

**ANDRÉA MARA SIMÕES TORIGOE**

**RETINOPATIA DA PREMATURIDADE :  
Incidência, detecção e fatores relacionados.  
hospital de clínicas - UNICAMP**

**CAMPINAS**

**2005**



**ANDRÉA MARA SIMÕES TORIGOE**

**RETINOPATIA DA PREMATURIDADE :  
Incidência, detecção e fatores relacionados.  
hospital de clínicas - UNICAMP**

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas, área de concentração em Oftalmologia.*

*Orientadora: Prof. Dra. Keila Mirian Monteiro de Carvalho*

**CAMPINAS**

**2005**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA**  
**BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

**UNICAMP**

T632r	<p>Torigoe, Andréa Mara Simões Retinopatia da prematuridade – incidência, detecção e fatores relacionados. Hospital da Clínicas - UNICAMP / Andréa Mara Simões Torigoe. Campinas, SP : [s.n.], 2005.</p> <p>Orientador : Keila Mirian Monteiro de Carvalho Tese ( Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.</p> <p>1. Retinopatia da prematuridade. 2. Prematuridade. 3. Incidência. 4. Cegueira. 5. Visão. I. Carvalho, Keila Mirian Monteiro de. II. Universidade Estadual de Campinas.Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.</p>
	Slp/fcm

---

## **Banca examinadora da tese de Doutorado**

---

**Orientador(a): Prof(a). Dr(a).**  
**Keila Mirian Monteiro de Carvalho**

---

---

### **Membros:**

---

**1. Prof Dr Carlos Eduardo Leite Arieta**

---

**2. Prof Dr. Milton Ruiz Alves**

---

**3. Profa Dra. Maria Rosa Bet da Silva**

---

**4. Prof Dr. Valdir Balarin da Silva**

---

**5. Jose Paulo Cabral de Vasconcelos**

---

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

---

**Data:**

---



## ***DEDICATÓRIA***

*Dedico este trabalho aos meus pais, Manoel e Maria José, pelo amor e apoio que me oferecem.*

*Ao meu marido, Marcelo e à minha filha Rafaela, que representam a razão da minha motivação.*



## ***AGRADECIMENTOS***

---

À existência da Oftalmologia, por ser tão bela e excitante.

À Professora Doutora Keila Mirian Monteiro de Carvalho, pela orientação, amizade e apoio ao realizar este trabalho.

Ao Professor Doutor Newton Kara José, pelo incentivo e amizade.

Ao Professor Marcelo Torigoe, pela ajuda e incentivo em todos os passos deste trabalho.

Aos amigos da Comissão de Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, pela assessoria estatística.

À Professora Doutora Edméa Rita Temporini, pelo suporte técnico e apoio.

Aos médicos e funcionários da enfermaria de neonatologia do Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher (Caism) - Unicamp, pela amizade e dedicação.

Aos médicos e funcionários do ambulatório de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP, pelo companheirismo e profissionalismo.

Aos sujeitos do estudo, sem os quais não seria possível a realização deste trabalho.



## SUMÁRIO

---

	<i>Pág.</i>
<b>RESUMO</b> .....	<i>xlix</i>
.....	
<b>ABSTRACT</b> .....	<i>liii</i>
.....	
<b>1</b> .....	– 57
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	
....	
<b>1.1</b> .....	– 59
<b>Definição</b> .....	
<b>1.2</b> .....	– 60
<b>Histórico</b> .....	
<b>1.3</b> .....	– 60
<b>oxigenioterapia</b> .....	
<b>1.4</b> .....	– 61
<b>Patogênese</b> .....	
<b>1.5</b> .....	– 64
<b>internacional</b> .....	
<b>1.6</b> .....	– 64
<b>Estadiamento</b> .....	
<b>1.7</b> .....	– 67

<b>Regressão</b> .....			
<b>1.8</b>		–	67
<b>Tratamento</b> .....			
<b>1.9</b>	–	<b>Cegueira e baixa visão</b>	70
<b>infantil</b> .....			
<b>1.10 -</b>		<b>Fatores de</b>	71
<b>risco</b> .....			
<b>1.11-</b>			74
<b>Incidência</b> .....			
<b>1.12-</b>		<b>Alterações oculares</b>	75
<b>associadas</b> .....			
<b>1.13-</b>			77
<b>Justificativa</b> .....			

<b>2</b>			-	79
<b>OBJETIVOS</b> .....				
....				
<b>2.1</b>			-	81
<b>Geral</b> .....				
<b>2.2</b>			-	81
<b>Específicos</b> .....				
<b>3</b>	-	<b>CASUÍSTICA</b>	<b>E</b>	83
<b>MÉTODOS</b> .....				
<b>3.1</b>	-	<b>Tipo</b>	<b>de</b>	85
<b>estudo</b> .....				
<b>3.2</b>	-	<b>População</b>	<b>e</b>	85
<b>amostra</b> .....				
<b>3.3</b>	-	<b>Variáveis</b>		86
<b>selecionadas</b> .....				
3.3.1-				86
Dependentes.....				
3.3.2-				86
Independentes.....				
<b>3.4</b>	-	<b>Procedimentos</b>	<b>e</b>	87
<b>técnicas</b> .....				
3.4.1-Protocolo			de	87
exame.....				
3.4.2-Protocolo			de	87

seguimento.....				
<b>3.5</b>	-	<b>Diretrizes</b>	<b>para</b>	<b>o</b> 88
<b>tratamento.....</b>				
<b>3.6</b>	-	<b>Coleta</b>	<b>de</b>	89
<b>dados.....</b>				
<b>3.7</b>			-	90
<b>Instrumento.....</b>				
<b>3.8</b>	-	<b>Processamento</b>	<b>dos</b>	90
<b>dados.....</b>				
<b>4</b>			-	91
<b>RESULTADOS.....</b>				
....				
<b>4.1</b>	-		<b>Dados</b>	93
<b>demográficos.....</b>				

<b>4.2</b>	<b>-</b>	<b>Seguimento da retinopatia da</b>	<b>97</b>
<b>prematividade.....</b>			
<b>4.3</b>	<b>-</b>	<b>Fatores de risco para a retinopatia da</b>	<b>104</b>
<b>prematividade.....</b>			
<b>4.4</b>	<b>-</b>	<b>Comparação dos fatores de risco nos grupos de</b>	
		<b>prematuros com retinopatia da prematividade que</b>	
		<b>apresentaram regressão espontânea, necessitaram</b>	<b>151</b>
		<b>tratamento e não doentes.....</b>	
<b>4.5</b>	<b>-</b>	<b>Comparação dos grupos em relação às variáveis refração</b>	
		<b>esférica, cilíndrica, diâmetro axial ocular e</b>	<b>157</b>
		<b>estrabismo.....</b>	
<b>5</b>	<b>-</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>159</b>
<b>RESULTADOS.....</b>			
<b>6</b>			<b>171</b>
<b>CONCLUSÃO.....</b>			
....			
<b>7</b>	<b>-</b>	<b>ANÁLISE</b>	<b>177</b>
<b>ESTATÍSTICA.....</b>			
<b>8</b>	<b>-</b>	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>181</b>
<b>BIBLIOGRÁFICAS.....</b>			
<b>9</b>			<b>199</b>
<b>ANEXOS.....</b>			
....			
<b>Anexo</b>			<b>201</b>
<b>1.....</b>			

<b>Anexo</b>	203
<b>2</b> .....	
<b>Anexo</b>	223
<b>3</b> .....	
<b>Anexo</b>	225
<b>4</b> .....	



## *LISTA DE ABREVIATURAS*

---

IC	Idade Cronológica
IPC	Idade Pós-concepção
RP	Retinopatia da Prematuridade
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
CAISM	Centro de Atendimento Integral à Saúde da mulher
VEGF	Fator de Crescimento Vascular Endotelial
COX	Ciclooxigenase
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VC	Reversão para a normalidade
ND	Não doentes
D	Doentes
DT	Doentes tratados
g	Gramas
IDMãe	Idade da mãe
IG	Idade gestacional
DP	Desvio-padrão

<b>Tabela 1-</b>	Distribuição dos prematuros conforme dados demográficos ao nascer, Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo – 1999-2003.....	94
<b>Tabela 2-</b>	Aspectos clínicos da evolução neonatal, Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999– 2003.....	96
<b>Tabela 3-</b>	Incidência da retinopatia da prematuridade e subdivisão em estádios, Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999– 2003.....	97
<b>Tabela 4-</b>	Estádios da retinopatia da prematuridade em relação às semanas de idade cronológica durante o seguimento oftalmológico no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999– 2003.....	99
<b>Tabela 5-</b>	Características do tratamento com crioterapia em relação à frequência, extensão e idade ao tratar, Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999– 2003.....	100
<b>Tabela 6-</b>	Idade de ocorrência do pior estágio da retinopatia da prematuridade, em semanas, detectada durante o seguimento de cada prematuro, Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999– 2003.....	102

<b>Tabela 7-</b>	Idade de início da reversão dos estádios da retinopatia da prematuridade até a normalidade vascular, Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999– 2003.....	103
<b>Tabela 8-</b>	Idade de início da reversão da retinopatia da prematuridade para o estadio imediatamente anterior, Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999– 2003.....	104
<b>Tabela 9-</b>	Medidas de variabilidade do sexo em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	110
<b>Tabela 10-</b>	Gemelares em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade e a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	111
<b>Tabela 11-</b>	Cor da pele em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade e a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	112
<b>Tabela 12-</b>	Alterações cerebrais detectadas ao ultra-som trans-fontanela em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade e a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, <sup>xxiii</sup> Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	114

<b>Tabela 13-</b>	Presença de doenças sistêmicas em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	115
<b>Tabela 14-</b>	Peso ao nascimento em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	117
<b>Tabela 15-</b>	Comparação entre as faixas de peso e o tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	118
<b>Tabela 16-</b>	Idade gestacional ao nascimento em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	120
<b>Tabela 17-</b>	Comparação entre as faixas de Idade gestacional ao nascimento em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, <sup>xxvi</sup> Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	120

<b>Tabela 18-</b>	Utilização do oxigênio em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	122
<b>Tabela 19-</b>	Tempo de utilização do oxigênio (em dias) em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	124
<b>Tabela 20-</b>	Comparação entre as faixas de utilização de oxigênio em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	124
<b>Tabela 21-</b>	Tempo livre de retinopatia da prematuridade em relação à idade pós-concepção, em semanas, durante o seguimento no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	128
<b>Tabela 22-</b>	Alterações cerebrais detectadas ao ultra-som trans-fontanela em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade pós-concepção, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003..... <i>xxix</i>	129

<b>Tabela 23-</b>	Peso ao nascimento em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade pós-concepção, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	131
<b>Tabela 24-</b>	Comparação entre as faixas de peso em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade pós- concepção, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	131
<b>Tabela 25-</b>	Utilização do oxigênio em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade pós-concepção, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	133
<b>Tabela 26-</b>	Comparação entre as faixas de utilização de oxigênio em dias em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade pós-concepção, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	133
<b>Tabela 27-</b>	Tempo de reversão até a normalidade em relação à idade cronológica, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	137
<b>Tabela 28-</b>	Tempo de reversão até a normalidade em relação à idade cronológica, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	138

<b>Tabela 29-</b>	Peso ao nascimento em relação ao tempo de reversão até a normalidade e a idade cronológica, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	139
<b>Tabela 30-</b>	Comparação entre as faixas de peso ao nascimento em relação ao tempo de reversão até a normalidade e a idade cronológica, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral.....	140
<b>Tabela 31-</b>	Tempo de uso do oxigênio em relação ao tempo de reversão até a normalidade e a idade cronológica, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	141
<b>Tabela 32-</b>	Comparação entre as faixas de dias de utilização de oxigênio em relação ao tempo de reversão até a normalidade vascular e a idade cronológica, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	142
<b>Tabela 33-</b>	Tempo de reversão até a normalidade em relação à idade pós-concepção, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	145

**Tabela 34-** Tempo de uso do oxigênio em relação ao tempo de reversão até a normalidade vascular e a idade pós-concepção, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003..... 146

**Tabela 35-** Comparação entre as faixas de dias de utilização do oxigênio em relação ao tempo de reversão até a normalidade vascular e a idade pós-concepção, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003..... 147

**Tabela 36-** Sexo e gemelaridade nos grupo de prematuros D (Doentes), DT (doentes-tratados) e NT (não doentes) em relação à retinopatia da prematuridade, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003..... 152

**Tabela 37-** Análise entre os grupos de prematuros doentes (D), não doentes (NT) e doentes tratados (DT) em relação ao estrabismo, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003. 158  
.....

## LISTA DE QUADROS

---

	<i>Pág.</i>
<b>Quadro 1</b> Fatores de risco em relação ao pior estadio da retinopatia da prematuridade e a idade cronológica (em semanas), durante o seguimento no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003 (Regressão de Cox para Análise Univariada).....	105
<b>Quadro 2</b> Fatores de risco em relação ao pior estadio da retinopatia da prematuridade, durante o seguimento no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003 (Regressão de Cox com Análise Multivariada, priorizando-se a variável idade gestacional ao nascimento).....	106
<b>Quadro 3</b> Resultado final da Regressão de Cox com análise multivariada, utilizando-se a variável peso agrupado como fator de risco em relação ao pior estadio da retinopatia da prematuridade, durante o seguimento no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	107
<b>Quadro 4-</b> Fatores de risco em relação ao pior estadio da retinopatia da prematuridade e a idade pós- concepção (em semanas), durante o seguimento no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003 ( Regressão de Cox para análise univariada)..... <small>xxxv</small>	126

<b>Quadro 5-</b>	Fatores de risco em relação ao pior estadio da retinopatia da prematuridade, durante o seguimento no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999- 2003. (Resultado final da Regressão de Cox com análise multivariada).....	127
<b>Quadro 6-</b>	Regressão de Cox para análise univariada dos fatores de risco em relação ao risco de atingir a normalidade (vascularização completa da retina) e a idade cronológica (em semanas), durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	135
<b>Quadro 7-</b>	Risco de atingir a normalidade (normal vascularização da retina), durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003 (Resultado final da Regressão de Cox com análise multivariada).....	136
<b>Quadro 8-</b>	Fatores de risco em relação ao risco de atingir a normalidade (vascularização normal da retina) e a idade pós-concepção, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003. (Regressão de Cox para análise univariada ).....	143

<b>Quadro 9-</b>	Risco de atingir a normalidade vascular durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003 (Resultado final da Regressão de Cox com análise multivariada).....	144
<b>Quadro 10-</b>	Fatores de risco em relação ao tempo em que se iniciou a reversão da retinopatia da prematuridade (regressão para o estadio imediatamente anterior) e a idade cronológica, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.(Regressão de Cox para análise univariada).....	148
<b>Quadro 11-</b>	Início da reversão da retinopatia da prematuridade para o estadio imediatamente anterior, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003 (Resultado final da Regressão de Cox com análise multivariada).....	149
<b>Quadro 12-</b>	Fatores de risco em relação ao tempo em que se iniciou a reversão da retinopatia da prematuridade (regressão para o estadio imediatamente anterior) e a idade pós-concepção, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003 (Regressão de Cox para análise univariada).....	150

<b>Quadro 13-</b>	Fatores de risco para o desenvolvimento da retinopatia da prematuridade nos grupos de prematuros doentes (D), doentes-tratados (DT) e não doentes (ND), durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	155
<b>Quadro 14-</b>	Fatores de risco mais significativos para o desenvolvimento da retinopatia da prematuridade nos grupos de prematuros doentes, doentes-tratados e não doentes, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003 (Regressão logística politômica para análise univariada).....	156
<b>Quadro 15-</b>	Estádios e localização na retina em cada exame oftalmológico, Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999– 2003.....	222



## LISTA DE GRÁFICOS

---

	<i>Pág.</i>
<b>Gráfico 1-</b> Estádios da retinopatia da prematuridade em relação à idade cronológica, em semanas, Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999–2003.....	101
<b>Gráfico 2-</b> Tempo livre de retinopatia da prematuridade em relação à idade cronológica, em semanas, Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999–2003.....	108
<b>Gráfico 3-</b> Sexo em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade e a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	109
<b>Gráfico 4-</b> Gemelares em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade e a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	110
<b>Gráfico</b> Cor da pele em relação ao tempo livre de retinopatia da	

5-	prematividade e a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo	111
	1999	-
	2003.....	

<b>Gráfico 6-</b>	Alterações cerebrais detectadas ao ultra-som trans fontanela em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade e a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	113
<b>Gráfico 7-</b>	Presença de doenças sistêmicas em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade e a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	115
<b>Gráfico 8-</b>	Peso ao nascimento em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade cronológica, em semanas, para a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	116
<b>Gráfico 9-</b>	Idade gestacional ao nascimento em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	119
<b>Gráfico 10-</b>	Utilização do oxigênio em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de	

Campinas,			Campinas,	121
São	Paulo	1999	–	
2003.....				

<b>Gráfico</b> <b>11-</b>	Tempo de utilização do oxigênio (em dias) em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	123
<b>Gráfico</b> <b>12-</b>	Tempo livre de retinopatia da prematuridade em relação à idade pós-concepção, em semanas, durante o seguimento no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	128
<b>Gráfico</b> <b>13-</b>	Alterações cerebrais detectadas ao ultra-som trans fontanela em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade pós concepção, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	129
<b>Gráfico</b> <b>14-</b>	Peso ao nascimento em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade pós-concepção, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	130
<b>Gráfico</b> <b>15-</b>	Utilização do oxigênio em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade pós-concepção, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1999 – 2003.....	132

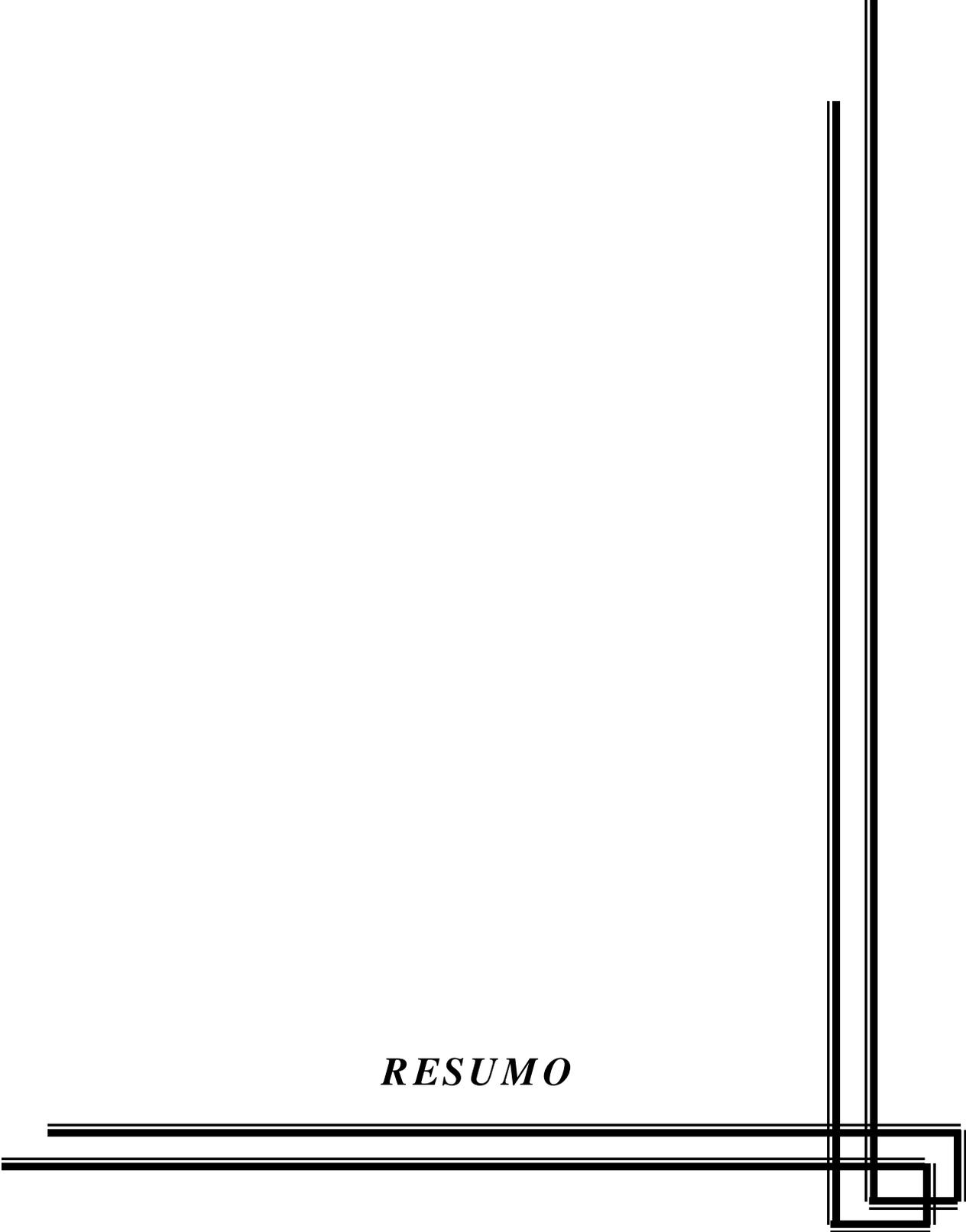
São Paulo 1999 –  
2003.....

**Gráfico** 16- Tempo de reversão até a normalidade vascular em relação à idade cronológica, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 137  
2003.....

<b>Gráfico 17-</b>	Peso ao nascimento em relação ao tempo de reversão até a normalidade e a idade cronológica, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	139
<b>Gráfico 18-</b>	Tempo de uso do oxigênio em relação ao tempo de reversão até a normalidade e a idade cronológica, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	141
<b>Gráfico 19-</b>	Tempo de reversão até a normalidade vascular em relação à idade pós-concepção, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	145
<b>Gráfico 20-</b>	Tempo de uso do oxigênio em relação ao tempo de reversão até a normalidade vascular e a idade pós-concepção, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.....	146



*RESUMO*





A retinopatia da prematuridade (RP) é uma das principais causas de cegueira e morbidade visual na infância.

Doença vasoproliferativa desenvolve-se a partir da vascularização retiniana imatura e sua detecção precoce e tratamento no estágio limiar – estadio 3, diminui as seqüelas cicatriciais da doença e reduz o risco de perda visual. Doença freqüente com predominância pelos estadios menos avançados e regressão espontânea.

Este estudo foi proposto para analisar a incidência e principais características da RP na população de crianças prematuras nascidas no Centro de Atendimento Integral à Saúde da Mulher- Caism - Unicamp, no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2003, com vistas ao melhor conhecimento desta afecção.

Realizou-se estudo longitudinal prospectivo, descritivo e analítico em coorte de 337 crianças prematuras.

Observou-se incidência da RP em qualquer estadio de 28,19%, sendo que 66,67% da RP ocorreram em crianças nascidas com 1000g ou inferior e predominância dos estadios mais precoces da RP.

Observou-se 7,37% de incidência para o estadio 3 limiar, sendo esta a freqüência de tratamento por meio de crioterapia para a RP, proporcionando 100% de resolução da doença.

O seguimento oftalmológico iniciou-se entre 4 a 6 semanas de idade cronológica (IC) ou 31 a 33 semanas de idade pós-concepção (IPC) e a maturação vascular da retina, em média, ocorreu com 22 semanas de IC, período no qual este seguimento mostrou-se recomendável.

