a 150) **	<0,001 ^{###}
Número de Transfusões Sanguíneas	1 (0 a 15) **	0 (0 a 12) **	<0,001 ^{###}

n = número de pacientes; p = significância estatística; [#] = qui-quadrado; ^{##} = teste t de Student; ^{###} = teste U de Mann-Whitney; PN = peso ao nascimento; g = gramas; IG = idade gestacional; s = semanas; CPAP = "continuous positive airway pressure"; * = média e desvio padrão; ** = Mediana e valores mínimo e máximo;

Tabela 2. Fatores de risco para o desenvolvimento de retinopatia da prematuridade (ROP) com indicação de tratamento: Comparação entre os grupos com e sem doença pré-limiar tipo 1 e significância estatística com análise bivariada

Fatores de Risco	Com doença pré-limiar tipo 1 n = 30(5%)	Sem doença pré-limiar tipo 1 n = 572(95%)	p
Sexo masculino	12 (40%)	290 (50,7%)	0,267 [#]
Tipo de Parto			
Único	24 (80%)	470 (82,5%)	0,805 [#]
Gemelar ou Múltiplo	6 (20%)	100(17,5%)	
Sepse	28 (96,6%)	424 (74,5%)	0,004 [#]
Surfactante	29 (100%)	408 (71,6%)	<0,001 [#]
Hemorragia Intraventricular	9 (30%)	95 (16,7%)	0,79 [#]
Eritropoetina	2 (6,7%)	26 (4,6%)	0,644 [#]
Corticóide antenatal	8 (27,5%)	94 (16,5%)	0,211 [#]
Comorbidade Cardíaca	12 (40%)	105 (18,4%)	0,007 [#]
Comorbidade Pulmonar	29 (96,7%)	392 (68,5%)	<0,001 [#]
Comorbidade Digestiva	3 (10%)	24 (4,2%)	0,146 [#]
PN < 1000 g	18 (60,0%)	130 (22,7%)	<0,001 [#]
IG (s)	28,5 ± 2,6 *	31,8 ± 2,4 *	<0,001 ^{##}
APGAR 1 minuto	5,6 ± 2,43 *	6,5 ± 2,2 *	0,006 ^{##}
APGAR 5 minutos	7,2 ± 1,6 *	8,1 ± 1,4 *	<0,001 ^{##}
Dias em Oxigenioterapia	41 (2 a 150) **	8 (0 a 150) **	<0,001 ^{###}
Dias em uso de CPAP	4 (0 a 42) **	2 (0 a 34) **	<0,001 ^{###}
Dias em Ventilação Mecânica	16 (0 a 60) **	2 (0 a 150) **	<0,001 ^{###}
Número de Transfusões Sanguíneas	2 (0 a 15) **	1 (0 a 14) **	<0,001 ^{###}

n = número de pacientes; p = significância estatística; [#] = qui-quadrado; ^{##} = teste t de Student; ^{###} = teste U de Mann-Whitney; PN = peso ao nascer; g = gramas; IG = idade gestacional; s = semanas; CPAP = “*continuous positive airway pressure*”; * = média e desvio padrão; ** = Mediana e valores mínimo e máximo;