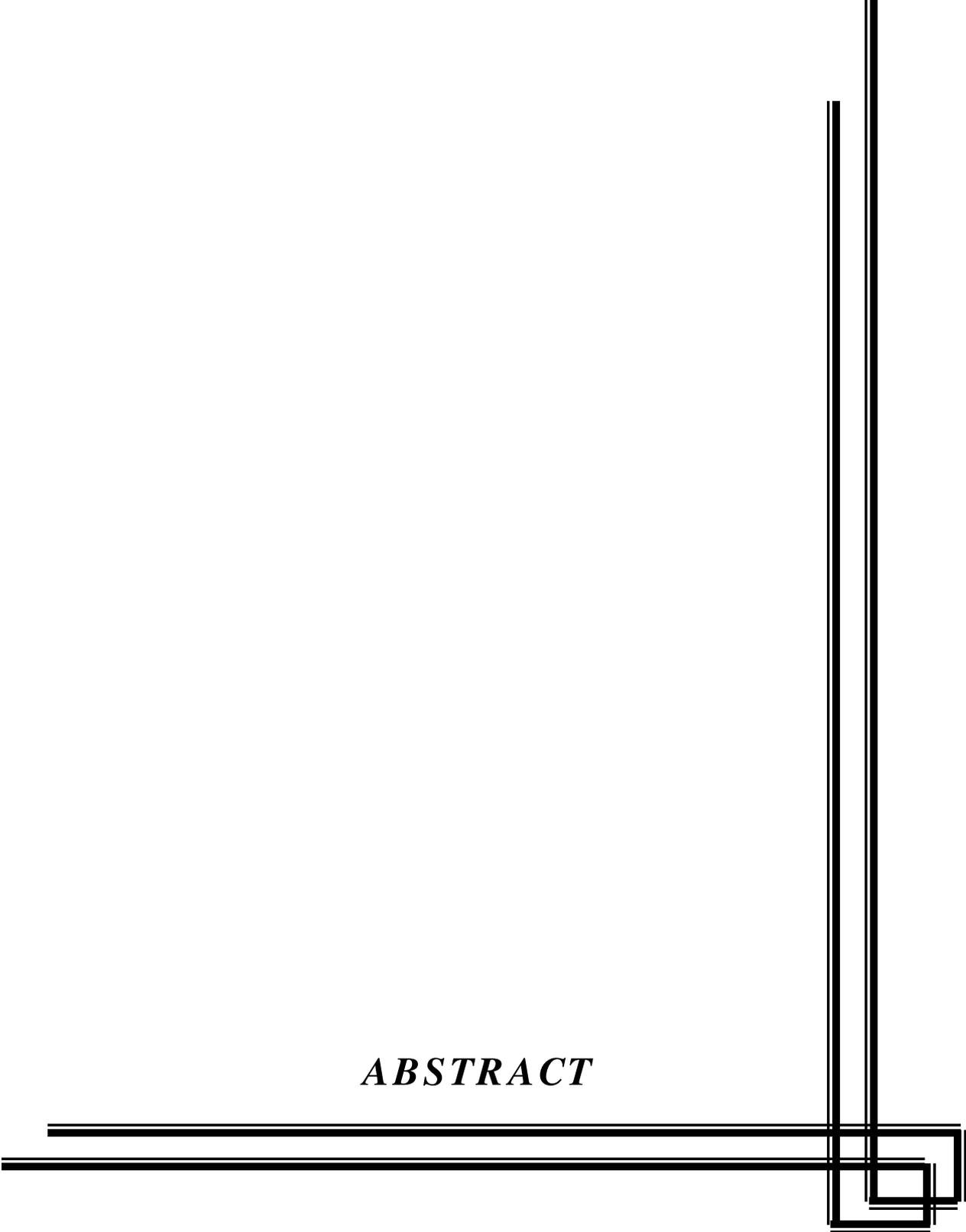
A reversão dos diversos estadios da RP para a maturação vascular iniciou-se em uma mesma época, completando-se mais tardiamente nos estadios mais avançados.

O peso mostrou-se o fator de risco mais significativo para presença da retinopatia da prematuridade. Na ocorrência de hemorragia intraventricular, a RP foi

observada com maior frequência e mais precocemente, juntamente com baixo peso ao nascimento, idade gestacional e utilização de oxigênio no primeiro mês de vida, que representaram os principais fatores de risco relacionados à RP. Observou-se maior percentual de miopia e estrabismo, no primeiro ano de vida no grupo de crianças que desenvolveu a RP e necessitou tratamento.

O exame oftalmológico deve iniciar-se entre 4 a 6 semanas de idade cronológica ou 31 a 33 semanas de idade pós-concepcional, sendo o período de risco para o desenvolvimento do estadio 3-limiar as primeiras 16 semanas de idade cronológica ou 62 semanas de idade pós-concepção, período mínimo de seguimento nas crianças com fatores de risco para RP. O conhecimento das características dessa doença permite a detecção precoce dos estadios da RP e a seleção do momento ideal para tratamento.

*ABSTRACT*





The Retinopathy of prematurity (ROP) is one of the main causes of visual impairment in children.

ROP is a vascular proliferative disease that develops from a immature retinal vascularization and earlier diagnosis and treatment of threshold stages (stage 3) reduces the risk of visual loss.

ROP has 5 stages of development that develop in the first 6 months of life. Until the second stage of illness, 80% of patients have spontaneous regression. The same not occur in higher stages.

Prematurity, low weight at birth, and oxygen supplement are risk factors current established for the development of ROP. The etiology of ROP remains obscure, although several studies suggests been multifactorial.

This study, pointed that the incidence of ROP in any stage is 28,19%, that 66,67% of ROP occurred in children born with 1000g or less and the majority of the earlier stages of ROP with spontaneous regression of ROP.

7,12% of incidence to the stage 3 threshold was submitted from cryotherapy, that lead to 100% of resolution of disease.

The ophthalmologic examination started between 4 and 6 weeks of chronologic age or 31 and 33 weeks of post conception age. The vascular maturation of retina in average occurred with 22 weeks of chronologic age, period in which the accompaniment revealed recommendable.

The changing of different stages of ROP to vascular maturation began in the same time, but completing more lately in the higher stages.

The birth weight revealed as the risk factor more important for ROP. The oxygen supplement reveals as a protective factor until 10 days of use, up than 30 days the ROP develops earlier than other groups. The APGAR index of 5 minutes shows lower in that children who develops ROP and need treatment. In the presence of intraventricular hemorrhage the ROP occurred with more frequency and earlier.

It was observed higher myopia and strabismus in the first year of children who develop ROP and was treated with cryotherapy.



## *1- INTRODUÇÃO*



## 1.1 - Definição

A retinopatia da prematuridade é uma doença que afeta o segmento posterior do olho, a retina e o vítreo de crianças prematuras, através da proliferação fibrovascular vítreo-retiniana, induzida por isquemia local (SIRA et al., 1988).

Doença bilateral, simétrica ou não, representa uma das principais causas de cegueira na infância, responsável por aproximadamente 10% dos casos de cegueira infantil nos países desenvolvidos, havendo estudos que registram incidências crescentes, como o desenvolvido por SCHALIF-DELFOS e CATS (1997) que observaram incidência de RP em 4,2/100.000 nascidos vivos entre 1975 e 1987, aumentando para 5,1/100.000 entre 1986 e 1994.

Sua patogênese assemelha-se às doenças vasoproliferativas, em que a neovascularização retiniana inicia-se após estímulo isquêmico, porém alguns autores sugerem possível componente genético na susceptibilidade ao desenvolvimento da RP (McCHOULAM e PIERCE, 2003).

A retina das crianças prematuras está incompletamente vascularizada, pois a porção temporal dos vasos retinianos completa-se por volta do nono mês gestacional.

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

Após a remoção do ambiente de hiperóxia, há acentuada proliferação endotelial e produção de neovasos, secundária à ação de substâncias vasoativas, produzidas devido ao estímulo da isquemia retiniana. Condição necessária, mas

não suficiente para o desenvolvimento de neovascularização retiniana, quando analisada isoladamente na patogênese da retinopatia, sendo essencial a imaturidade retiniana (ZANG et al., 2003).

## **1.2- Histórico**

Descrita inicialmente por TERRY, em 1942, após uma década da sua descrição tornou-se a principal causa de cegueira na infância nos Estados Unidos e posteriormente, no mundo (PATZ, 1968).

A denominação inicial foi fibroplasia retrolental, devido à proliferação do sistema hialóideo embrionário (KINSEY, 1956).

Após 1950, houve crescente evolução nas técnicas neonatais, com maior sobrevivência de recém-nascidos prematuros, incriminando-se a oxigenioterapia, sendo que o desenvolvimento de técnicas de monitorização sangüíneo-arterial dos níveis de oxigenação proporcionou maior controle e manutenção de níveis fisiológicos do oxigênio, observando-se diminuição na incidência da RP, prática estabelecida e adotada internacionalmente desde 1960 (PATZ, 1968).

Após melhor definição da fisiopatologia da doença, o nome foi alterado para retinopatia da prematuridade (PATZ, 1982).

Atualmente, crianças com mais baixo peso têm sobrevivido, aumentando progressivamente a incidência da retinopatia, sugerindo etiologia multifatorial, conhecida como uma moléstia de crianças “pequenas e doentes”, sendo os principais fatores de risco para o seu desenvolvimento, o baixo peso ao nascimento (menor que 1500g), a baixa idade gestacional (menor que 30 semanas gestacionais) ou a permanência em oxigenioterapia por tempo prolongado (acima de duas semanas), estimulando a realização de pesquisas que permitam o conhecimento fisiopatológico.

## **1.3- Efeitos da oxigenioterapia**

A contribuição inicial do oxigênio na retina incompletamente vascularizada, em modelo experimental, é a vasoconstrição que, quando sustentada, é seguida por oclusões vasculares.

FLOWER (1985) sugeriu que a vasoconstrição protegesse a retina neural desses níveis elevados da pressão de oxigênio.

Após a remoção do ambiente de hiperóxia, acentuada proliferação endotelial é observada a partir dos capilares adjacentes, ocluídos durante o período de hiperóxia. Nódulos de células endoteliais canalizam-se para formar neovasos, rompem a membrana limitante interna e crescem na superfície retiniana, semelhantes às outras retinopatias proliferativas. Pequenas hemorragias ocorrem na área de neovascularização.

KINSEY et al. (1977) observaram, em estudo prospectivo de 589 crianças em oxigenioterapia monitorizada, que a presença da RP não se relacionou aos níveis de concentração arterial de oxigênio, mas à duração da sua exposição.

LUCEY e DANGMAN (1984) sugeriram que, embora importante, a contribuição do oxigênio para a RP tem sido supervalorizada, estando o estresse associado ao baixo peso no nascimento e infecções neonatais, relacionadas ao risco de desenvolvimento da RP. KALINA et al. (1972) relataram uma relação inversamente proporcional entre o peso e o risco para a RP, representando o peso melhor indicador de risco que a idade gestacional.

#### **1.4 - Patogênese**

COGAN e KUWABARA (1986) sugeriram mecanismo vascular retiniano com presença de cordões endoteliais sólidos a partir dos vasos hialóideos. O mesênquima, precursor dos vasos sanguíneos, cresce na camada de fibras nervosas do nervo óptico em direção à periferia retiniana. Posteriormente ao avanço do mesênquima há o desenvolvimento de uma malha de capilares que são absorvidos e remodelados, sendo substituídos por artérias e veias maduras.

FLYNN et al. (1987) observaram clínica e histopatologicamente uma seqüência de eventos no desenvolvimento da RP:

- a) destruição endotelial no mesênquima diferenciado para a malha capilar primitiva;
- b) união do mesênquima, artérias e veias sobreviventes ao dano endotelial, formando um “shunt” arteriovenoso mesenquimal;
- c) “shunt” arteriovenoso mesenquimal localizado na demarcação entre a retina avascular anterior e a retina vascularizada posterior;
- d) ausência de capilares na região do “shunt” arteriovenoso mesenquimal.

FLYNN et al. (1987) sugeriram que esta seqüência representa a estrutura patognomônica da lesão aguda da RP, podendo haver um período de semanas ou meses, após a destruição endotelial, no qual as alterações retinianas permaneceriam estáveis.

Na doença progressiva, entretanto, há “shunt” proliferativo que rompe a membrana limitante interna, crescendo da superfície retiniana ao interior do corpo vítreo, precedendo a proliferação de membranas vítreas e descolamento tracional da retina.

GARNER (1985), considerando as observações de FLYNN et al., realizou correlação entre a histopatologia e os estágios clínicos da doença.

No estágio 1, a linha de demarcação (linha branco-acinzentada localizada na junção entre a retina vascular e avascular) representa o primeiro sinal oftalmoscópico da RP, dividindo duas zonas distintas: mais anterior e avascular formada por massa de células espiculadas, progenitoras do endotélio vascular diferenciado, correspondendo ao mesênquima primitivo observado no desenvolvimento fetal normal, porém com aumento no número celular. Esta hiperplasia celular proporciona a visibilidade da linha de demarcação.

No estágio 2, a linha de demarcação torna-se rosada, aumentando-se em tamanho e espessura, com aumento do volume e extensão no plano retiniano,

resultado da proliferação das células endoteliais com evidências de organização e canais vasculares permeáveis.

O estágio 3 representa a proliferação fibrovascular extra-retiniana. É a continuidade da neovascularização observada no estágio anterior, porém com crescimento perpendicular ao plano retiniano, sendo estes novos vasos histologicamente com aspecto placóide, polipóide ou pedunculado. O padrão placóide é mais comum e também mais importante, correlacionando-se com subsequente progressão para descolamento de retina. FOOS (1987) observou presença de sínquise e condensações do corpo vítreo, neste estágio, sugerindo que estas condensações estejam relacionadas à despolimerização do ácido hialurônico e ao colapso do colágeno intra-ocular.

Tardiamente, nos estágios 4 e 5 existe descolamento de retina que pode ser subtotal nos estágios 4a e 4b ou total no estágio 5, exsudativo, tracional ou a combinação de ambos.

O receptor para a tirosina quinase TIE 2, seus ligantes e a angiotensina participam na integridade vascular e neovascularização, modulando a atividade do fator de crescimento vascular endotelial. O VEGF (fator de crescimento vascular endotelial), a angiotensina 2 e o TIE 2 interagem podendo ser integrantes da patogênese da RP (UMEDA et al., 2003).

Os níveis de oxigênio tecidual atuam no metabolismo da proteína VEGF, importante fator vasoproliferativo que regula o crescimento vascular, porém SMITH (2003) pesquisou outro fator vasoproliferativo denominado IGF-1, essencial ao metabolismo vasogênico. Esse estudo mostrou que ao limitar níveis de IGF-1 em ratos prematuros, estes desenvolveram a RP. Analisando o nível sérico de IGF-1 em prematuros que manifestaram a RP, este fator apresentou-se abaixo dos limites da normalidade, sugerindo uma possível contribuição da IGF-1 na patogênese da RP.

A via da prostaglandina – ciclooxigenase (COX) influencia no crescimento vascular em vários tecidos. A imunolabilidade da COX 2 foi detectada nos vasos sangüíneos e na cavidade vítrea durante a RP, e maiores níveis de COX 2 foram observados nos pacientes que apresentaram progressão da doença, sugerindo que seletivos inibidores da COX 2 atuem na angiogênese retiniana na RP (WILKINSON-BERKA et al., 2003).

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

### **1.5 – Classificação internacional**

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

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

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

Esta divisão em zonas tem sido preconizada sem alterações, até o momento.

## 1.6 - Estadiamento

A RP foi subdividida em cinco estádios de desenvolvimento com gravidade progressiva (COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY, 1984):

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

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

Estádio 3: representado por proliferação fibrovascular extra-retiniana. O tecido proliferativo localiza-se continuamente à linha de demarcação espessada, causando uma aparência de “ponte” crescendo para o espaço vítreo, perpendicularmente ao plano da retina. Esta proliferação fibrovascular pode ser focal ou difusa na transição entre a retina vascularizada e a avascular.

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

Estádio 5: é representado pelo descolamento de retina total, sempre em forma de funil, sendo subdividido em funil aberto anterior e posteriormente, fechado anterior e posteriormente ou menos freqüente, aberto anterior, mas

fechado posteriormente ou fechado anterior e aberto posteriormente. A configuração do funil retiniano pode ser evidenciada por meio de ultra-sonografia.

A definição do estadio 3-limiar refere-se a igual possibilidade de regressão espontânea ou progressão para os estadios mais avançados para a RP, entretanto esta proporção varia de acordo com a localização da RP: na zona II há 62% de perda visual grave no estadio 3-limiar e na zona I este risco eleva-se para 90% (CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP, 2001). A RP limiar foi estabelecida pelo MULTICENTER TRIAL OF CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY (1988) como o estadio 3 com 5 ou mais horas contíguas de neovascularização, no mínimo 8 horas não contíguas de neovascularização na zona III ou a presença de doença-plus na zona I ou II (caracterizada pela tortuosidade e ingurgitamento vascular venoso ou arterial). Esta definição de estadio limiar para o tratamento tem sido modificada e considerada a intervenção precoce em estadios pré-limiais que apresentem rápida progressão ou RP na zona I, diminuindo a incidência dos casos desfavoráveis apesar do tratamento (AZAD et al., 2003; CASTEELS et al., 2003).

O comitê ressalta, nos estadios 4 e 5, a importância de se observarem os seguintes aspectos:

- O espaço retrolental. Este espaço pode ser preenchido por tecido translúcido vascularizado.
- Anel periférico. A presença de reflexo vermelho em associação à aparência de funil fechado no estadio 5, indicativo de descolamento de retina avascular e não funcionamento da retina periférica.
- Segmento anterior. Nos estadios mais avançados, a RP determina alterações na integridade e estruturas do segmento anterior como: diminuição da câmara anterior, edema e descompensação corneana, aumento da pressão intra-ocular ou hipotonia, atrofia iriana e hifema.
- Outros tecidos. Membranas sub-retinianas podem estar presentes.

Essas alterações estruturais oculares sugerem um grave comprometimento e pior prognóstico (COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY, PART II, 1987).

## **1.7 – Regressão**

Cerca de 80% dos casos de RP regridem parcial ou totalmente, podendo permanecer alterações na retina periférica ou no pólo posterior.

Na retina periférica, pode-se observar com a regressão da RP, falência da vascularização retiniana periférica com ausente dicotomia vascular típica, bem como presença de telangiectasias retinianas. Alterações pigmentares retinianas, afinamento retiniano, roturas retinianas ou degeneração retiniana periférica, membranas vítreas com ou sem descolamento de retina, descolamento de retina tracional ou regmatogênico.

Como alterações posteriores, pode-se observar tortuosidade vascular, retificação dos vasos temporais, diminuição no ângulo de inserção das grandes arcadas vasculares temporais, alterações pigmentares, distorção e ectopia macular, alterações na interface vítreo-retina, membranas vítreas e dobras da retina sobre o disco óptico.

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

## **1.8-Tratamento**

Ao nascimento, os prematuros, dependendo da idade gestacional, apresentarão área de isquemia periférica. O CRYO-ROP STUDY GROUP, a AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, a AMERICAN ASSOCIATION FOR PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY AND STRABISMUS e a AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY preconizam que o primeiro exame oftalmológico seja entre quatro e seis semanas de vida. Em 1995, o THE ROYAL COLLEGE OF OPHTHALMOLOGISTS BRITISH ASSOCIATION OF PERINATAL MEDICINE recomendou que o primeiro exame fosse realizado entre seis a sete semanas de idade cronológica em crianças com risco para desenvolver RP. Em 1997, a

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, a AMERICAN ASSOCIATION FOR PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY AND STRABISMUS e AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY sugeriram que a avaliação inicial na criança com fatores de risco deveria ocorrer entre quatro a seis semanas de idade cronológica ou 31 a 33 semanas de idade pós-concepção.

HUTCHINSON et al. (1998) estudaram 179 crianças com risco para o desenvolvimento de RP e recomendaram que para melhor eficácia e segurança do primeiro exame, este fosse realizado com sete semanas de idade cronológica ou 34 semanas pós-concepção, mas não antes de quatro semanas de idade cronológica.

A seleção dos pacientes baseada na combinação entre idade cronológica e pós-concepção para acompanhamento e tratamento da RP parece ser mais precisa que a análise de um único parâmetro. ODEHNAL et al. (2002) sugeriram que o primeiro exame oftalmológico se iniciasse com cinco semanas de idade cronológica ou 31 semanas de idade pós-concepção. Diferentes estudos sugerem que o acompanhamento oftalmológico inicie-se entre quatro a sete semanas de idade cronológica para crianças com igual ou menos de 32 semanas gestacionais ao nascimento (DELPORT et al., 2002, AL-AMRO et al., 2003, BEGUÉ e LÓPEZ, 2003, BRENNAN et al., 2003, COOK et al., 2003, GRUNAUER et al., 2003, PROST, 2003), porém LARSSON e HOLMSTRÖM, 2002 sugeriram diminuição destes parâmetros em crianças nascidas com igual ou menos de 31 semanas gestacionais, pois não observaram retinopatia severa acima desta idade gestacional.

O refinamento dos guias e padrões de cortes em relação às semanas de idade gestacional ou do peso ao nascimento como índices que indiquem o acompanhamento oftalmológico são fundamentais para a estratégia de tratamento e prevenção da cegueira pela RP, entretanto há controvérsias entre os autores que orientam o seguimento somente nas crianças com 1251g ao nascimento ou menos que 30 semanas de idade gestacional (MATHEW et al., 2002) outros sugerem que todas as crianças com menos de 1500g ao nascimento ou de 32 semanas de idade

gestacional sejam incluídas para avaliação (CUNHA et al., 1984, MALY, 1993, BEGUÉ e LÓPEZ, 2003, BRENNAN et al., 2003, GRUNAUER et al., 2003).

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

O tratamento com o auxílio do laser de argônio, diodo, ou crioterapia em toda área isquêmica é preconizado na retinopatia que atinge o estágio denominado limiar ou estadio 3 localizado na zona III em cinco ou mais horas de acometimento contíguo ou na zona II em três horas contíguas. A crioterapia ou fotocoagulação da área isquêmica visa diminuir o estímulo à formação neovascular, diminuindo a produção de fatores vasoproliferativos (ZANG et al., 2003). Fotocoagulação e crioterapia são métodos eficazes e seguros em impedir ou diminuir perda visual decorrente da RP (CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP, 1996), sendo que a fotocoagulação apresenta menor incidência de complicações locais pós-operatórias (MORAES et al., 1997). ODEHNAL et al., em 2002, obtiveram média de 87,5% de sucesso terapêutico utilizando fotocoagulação e 85% com crioterapia.

A intervenção precoce em estadios pré-limiais que apresentem rápida progressão ou RP na zona I está sendo sugerida por alguns autores com o objetivo de diminuir a incidência dos casos desfavoráveis apesar do tratamento (AZAD et al., 2003; CASTEELS et al., 2003).

Nos estádios avançados da RP, com descolamento parcial ou total da retina, o tratamento poderá ser realizado, utilizando-se vitrectomia posterior associada ou não à lensectomia, porém o prognóstico é reservado. Em 30% dos casos, este tratamento propicia resultado anatômico favorável, entretanto sem

melhora funcional da visão, ocorrendo em sua totalidade cegueira legal, não havendo relatos na literatura de melhora funcional superior a 20/200, nos estádios 4-b ou 5 da RP. Assim, justifica-se a importância do diagnóstico precoce.