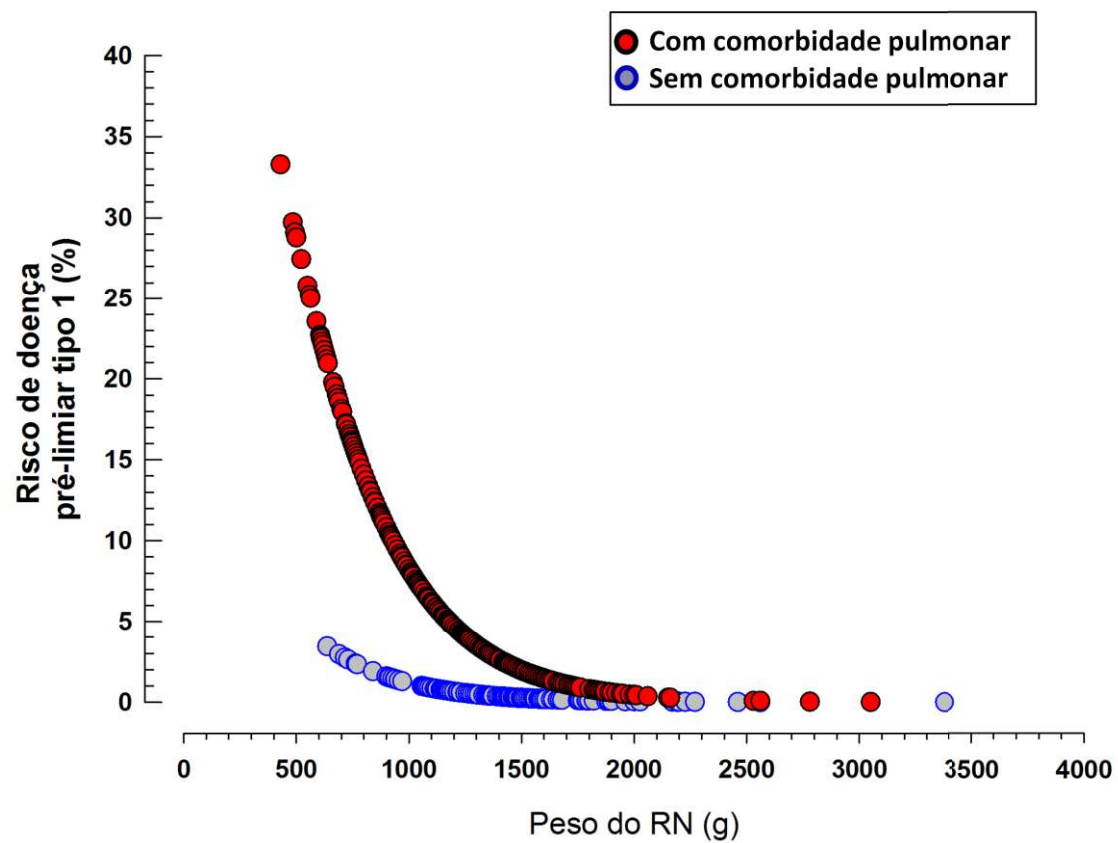
Tabela 3. Fatores de risco associados ao desenvolvimento de ROP: resultados da análise de regressão logística

Fator de risco	ROP qualquer estágio n = 204			ROP pré-limiar tipo 1 n = 30		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
PN < 1000 g	3,10	1,73 a 5,55	<0,001	3,66	1,67 a 8,00	0,001
Comorbidade pulmonar	2,49	1,35 a 4,59	0,004	9,58	1,27 a 72,04	0,028
IVH	2,17	1,10 a 4,30	0,026	1,61	0,69 a 3,79	0,27
IG	0,81	0,73 a 0,91	0,003			

ROP = Retinopatia da prematuridade; OR = Razão de chances; PN = Peso ao nascer; IVH = Hemorragia intraventricular; IG = Idade gestacional.

10.9 Gráfico

Grafico 1. Risco de desenvolvimento de ROP pré-limiar tipo 1 obtido em modelo de regressão logística levando em consideração as variáveis peso ao nascer e presença de comorbidade pulmonar



6.0 Anexos

6.1 Aprovação no comitê de Ética

IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE PORTO ALEGRE - ISCMPA 																
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP																
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA Título da Pesquisa: Incidência e Fatores de Risco para Retinopatia da Prematuridade em um Serviço de Referência do Rio Grande do Sul Pesquisador: André Moraes Freitas Área Temática: Versão: 2 CAAE: 45477615.4.0000.5335 Instituição Proponente: ISCMPA Patrocinador Principal: Financiamento Próprio DADOS DO PARECER Número do Parecer: 1.133.039 Data da Relatoria: 25/06/2015 Apresentação do Projeto: O presente projeto está inserido no Programa de Pós Graduação para Mestrado em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Item já avaliado e adequado em parecer anterior (1.107.799). Objetivo da Pesquisa: Item já avaliado e adequado em parecer anterior (1.107.799). Avaliação dos Riscos e Benefícios: Riscos: Os riscos envolvidos para os sujeitos da pesquisa estão relacionados aos riscos de perda do sigilo da manipulação dos dados. Entretanto, serão adotadas todas as medidas para que tal fato não ocorra. O autor assinará termo de compromisso, se comprometendo a preservar a privacidade dos sujeitos da pesquisa, cujos dados serão coletados em prontuários da Santa Casa de Porto Alegre. As informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente estudo. O autor compromete-se, igualmente, a fazer divulgação dessas informações coletadas somente de forma anônima. Benefícios: Item já avaliado e adequado em parecer anterior (1.107.799). Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Em carta explicativa a este CEP, os autores confirmaram que o tamanho final da amostra é de 420																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="4">Endereço: R. Profª Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Bairro: 6º andar - Centro</td> <td colspan="2">CEP: 90.020-090</td> </tr> <tr> <td>UF: RS</td> <td colspan="3">Município: PORTO ALEGRE</td> </tr> <tr> <td>Telefone: (51)3214-8571</td> <td>Fax: (51)3214-8571</td> <td colspan="2">E-mail: cep@santacasa.tche.br</td> </tr> </table>	Endereço: R. Profª Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer				Bairro: 6º andar - Centro		CEP: 90.020-090		UF: RS	Município: PORTO ALEGRE			Telefone: (51)3214-8571	Fax: (51)3214-8571	E-mail: cep@santacasa.tche.br	
Endereço: R. Profª Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer																
Bairro: 6º andar - Centro		CEP: 90.020-090														
UF: RS	Município: PORTO ALEGRE															
Telefone: (51)3214-8571	Fax: (51)3214-8571	E-mail: cep@santacasa.tche.br														

**IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA**



Continuação do Parecer: 1.133.030

sujeitos.

Item já avaliado e adequado em parecer anterior (1.107.799).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Item já avaliado e adequado em parecer anterior (1.107.799).

Recomendações:

As recomendações anteriores foram adequadamente respondidas e corrigidas em carta a este CEP. As novas versões do Projeto e dos documentos adequados foram anexados a Plataforma Brasil.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Este projeto está adequado nas normas do CEP e propõem estimar fatores de risco associados ao desenvolvimento de ROP.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Após reavaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA, Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 – Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

Endereço: R. Profª Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer
 Bairro: 6º andar - Centro CEP: 90.020-090
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE
 Telefone: (51)3214-8571 Fax: (51)3214-8571 E-mail: cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 1.193.099

PORTO ALEGRE, 01 de Julho de 2015

Assinado por:
ELIZETE KEITEL
(Coordenador)

Endereço: R. Profª Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro CEP: 90.020-090
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 Fax: (51)3214-8571 E-mail: cep@ santacasa.tche.br

6.2 Normas da Revista – Jornal de Pediatria

Jornal de Pediatria | Instruções aos autores

O Jornal de Pediatria é a publicação científica da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), com circulação regular desde 1934.

Todo o conteúdo do Jornal de Pediatria está disponível em português e inglês no site <http://www.jped.com.br>, que é de livre acesso. O Jornal de Pediatria é indexado pelo Index Medicus/MEDLINE (<http://www.pubmed.gov>), SciELO (<http://www.scielo.org>), LILACS (<http://www.bireme.br/abd/P/lilacs.htm>), EMBASE/Excerpta Medica (<http://www.embase.com>), Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) Data Bases (<http://www.siicsalud.com>), Medical Research Index (<http://www.purplehealth.com/medical-research-index.htm>) e University Microfilms International. O Jornal de Pediatria publica resultados de investigação clínica em pediatria e, excepcionalmente, de investigação científica básica. Aceita-se a submissão de artigos em português e inglês. Na versão impressa da revista, os artigos são publicados em inglês. No site, todos os artigos são publicados em português e inglês, tanto em HTML quanto em PDF. A grafia adotada é a do inglês americano. Por isso, recomenda-se que os autores utilizem a língua com a qual se sintam mais confortáveis e confiantes de que se comunicam com mais clareza. Se um determinado artigo foi escrito originalmente em português, não deve ser submetido em inglês, a não ser que se trate de uma tradução com qualidade profissional.

Observação importante: A língua oficial de publicação do Jornal de Pediatria é o inglês e todo o site de submissão é apresentado exclusivamente em inglês.

Processo de revisão (Peer review)

Todo o conteúdo publicado pelo Jornal de Pediatria passa por processo de revisão por especialistas (peer review). Cada artigo submetido para apreciação é encaminhado aos editores, que fazem uma revisão inicial quanto aos padrões mínimos de exigência do Jornal de Pediatria e ao atendimento de todas as normas requeridas para envio dos originais. A seguir, remetem o artigo a dois revisores especialistas na área pertinente, selecionados de um cadastro de revisores. Os revisores são sempre de instituições diferentes da instituição de origem do artigo e são cegos quanto à identidade dos autores e ao local de origem do trabalho. Após receber ambos os pareceres, o Conselho Editorial os avalia e decide pela aceitação do artigo sem modificações, pela recusa ou pela devolução aos autores com as sugestões de modificações. Conforme a necessidade, um determinado artigo pode retornar várias vezes

aos autores para esclarecimentos e, a qualquer momento, pode ter sua recusa determinada. Cada versão é sempre analisada pelo Conselho Editorial, que detém o poder da decisão final.

Tipos de artigos publicados

O Jornal de Pediatria aceita a submissão espontânea de artigos originais, artigos especiais e cartas ao editor.

Artigos originais incluem estudos controlados e randomizados, estudos de testes diagnósticos e de triagem e outros estudos descritivos e de intervenção, bem como pesquisa básica com animais de laboratório. O texto deve ter no máximo 3.000 palavras, excluindo tabelas e referências; o número de referências não deve exceder 30. O número total de tabelas e figuras não pode ser maior do que quatro.

Artigos que relatam ensaios clínicos com intervenção terapêutica (clinical trials) devem ser registrados em um dos Registros de Ensaios Clínicos listados pela Organização Mundial da Saúde e pelo International Committee of Medical Journal Editors. Na ausência de um registro latino-americano, o Jornal de Pediatria sugere que os autores utilizem o registro www.clinicaltrials.gov, dos National Institutes of Health (NIH). O número de identificação deve ser apresentado ao final do resumo.

Artigos especiais são textos não classificáveis nas demais categorias, que o Conselho Editorial julgue de especial relevância. Sua revisão admite critérios próprios, não havendo limite de tamanho ou exigências prévias quanto à bibliografia.

Cartas ao editor devem comentar, discutir ou criticar artigos publicados no Jornal de Pediatria. O tamanho máximo é de 1.000 palavras, incluindo no máximo seis referências bibliográficas. Sempre que possível, uma resposta dos autores será publicada junto com a carta. São publicados, mediante convite, editoriais, comentários e artigos de revisão. Autores não convidados podem também submeter ao Conselho Editorial uma proposta para publicação de artigos dessas classificações.

Editoriais e comentários, que geralmente se referem a artigos selecionados, são encomendados a autoridades em áreas específicas. O Conselho Editorial também analisa propostas de comentários submetidas espontaneamente.

Artigos de revisão são avaliações críticas e ordenadas da literatura em relação a temas de importância clínica, com ênfase em fatores como causas e prevenção de doenças, seu diagnóstico, tratamento e prognóstico – em geral são escritos, mediante convite, por profissionais de reconhecida experiência. Meta-análises são incluídas nesta categoria. Autores não convidados podem também submeter ao Conselho Editorial uma proposta de artigo de revisão, com um roteiro. Se aprovado, o autor pode desenvolver o roteiro e submetê-lo para publicação. Artigos de revisão devem limitar-se a 6.000 palavras, excluindo referências e tabelas. As referências bibliográficas devem ser atuais e em número mínimo de 30.

Orientações gerais

O arquivo original – incluindo tabelas, ilustrações e referências bibliográficas – deve estar em conformidade com os “Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas”, publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org>).

Cada seção deve ser iniciada em nova página, na seguinte ordem: página de rosto, resumo em português, resumo em inglês, texto, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas (cada tabela completa, com título e notas de rodapé, em página separada), figuras (cada figura completa, com título e notas de rodapé, em página separada) e legendas das figuras. A seguir, as principais orientações sobre cada seção:

Página de rosto

A página de rosto deve conter todas as seguintes informações:

- a) título do artigo, conciso e informativo, evitando termos supérfluos e abreviaturas; evitar também a indicação do local e da cidade onde o estudo foi realizado;
- b) título abreviado (para constar no topo das páginas), com máximo de 50 caracteres, contando os espaços;
- c) nome de cada um dos autores (primeiro nome e o último sobrenome; todos os demais nomes aparecem como iniciais);
- d) apenas a titulação mais importante de cada autor;
- e) endereço eletrônico de cada autor;
- f) informar se cada um dos autores possui currículo cadastrado na plataforma Lattes do CNPq;

- g) a contribuição específica de cada autor para o estudo;
- h) declaração de conflito de interesse (escrever “nada a declarar” ou a revelação clara de quaisquer interesses econômicos ou de outra natureza que poderiam causar constrangimento se conhecidos depois da publicação do artigo);
- i) definição de instituição ou serviço oficial ao qual o trabalho está vinculado para fins de registro no banco de dados do Index Medicus/MEDLINE;
- j) nome, endereço, telefone, fax e endereço eletrônico do autor responsável pela correspondência;
- k) nome, endereço, telefone, fax e endereço eletrônico do autor responsável pelos contatos pré-publicação;
- l) fonte financiadora ou fornecedora de equipamento e materiais, quando for o caso;
- m) contagem total das palavras do texto, excluindo resumo, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas e legendas das figuras;
- n) contagem total das palavras do resumo;
- o) número de tabelas e figuras.