### **1.9-Cegueira e baixa visão infantil**

A Organização Mundial de Saúde (OMS) relata que, anualmente, cerca de 500.000 crianças ficam cegas no mundo. Destas, 70 a 80% morrem durante os primeiros anos de vida, em consequência a doenças associadas ao seu comprometimento visual (FOSTER e GILBERT, 1992).

Estudos populacionais indicam prevalência da cegueira infantil, 0,2 a 0,3 por 1000 crianças em países desenvolvidos e 1,0 a 1,5 por 1000 crianças em países em desenvolvimento. A prevalência de baixa visão é estimada como três vezes maior, segundo o Banco de Dados Mundiais sobre a Cegueira da OMS (BISCHH, 1995).

Embora a cegueira infantil tenha baixa prevalência, sua magnitude é comparável à cegueira de adulto. Contudo, estudos realizados pela OMS referem cerca de 75% dos casos de cegueira infantil como passíveis de prevenção, o que proporcionaria melhora na qualidade de vida, diminuição nos custos econômicos e sociais dos tratamentos e programas de reabilitação (MANICA et al., 2003).

RP está entre as principais causas de cegueira infantil, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Naqueles, a melhor assistência neonatal permitiria sobrevida de muitos recém-nascidos com baixo peso e prematuros, principal grupo de risco para a ocorrência da doença e suas complicações, apesar do acompanhamento periódico e intervenção imediata, quando necessária. Nos países em desenvolvimento, a dificuldade para adequada assistência pré-natal, consultas periódicas e tratamento explicam a elevada ocorrência (GILBERT e FOSTER, 1993).

KARA JOSÉ et al. (1994) estudaram retrospectivamente causas de comprometimento visual em crianças, estudo realizado em duas cidades brasileiras (São Paulo e Goiânia), e registraram a elevada frequência de glaucoma congênito, catarata congênita e RP como etiologia para a deficiência visual e cegueira infantil. CARVALHO

et al. (1998) relataram as doenças infecto-contagiosas, como a toxoplasmose e a catarata congênita como principais causas de deficiência visual na infância. VENTURA et al. observaram que o fator de risco para outras doenças oculares de maior prevalência foi a RP, detectada em 9,9% das crianças estudadas no programa baseado na triagem visual de recém-nascidos em maternidades, em 2002.

BRITO e VEITZMAN (2000) observaram que RP e glaucoma foram as causas mais frequentes de cegueira e baixa visão e concluíram que pelo menos 50% dessas doenças poderiam ser prevenidas ou tratadas com o atual desenvolvimento científico, evitando a deficiência visual.

O CRYO-ROP (2001) relatou que o desenvolvimento e implementação de métodos de avaliação e estratégias de tratamento para a RP são críticos em reduzir a cegueira infantil.

### **1.10 - Fatores de risco**

Prematuridade, baixo peso ao nascimento e suplementação de oxigênio são fatores de risco atualmente estabelecidos para o desenvolvimento da RP (HOLMSTRÖM et al., 1998).

A oxigenioterapia foi abundantemente documentada como maior causa da RP na epidemia de 1950, diminuindo sua incidência com cuidados na monitorização dos níveis gasosos arteriais.

Recentemente, os modernos sistemas de suporte de vida neonatal permitem que crianças de mais baixo peso sobrevivam e retinas ainda mais

prematuros ofereçam um maior risco para o desenvolvimento da RP, frequente apesar da monitorização dos níveis de oxigênio.

A suplementação do oxigênio, embora tenha sido importante fator de risco no passado, atualmente é provável que seja somente um dos fatores determinantes das alterações vasculares observadas na RP (BIGLAN et al., 1984; LUCEY e DANGMAN, 1984) e que a hipóxia retiniana seja necessária, mas não condição suficiente para neovascularização (ZANG et al., 2003). MILNER et al. (2003) sugeriram que o aumento da duração da oxigenioterapia eleve o risco para o desenvolvimento dos estádios 3 e 4 da RP.

Alguns autores observaram que o retardo no crescimento ou no ganho de peso pós-natal, especialmente nas primeiras seis semanas de vida aumenta o risco para o desenvolvimento da RP (ALLERGAERT et al., 2003).

A etiologia da RP permanece obscura, porém vários estudos sugerem ser multifatorial, mais frequente em multigestações, associada à sépsis, maturação e doenças pulmonares, hemorragia ventricular, tratamento prévio pela mãe com esteróides, transfusões sangüíneas, acidose sistêmica, doenças cardíacas, ventilação mecânica após o nascimento, diminuição dos níveis de bilirrubina e exposição à luz (MAJIMA, 1977; BOSSI et al., 1984; PUROHIT et al., 1985; HAMMER et al., 1986; DARLOW et al., 1992; SCHAFFER et al., 1993; GRUNAUER et al., 2003). A prematuridade isoladamente parece ser o principal fator de risco (MAJIMA, 1977; BOSSI et al., 1984; DARLOW et al., 1992; SCHAFFER et al., 1993), porém repetidos episódios de hiperóxia e hipóxia tecidual são importantes fatores na patogênese desta retinopatia (ZANG et al., 2003).

Crianças prematuras com múltiplas patologias associadas ao baixo peso no nascimento apresentam maior risco ao desenvolvimento da RP. (BEGUÉ e LÓPEZ, 2003; GRUNAUER et al., 2003; PROST, 2003).

A literatura sugere que haveria menor incidência da RP em crianças negras, porém estudos como os de DELPORT et al. em 2002 e KOPYLOV et al. (2002) observaram igual incidência da retinopatia entre crianças brancas e negras.

Alguns estudos têm sugerido uma predileção da retinopatia pelo sexo feminino, como GARCIA et al. (2001) e FLORÊNCIO et al. (2003), embora a maioria dos estudos não considere diferença estatística entre os sexos (DELPORTE et al., 2002; KOPYLOV et al., 2002; LARSSON e HOLMSTRÖM, 2002; COOK et al., 2003).

KOPYLOV et al. (2002) estudaram a exposição à luz na RP e não observaram relação com o seu desenvolvimento. HOSOMO et al. (2002) não observaram correlação entre os níveis de bilirrubina e a gravidade ou desenvolvimento da retinopatia.

Transfusões repetidas e hipotensão podem relacionar-se com a RP e seus estadios mais avançados, hipótese defendida por KOPYLOV et al., 2002 e BRENNAN et al., 2003.

Estudos sugerem que a presença de hemorragia intraventricular seja um significativo fator de risco para o desenvolvimento do estadio limiar da RP (HUTCHISON et al., 1982; TAVANO et al., 1996; PHILLIPS et al., 1997), embora a gravidade da hemorragia ventricular possa não se relacionar à gravidade da retinopatia, como sugerido por SAUNDERS et al., 2002 e KOPYLOV et al., 2002. WATTS et al. (2000) registraram significativa associação entre RP severa com necessidade de tratamento e presença de hemorragia intraventricular, entretanto não relacionaram a gravidade desta hemorragia aos estadios mais avançados da RP.

HOLMSTRÖM et al. (1998) estudaram crianças prematuras por meio da análise de regressão logística univariável com doenças como a síndrome do distress respiratório, displasia broncopulmonar, septicemia, hemorragia intraventricular e uso de ventilação mecânica sob pressão positiva, observando que somente idade gestacional ao nascimento, baixo peso e displasia broncopulmonar foram significativas associadas à RP.

Recentemente, o gene Tubedown I foi clonado em laboratório e pode influenciar a neovascularização associada à RP, explicando assim porque algumas crianças têm quadros severos, enquanto outras não. Mutações no gene da Doença de Norrie têm sido sugeridas como fatores determinantes na progressão desta retinopatia para os estádios mais avançados. O genótipo AA polimorfismo C597-A para o gene da Doença de Norrie parece relacionar-se ao pior prognóstico da doença, tendo sido observado em 83,3% nos estádios mais avançados, no controle (pacientes saudáveis) 10,4% e 0% na regressão espontânea (HARDER et al., 2002).

O VEGF é um potente agente mitótico micro e macrovascular. Possíveis variações de expressão genotípica da enzima conversora da angiotensina podem estar relacionadas à progressão da RP para os estádios mais avançados (KIM et al., 2002).

### **1.11 – Incidência**

A RP é uma das mais importantes causas de deficiência visual ou cegueira em crianças nascidas prematuramente.

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

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

Nos últimos anos, tem-se observado aumento no percentual de crianças com risco de desenvolver retinopatia em razão da introdução e aperfeiçoamento das técnicas de cuidados neonatais que permitem a sobrevivência de crianças cada vez mais prematuras (GIBSON et al., 1990; COOKE, 1993; JAKOBI et al., 1993; QUINN et al., 1995), bem como avanços na atenção obstétrica, incluindo maior frequência de gestações múltiplas em decorrência das atuais técnicas de auxílio à reprodução, bem como aumento na média da idade materna, favorecendo o aumento no nascimento de crianças prematuras (BEETS et al., 1994).

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

Recentes publicações têm revelado diferenças significativas na frequência da doença limiar (estágio 3 ou 3-plus) em crianças com menos de 1500g ao nascimento, variando de 2,5% à 20% em diferentes populações (BARNEKOW e STIGMAR, 1993; FLEDELIUS, 1993; HOLMSTRÖM et al., 1993; LAPPI, 1993; SCHAFFER et al., 1993; HAUGEN e MARKESTAD, 1997; AL-AMRO et al., 2003; GRUNAUER et al., 2003; BEGUÉ e LÓPEZ, 2003), sugerindo que a variação dessas porcentagens se relacione aos fatores de risco como apnéia, hipóxia, condições clínicas instáveis e processos infecciosos associados ao baixo peso e baixa idade gestacional ou características genéticas de cada população.

OCZNA (2003) observou regressão espontânea na fase ativa da RP de 85% no estadió 1, 56% de regressão no estadió 2 e 25% no estadió 3, e em relação às zonas de acometimento registrou 95% de regressão na zona III, 45% na zona II e

somente 6% na zona I, sugerindo que o acompanhamento nestas fases fosse uma forma eficaz de prevenção da cegueira. FLORÊNCIO et al. (2003) observaram no Estado de Pernambuco que, na população estudada, 40% dos neonatos apresentavam estadio 1 da RP, 20% apresentavam estadio 2, 6,7% estadio 3 e 33,3% estadio 5, sendo que entre as crianças que apresentaram a RP, a idade gestacional média foi de 26,7 semanas e o peso médio ao nascer foi de 1314g.

## **1.12 - Alterações oculares associadas**

### **Miopia e astigmatismo**

Uma das complicações associadas à presença da RP é o desenvolvimento de miopia (SIRA et al., 1988). Alguns estudos têm registrado média de maior miopia em crianças com RP (cicatricial ou não) em comparação aos sem retinopatia (YAMAMOTO et al., 1979; NISSENKORN et al., 1983; QUINN et al., 1991; LUE et al., 1994). TASMAN (1979) observou uma maior frequência de miopia acima de seis dioptrias no primeiro ano de vida em crianças com RP.

Possíveis mecanismos para o desenvolvimento da miopia incluem deficiência mineral associada às deformidades ósseas e danos retinianos subclínicos, com alongamento axial (POHLANDT, 1994; GERDING e BUSSE, 1995).

Ocorrência de astigmatismo em crianças com baixo peso ou prematuras tem sido controversa (FLEDELIUS, 1993). SAW e CHEW (1997) observaram não haver diferenças significativas na prevalência de miopia em crianças prematuras ou com baixo peso ao nascimento sem presença de RP, o mesmo ocorrendo em relação ao astigmatismo.

SCHAFFER et al. (1989) observaram que 20% das retinopatias são assimétricas, principalmente nos estadios mais tardios da doença, sugerindo ser este um fator contribuinte para o desenvolvimento de anisometropias. KUSHNER (1985) relatou aumento de alterações refracionais como astigmatismo e

anisometropia após regressão da RP, sugerindo também serem comuns à presença de nistagmo, ambliopia e estrabismo.

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

SAUNDERS et al. (2002) observaram que crianças pré-termo apresentaram-se menos hiperólicas, mais míopes que crianças nascidas a termo. Crianças nascidas com peso inferior a 1500g mostraram-se mais anisométricas e aquelas que obtiveram anormalidades ao ultra-som trans-fontanela apresentaram alta hipermetropia detectada aos quatro anos de idade.

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

#### Catarata e alterações corneanas

A catarata é um encontro comum associado à regressão dos estágios tardios da RP, dificultando o diagnóstico e tratamento. A catarata pode estar associada ao desenvolvimento de glaucoma facólitico. (KUSHNER, 1985).

Pacientes que atingem os estágios 4 e 5 da RP possuem maior incidência de ceratocone, irregularidade na curvatura corneana, ceratopatia em faixa ou desenvolvimento de hidropsia aguda (HITTNER et al., 1979).

#### Estrabismo

As alterações musculares conseqüentes à crioterapia e fotocoagulação transescleral são precoces e não estão relacionadas ao estrabismo no tratamento da retinopatia. Edema, inflamação celular aguda e degeneração das fibras musculares são observados imediatamente após a crioterapia até o terceiro dia pós-operatório. No sétimo dia, evidencia-se a regeneração das fibras musculares, ocorrendo diminuição da atividade inflamatória a partir do quarto dia. No vigésimo-oitavo dia

pós-operatório, a regeneração muscular se completa, estando as fibras musculares com aspecto morfológico e histológico normais (YU et al., 2001).

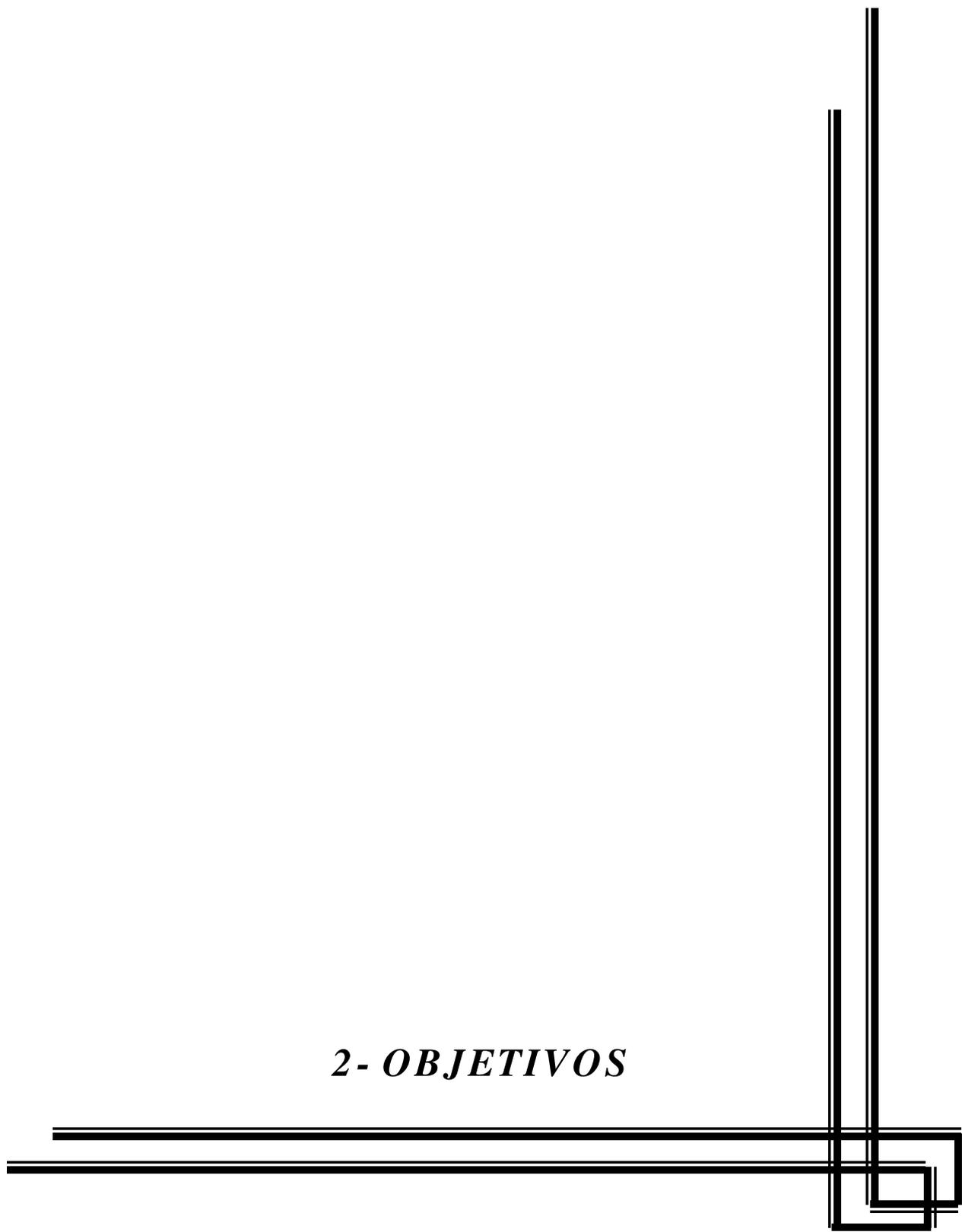
### **1.13 - JUSTIFICATIVA**

Sabe-se que para a prevenção e tratamento de uma doença deve-se conhecer os aspectos desta afecção e sua população alvo.

Como a incidência e principais características da RP na população de crianças nascidas no Caism, até o momento não havia sido estimada, realizou-se este estudo para estabelecer as principais características da RP na população de crianças prematuras nascidas no Caism – Unicamp, durante o período de janeiro de 1999 a dezembro de 2003, com vistas ao melhor conhecimento desta afecção.

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

## *2 - OBJETIVOS*



## 2.1- Geral

- Identificar a incidência da RP em crianças nascidas no Caism - Unicamp.

## 2.2- Específicos

- Descrever as características demográficas da população.
- Verificar a incidência e características de detecção da RP:
  - Em cada estágio.
  - Em subgrupos do peso ao nascimento e idade gestacional
- Determinar a idade cronológica e idade pós-concepção para:
  - Aparecimento de cada estágio da RP.
  - Detecção e término do seguimento de crianças que apresentem fatores de risco para a RP, estabelecendo o período crítico para o desenvolvimento da RP.
  - Reversão da RP até a maturação vascular da retina.
  - Maturação vascular da retina.
- Verificar a frequência e extensão da área retiniana no tratamento da RP.
- Determinar a associação dos fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da RP: peso ao nascimento, idade gestacional ao nascimento e oxigenioterapia, bem como presença de hemorragia intraventricular, cor da pele, índice APGAR, tipo de parto, doenças sistêmicas associadas, sexo e idade materna.

- Comparar os fatores de risco nos grupos de prematuros com RP que apresentaram regressão espontânea, tratados e não doentes.
- Relacionar as alterações refracionais e estrabismo com presença e gravidade da RP.

### *3 - CAUSÍSTICA E MÉTODOS*



### **3.1 – Tipo de estudo**

Realizou-se estudo longitudinal prospectivo, descritivo e analítico, visando identificar e caracterizar a presença da RP no Hospital de Clínicas – Unicamp.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp (Processo nº 076/2002) e o termo de consentimento livre e esclarecido encontra-se no ANEXO 1.

### **3.2 – População e amostra**

Formou-se coorte composta por 337 crianças (674 olhos) prematuras, nascidas no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2003, correspondendo a todas as crianças nascidas no Caism, neste período, que atenderam aos critérios de inclusão apresentados a seguir:

- crianças nascidas e mantidas sob cuidados neonatais no Caism, encaminhadas para avaliação oftalmológica inicial com quatro semanas de vida
- seguimento mínimo de 20 semanas de idade cronológica.
- Ao menos um dos critérios abaixo:
- peso ao nascimento igual ou menor a 1500g ou;
- idade gestacional ao nascimento igual ou menor a 30 semanas ou;
- permanência em oxigenioterapia por, no mínimo, uma semana.

### **3.3 – Variáveis selecionadas**

#### 3.3.1- Dependentes

Retinopatia da prematuridade: seus estadios, doença limiar e regressão

#### 3.3.2- Independentes

- Sexo;
- Cor da pele;
- Idade e características gestacionais da mãe;
- Tipo do parto;
- Gemelaridade;
- Índice de vitalidade fetal (APGAR);
- Peso ao nascimento;
- Idade gestacional ao nascimento;
- Tempo de oxigenioterapia;
- Doenças sistêmicas associadas;
- Presença de hemorragia ventricular;
- Alterações refracionais;
- Presença de estrabismo.

### **3.4- Procedimentos e técnicas**

#### 3.4.1 - Protocolo de exame

- Midríase por meio da utilização de uma gota de Fenilefrina a 2,5% e uma gota de Tropicamida a 1%, instiladas no fórnice inferior de cada olho, três vezes, com intervalos de quinze minutos.
- Anestesia tópica ocular por meio de colírio cloridrato de tetracaína.
- Avaliação das pálpebras, segmento anterior, cristalino e segmento posterior, utilizando-se blefarostato neonatal, oftalmoscópio binocular indireto, lente condensadora de 28D e depressor escleral.
- Sala escurecida.
- Monitorização dos sinais vitais.
- Avaliação retiniana, iniciando-se pela zona I, zona II e após, a zona III.
- Registro, por meio de desenho esquemático e descrição das zonas e meridianos retinianos, enfatizando as alterações observadas, a vascularização, o nervo óptico, a área macular e a presença ou não da doença-plus.

#### 3.4.2 - Protocolo de seguimento

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

- Estádio 0 (definido como ausência de vascularização periférica na retina, porém sem a presença de linha demarcatória) – reavaliação em quatro semanas.
- Estádio 1 (linha branco-acinzentada na transição entre a retina vascular e avascular) – reavaliação em quatro semanas.
- Estádio 2 (linha rosada e espessada, com a presença de neovasos no plano da retina) – reavaliação em duas semanas.
- Estádio 3 (proliferação fibrovascular, crescendo perpendicularmente à retina, no plano do corpo vítreo) – reavaliação semanal, sendo que a presença de cinco horas contíguas ou não de estágio 3 na zona de observação retiniana III ou três horas de estágio 3 na zona III, indicavam o tratamento.
- Estádio 4 ou 5 – tratamento imediato.
- Doença-plus (engurgitamento, dilatação e tortuosidade vascular) – reavaliação em 72 horas.

De acordo com o estágio observado, utilizou-se esta orientação de seguimento até a completa vascularização retiniana ou a criança completar seis meses de vida.

A avaliação retiniana e vítrea, bem como o estadiamento basearam-se nas orientações do COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY, 1984 e PART II, 1987.

Após a maturação vascular retiniana realizou-se refração estática, avaliação da motricidade ocular extrínseca, medida do diâmetro ocular (biometria ultra-sônica), ambulatorialmente, com auxílio de blefarostato infantil e colírio anestésico tópico.

### **3.5- Diretrizes para o tratamento**

O tratamento da RP foi indicado na presença da doença limiar (estágio 3 da RP) como proposto pelo CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY COOPERATIVE GROUP, 1990, sendo realizada a crioterapia confluenta na retina avascular, sob anestesia geral. Após o tratamento, seguiu-se semanalmente a criança, retornando à seqüência de avaliação descrita acima para os estádios da doença.

Nos casos de progressão da proliferação fibrovascular ou progressão para o estádio seguinte foi indicado o retratamento, por meio da crioterapia concêntrica na retina avascular.

### **3.6 – Coleta de dados**

A coleta de dados foi realizada no Hospital de Clínicas – Unicamp, na UTI neonatal do Caism e no ambulatório de oftalmologia, no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2003, com envolvimento multidisciplinar mediante avaliação neonatal e oftalmológica.

Foram mantidos entendimentos com dirigentes das unidades envolvidas (neonatologia e oftalmologia), no sentido de esclarecer os propósitos da pesquisa e solicitada autorização, havendo plena concordância.

Foram realizadas reuniões científicas sobre a RP com os neonatologistas, enfatizando a importância do seguimento, detecção precoce e tratamento na prevenção da cegueira infantil, a fim de facilitar o envolvimento desses profissionais na pesquisa.

Estabeleceu-se como rotina neonatal a seleção dos pacientes para o estudo, por um neonatologista (membro efetivo da UTI neonatal-Caism/Unicamp), o qual tornou-se responsável pelo seguimento pediátrico das crianças que compuseram a amostra durante as avaliações oftalmológicas, no período em que permaneceram sob cuidados neonatais intensivos.

Após a alta hospitalar, a família era orientada pelo neonatologista sobre a importância do exame oftalmológico regular e motivada a proporcionar o retorno do paciente ao ambulatório de oftalmologia do H.C. Unicamp. A cada avaliação era orientada pela pesquisadora sobre os resultados do exame e as perspectivas futuras para o paciente.

### **3.7 – Instrumento**

Elaborou-se ficha específica para registro dos dados neonatais, com validade aprovada pela neonatologia e posteriormente integrada à avaliação neonatal.

A avaliação oftalmológica e o respectivo registro de dados foram realizados pela pesquisadora, com descrição de cada exame, considerando a classificação internacional da RP, bem como desenho esquemático do mapeamento da retina a cada avaliação, separadamente para o olho esquerdo e direito. Registraram-se também, informações sobre tipo e extensão do tratamento.

### **3.8 – Processamento dos dados**

As informações coletadas foram organizadas em tabelas com o auxílio do software Microsoft Excel, onde se realizou a padronização dos campos em colunas.

## *4- RESULTADOS*



#### **4.1 – Dados demográficos**

A população de 337 prematuros composta por todas as crianças nascidas no Caism que contemplavam os critérios de inclusão do estudo e mantiveram acompanhamento mínimo de 20 semanas (IC), representando 68,9% da população dos nascidos vivos com menos de 1.500g, no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2003. Neste período nasceram vivas 12.564 crianças, destas 489 apresentaram peso ao nascimento menor que 1.500g, 227 óbitos neonatais nos primeiros sete dias de vida e 43 óbitos neonatais no período de 7 a 28 dias de vida.

A Tabela 1 mostra a distribuição dos prematuros conforme dados demográficos. Em relação ao sexo e tipo de parto não houve diferença significativa. Houve predominância de prematuros não gemelares e da cor branca. Em relação à idade gestacional, a média observada ao nascimento foi 31,2 semanas sendo a menor idade gestacional 25 e a maior 42 semanas. A idade materna média foi 26 anos, idade mínima 14 anos e máxima, 46 anos, com mediana em 25 anos. A média de peso ao nascimento foi 1.200,64g, com peso mínimo observado 565g e máximo 3.425g. As subdivisões estão descritas na tabela 1.

**Tabela 1-** Distribuição dos prematuros conforme dados demográficos ao nascer, Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo – 1999-2003.

n=337

<i>Características</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
<b>Sexo</b>		
Masculino	163	48,51
Feminino	174	51,49
<b>Tipo de parto</b>		
Vaginal	147	43,45
Cesária	190	56,55
<b>Gemelaridade</b>		
Sim	37	10,98
Não	300	89,02
<b>Cor</b>		
Branca	255	75,60
Não branca	82	24,40
<b>Idade Gestacional (semanas)</b>		
<30	75	22,26
30-32	163	48,37
33-42	99	29,37
<b>Média = 31,2</b>		
<b>Peso ao nascimento (g)</b>		
< 900	<b>55</b>	16,32
900-1000	<b>28</b>	8,31
1001-1200	<b>91</b>	27,00
1201-1500	<b>140</b>	41,54
> 1500	<b>23</b>	6,83
<b>Média = 1200,64</b>		

A Tabela 2 mostra estatística descritiva dos aspectos clínicos da evolução neonatal e frequência subdividida por dias de utilização do oxigênio. A maioria dos prematuros recebeu oxigênio na fase neonatal sendo a média de utilização 18 dias. O ultra-som trans fontanela mostrou-se normal, na maioria dos prematuros, durante o primeiro mês de idade cronológica (IC). A maioria apresentou algum tipo de doença sistêmica associada durante o primeiro mês de vida.

**Tabela 2-** Aspectos clínicos da evolução neonatal, Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999– 2003.

n=337

<i>Aspectos Clínicos</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
Uso de Oxigênio		
Não	88	26,11
Sim	249	73,89
Utilização – Oxigênio(dias)		
0	88	26,11
01-10	125	37,10
11-30	72	21,36
>30	52	15,43
Ultra-som Trans fontanela		
Normal	297	88,39
Alterado	40	11,61
Doenças Sistêmicas      Associadas		
Não	101	29,97
Sim	236	70,03
Apgar de 1 minuto		
1	27	8,01
2	18	5,34
3	21	6,23
4	36	10,68
5	29	8,61
6	26	7,72
7	47	13,95
8	114	33,82
9	18	5,34
10	1	0,30
Apgar de 5 minutos		
1	1	0,30
2	1	0,30
3	2	0,59
4	3	0,89
5	1	0,30
6	11	3,26
7	21	6,23
8	60	17,80
9	154	45,70
10	83	24,63

#### 4.2 – Seguimento da retinopatia da prematuridade

A Tabela 3 mostra a incidência de RP considerando todos os estadios observados. Nesta população foram encontrados estadios 1, 2, 3 e 3limiar, estando a retinopatia presente em 91,58% na zona III.

**Tabela 3-** Incidência da retinopatia da prematuridade e subdivisão em estadios, Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999– 2003.

n=337

<i>Características</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
Retinopatia da Prematuridade		
Sim	95	28,19
Não	242	71,81
Estadios		
E1	41	43,16
E2	30	31,57
E3	17	17,90
E3-limiar	7	7,37

Durante o seguimento, observou-se que 12,17% de todas as crianças do estudo apresentaram estadio 1 da RP, 8,9% evoluíram até o estadio 2, 5,04% atingiram o estadio 3 e 2,08% apresentaram estadio 3-limiar, como pior estadio ocorrido durante o seguimento oftalmológico no estudo.

As estatísticas descritivas dos exames oftalmológicos correspondente a cada exame, os estadios e sua localização na retina encontrando-se no Anexo 1.

A maioria dos pacientes que atingiu o estadio 1, o fez com 8 semanas de vida, estadio 2 com 12 semanas, estadio 3 com 14 semanas e estadio 3-limiar entre 12 a 16 semanas, com média em 13 semanas de IC, demonstrando progressão da retinopatia, atingindo o estágio limiar para tratamento entre 12 a 16 semanas de vida (Tabela 4). A RP não foi detectada após 24 semanas de idade cronológica.

**Tabela 4-** Estádios da retinopatia da prematuridade em relação às semanas de idade cronológica durante o seguimento oftalmológico no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999– 2003.

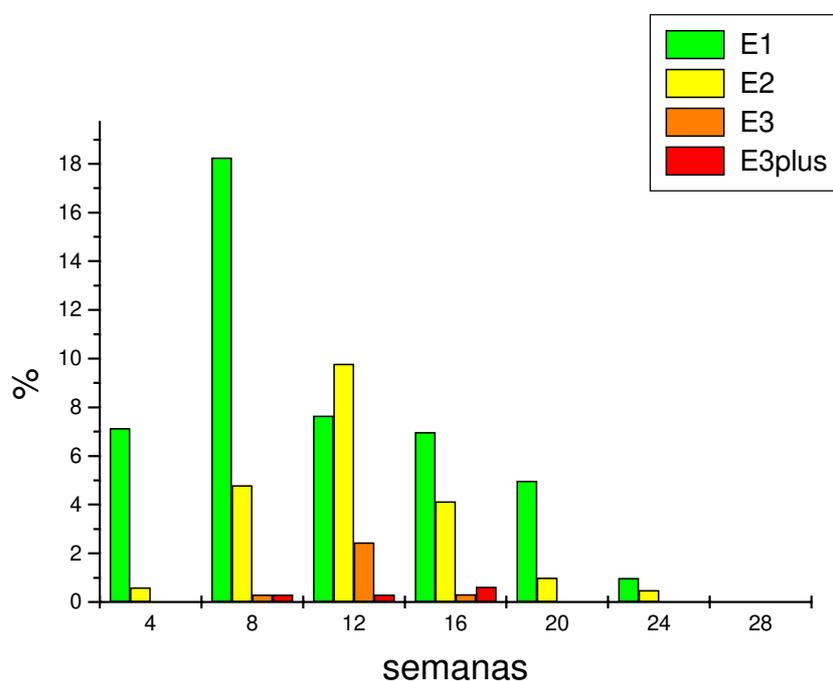
<i>Estadio</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
<b>Estádio 1</b> (n=75)		
4 semanas	24	32
8 semanas	44	58,67
12semanas	7	9,33
<b>Estadio 2</b> (n=45)		
4 semanas	2	4,44
8 semanas	16	35,56
12semanas	25	55,56
13semanas	1	2,22
6 semanas	1	2,22
<b>Estadio 3</b> (n=21)		
6 semanas	1	4,76
8 semanas	1	4,76
10semanas	4	19,05
12semanas	6	28,57
14semanas	8	38,10
16semanas	1	4,76
<b>Estadio 3-limiar</b> (n=7)		
8 semanas	1	14,29
12semanas	1	14,29
13semanas	2	28,57
15semanas	1	14,28
16semanas	2	28,57

A Tabela 5 mostra o número de prematuros tratados por crioterapia, extensão da aplicação e IC ao tratar. Observa-se que o tratamento ocorreu entre 8 e 16 semanas de IC.

**Tabela 5-** Características do tratamento por crioterapia em relação à frequência, extensão e idade ao tratar, Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999– 2003.

Características ( <i>n</i> =337)	<i>f</i>	%
Tratamento		
Não	318	94,36
Sim	19	5,64
Superfície ocular em graus ( <i>n</i> =19)		
180	9	47,37
270	1	5,26
360	9	47,37
Idade cronológica (em semanas) no tratamento (19)		
1		
1	8	5,26
1	9	5,26
1	10	5,26
5	11	5,26
3	12	26,32
2	13	15,79
2	14	10,53
3	15	10,53
	16	15,79

O Gráfico 1 mostra a detecção da RP, considerando-se estádios em relação à idade cronológica em semanas de seguimento. Observa-se que o estadio 1 ocorreu a partir de 4 semanas de vida, estadio 2 e 3, em média, com seis semanas de vida e estadio 3-limiar com oito semanas, em média.



**Gráfico 1-** Estádios da retinopatia da prematuridade em relação à idade cronológica, em semanas, Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999– 2003.

A Tabela 6 mostra a idade de ocorrência do pior estadio da RP, em semanas, detectada durante o seguimento de cada prematuro. O estadio limiar

ocorreu em média com 13,29 semanas de idade cronológica e 42 pós-concepção. A normal vascularização foi atingida em média com 22,66 semanas de IC e 56,31 semanas de IPC.

**Tabela 6-** Idade de ocorrência do pior estadio da retinopatia da prematuridade, em semanas, detectada durante o seguimento de cada prematuro, Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999– 2003.

<i>Idade cronológica</i>					
Estadio	n	Média	D.P.	Mínimo	Máximo
E1	41	7.22	2.72	4.00	12.00
E2	30	10.27	2.50	4.00	16.00
E3	17	11.88	2.60	6.00	16.00
E3-limiar	7	13.29	2.81	8.00	16.00
Vascularização					
Normal	32	22.66	2.09	17.00	24.00
<i>Idade pós-concepção em semanas</i>					
Estadio	n	Média	D.P.	Mínimo	Máximo
E1	41	38.10	2.51	34.00	44.00
E2	30	39.27	2.99	32.00	45.00
E3	17	40.82	2.46	37.00	45.00
E3-limiar	7	42.00	3.83	35.00	47.00
Vascularização					
Normal	32	56.31	2.53	51.00	61.00

A média da idade para o início de reversão dos estádios da RP até atingir a normal vascularização da retina foram 19,07 semanas de IC e 48,87 semanas de IPC. Os dados por estádio encontram-se na Tabela 7.

**Tabela 7-** Idade de início da reversão dos estádios da retinopatia da prematuridade até a normalidade vascular, Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999– 2003.

<i>Idade cronológica (em semanas)</i>						
Estádio	n	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
E1	41	15.02	4.08	8.00	16.00	24.00
E2	30	21.33	4.11	14.00	22.00	34.00
E3	17	22.88	5.07	12.00	23.00	30.00
E3-limiar	7	23.86	3.18	20.00	24.00	30.00
<i>Idade pós-concepção (em semanas)</i>						
Estádio	n	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
E1	41	45.95	3.91	38.00	45.00	57.00
E2	30	50.33	3.90	44.00	50.50	63.00
E3	17	51.82	4.64	42.00	52.00	61.00
E3-limiar	7	52.57	2.44	49.00	53.00	56.00

O início da reversão para o estádio imediatamente anterior foi observado em média com 14,69 semanas de IC e 44,49 semanas de IPC, para a RP. Os dados por estádio encontram-se na Tabela 8.

**Tabela 8-** Idade de início da reversão da retinopatia da prematuridade para o estadio imediatamente anterior, Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999– 2003.

Idade cronológica em semanas						
Estadio	n	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
E1	41	15.02	4.08	8.00	16.00	24.00
E2	30	15.00	3.59	8.00	16.00	26.00
E3	17	13.53	2.53	7.00	14.00	17.00
E3-limiar	7	14.29	2.81	9.00	14.00	17.00
Idade pós-concepção em semanas						
Estadio	n	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
E1	41	45.95	3.91	38.00	45.00	57.00
E2	30	44.00	3.38	36.00	44.00	52.00
E3	17	42.47	2.27	39.00	42.00	47.00
E3-limiar	7	43.00	3.83	36.00	43.00	48.00

### 5.3 – Fatores de risco para a retinopatia da prematuridade.

O Quadro 1 mostra os dados relativos aos fatores de risco para o desenvolvimento do pior estadio da retinopatia da prematuridade em relação à idade cronológica em semanas. A idade gestacional, o peso ao nascer, a utilização de oxigênio no período neonatal, o índice APGAR e as alterações ultra-sonográficas trans-fontanela apresentaram-se significativos como fatores de risco (valor de  $p < 0,05$ ) para o desenvolvimento da RP.

No Quadro 3 considerou-se como variável resposta o tempo de seguimento registrado como idade cronológica, em semanas e o evento analisado, o pior estadio da retinopatia (E1, E2, E3 ou E3-limiar) durante o seguimento oftalmológico.

**Quadro 1-** Fatores de risco em relação ao pior estadio da retinopatia da prematuridade e a idade cronológica (em semanas), durante o seguimento no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003 (Regressão de Cox para Análise Univariada).

Variável	Parâmetro Estimado	Valor de p	Risco	I.C. 95%
Idade Gestacional	-0.2881	<b>0.0001</b>	0.750	0.687; 0.819
IG1 (1<30; 0-c.c)	1.7587	<b>0.0001</b>	5.805	2.900; 11.618
IG2 (1-30-32; 0-c.c)	1.0786	<b>0.0020</b>	2.941	1.482; 5.836
PESO	-0.0032	<b>0.0001</b>	0.997	0.996; 0.998
PESO1 (<900)	2.9966	<b>0.0031</b>	20.018	2.746; 145.908
PESO2 (900-1000)	2.7940	<b>0.0068</b>	16.347	2.158; 123.799
PESO3 (1001-1200)	2.0700	<b>0.0420</b>	7.925	1.078; 58.254
PESO4 (1201-1500)	0.8014	0.4400	2.229	0.292; 17.036
O2 Dias	0.0264	<b>0.0001</b>	1.027	1.018; 1.036
O1 (>30)	1.3271	<b>0.0001</b>	3.770	2.066; 6.880
O2 (11-30)	0.7514	<b>0.0173</b>	2.120	1.142; 3.935
O3 (01-10)	-0.1853	0.5805	0.831	0.431; 1.603
O2	0.5538	<b>0.0434</b>	1.740	1.017; 2.978
Idade mãe	0.0117	0.4342	1.012	0.983; 1.042
Sexo	-0.1488	0.4702	0.862	0.575; 1.291
Gemelaridade	-0.6973	0.0983	0.498	0.218; 1.138
APGAR de 1 minuto	-0.1258	<b>0.0014</b>	0.882	0.816; 0.952
APGAR de 5 minutos	-0.1771	<b>0.0025</b>	0.838	0.747; 0.940
Cor	-0.0008	0.9973	0.999	0.625; 1.598
Parto	-0.3098	0.1313	0.734	0.491; 1.097
Ultra-som	1.1143	<b>0.0001</b>	3.047	1.916; 4.846

Doença sistêmica associada	0.3510	0.1490	1.421	0.882; 2.288
----------------------------	--------	--------	-------	--------------

Após a análise de regressão de cox univariada, utilizou-se o procedimento Stepwise para selecionar as variáveis que melhor explicassem a variável resposta. Com este procedimento foi obtido o seguinte quadro.

**Quadro 2-** Fatores de risco em relação ao pior estadió da retinopatia da prematuridade, durante o seguimento no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003 (Regressão de Cox com Análise Multivariada, priorizando-se a variável idade gestacional ao nascimento).

Variável (n=337)	Parâmetro Estimado	Erro Padrão	Chisq.	Valor de p	Risco	I.C. 95%
IDADE GESTACIONAL	-0.0590	0.0596	0.9788	0.3225	0.943	0.839; 1.060
PESO	-0.0024	0.0005	20.46	<b>0.0001</b>	0.998	0.997; 0.999
GEMELAR	-0.8544	0.4253	4.03	<b>0.0446</b>	0.426	0.185; 0.979
O2DIAS	0.0132	0.0055	5.71	<b>0.0168</b>	1.013	1.002; 1.024
ULTRA-SOM	0.8045	0.2455	10.73	<b>0.0010</b>	2.236	1.382; 3.617

Ao priorizar-se a idade gestacional, observou-se que o peso foi o fator de risco mais significativo para a RP, não sendo significativa, nesta análise, a idade gestacional (Quadro 2).

**Quadro 3-** Resultado final da Regressão de Cox com Análise Multivariada, utilizando-se a variável peso agrupado como fator de risco em relação ao pior estadió da retinopatia da prematuridade, durante o seguimento no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

Variável (n=337)	Parâmetro Estimado	Erro Padrão	Chisq.	Valor de p	Risco	I.C. 95%
P(<900g)	3.0211	1.0139	8.8779	<b>0.0029</b>	20.515	2.812; 149.673
P(900-1000g)	2.7123	1.0340	6.8806	<b>0.0087</b>	15.064	1.985; 114.317
P(1001-1200g)	2.1815	1.0205	4.5698	<b>0.0325</b>	8.860	1.199; 65.479
P(1201-1500g)	1.0873	1.0434	1.0858	0.2974	2.966	0.384; 22.931
O2DIAS	0.0146	0.0053	7.6720	<b>0.0056</b>	1.015	1.004; 1.025
ULTRA-SOM	0.7254	0.2468	8.6409	<b>0.0033</b>	2.066	1.273; 3.351

Agrupando-se o peso em subgrupos, observou-se que o subgrupo peso 1.201 a 1.500g não foi significativo como fator de risco para o desenvolvimento da RP, sendo que quanto mais baixo o peso, maior a significância. Apesar de priorizar-se o peso, observou-se que utilização do oxigênio e presença de alterações cerebrais ultra-sonográficas mantiveram-se significativas como fator de risco para a RP. (Quadro 3).

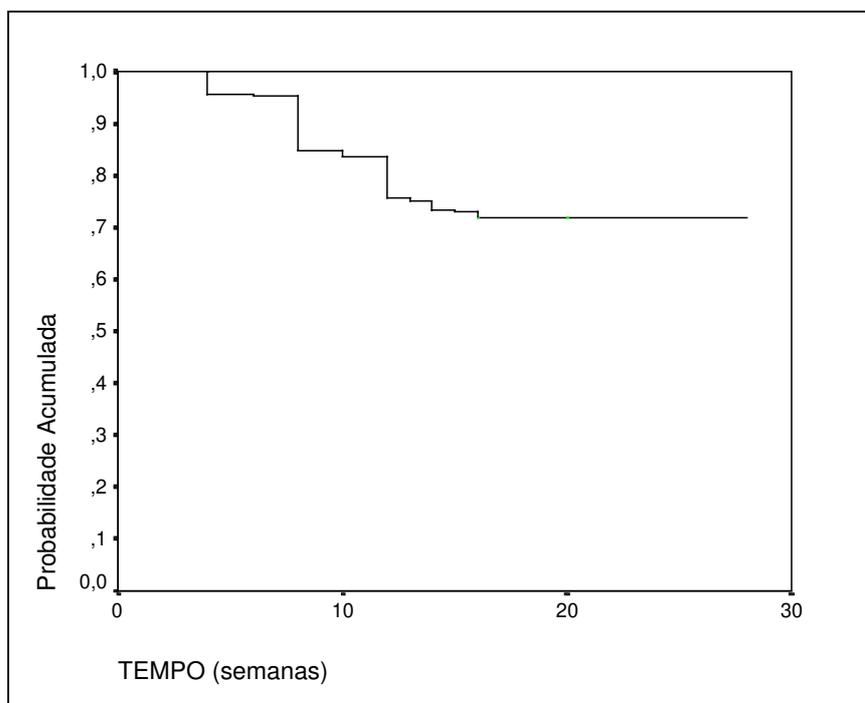
Pelos resultados apresentados, observou-se que:

- A diminuição de 50g no peso da criança aumenta o risco de apresentar os estadios E1, E2, E3 ou E-limiar da RP em 14%.
- Não ser gemelar aumenta o risco de desenvolver retinopatia em 2.30 vezes.

- Cada dia de uso do oxigênio aumenta o risco em 1.5% para RP.
- Para as crianças que apresentam alterações cerebrais ao ultra-som, o risco é 2.28 vezes maior de apresentar RP.

Utilizou-se o estimador de Kaplan-Meier para as curvas de tempo livre de doença considerando-se como evento estudado os estadios E1, E2, E3 e E-limiar da RP e IC, em semanas. Para comparar as curvas entre os fatores de risco utilizou-se o teste log-rank ou Breslow.