Resumo

O resumo deve ter no máximo 250 palavras ou 1.400 caracteres, evitando o uso de abreviaturas. Não se devem colocar no resumo palavras que identifiquem a instituição ou cidade onde foi feito o artigo, para facilitar a revisão cega. Todas as informações que aparecem no resumo devem aparecer também no artigo. O resumo deve ser estruturado conforme descrito a seguir:

Resumo de artigo original

Objetivo: informar por que o estudo foi iniciado e quais foram as hipóteses iniciais, se houve alguma. Definir precisamente qual foi o objetivo principal e informar somente os objetivos secundários mais relevantes.

Métodos: informar sobre o delineamento do estudo (definir, se pertinente, se o estudo é randomizado, cego, prospectivo, etc.), o contexto ou local (definir, se pertinente, o nível de atendimento, se primário, secundário ou terciário, clínica privada, institucional, etc.), os pacientes ou participantes (definir

critérios de seleção, número de casos no início e fim do estudo, etc.), as intervenções (descrever as características essenciais, incluindo métodos e duração) e os critérios de mensuração do desfecho.

Resultados: informar os principais dados, intervalos de confiança e significância estatística dos achados.

Conclusões: apresentar apenas aquelas apoiadas pelos dados do estudo e que contemplem os objetivos, bem como sua aplicação prática, dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares.

Abreviaturas

Devem ser evitadas, pois prejudicam a leitura confortável do texto. Quando usadas, devem ser definidas ao serem mencionadas pela primeira vez. Jamais devem aparecer no título e nos resumos.

Texto

O texto dos artigos originais deve conter as seguintes seções, cada uma com seu respectivo subtítulo:

a) Introdução: sucinta, citando apenas referências estritamente pertinentes para mostrar a importância do tema e justificar o trabalho. Ao final da introdução, os objetivos do estudo devem ser claramente descritos.

b) Métodos: descrever a população estudada, a amostra e os critérios de seleção; definir claramente as variáveis e detalhar a análise estatística; incluir referências padronizadas sobre os métodos estatísticos e informação de eventuais programas de computação.

Procedimentos, produtos e equipamentos utilizados devem ser descritos com detalhes suficientes para permitir a reprodução do estudo. É obrigatória a inclusão de declaração de que todos os procedimentos tenham sido aprovados pelo comitê de ética em pesquisa da instituição a que se vinculam os autores ou, na falta deste, por outro comitê de ética em pesquisa indicado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde.

c) Resultados: devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em sequência lógica. As informações contidas em tabelas ou figuras não devem ser repetidas no texto. Usar gráficos em vez de tabelas com um número muito grande de dados.

d) Discussão: deve interpretar os resultados e compará-los com os dados já descritos na literatura, enfatizando os aspectos novos e importantes do estudo. Discutir as implicações dos achados e suas

limitações, bem como a necessidade de pesquisas adicionais. As conclusões devem ser apresentadas no final da discussão, levando em consideração os objetivos do trabalho. Relacionar as conclusões aos objetivos iniciais do estudo, evitando assertivas não apoiadas pelos achados e dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares. Incluir recomendações, quando pertinentes.

Agradecimentos

Devem ser breves e objetivos, somente a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria. Integrantes da lista de agradecimento devem dar sua autorização por escrito para a divulgação de seus nomes, uma vez que os leitores podem supor seu endosso às conclusões do estudo.

Referências bibliográficas

As referências devem ser formatadas no estilo Vancouver, também conhecido como o estilo Uniform Requirements, que é baseado em um dos estilos do American National Standards Institute, adaptado pela U.S. National Library of Medicine (NLM) para suas bases de dados. Os autores devem consultar Citing Medicine, The NLM Style Guide for Authors, Editors, and Publishers (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed>) para informações sobre os formatos recomendados para uma variedade de tipos de referências. Podem também consultar o site “sample references” (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html), que contém uma lista de exemplos extraídos ou baseados em Citing Medicine, para uso geral facilitado; essas amostras de referências são mantidas pela NLM.