#### Estimador de Kaplan Meier

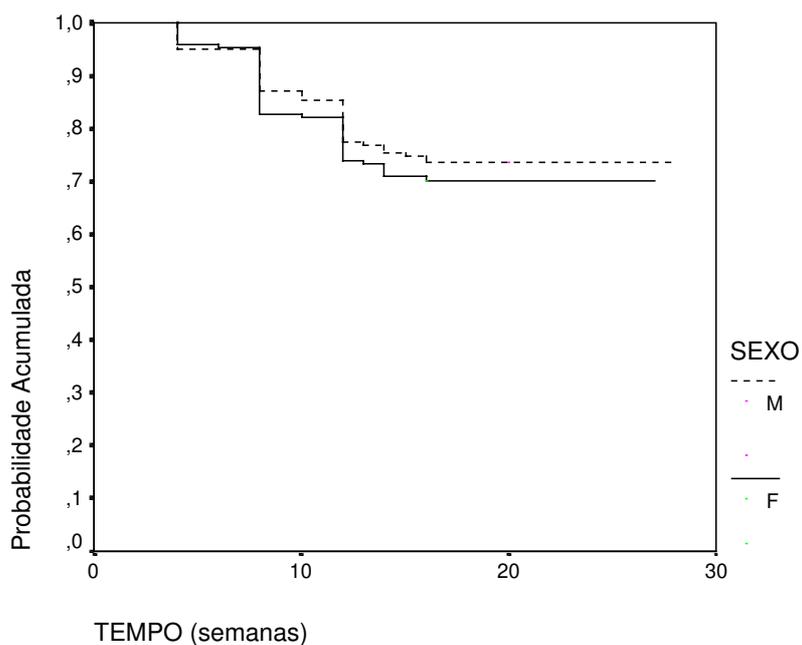


Número de casos	Censurados	Eventos
337	242	95

	Média	D.P.	I.C. 95%
Tempo livre de doença	22.77	0.46	21.86; 23.68

**Gráfico 2-** Tempo livre de retinopatia da prematuridade em relação à idade cronológica, em semanas, Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999– 2003.

Nos prematuros estudados, considerando-se todos os que desenvolveram a RP e aqueles que não apresentaram qualquer estadio de retinopatia, obteve-se um tempo livre de doença médio em 22,77 semanas (Gráfico 2).



**Gráfico 3-** Sexo em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade e a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.



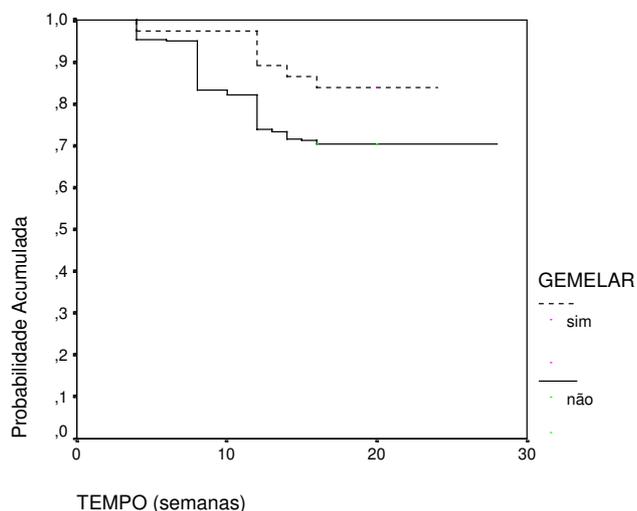
**Tabela 9-** Medidas de variabilidade do sexo em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

Sexo	Número de casos	Eventos
F	173	52 (30.06%)
M	163	43 (26.38%)

<i>Tempo livre de doença</i>			
Sexo	Média	D.P.	I.C. 95%
F	21.71	0.63	20.48; 22.94
M	23.13	0.65	21.85; 24.41

Não houve diferenças significativas em relação ao sexo dos prematuros estudados na presença de RP, significância 0,4524 (Gráfico 3).



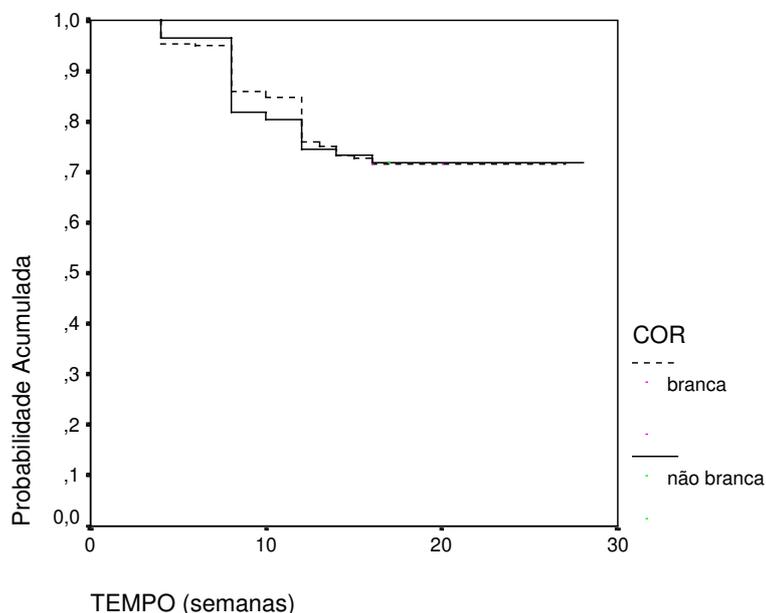
**Gráfico 4-** Gemelares em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade e a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de

Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

**Tabela 10** - Gemelares em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade e a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

Gemelar	Média	D.P.	I.C. 95%
Não	22.46	0.50	21.47; 23.44
Sim	22.00	0.79	20.46; 23.54

Não houve diferença significativa em relação ao tempo livre de doença e ser ou não gemelar, neste grupo (significância 0,0797).



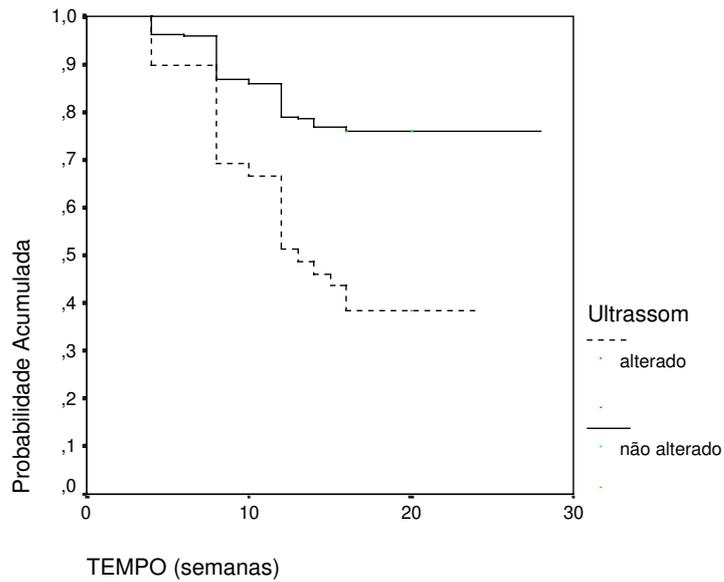
**Gráfico 5** - Cor da pele em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade e a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de

Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

**Tabela 11-** Cor da pele em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade e a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

<i>Cor</i>	<i>Número de casos</i>	<i>Censurados</i>	<i>Eventos</i>
<b>Não Branca</b>	82	59 (71.95%)	23 (28.05%)
<b>Branca</b>	254	182 (71.65%)	72 (28.35%)
<i>Tempo livre de doença</i>			
<i>Cor</i>	<i>Média</i>	<i>D.P.</i>	<i>I.C. 95%</i>
<b>Não Branca</b>	22.68	0.96	20.81; 24.56
<b>Branca</b>	22.07	0.51	21.08; 23.06

Não houve diferença significativa entre as raças branca e não branca e o tempo livre de RP, neste grupo (significância 0,9971).

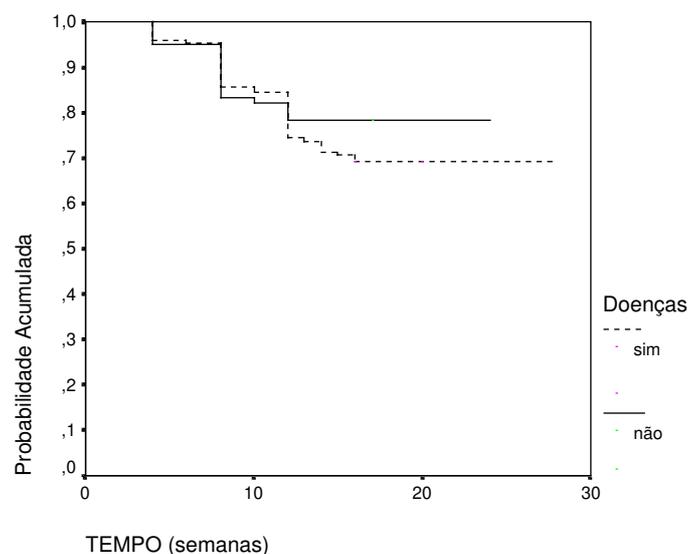


**Gráfico 6-** Alterações cerebrais detectadas ao ultra-som trans fontanela em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade e a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

**Tabela 12-** Alterações cerebrais detectadas ao ultra-som trans fontanela em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade e a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

<i>Ultra-som alterado</i>	<i>Número de casos</i>	<i>Censurados</i>	<i>Eventos</i>
<b>Não</b>	297	226 (76.09%)	71 (23.91%)
<b>Sim</b>	39	15 (38.46%)	24 (61.54%)
<i>Tempo livre de doença</i>			
<i>Ultra-som alterado</i>	<i>Média</i>	<i>D.P.</i>	<i>I.C. 95%</i>
<b>Não</b>	23.54	0.47	22.62; 24.46
<b>Sim</b>	15.28	1.20	12.94; 17.63

Em relação às alterações cerebrais detectadas ao ultra-som trans fontanela observou-se que na presença destas a RP ocorreu com maior frequência e mais precocemente, significância 0,0001.



**Gráfico 7-** Presença de doenças sistêmicas em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade e a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

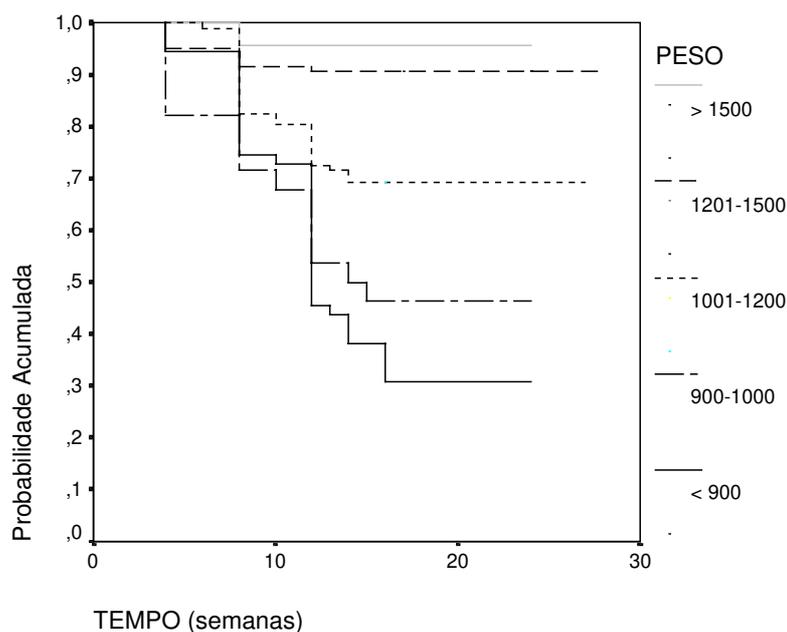
**Tabela 13-** Presença de doenças sistêmicas em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

<i>Presença de doenças sistêmicas</i>	<i>Número de casos</i>	<i>Censurados</i>	<i>Eventos</i>
<b>Não</b>	101	79 (78.22%)	22 (21.78%)
<b>Sim</b>	236	163 (69.07%)	73 (30.93%)

<i>Tempo livre de Retinopatia da Prematuridade</i>			
<i>Doenças</i>	<i>Média</i>	<i>D.P.</i>	<i>I.C. 95%</i>
<b>Não</b>	20.50	0.67	19.18; 21.81

Não ocorreram diferenças significativas entre o tempo para o desenvolvimento da retinopatia e a presença de doenças sistêmicas associadas, significância 0,1315.



**Gráfico 8-** Peso ao nascimento em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

**Tabela 14-** Peso ao nascimento em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

<i>Peso ao nascimento</i>	<i>Número de casos</i>	<i>Censurados</i>	<i>Eventos</i>
<b>&lt; 900</b>	55	17 (30.91%)	38 (69.09%)
<b>900-1000</b>	28	13 (46.43%)	15 (53.57%)
<b>1001-1200</b>	91	63 (69.23%)	28 (30.77%)
<b>1201-1500</b>	140	127 (90.71%)	13 (9.29%)
<b>&gt; 1500</b>	23	22 (95.65%)	1 (4.35%)

<i>Tempo livre de Retinopatia da Prematuridade</i>			
<i>Peso</i>	<i>Média</i>	<i>D.P.</i>	<i>I.C. 95%</i>
< 900	14.85	0.90	13.09; 16.62
900-1000	15.82	1.54	12.81; 18.83
1001-1200	21.67	0.85	20.01; 23.33
1201-1500	25.97	0.54	24.91; 27.03
> 1500	23.30	0.68	21.97; 24.64

**Tabela 15-** Comparação entre as faixas de peso e o tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

Peso	0	1	2	3
1	,71 (,3994)			
2	18,27 (,0000)	5,92 (,0150)		
3	73,97 (,0000)	34,88 (,0000)	15,93 (,0001)	
4	23,04 (,0000)	13,67 (,0002)	6,24 (,0125)	,62 (,4307)

Legenda:

Peso

0 = < 900

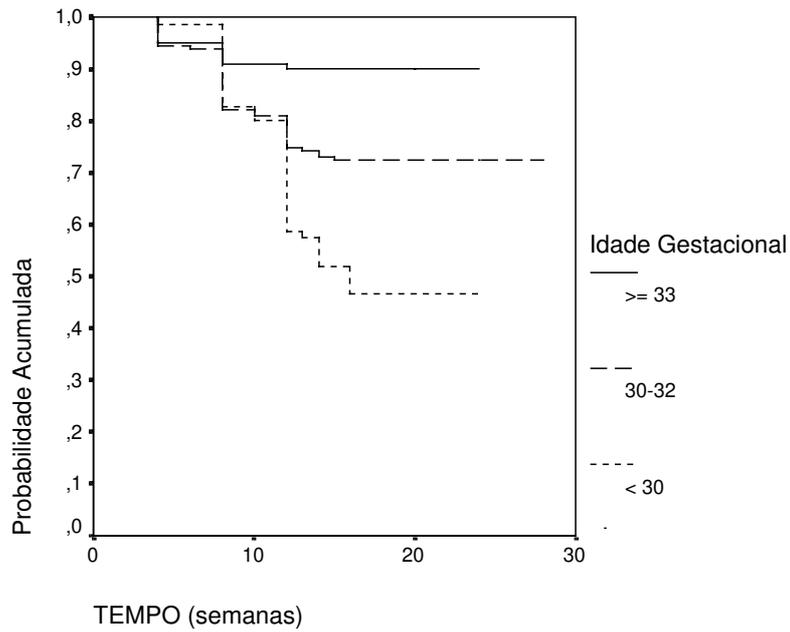
1 = 900-1000

2 = 1001-1200

3 = 1201-1500

4 = > 1500

O peso foi um fator de risco muito significativo (significância 0,0001) para o desenvolvimento da RP, que apareceu mais precoce e freqüentemente nos prematuros com peso ao nascimento igual ou menor a 1000g. Com o aumento do peso ao nascimento, observou-se uma diminuição na freqüência da retinopatia e seu aparecimento foi proporcionalmente mais tardio.



**Gráfico 9-** Idade gestacional ao nascimento em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

**Tabela 16-** Idade gestacional ao nascimento em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

<i>Idade Gestacional (semanas)</i>	<i>Número de casos</i>	<i>Censurados</i>	<i>Eventos</i>
< 30	75	35 (46.67%)	40 (53.33%)
30-32	163	118(72.39%)	45 (27.61%)
>= 33	99	89 (89.90%)	10 (10.10%)

*Tempo livre de Retinopatia da Prematuridade*

<i>Idade Gestacional (semanas)</i>	<i>Média</i>	<i>D.P.</i>	<i>I.C. 95%</i>
< 30	17.13	0.78	15.61; 18.66
30-32	22.66	0.69	21.31; 24.01
>= 33	22.22	0.54	21.16; 23.28

**Tabela 17-** Comparação entre as faixas de idade gestacional ao nascimento em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

<b>Comparações</b>		
Idade Gestacional	< 30	30-32
30-32	11,46	
	(,0007)	
>= 33	35,84	10,55

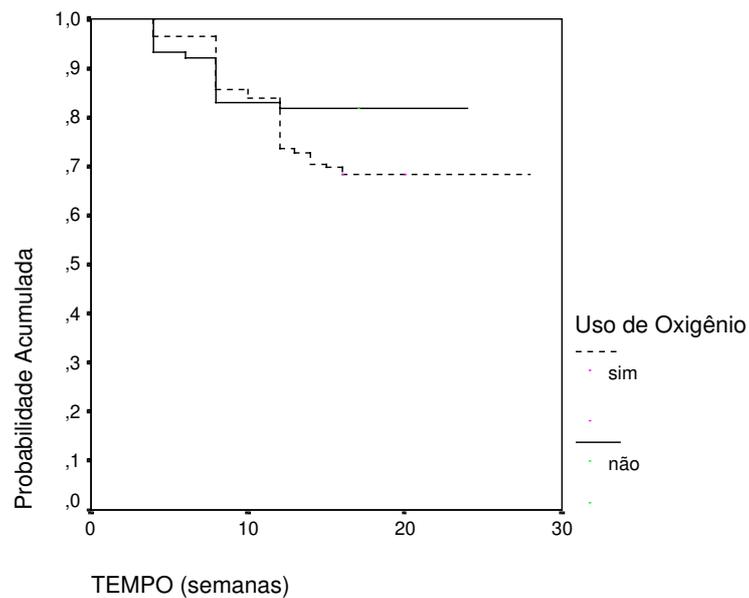
---

(,0000)

(,0012)

---

A idade gestacional ao nascimento mostrou-se um fator de risco significativo ( $p= 0,0001$ ) para o desenvolvimento mais precoce da RP, sendo mais expressiva a idade gestacional menor que 30 semanas ao nascimento.

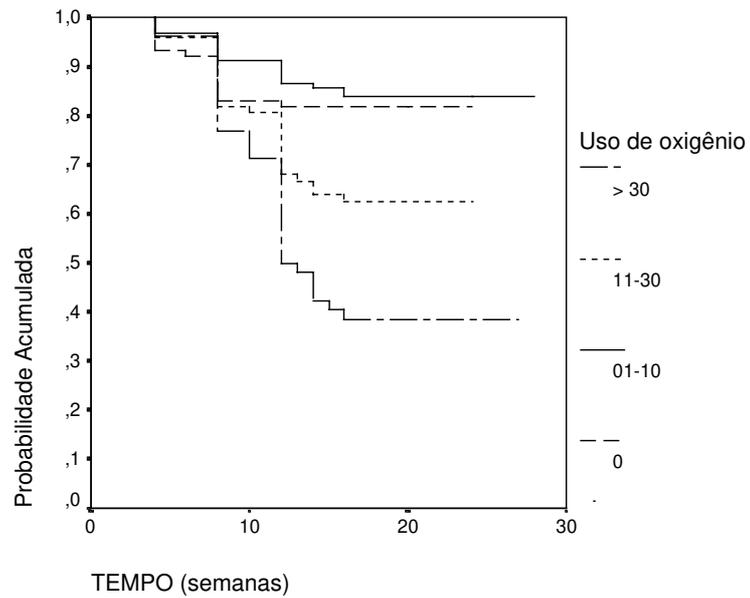


**Gráfico 10-** Utilização do oxigênio em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

**Tabela 18-** Utilização do oxigênio em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

<i>Uso de oxigênio</i>	<i>Número de casos</i>	<i>Censurados</i>	<i>Eventos</i>
<b>não</b>	88	72 (81.82%)	16 (18.18%)
<b>sim</b>	249	170 (68.27%)	79 (31.73%)
<i>Tempo livre de Retinopatia da Prematuridade</i>			
<i>Uso de oxigênio</i>	<i>Média</i>	<i>D.P.</i>	<i>I.C. 95%</i>
<b>não</b>	20.84	0.72	19.43; 22.26
<b>sim</b>	22.30	0.54	21.24; 23.36

Na análise das curvas de sobrevida observou-se que a RP ocorreu com maior frequência nos indivíduos que utilizaram oxigênio ( $p= 0,336$ ), porém esta ocorrência se fez mais tardiamente em relação às semanas de vida que naqueles livres da utilização do oxigênio.



**Gráfico 11-** Tempo de utilização do oxigênio (em dias) em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

**Tabela 19-**Tempo de utilização do oxigênio (em dias) em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

<i>Tempo de uso do oxigênio (dias)</i>	<i>Número de casos</i>	<i>Censurados</i>	<i>Eventos</i>
<b>0</b>	88	16	72 (81.82%)
<b>01-10</b>	125	20	105 (84.00%)
<b>11-30</b>	72	27	45 (62.50%)
<b>&gt; 30</b>	52	32	20 (38.46%)

<i>Tempo livre de Retinopatia da Prematuridade</i>			
<i>Tempo de uso do oxigênio (dias)</i>	<i>Média</i>	<i>D.P.</i>	<i>I.C. 95%</i>
<b>0</b>	20.84	0.72	19.43; 22.26
<b>01-10</b>	25.04	0.62	23.82; 26.26
<b>11-30</b>	18.71	0.84	17.07; 20.35
<b>&gt; 30</b>	16.85	1.16	14.58; 19.11

**Tabela 20-** Comparação entre as faixas de utilização de oxigênio em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade cronológica, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

<b>Comparações</b>			
Dias de Oxigênio	0	01-10	11-30
01-10	,28 (0,5983)		
11-30	6,10	(,0135)	

	11,58	(,0007)	
> 30	23,30	38,59	6,29
	(,0000)	(,0000)	(,0122)

O tempo de utilização do oxigênio mostrou-se significativo como fator de risco para o desenvolvimento mais precoce da RP ( $p = 0,0001$ ).

O Quadro 4 mostra os dados relativos aos fatores de risco para o desenvolvimento do pior estadio da RP em relação à IPC, em semanas. O peso ao nascer, a utilização de oxigênio no período neonatal, o índice APGAR no primeiro e quinto minutos ao nascimento e as alterações ultra-sonográficas trans fontanela apresentaram-se significativos como fatores de risco (valor de  $p < 0,05$ ) para o desenvolvimento da RP.

No Quadro 4 considerou-se como variável resposta o tempo de seguimento registrado como IPC, em semanas e o evento analisado, o pior estadio da retinopatia (E1, E2, E3 ou E3-limiar) durante o seguimento oftalmológico.

**Quadro 4-** Fatores de risco em relação ao pior estadió da retinopatia da prematuridade e a idade pós-concepção (em semanas), durante o seguimento no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003 (Regressão de Cox para análise univariada).

Variável	Parâmetro Estimado	Valor de p	Risco	I.C. 95%
PESO	-0.0036	<b>0.0001</b>	0.996	0.995; 0.997
PESO (<900)	3.1713	<b>0.0018</b>	23.840	3.271; 173.777
PESO (900-1000)	2.8868	<b>0.0052</b>	17.937	2.368; 135.848
PESO (1001-1200)	2.0892	<b>0.0401</b>	8.079	1.099; 59.384
PESO (1201-1500)	0.8026	0.4392	2.232	0.292; 17.058
O2DIAS	0.0294	<b>0.0001</b>	1.030	1.021; 1.039
O1 - >30	1.4506	<b>0.0001</b>	4.266	2.338; 7.783
O2 - 11-30	0.8070	<b>0.0106</b>	2.241	1.207; 4.161
O3 - 01-10	-0.1563	0.6412	0.855	0.443; 1.650
O2	0.6076	<b>0.0267</b>	1.836	1.073; 3.143
IDMAE	0.0122	0.4203	1.012	0.983; 1.043
SEXO	-0.1447	0.4826	0.865	0.578; 1.296
GEMELAR	-0.6973	0.0983	0.498	0.218; 1.138
APGAR 1 MINUTO	-0.1314	<b>0.0009</b>	0.877	0.811; 0.947
APGAR 5 MINUTOS	-0.1784	<b>0.0021</b>	0.837	0.747; 0.937
COR	-0.0083	0.9723	0.992	0.620; 1.586
PARTO	-0.3352	0.1026	0.715	0.478; 1.070
ULTRA-SOM	1.1604	<b>0.0001</b>	3.191	2.006; 5.077
DOENÇAS SISTÊMICAS	0.3603	0.1385	1.434	0.890; 2.310

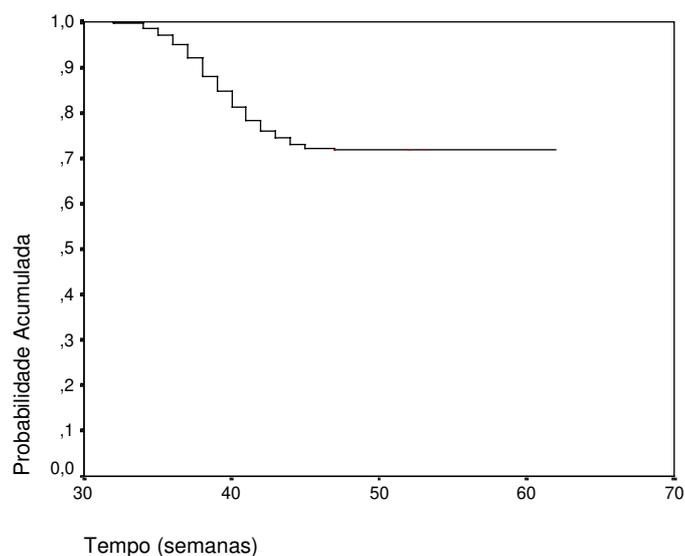
Após a análise de regressão de cox univariada, utilizou-se o procedimento Stepwise para selecionar as variáveis que melhor explicassem a variável resposta. Com este procedimento foi obtido o seguinte quadro.

**Quadro 5-** Fatores de risco em relação ao pior estadio da retinopatia da prematuridade, durante o seguimento no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999- 2003. (Resultado Final da Regressão de Cox com Análise Multivariada).

Variável (n=337)	Parâmetro Estimado	Erro Padrão	Chisq.	Valor de p	Risco	I.C. 95%
PESO	-0.0030	0.0004	44.1750	<b>0.0001</b>	0.997	0.996; 0.998
GEMELAR	-0.8616	0.4230	4.1486	<b>0.0417</b>	0.422	0.184; 0.968
O2DIAS	0.0182	0.0053	11.5579	<b>0.0007</b>	1.018	1.008; 1.029
ULTRA-SOM	0.8452	0.2457	11.8261	<b>0.0006</b>	2.329	1.438; 3.770

Ao analisar-se a IPC observou-se que os fatores de risco peso, utilização de oxigênio, índice APGAR e alterações ao ultra-som trans fontanela contribuíram significativamente para o desenvolvimento da RP (Quadro 4). Ao realizar-se a análise multivariada observou-se que o peso foi o mais significativo fator de risco ao relacionar a IPC (Quadro 5).

Utilizou-se o estimador de Kaplan-Meyer para as curvas de tempo livre de retinopatia, considerando-se como evento estudado os estadios E1, E2, E3 e E3-limiar da retinopatia e a IPC, em semanas. Na comparação das curvas entre os fatores de risco utilizou-se o teste Log-Rank ou Breslow.

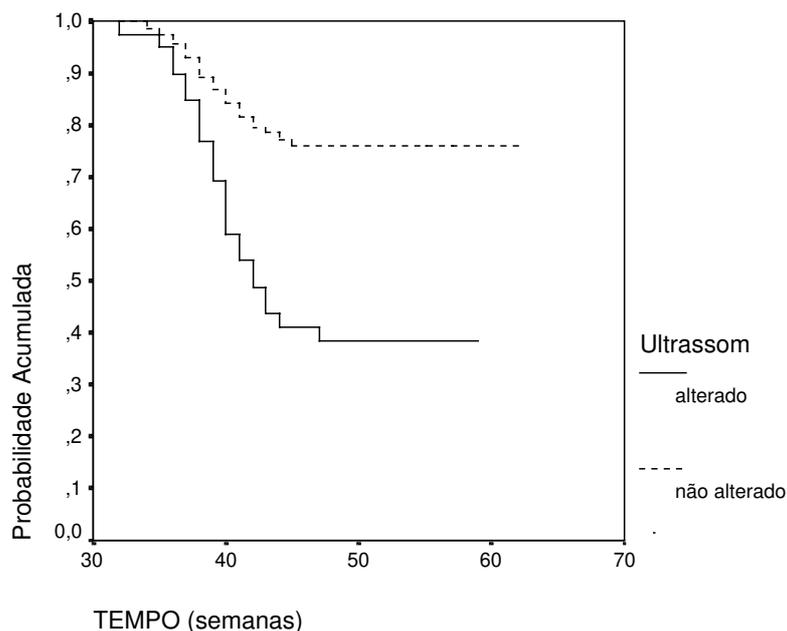


**Gráfico 12-** Tempo livre de retinopatia da prematuridade em relação à idade pós-concepção, em semanas, durante o seguimento no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

**Tabela 21-** Tempo livre de retinopatia da prematuridade em relação à idade pós-concepção, em semanas, durante o seguimento no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

	<i>Média</i>	<i>D.P.</i>	<i>I.C. 95%</i>
<b>Tempo livre de retinopatia da prematuridade</b>	55.59	0.56	54.49; 56.70

Ao analisar-se a IPC, o tempo médio para o desenvolvimento da RP foi de 55,59 semanas, considerando-se todos os prematuros do estudo.

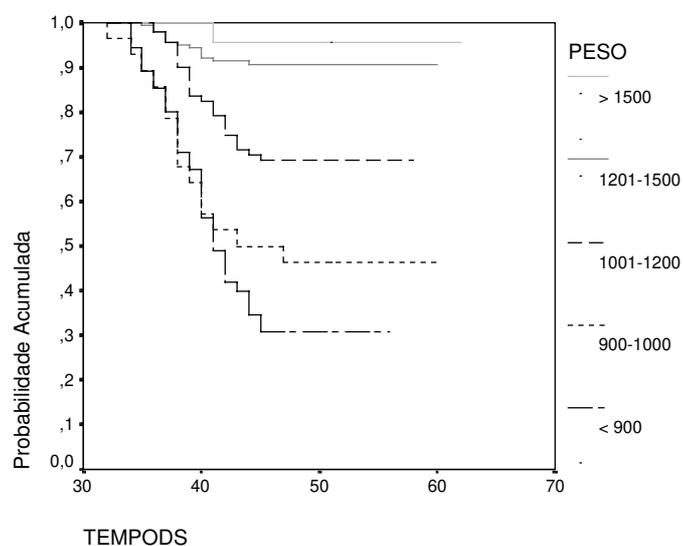


**Gráfico 13-** Alterações cerebrais detectadas ao ultra-som trans fontanela em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade pós-concepção, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

**Tabela 22-** Alterações cerebrais detectadas ao ultra-som trans fontanela em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade pós-concepção, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

<i>Tempo livre de doença</i>			
<i>Ultra-som alterado</i>	<i>Média</i>	<i>D.P.</i>	<i>I.C. 95%</i>
<b>Não</b>	56.55	0.57	55.43; 57.67

As crianças que apresentaram alterações detectadas ao ultra-som trans fontanela desenvolveram a RP mais freqüente e precocemente (valor de  $p= 0,0001$ ) (Gráfico 13).



**Gráfico 14-** Peso ao nascimento em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade pós-concepção, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

**Tabela 23-** Peso ao nascimento em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade pós-concepção, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

*Tempo livre de Retinopatia da prematuridade*

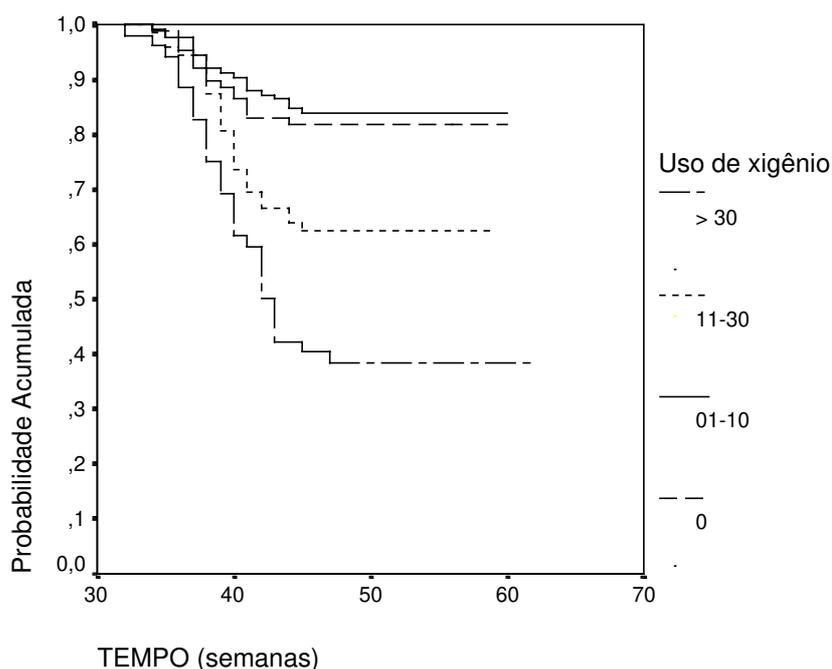
<i>Peso ao nascer</i>	<i>Média</i>	<i>D.P.</i>	<i>I.C. 95%</i>
<b>&lt; 900</b>	44.49	1.10	42.34; 46.64
<b>900-1000</b>	48.39	2.10	44.28; 52.51
<b>1001-1200</b>	52.45	0.88	50.72; 54.18
<b>1201-1500</b>	58.00	0.53	56.96; 59.04
<b>&gt; 1500</b>	61.09	0.89	59.34; 62.84

**Tabela 24-** Comparação entre as faixas de peso em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade pós-concepção, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

Peso	< 900	900-1000	1001-1200	12001-1500
900-1000	1,01 ( ,3158)			
1001-1200	22,87 ( ,0000)	6,85 ( ,0088)		
1201-1500	83,97 ( ,0000)	39,18 ( ,0000)	16,82 ( ,0000)	
> 1500	23,30 ( ,0000)	14,23 ( ,0002)	6,22 ( ,0126)	,63 ( ,4275)

Ao comparar-se o peso ao nascimento em relação à IPC e o tempo para o desenvolvimento da RP, observou-se que este foi significativo (valor de  $p=0,001$ ) e quanto menor o peso mais precocemente se desenvolveu a retinopatia.

Não houve diferença significativa ao se comparar os grupo de peso <900g e 900 a 1000g, bem como entre 1201 a 1500 e maior que 1500g.



**Gráfico 15-** Utilização do oxigênio em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade pós-concepção, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

**Tabela 25-** Utilização do oxigênio em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade pós-concepção, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

*Tempo livre de Retinopatia da prematuridade*

<i>Uso de oxigênio (dias)</i>	<i>Média</i>	<i>D.P.</i>	<i>I.C. 95%</i>
<b>0</b>	56.08	0.89	54.33; 57.83
<b>01-10</b>	56.69	0.69	55.34; 58.04
<b>11-30</b>	51.67	1.13	49.45; 53.88
<b>&gt; 30</b>	48.15	1.56	45.10; 51.21

**Tabela 26-** Comparação entre as faixas de utilização de oxigênio, em dias, em relação ao tempo livre de retinopatia da prematuridade para a idade pós-concepção, em semanas, na população estudada no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

Oxigênio (dias)	0	01-10	11-30
01-10	,21 ( ,6441)		
11-30	6,88 ( ,0087)	11,65 ( ,0006)	
> 30	27,10 ( ,0000)	40,70 ( ,0000)	6,81 ( ,0091)

Na análise do uso de oxigênio como fator de risco para o desenvolvimento da RP em relação à IPC observou-se que este foi um fator de risco

fortemente significativo (valor de  $p = 0,0001$ ). Acima de dez dias de utilização do oxigênio houve significância para o desenvolvimento mais precoce e mais freqüente da retinopatia, em relação à IPC, sendo que acima de dez dias de utilização observou-se uma progressão proporcional da retinopatia em função dos dias de oxigenioterapia (Gráfico 15).

Assim, os fatores de risco que se mostraram significantes para a freqüência e precocidade da RP ao considerar-se a IPC foram as alterações ultrasonográficas trans fontanela, o peso ao nascimento e a utilização de oxigênio acima de dez dias.

O Quadro 6 mostra os dados relativos aos fatores de risco em relação ao tempo de reversão da RP até a normalidade, considerada como vascularização normal da retina e a IC, em semanas. O peso ao nascer, a utilização de oxigênio no período neonatal, a idade gestacional ao nascimento e o tipo de parto apresentaram-se significativos como fatores de risco (valor de  $p < 0,05$ ).

No Quadro 6 considerou-se como variável resposta o tempo para a completa reversão da RP, em semanas de IC e o evento analisado, o risco de atingir a normalidade (vascularização normal da retina) durante o seguimento oftalmológico.

**Quadro 6-** Regressão de Cox para análise univariada dos fatores de risco em relação ao risco de atingir a normalidade (vascularização completa da retina) e a idade cronológica (em semanas), durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

Variável (n=337)	Parâmetro Estimado	Valor de p	Risco	I.C. 95%
IDADE GESTACIONAL	0.2208	<b>0.0001</b>	1.247	1.123; 1.384
IG1 <30	-1.1906	<b>0.0011</b>	0.304	0.149; 0.620
IG2 30-32	-0.5015	0.1551	0.606	0.303; 1.209
PESO	0.0019	<b>0.0001</b>	1.002	1.001; 1.003
PESO <900	-1.5456	<b>0.0001</b>	0.213	0.109; 0.416
PESO 900-1000	-0.9822	<b>0.0106</b>	0.374	0.176; 0.795
PESO 1001-1200	-1.0994	<b>0.0014</b>	0.333	0.170; 0.653
O2DIAS	-0.0124	<b>0.0328</b>	0.988	0.976; 0.999
O1 (>30 dias)	-1.7063	<b>0.0001</b>	0.182	0.090; 0.366
O2 (11-30 dias)	-1.4493	<b>0.0001</b>	0.235	0.116; 0.475
O3 (01-10 dias)	-1.5837	<b>0.0001</b>	0.205	0.097; 0.436
O2	-1.5856	<b>0.0001</b>	0.205	0.108; 0.389
IDADE MÃE	0.0126	0.3239	1.013	0.988; 1.038
SEXO	-0.0954	0.6516	0.909	0.601; 1.375
GEMELAR	-0.3529	0.4066	0.703	0.305; 1.617
APGAR 1 MINUTO	0.0672	0.0996	1.070	0.987; 1.159
APGAR 5 MINUTOS	0.0729	0.3120	1.076	0.934; 1.239
COR	-0.0035	0.9883	0.996	0.618; 1.608
PARTO	0.6122	<b>0.0050</b>	1.845	1.203; 2.829
ULTRA-SOM	-0.2538	0.2876	0.776	0.486; 1.239
DOENÇAS SISTÊMICAS	-0.3054	0.2172	0.737	0.454; 1.197

Na análise de regressão de Cox univariada observou-se que a idade gestacional ao nascimento, especialmente abaixo de 30 semanas, o baixo peso ao nascimento, a utilização de oxigênio e o tipo de parto mostraram-se significativos como fator de risco para retardar a reversão da RP, atingindo a vascularização retiniana mais tardiamente (Quadro 6).

Após a análise de regressão de Cox univariada, utilizou-se o procedimento Stepwise para selecionar as variáveis que melhor explicassem a variável resposta. Com este procedimento foi obtido o quadro a seguir.

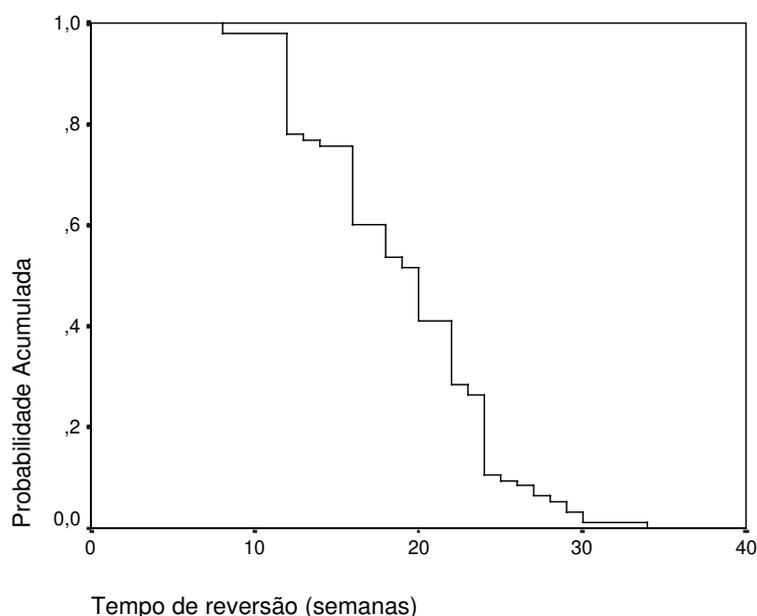
**Quadro 7-** Risco de atingir a normalidade (normal vascularização da retina), durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003 (Resultado Final da Regressão de Cox com análise multivariada).

Variável (n=337)	Parâmetro Estimado	Erro Padrão	Chisq.	Valor de p	Risco	I.C. 95%
PESO	0.0014	0.0004	9.8288	<b>0.0017</b>	1.001	1.001; 1.002
O2	-1.3560	0.3441	15.5278	<b>0.0001</b>	0.258	0.131; 0.506

Pelos resultados apresentados no Quadro 6, observou-se que:

- O aumento de 50g no peso da criança aumenta a chance de se atingir a normalidade vascular da retina em 7.25%.
- O não uso de oxigênio aumenta a chance de atingir a normalidade vascular em 3.87 vezes.

Utilizou-se o estimador de Kaplan-Meier para o tempo de reversão da RP até a normalidade vascular, considerando-se como evento estudado os estadios E1, E2, E3 e E3-limiar da retinopatia e a IC, em semanas. Para comparar as curvas entre os fatores de risco utilizou-se o teste log-rank ou Breslow.



**Gráfico 16-** Tempo de reversão até a normalidade vascular em relação à idade cronológica, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

**Tabela 27-** Tempo de reversão até a normalidade em relação à idade cronológica, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

	<i>Média</i>	<i>D.P.</i>	<i>I.C. 95%</i>
<i>Tempo de reversão até a normalidade</i>	19.07	0.57	17.96; 20.18

O tempo médio para a população de prematuros normalizar a vascularização retiniana e atingir a normalidade vascular foram 19,07 semanas.

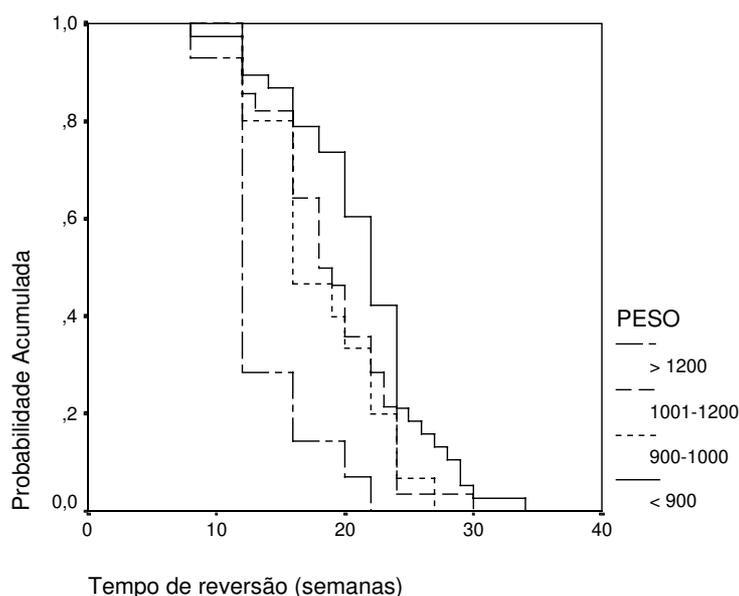
**Tabela 28-** Idade gestacional ao nascimento em relação ao tempo de reversão até a normalidade vascular da retina e a idade cronológica, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

<i>Idade Gestacional ao nascer (em semanas)</i>	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>D.P.</i>	<i>I.C. 95%</i>
< 30	40	22.10	0.75	20.63; 23.57
30-32	45	17.42	0.74	15.97; 18.87
>= 33	10	14.40	1.48	11.49; 17.31

#### **Comparações:**

Idade gestacional	< 30	30-32
30-32	13,55	
	(,0002)	
>= 33	16,79	2,18
	(,0000)	(,1402)

A idade gestacional ao nascer mostrou-se significativa (valor de  $p=0,0001$ ), sendo que a idade gestacional menor que 30 semanas apresentou um maior tempo até a normalização vascular da retina, demorando mais para atingir a normalidade que os demais grupos.



**Gráfico 17-** Peso ao nascimento em relação ao tempo de reversão até a normalidade e a idade cronológica, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

**Tabela 29-** Peso ao nascimento em relação ao tempo de reversão até a normalidade e a idade cronológica, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

<i>Peso ao nascimento (g)</i>	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>D.P.</i>	<i>I.C. 95%</i>

---

*nascimento (g)*

---

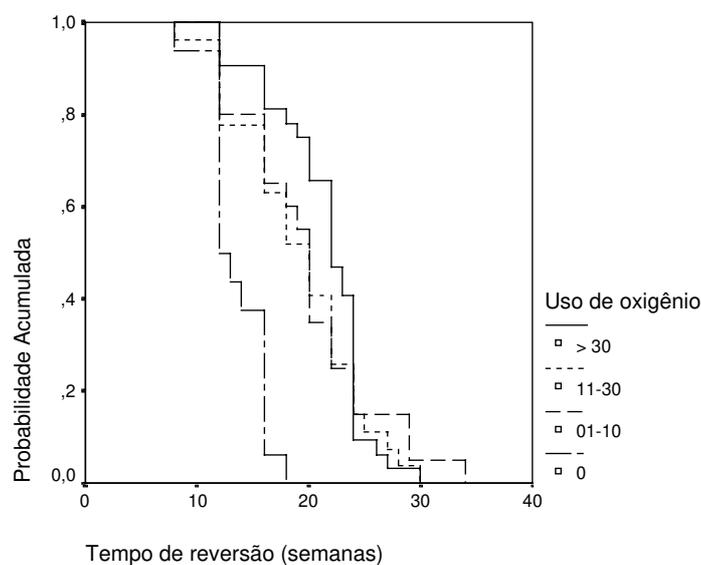
<b>&lt; 900</b>	38	21.47	0.90	19.71; 23.23
<b>900-1000</b>	15	18.27	1.23	15.86; 20.67
<b>1001-1200</b>	28	19.00	0.88	17.28; 20.72
<b>&gt; 1200</b>	14	13.57	0.99	11.64; 15.51

---

**Tabela 30-** Comparação entre as faixas de peso ao nascimento em relação ao tempo de reversão até a normalidade e a idade cronológica, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

Peso	< 900	900-1000	1001-1200
900-1000	4,57 (,0326)		
1001-1200	4,28 (,0387)	,16 (,6913)	
> 1200	23,36 (,0000)	6,97 (,0083)	12,47 (,0004)

O peso ao nascimento mostrou-se significativo em relação ao tempo de reversão à normalidade vascular da retina (valor de  $p= 0,0001$ ). O peso ao nascimento menor a 900g apresentou um retardo para atingir a normalidade e o peso maior a 1.200g atingiu a normalidade mais precocemente que os demais grupos. Não houve diferença significativa em relação ao tempo para atingir a completa vascularização da retina e os grupos com 900 a 1.000g e 1.001 a 1.200g, nos prematuros estudados (Gráfico 17).