As referências bibliográficas devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto, no qual devem ser identificadas pelos algarismos arábicos respectivos sobrescritos. Para listar as referências, não utilize o recurso de notas de fim ou notas de rodapé do Word.

Artigos aceitos para publicação, mas ainda não publicados, podem ser citados desde que indicando a revista e que estão “no prelo”. Observações não publicadas e comunicações pessoais não podem ser citadas como referências; se for imprescindível a inclusão de informações dessa natureza no artigo, elas devem ser seguidas pela observação “observação não publicada” ou “comunicação pessoal” entre parênteses no corpo do artigo. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados conforme recomenda o Index Medicus; uma lista com suas respectivas abreviaturas pode ser obtida através da publicação da

NLM “List of Serials Indexed for Online Users”, disponível no endereço <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lsiou.html>. Para informações mais detalhadas, consulte os “Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas”. Este documento está disponível em <http://www.icmje.org/>.

Tabelas

Cada tabela deve ser apresentada em folha separada, numerada na ordem de aparecimento no texto, e conter um título sucinto, porém explicativo. Todas as explicações devem ser apresentadas em notas de rodapé e não no título, identificadas com letras sobrescritas em ordem alfabética. Não sublinhar ou desenhar linhas dentro das tabelas e não usar espaços para separar colunas. Não usar espaço em qualquer lado do símbolo $\pm$.

Figuras (fotografias, desenhos, gráficos, etc.)

Todas as figuras devem ser numeradas na ordem de aparecimento no texto. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas, inclusive acerca das abreviaturas utilizadas. Figuras reproduzidas de outras fontes já publicadas devem indicar esta condição na legenda, assim como devem ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos. Fotos não devem permitir a identificação do paciente; tarjas cobrindo os olhos podem não constituir proteção adequada. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatória a inclusão de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação.

Microfotografias devem apresentar escalas internas e setas que contrastem com o fundo. As ilustrações são aceitas em cores para publicação no site. Contudo, todas as figuras serão vertidas para o preto e branco na versão impressa. Caso os autores julguem essencial que uma determinada imagem seja colorida mesmo na versão impressa, solicita-se um contato especial com os editores. Imagens geradas em computador, como gráficos, devem ser anexadas sob a forma de arquivos nos formatos .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi, para possibilitar uma impressão nítida; na versão eletrônica, a resolução será ajustada para 72 dpi.

Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões, em qualquer circunstância. Desenhos, fotografias ou quaisquer ilustrações que tenham sido digitalizadas por escaneamento podem não

apresentar grau de resolução adequado para a versão impressa da revista; assim, é preferível que sejam enviadas em versão impressa original (qualidade profissional, a nanquim ou impressora com resolução gráfica superior a 300 dpi). Nesses casos, no verso de cada figura deve ser colada uma etiqueta com o seu número, o nome do primeiro autor e uma seta indicando o lado para cima.

Legendas das figuras

Devem ser apresentadas em página própria, devidamente identificadas com os respectivos números.

Lista de verificação

Como parte do processo de submissão, os autores são solicitados a indicar sua concordância com todos os itens abaixo; a submissão pode ser devolvida aos autores que não aderirem a estas diretrizes.

1. Todos os autores concordam plenamente com a Nota de Copyright.
2. O arquivo de submissão foi salvo como um documento do Microsoft Word.
3. A página de rosto contém todas as informações requeridas, conforme especificado nas diretrizes aos autores.
4. O resumo e as palavras-chave estão na língua de submissão (inglês ou português), seguindo a página de rosto.
5. O texto é todo apresentado em espaço duplo, utiliza fonte tamanho 12, e itálico em vez de sublinhado para indicar ênfase (exceto em endereços da internet). Todas as tabelas, figuras e legendas estão numeradas na ordem em que aparecem no texto e foram colocadas cada uma em página separada, seguindo as referências, no fim do arquivo.
6. O texto segue as exigências de estilo e bibliografia descritas nas normas de publicação.
7. As referências estão apresentadas no chamado estilo de Vancouver e numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto.
8. Informações acerca da aprovação do estudo por um conselho de ética em pesquisa são claramente apresentadas no texto, na seção de métodos.
9. Todos os endereços da internet apresentados no texto (p.ex., <http://www.sbp.com.br>) estão ativos e prontos para serem clicados.