**Gráfico 18-** Tempo de uso do oxigênio em relação ao tempo de reversão até a normalidade e a idade cronológica, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

**Tabela 31-** Tempo de uso do oxigênio em relação ao tempo de reversão até a normalidade e a idade cronológica, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

<i>Uso de oxigênio (dias)</i>	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>D.P.</i>	<i>I.C. 95%</i>
<b>0</b>	16	13.56	0.64	12.31; 14.81
<b>01-10</b>	20	19.85	1.36	17.18; 22.52
<b>11-30</b>	27	19.11	1.08	16.99; 21.23
<b>&gt; 30</b>	32	21.31	0.76	19.82; 22.81

**Tabela 32-** Comparação entre as faixas de dias de utilização de oxigênio em relação ao tempo de reversão até a normalidade vascular e a idade cronológica, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

Oxigênio (dias)	0	01-10	11-30
01-10	16,50 (,0000)		
11-30	16,03 (,0001)	,28 (,5957)	
> 30	34,52 (,0000)	,37 (,5440)	1,09 (,2959)

O uso do oxigênio no período neonatal mostrou-se significativo para retardar a vascularização retiniana (valor de  $p = 0,0001$ ). Naqueles em que o oxigênio foi utilizado houve um retardo para a normalização vascular da retina quando comparado ao grupo que não usou oxigênio, não havendo diferença significativa entre a utilização de 1-10, 11-30 ou acima de trinta dias de oxigenioterapia como fator de risco para retardar a vascularização da retina.

O Quadro 8 mostra os dados relativos aos fatores de risco em relação ao tempo de reversão da RP até a normalidade vascular, considerada como vascularização completa da retina e a IPC, em semanas. O peso ao nascer, a utilização de oxigênio no período neonatal e o tipo de parto apresentaram-se significativos como fatores de risco (valor de  $p < 0,05$ ).

No Quadro 8, considerou-se como variável resposta o tempo para a completa reversão da RP, em semanas de IPC e o evento analisado, o risco de atingir a normalidade vascular durante o seguimento oftalmológico.

**Quadro 8-** Fatores de risco em relação ao risco de atingir a normalidade (vascularização normal da retina) e a idade pós-concepção, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003. (Regressão de Cox para análise univariada ).

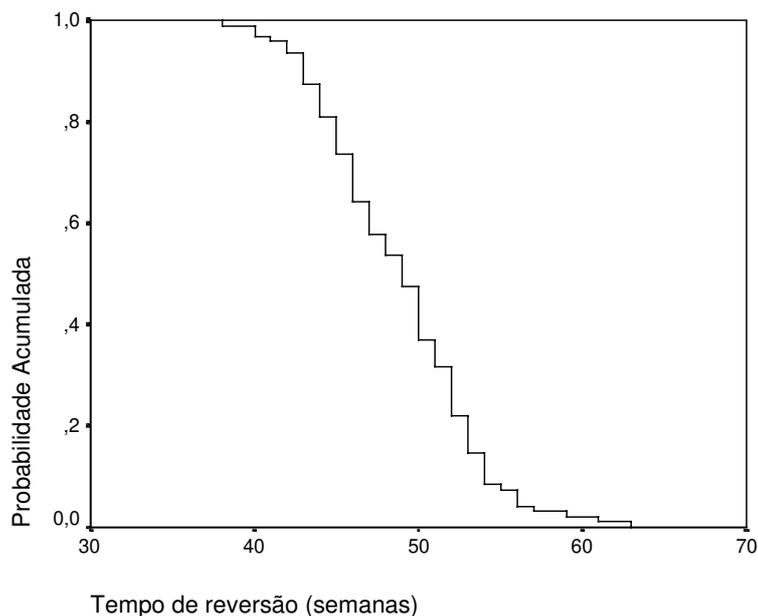
Variável	Parâmetro Estimado	Valor de p	Risco	I.C. 95%
(n=337)				
PESO	0.0012	<b>0.0125</b>	1.001	1.000; 1.002
PESO <900	-0.9448	<b>0.0033</b>	0.389	0.207; 0.730
PESO 900-1000	-0.4994	0.1821	0.607	0.291; 1.264
PESO 1001-1200	-0.7907	<b>0.0177</b>	0.454	0.236; 0.872
O2DIAS	-0.0095	0.1015	0.991	0.979; 1.002
O1 ->30	-1.4042	<b>0.0001</b>	0.246	0.127; 0.476
O2 – 11-30	-1.0728	<b>0.0015</b>	0.342	0.177; 0.663
O3 – 01-10	-1.3415	<b>0.0003</b>	0.261	0.127; 0.538
O2	-1.2711	<b>0.0001</b>	0.281	0.155; 0.509
IDADE MÃE	0.0149	0.2736	1.015	0.988; 1.043
SEXO	-0.0385	0.8543	0.962	0.638; 1.451
GEMELAR	-0.3419	0.4198	0.710	0.310; 1.630
APGAR 1 minuto	0.0723	0.0831	1.075	0.991; 1.167
APGAR 5 minutos	0.0942	0.1893	1.099	0.955; 1.265
COR	0.0042	0.9862	1.004	0.622; 1.622
PARTO	0.6282	<b>0.0043</b>	1.874	1.217; 2.886
ULTRA-SOM	-0.2161	0.3642	0.806	0.505; 1.285
DOENÇAS SISTÊMICAS	-0.3361	0.1730	0.715	0.441; 1.159

**Quadro 9-** Risco de atingir a normalidade vascular durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003 (Resultado Final da Regressão de Cox com análise multivariada).

Variável (n=95)	Parâmetro Estimado	Erro Padrão	Chisq.	Valor de p	Risco	I.C. 95%
O2	-1.2711	0.3043	17.44	<b>0.0001</b>	0.281	0.155; 0.509

Na análise multivariada dos fatores de risco para atingir a normalidade vascular e a IPC, observou-se que somente o uso do oxigênio foi significativo, sendo proporcional, quanto maior o uso, maior o tempo para atingir a completa vascularização da retina.

Utilizou-se o estimador de Kaplan-Meyer para o tempo de reversão da RP até a normalidade vascular, considerando-se como evento estudado os estádios E1, E2, E3 e E3-limiar da retinopatia e a IPC, em semanas. Para comparar as curvas entre os fatores de risco utilizou-se o teste log-rank ou Breslow.

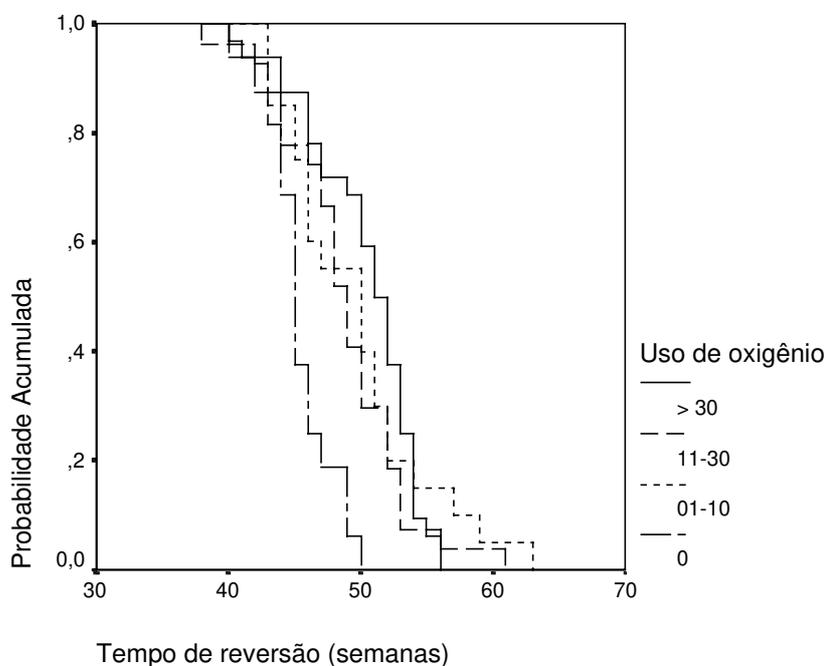


**Gráfico 19-** Tempo de reversão até a normalidade vascular em relação à idade pós-concepção, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

**Tabela 33-** Tempo de reversão até a normalidade em relação à idade pós-concepção, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

	Média	D.P.	I.C. 95%
Tempo de reversão até a normalidade	48.87	0.48	47.93; 49.82

O tempo para a reversão da RP até a normalidade vascular, em relação à IPC, foi em média 48,87 semanas.



**Gráfico 20-** Tempo de uso do oxigênio em relação ao tempo de reversão até a normalidade vascular e a idade pós-concepção, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

**Tabela 34-** Tempo de uso do oxigênio em relação ao tempo de reversão até a normalidade vascular e a idade pós-concepção, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

Uso de oxigênio (dias)	N	Média	D.P.	I.C. 95%
---------------------------	---	-------	------	----------

0	16	45.38	0.64	44.12; 46.63
01-10	20	49.65	1.23	47.24; 52.06
11-30	27	48.67	0.92	46.87; 50.47
> 30	32	50.31	0.74	48.85; 51.77

**Tabela 35-** Comparação entre as faixas de dias de utilização do oxigênio em relação ao tempo de reversão até a normalidade vascular e a idade pós-concepção, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

Oxigênio (dias)	0	01-10	11-30
01-10	10,35 (,0013)		
11-30	9,50 (,0021)	,47 (,4915)	
> 30	23,34 (,0000)	,01 (,9104)	1,97 (,1602)

O uso do oxigênio mostrou-se significativo (valor de  $p= 0,0001$ ) em aumentar o tempo para a reversão da retinopatia até a normal vascularização da retina, não havendo diferenças significativas entre o número de dias de uso do oxigênio, quando comparados entre si.

O Quadro 10 mostra os dados relativos aos fatores de risco em relação ao tempo em que se iniciou a reversão da RP (regressão para o estadió imediatamente anterior) e a IC, em semanas. O peso ao nascer e a utilização de oxigênio no período neonatal foram os únicos fatores de risco que se mostraram significativos (valor de  $p < 0,05$ ).

No Quadro 10 considerou-se como variável resposta o tempo no qual se iniciou a reversão da RP para o estadio imediatamente anterior e o evento analisado, o estadio da retinopatia imediatamente anterior durante o seguimento oftalmológico.

**Quadro 10** - Fatores de risco em relação ao tempo em que se iniciou a reversão da retinopatia da prematuridade (regressão para o estadio imediatamente anterior) e a idade cronológica, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.(Regressão de Cox para Análise Univariada).

Variável	Parâmetro Estimado	Valor de p	Risco	I.C. 95%
Idade Gestacional	0.0902	0.0787	<b>1.094</b>	0.990; 1.210
IG <30	-0.3700	0.3011	0.691	0.343; 1.393
IG 30-32	-0.1305	0.7115	0.878	0.439; 1.753
PESO	0.0010	<b>0.0300</b>	1.001	1.000; 1.002
PESO <900	-0.5947	0.0622	0.552	0.295; 1.031
PESO 900-1000	-0.3388	0.3648	0.713	0.342; 1.483
PESO 1001-1200	-0.5266	0.1136	0.591	0.308; 1.134
O2DIAS	-0.0034	0.5339	0.997	0.986; 1.007
O1 - >30	-0.6875	<b>0.0306</b>	0.503	0.270; 0.938
O2 – 11-30	-0.4450	0.1648	0.641	0.342; 1.201
O3 – 01-10	-0.6636	<b>0.0530</b>	0.515	0.263; 1.009
O2	-0.5974	<b>0.0344</b>	0.550	0.316; 0.957
Idade Mãe	-0.0236	0.0858	0.977	0.951; 1.003
SEXO	0.1411	0.4986	1.152	0.765; 1.733
GEMELAR	0.3006	0.4794	1.351	0.587; 3.107
APGAR 1 minuto	0.0021	0.9574	1.002	0.927; 1.083
APGAR 5 minutos	-0.0481	0.5035	0.953	0.828; 1.097
COR	-0.1088	0.6583	0.897	0.554; 1.453
PARTO	-0.0641	0.7597	0.938	0.622; 1.415
ULTRA-SOM	-0.0094	0.9683	0.991	0.622; 1.576
DOENÇA SISTÊMICA	0.3425	0.1785	1.409	0.855; 2.320

O início da reversão da RP somente foi influenciado significativamente pelo peso ao nascimento e pela utilização do oxigênio, especialmente quando utilizado por mais de 30 dias ou entre 1 a 10 dias, retardando o início da reversão.

**Quadro 11-** Início da reversão da retinopatia da prematuridade para o estadio imediatamente anterior, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003 (Resultado Final da Regressão de Cox com Análise Multivariada).

Variável (n=95)	Parâmetro Estimado	Erro-Padrão	Chisq.	Valor de p	Risco	I.C. 95%
PESO	0.00105	0.0004	4.71	<b>0.0300</b>	1.001	1.000; 1.002

Na análise multivariada somente o peso mostrou-se significativo para influir no início da reversão da RP para o estadio precedente.

O aumento de 50g no peso aumenta a chance de reverter a retinopatia mais precocemente em 5,4%.

No Quadro 12 considerou-se como variável resposta o tempo no qual se iniciou a reversão da RP para o estadio imediatamente anterior e o evento analisado, o estadio da RP imediatamente anterior durante o seguimento oftalmológico, considerando a IPC, em semanas.

**Quadro 12-** Fatores de risco em relação ao tempo em que se iniciou a reversão da retinopatia da prematuridade (regressão para o estadio imediatamente anterior) e a idade pós-concepção, em semanas, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003 (Regressão de Cox para Análise Univariada).

Variável N=337)	Parâmetro Estimado	Valor de p	Risco	I.C. 95%
PESO	-0.0002	0.6500	1.000	0.999; 1.001
PESO <900	0.2135	0.4966	1.238	0.669; 2.291
PESO 900-1000	0.2646	0.4787	1.303	0.627; 2.710
PESO 1001-1200	-0.1262	0.7043	0.881	0.459; 1.691
O2DIAS	0.0041	0.4499	1.004	0.993; 1.015
O1 - >30	-0.1235	0.6914	0.884	0.480; 1.626
O2 – 11-30	0.0582	0.8540	1.060	0.570; 1.972
O3 – 01-10	-0.2476	0.4706	0.781	0.398; 1.530
O2	-0.0934	0.7364	0.911	0.528; 1.570
IDADE MAE	-0.0216	0.1338	0.979	0.951; 1.007
SEXO	0.2701	0.1987	1.310	0.868; 1.978
GEMELAR	0.7096	0.0981	2.033	0.877; 4.714
APGAR 1 MINUTO	-0.0303	0.4570	0.970	0.895; 1.051
APGAR 5 MINUTOS	-0.0850	0.2217	0.919	0.801; 1.053
COR	-0.1084	0.6532	0.897	0.559; 1.440
PARTO	-0.2281	0.2739	0.796	0.529; 1.198
ULTRA-SOM	0.0246	0.9175	1.025	0.643; 1.635
DOENÇA SISTÊMICA	0.4152	0.1011	1.515	0.922; 2.488

Nenhuma variável foi significativa como fator de risco para influenciar a reversão para o estadio imediatamente anterior, quando considerada a idade pós-concepção, nos prematuros estudados.

**5.4- Comparação dos fatores de risco nos grupos de prematuros com retinopatia da prematuridade que apresentaram regressão espontânea, necessitaram tratamento e não doentes.**

**Tabela 36-** Sexo, gemelaridade, cor da pele, uso de oxigênio, ultra-som e presença de doenças sistêmicas associadas nos grupo de prematuros D (Doentes), DT (doentes-tratados) e NT (não doentes) em relação à retinopatia da prematuridade, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

(f;%)

*Qui-quadrado = 0,1649*

<b>Sexo</b>	<b>Doente</b>	<b>Doente-tratado</b>	<b>Não doente</b>
<b>Feminino</b>	45; 13,39	7; 2,08	121; 36,01
<b>Masculino</b>	31; 9,23	12; 3,57	120; 35,71
<b>Total</b>	76; 22,62	19; 5,65	241; 71,73

*Qui-quadrado = 0,0164*

<b>Gemelaridade</b>	<b>Doente</b>	<b>Doente-tratado</b>	<b>Não doente</b>
<b>Não</b>	74; 21,96	15; 4,45	211; 62,61
<b>Sim</b>	02; 0,59	04; 1,19	31; 9,20
<b>Total</b>	76; 22,55	19; 5,64	242; 71,81

*Qui-quadrado = 0,9366*

<b>Cor da pele branca</b>	<b>Doente</b>	<b>Doente-tratado</b>	<b>Não doente</b>
<b>Não</b>	19; 5,65	04; 1,19	59; 17,56
<b>Sim</b>	57; 16,96	15; 4,46	182; 54,17
<b>Total</b>	76; 22,62	19; 5,65	241; 71,73

*Qui-quadrado = 0,009*

<b>Uso de oxigênio</b>	<b>Doente</b>	<b>Doente-tratado</b>	<b>Não doente</b>
<b>Não</b>	16; 4,75	0; 0	72; 21,36
<b>Sim</b>	60; 17,80	19; 5,64	170; 50,45
<b>Total</b>	76; 22,55	19; 5,64	242; 71,81

*Qui-quadrado =0,0001*

<b>Tipo de parto</b>			
<b>Cesária</b>	<b>45; 13,39</b>	<b>01; 0,30</b>	<b>144; 42,86</b>
<b>Vaginal</b>	<b>31; 9,23</b>	<b>18; 5,36</b>	<b>97; 28,87</b>
<b>Total</b>	<b>76; 22,62</b>	<b>19; 5,65</b>	<b>241; 71,73</b>

*Qui-quadrado =0,0001*

<b>Ultra-som</b>			
<b>Normal</b>	<b>59; 17,56</b>	<b>12; 3,57</b>	<b>226; 67,26</b>
<b>Alterado</b>	<b>17; 05,06</b>	<b>07; 2,08</b>	<b>15; 04,46</b>
<b>Total</b>	<b>76; 22,62</b>	<b>19; 5,65</b>	<b>241; 71,73</b>

*Qui-quadrado =0,0111*

<b>Doenças sistêmicas associadas</b>			
<b>Não</b>	<b>22; 6,53</b>	<b>0; 0</b>	<b>79; 23,44</b>
<b>Sim</b>	<b>54; 16,02</b>	<b>19; 5,64</b>	<b>163; 48,37</b>
<b>Total</b>	<b>76; 22,55</b>	<b>19; 5,64</b>	<b>242; 71,81</b>

Considerando a presença da RP como o evento analisado, houve regressão espontânea significativamente mais freqüente nas crianças não gemelares, não havendo diferença entre os sexos.

A utilização do oxigênio ocorreu em 100% das crianças que desenvolveram a RP e necessitaram tratamento.

Dentre as crianças que desenvolveram a retinopatia e necessitaram tratamento, 94,74% nasceram por meio de parto vaginal.

Somente 6% das crianças que não apresentaram a retinopatia revelaram alterações ao ultra-som trans fontanela.

Todas as crianças que desenvolveram a doença e necessitaram tratamento apresentaram outras doenças sistêmicas associadas.

As estatísticas descritivas dos fatores de risco para o desenvolvimento da RP nos grupos de prematuros D, DT e ND, encontram-se no Anexo 3.

A idade gestacional, utilizando-se o teste de Kruskal-Wallis, apresentou valor de  $p = 0,0001$  (ND#D e DT), o peso mostrou valor de  $p = 0,0001$  (ND#D e DT), uso de oxigênio mostrou diferença entre os três grupos, com valor de  $p = 0,0001$ . A análise da idade materna não mostrou diferença significativa em relação aos grupos de crianças que desenvolveram ou não a RP, o índice APGAR de 1 e 5 minutos apresentou significativa diferença entre o DT, D e ND, com valor de  $p = 0,0001$ , significativamente menor nos prematuros que desenvolveram a doença e necessitaram de tratamento.

Assim, a criança que não apresentou RP mostrou-se significativamente diferente em relação aos grupos de doentes ou de doentes tratados. O peso foi um fator significativamente diferente nos três grupos, mostrando-se maior nos prematuros que não desenvolveram a retinopatia e menor naqueles que necessitaram tratamento. Diferenças significativas entre os três grupos foram observadas quando analisado o número de dias de utilização do oxigênio, sendo menor no grupo de prematuros que não desenvolveram a doença e maior naqueles que necessitaram tratamento.

Para verificar os fatores que influenciaram a variável resposta nos grupos de prematuros (ND, D e DT), utilizou-se análise de regressão logística polinômica, sendo a variável resposta grupo.

**Quadro 13-** Fatores de risco para o desenvolvimento da retinopatia da prematuridade nos grupos de prematuros doentes, doentes tratados e não doentes, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003 (Regressão logística politômica para análise univariada).

Variável (n=337)	Parâmetro Estimado	Valor de p	Odds	I.C. 95%
IDADE GESTACIONAL	-0.4709	<b>0.0001</b>	0.624	0.550; 0.710
PESO	-0.0049	<b>0.0001</b>	0.995	0.994; 0.996
O2DIAS	0.0431	<b>0.0001</b>	1.044	1.030; 1.058
IDADE MÃE	0.0094	0.5908	1.009	0.975; 1.045
SEXO	-0.0615	0.6093	0.884	0.552; 1.417
GEMELAR	-0.3329	0.1376	0.514	0.213; 1.238
APGAR 1 minuto	-0.1870	<b>0.0001</b>	0.829	0.754; 0.912
APGAR 5 minutos	-0.3573	<b>0.0001</b>	0.700	0.591; 0.828
COR	0.0138	0.9214	1.028	0.593; 1.781
ULTRA-SOM	0.8163	<b>0.0001</b>	5.117	2.654; 9.867

Idade gestacional, peso ao nascimento, utilização do oxigênio, índice APGAR e alterações ultra-sonográficas mostraram-se significativas para influenciar os grupos doente, doente tratado e não doente.

Estas variáveis que apresentaram maior significância foram submetidas à nova regressão logística politômica.

**Quadro 14-** Fatores de risco mais significativos para o desenvolvimento da retinopatia da prematuridade nos grupos de prematuros doentes, doentes tratados e não doentes, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003 (Regressão logística politômica para análise univariada).

Variável (n=337)	Parâmetro Estimado	E.P.	Valor de p	Odds	I.C. 95%
Peso	-0.0046	0.0006	0.0001	0.995	0.994; 0.997
Oxigênio	0.0267	0.0081	0.0010	1.027	1.011; 1.044
APGAR 5 minutos	-0.3048	0.1025	0.0029	0.737	0.603; 0.901
Ultra-som alterado	0.6761	0.1912	0.0004	3.866	1.827; 8.180

O Quadro 13 e 14 mostraram que as variáveis: peso ao nascimento, APGAR de cinco minutos, uso de oxigênio e ultra-som alterado influenciaram a variável resposta grupo, podendo ser interpretado como:

- A diminuição de 50g no peso ao nascimento do prematuro aumentou a chance de ser do grupo DT ou D em 79,8%, para ambas comparações entre DT *versus* D e ND e entre DT e D *versus* ND.
- A diminuição de 1 unidade no índice APGAR de 5 minutos aumentou a chance de ser do grupo DT ou D em 35,6%, para as comparações entre DT *versus* D e ND e entre DT e D *versus* ND.

- O aumento de 1 dia no uso de oxigênio pelo prematuro, aumentou a chance de ser do grupo DT ou D em 2,7%, para as comparações entre DT *versus* D e ND e entre DT e D *versus* ND.
- As crianças que apresentaram ultra-som trans fontanela alterado mostraram 3,866 vezes mais chance de ser do grupo DT ou D, para as comparações entre DT *versus* D e ND e entre DT e D *versus* ND.

#### **4.5 – Comparação dos grupos em relação às variáveis refração esférica, cilíndrica, diâmetro axial ocular e estrabismo.**

As estatísticas descritivas da refração esférica, cilíndrica, do diâmetro axial detectado à biometria ultra-sônica e do estrabismo encontram-se na Tabela 40 (Anexo 4).

Na análise entre os grupos e a refração esférica, as crianças com doença e que foram submetidas ao tratamento apresentaram um percentual significativamente maior em relação à presença de miopia, valor de  $p= 0,0071$ . As estatísticas descritivas da refração esférica e cilíndrica encontram-se na Tabela 41 (Anexo 4).

Não houve diferença estatística entre os grupos de prematuros doente, não doente e doente tratado e o diâmetro axial ocular aos seis meses de vida.

Não houve diferença significativa entre os grupos de prematuros doentes, doentes tratados e não doentes para a análise da refração cilíndrica.

**Tabela 37-** Análise entre os grupos de prematuros doente (D), não doente (NT) e doente tratado (DT) em relação ao estrabismo, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999 – 2003.

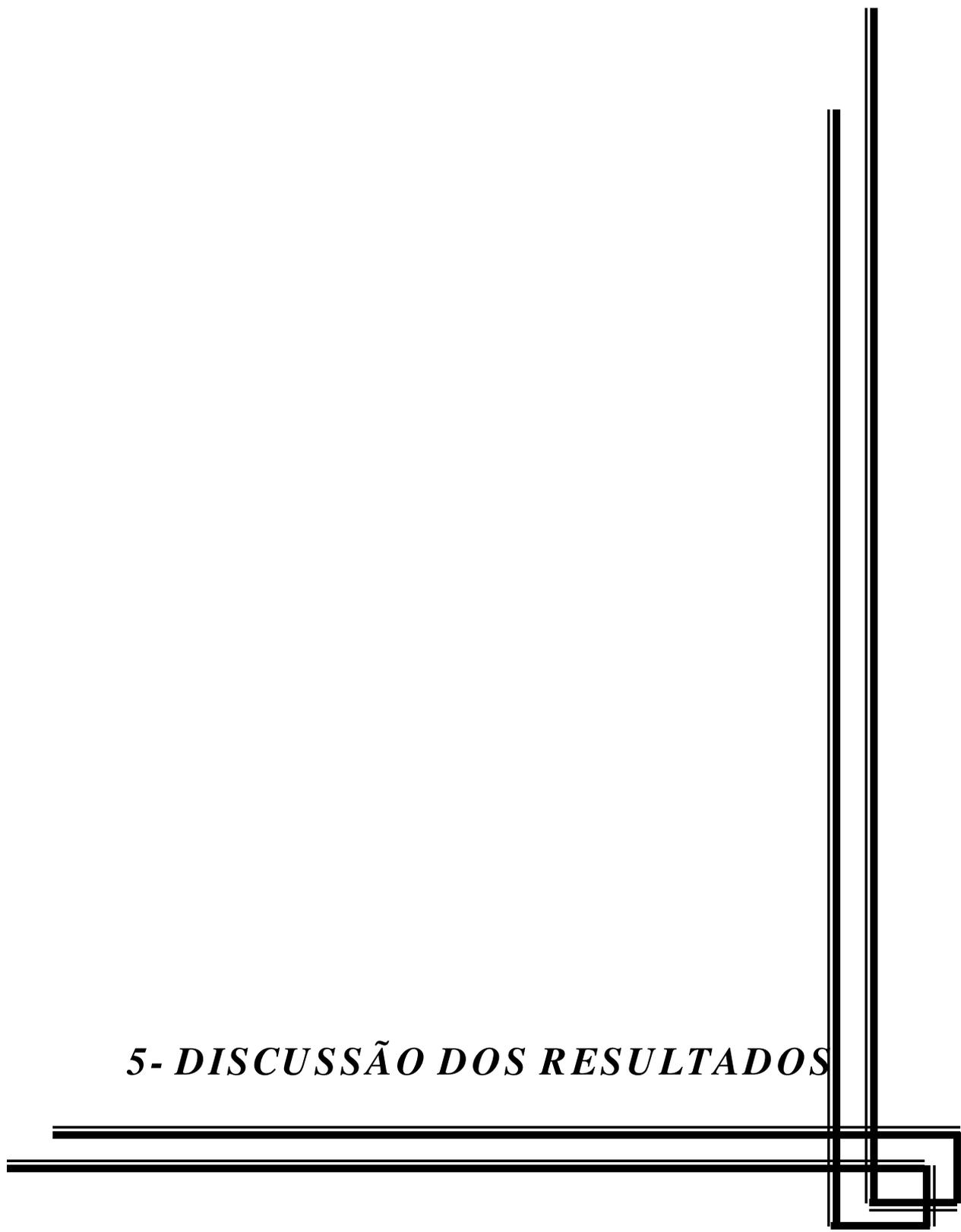
*Teste Exato de Fisher valor de  $p=0,0062$*

Estrabismo	Doente	Doente-tratado	Não doente
Não	75; 98,68	15; 78,95	229; 95,82
Sim	1; 1,32	4; 21,05	10; 4,18

Na análise entre os grupos de prematuros não doentes, doentes e doentes tratados a presença de estrabismo mostrou-se significativamente maior nas crianças com RP que necessitaram tratamento.

Não foram observados, nesta amostra, estágios 4 ou 5 da retinopatia.

## *5- DISCUSSÃO DOS RESULTADOS*



A prematuridade é uma entidade multidisciplinar e esforços para estabelecer maior conhecimento sobre a RP e seu tratamento contribuem para melhor qualidade de vida à criança. Ainda é uma das principais causas de cegueira infantil, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento.

No presente estudo, a incidência geral da RP, considerando a doença em qualquer estadio, foi 28,19%, semelhantes aos observados em 1996 por MORAES e descrito em 1997 por GRAZIANO et al. que mostraram em São Paulo 29,9% de prevalência da RP e GARCIA et al. (2001) relataram 28% de incidência geral da retinopatia no Nordeste do Brasil. Entretanto, ao considerar os estudos, ao longo das últimas duas décadas, observou-se um aumento proporcional da incidência da RP, visto que em 1975 SCHAPPERT-HIMMYZER observou 7,7% de incidência geral da RP; VAN DER POL em 1985 sugeriu 6,7%, HOLMSTRÖM et al., em 1993, relataram 28,5% de RP, REKHA e BATTU, 1996, encontraram 46% da incidência de RP em crianças com peso ao nascimento menor que 1.500g e PHAN et al., em 2003, consideraram 45,8% de RP no Vietnã, sugerindo um aumento na incidência da RP nos últimos anos, provavelmente, devido à introdução e ao aperfeiçoamento de técnicas neonatais que permitiram a sobrevivência de crianças cada vez mais prematuras, bem como avanços na atenção obstétrica e no diagnóstico oftalmológico. Em períodos de tempo semelhantes, todavia, notaram diferentes incidências em distintas regiões do mundo, como relatado nos estudos de LARSSON et al. Que, em 2002, observaram 36,4% de incidência na Holanda, AL-AMRO et al. (2003) mostraram 41% de retinopatia em prematuros com peso ao nascimento entre 1.250 e 1.500g na Arábia Saudita, GRUNAUER et al., 22,8% de incidência, em 2003, em Barcelona, BRENNAN et al. observaram 25,4% de incidência da RP, em 2003, nos Estados Unidos e PHAN et al., em 2003, consideraram 45,8% de RP no Vietnã. Esta variabilidade na incidência poderia indicar a interferência das características genéticas e do desenvolvimento tecnológico, obstétrico, neonatal e oftalmológico de cada população, mas também sugerir a influência de diferentes critérios de inclusão, estudos únicos ou multicêntricos ou diferentes condições sócioeconômicas nas populações.

A idade gestacional média e o peso poderiam refletir a diferenciação dos dados encontrados na incidência e características da RP. Quando crianças com peso ao nascimento de 1.250g ou inferior são estudadas, a incidência da retinopatia em qualquer estágio é, aproximadamente, 65% em países desenvolvidos e 81% em desenvolvimento (PHAN et al., 2003). No presente estudo, observou-se 66,67% de RP em qualquer estágio, em crianças nascidas com 1.000g ou inferior, 25,64% entre 1.000 e 1.250g e 9,15% com peso superior a 1.250g, conferindo resultados semelhantes aos encontrados em países desenvolvidos e concordantes com o estudo de SUBHAMI et al. Que, em 2001, relataram 80% das crianças que desenvolveram RP pertenciam à faixa de peso inferior a 1.250g.

Em 1984 o COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY estabeleceu três zonas de acometimento da RP na retina. Neste estudo, a RP mostrou-se mais freqüente na zona III, com incidência de 91,58% nesta localização, concordando com as observações de GARCIA et al. Que, em 2001, relataram 72% de RP na zona III e PROST que, em 2003, confirmou em seus estudos a maior freqüência desta localização.

O mesmo comitê subdividiu a RP em cinco estádios de desenvolvimento (COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF PREMATURITY, 1984), refletindo a gravidade do comprometimento ocular. Considerando esta subdivisão em estádios, encontrou-se uma predominância dos estádios mais precoces da RP, com incidência de 43,16% para o estágio 1 e 31,57% para o estágio 2, confirmando os estudos de GARCIA et al. em 2001, FLORÊNCIO et al. em 2003 e GRUNAUER et al. em 2003 que observaram uma maior incidência nos estádios 1 e 2 (21,8% de RP no estágio 1 e 21,7% no estágio 2). No presente estudo, a maior incidência dos estádios menos avançados coincidiu com a regressão espontânea da RP.

A definição do estágio 3-limiar pelo estudo multicêntrico CRYO-ROP (2001) refere-se ao estabelecimento deste estágio como ponto limite para indicação

de tratamento no qual há igual possibilidade de regressão espontânea ou progressão para os estadios mais avançados na RP. A incidência do estadio 3-limiar em crianças com peso ao nascimento igual ou inferior a 1.250g tem sido estimada pelo Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group entre 3,2% e 7,4%. Observou-se no presente estudo 7,37% de incidência para o estadio 3 limiar (caracterizado pela presença da RP estadio 3 em 5 ou mais horas contínuas ou 8 horas cumulativas na zona III ou 3 horas na zona II ou I ou presença de doença plus) superiores aos registrados nos estudos de HAUGEN e MARKESTAD que, em 1997, encontraram 2,9% de estadio 3 limiar em crianças com menos de 1.500g, mas dentro dos limites indicados pelo CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY COOPERATIVE GROUP (2001).

Outros estudos relatam diferentes incidências do estadio 3 e estadio 3-limiar, variando de 2 a 20%. ANDRUSCAVAGE e WEISSGOLD em 2002 observaram 18% de estadio 3 e 6% do estadio limiar, em crianças com peso ao nascimento de 1.250g ou menos. DELPORT et al., em 2002, mostraram 4,3% de estadio 3-plus. BRENNAN et al., em 2003, relataram 9,5% de estadio 3 e 5,2% de estadio 3-limiar em crianças com peso ao nascimento maior ou igual à 1.500g. PALMER et al. em 1991, bem como HOLMSTRÖM et al., em 1993 encontraram 20% de incidência do estadio 3-limiar. É possível que a menor incidência do estadio 3-limiar esteja relacionada à população estudada, condições técnicas desenvolvidas que possibilitem um adequado suporte neonatal. A utilização de diferentes critérios de inclusão, visto que quanto menor o peso maior a incidência do estadio 3-limiar também interferiu nas diferentes incidências.

O tratamento da RP relaciona-se ao diagnóstico precoce do estadio 3-limiar, não havendo relatos literários de acuidade visual melhor que 20/200 em estadios 4 ou 5, mesmo com a realização das possíveis alternativas terapêuticas atuais. A formulação de modelos para o acompanhamento de crianças com risco para RP pode tornar-se essencial na prevenção da cegueira por esta doença. Considerando-se as tabelas de freqüência do estadio por semana de acompanhamento (Tabela 4) observou-se que há casos de estadio 1 da RP

diagnosticados com 4 semanas de vida, estadio 2 e 3 com 6 semanas de vida e estadio

3-limiar com 8 semanas, justificando o início do exame oftalmológico nas crianças que apresentam fatores de risco para o desenvolvimento da RP entre 4 a 6 semanas de vida. Em 1995, o ROYAL COLLEGE OF OPHTHALMOLOGISTS BRITISH ASSOCIATION OF PERINATAL MEDICINE recomendou que o primeiro exame fosse realizado entre 6 a 7 semanas de idade cronológica em crianças com risco para desenvolver RP. Em 1997, a AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, a AMERICAN ASSOCIATION FOR PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY AND STRABISMUS e AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY estabeleceram que para crianças nascidas com peso igual ou inferior a 1.500g ou idade gestacional inferior ou igual a 28 semanas a avaliação inicial deveria ocorrer entre 4 a 6 semanas de idade cronológica. HUTCHINSON et al., 1998, estudaram 179 crianças com risco para RP e recomendaram que, para uma melhor eficácia e segurança do primeiro exame, este fosse realizado com 7 semanas de idade cronológica. SUBHANI et al., em 2001, relataram presença de RP pré-limiar com 4 semanas da idade e estágio 3-limiar com 6 semanas. Diferentes estudos sugerem que o acompanhamento oftalmológico se inicie entre 4 a 7 semanas de idade cronológica para crianças com igual ou menos de 32 semanas gestacionais ao nascimento (DELPORTE et al., 2002, AL-AMRO et al., 2003, BEGUÉ e LÓPEZ, 2003, BRENNAN et al., 2003, COOK et al., 2003, GRUNAUER et al., 2003, PROST, 2003).

A época crítica para a RP associa-se ao tempo decorrido até o aparecimento do pior estadio desenvolvido por cada criança, variando no presente estudo de 4 a 16 semanas de idade cronológica ou de 32 a 62 semanas de idade pós-concepção. A AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC (1997) orientou que o primeiro exame oftalmológico deveria ocorrer entre 4 a 6 semanas de idade cronológica ou entre 31 a 33 semanas de idade pós-concepção por ser este o início do período crítico para a RP. PALMER et al. (1991) consideraram que a RP seria correlacionada com a idade pós-concepção. SUBHANI et al. (2001) relataram retinopatia pré-limiar com 28 semanas e estadio

3-limiar com 31 semanas de idade pós-concepção em crianças com extrema prematuridade e sugeriram que a idade pós-concepção não fosse um critério adequado para indicar isoladamente o início da avaliação oftalmológica nesta doença, sendo que esta prática poderia aumentar o risco do não diagnóstico no estadio preconizado para o tratamento, em crianças com muito baixo peso ou com extrema prematuridade. A idade cronológica pós-natal foi mais facilmente utilizada e seria um fator redutor ao erro induzido em idade gestacional indeterminada no critério de avaliação da idade pós-concepção (SCHALIJ-DELFOOS et al., 1996). SCHALIJ-DELFOOS e CATS (1997) consideraram que a época crítica para o desenvolvimento do pior estadio variou de 3 a 13 semanas de idade cronológica ou de 30 a 43 semanas de idade pós-concepção, mais precoce que no presente estudo.

O tempo de reversão relaciona-se ao período de tempo que engloba o pior estadio desenvolvido até a maturação vascular da retina (vasos retinianos temporais presentes até a ora serrata), tendo sido, no presente estudo, o tempo médio de reversão 19 semanas para a idade cronológica e 48,8 semanas para a pós-concepção. O início da reversão para o estadio imediatamente anterior ocorreu entre 13,5 e 15 semanas para a IC e 42,5 a 44 semanas para a IPC, sugerindo no presente estudo, que a reversão se inicie em uma mesma época para os diversos estadios, porém completando-se tardiamente nos estadios mais avançados.

A maturação vascular da retina, no presente estudo, foi estabelecida em média com 22,6 semanas de idade cronológica e 56,3 semanas de idade pós-concepção, sugerindo que o seguimento oftalmológico na RP mantenha-se até 23 semanas pós-natal ou 57 semanas de IPC, semelhante ao observado por PALMER et al., 1991; GRAHAM et al., 1995; HUTCHINSON et al., 1998, que indicaram avaliação oftalmológica até 60 semanas de idade cronológica. SCHALIJ-DELFOOS et al (1996) sugeriram um seguimento oftalmológico até 38 semanas, mas CONRATH et al. (2004) registraram seguimento até 50 semanas de IPC, considerando este o período crítico para o desenvolvimento da RP.

Nesse seguimento oftalmológico observou-se uma progressão da RP, atingindo o estágio limiar para tratamento entre 12 a 16 semanas de vida. O

tratamento foi realizado em 5,64% das crianças, com maior frequência em 12 semanas de vida (26,32%), sendo que 100% das crianças que necessitaram tratamento realizaram-no em até 16 semanas de idade cronológica. SCHALIJ-DELFO e CATS em 1997 relataram o tratamento da retinopatia em média com 14 semanas de idade pós-natal, sugerindo que esta seja a época de risco para o desenvolvimento do estadió limiar da RP, com perda visual, estando de acordo com a literatura (GOBLE et al., 1997; SUBHANI et al., 2001; CONRATH et al., 2004).

Na análise dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do estadió limiar da RP observou-se, no presente estudo, que a idade gestacional, o peso, a utilização do oxigênio, o índice APGAR e as alterações ultra-sonográficas cerebrais apresentaram-se significativas como fatores de risco (valor de  $p < 0,05$ ). O peso mostrou-se o fator mais significativo para a presença da RP, sendo que a maior influência estatística ocorreu com o peso entre 900 a 1200g, não sendo estatisticamente significativo o peso acima de 1.200g, sugerindo para esta população de baixo peso ao nascimento um maior risco de desenvolver a doença. Estudos têm registrado o baixo peso ao nascimento como um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da RP, especialmente abaixo de 1.250g ao nascimento, representando um importante critério na triagem das crianças de risco.

No presente estudo, as crianças que não apresentaram a retinopatia mostraram-se com maior peso e idade gestacional ao nascimento. CONRATH et al. (2004) registraram 65,8% de RP em crianças com peso ao nascimento entre 1.000 e 1.250g e 80% em crianças nascidas com peso inferior a 1.000g. GRAZIANO, 1994; HUTCHINSON et al., 1998; GARCIA et al., 2001; ALLEGAERT et al., 2003; ALLEGAERT et al., 2004 relacionaram o baixo peso ao nascimento com a presença e gravidade da RP.

No presente estudo, a diminuição de 50g no peso ao nascimento aumentou o risco de desenvolver os estádios avançados da RP em 14% e aumentou a chance de pertencer ao grupo de crianças que desenvolveram a RP em 79,8%. O aumento de 50g no peso ao nascimento elevou em 7,25% a chance do não

desenvolvimento da RP. Assim, crianças com menor peso ao nascimento possuem um maior risco de desenvolver a RP e mais precocemente. GRAZIANO, 1994, observou que um recém-nascido com peso ao nascer menor que 1.000g, possui 15 vezes mais o risco de desenvolver a RP que aqueles com mais de 1.000g e os recém-nascidos com peso entre 1.001 e 1.250g apresentam três vezes mais risco que os nascidos com mais de 1250g, concordando com estes achados os estudos de MOTTA e FARAH, 1997; MORAES, 1996; HARDY et al., 2003 e CONRATH et al., 2004.

A baixa idade gestacional ao nascimento e o baixo peso têm sido considerados importantes fatores de risco para o desenvolvimento e gravidade da RP. No presente estudo, observou-se que cada decréscimo de 1 semana na idade gestacional, elevou o risco em 33% para a RP e crianças com idade gestacional ao nascimento menor que 30 semanas apresentaram um menor tempo livre de doença. SCHALIJ-DELFOSS et al., em 1996, observaram um aumento progressivo da incidência da RP com a diminuição da idade gestacional ao nascimento e maior incidência dos estádios mais avançados abaixo de 30 semanas de idade gestacional ao nascimento. Estes registros foram confirmados pelos estudos de SCHALIJ-DELFOSS e CATS, 1997; DOGRU et al., 1999; SUBHANI et al., 2001; EARLY TREATMENT FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP, 2003. LARSSON et al. (2002) sugeriram que a idade gestacional ao nascimento fosse o mais importante fator de risco para o desenvolvimento dos estádios mais avançados da RP, relatando o desenvolvimento mais freqüente e severo da retinopatia nas crianças mais imaturas.

A utilização do oxigênio, considerada no passado como principal determinante na RP, atualmente integra-se ao componente multifatorial (ALLERGAERT et al., 2003, BRENNAN et al., 2003). No presente estudo, o oxigênio foi significativo para o desenvolvimento da RP, sendo que o aumento de um dia no uso do oxigênio aumenta o risco em 1,5% de desenvolver a RP e 2,7% de pertencer ao grupo dos doentes. O não uso do oxigênio aumenta em 3,87 % a chance do não desenvolvimento da

RP.

Na análise das curvas de sobrevida, observou-se que a RP ocorreu com maior frequência nas crianças que utilizaram oxigênio, porém esta ocorrência se fez mais tardiamente em relação às semanas de vida que naquelas livres da utilização do oxigênio. Notou-se que 100% dos doentes que necessitaram tratamento utilizaram oxigênio, sugerindo uma maior gravidade da doença. Comparando-se o tempo de utilização do oxigênio, observou-se que aqueles que utilizaram até dez dias de oxigênio apresentaram discreta proteção para a retinopatia, sendo que, somente acima de dez dias, o oxigênio foi significativo para o desenvolvimento da doença e acima de trinta dias a retinopatia desenvolveu-se mais precocemente que nos demais grupos. GARCIA et al., em 2001, relataram um aumento da RP em crianças submetidas a mais de nove dias de uso do oxigênio. O aumento da incidência dos estádios mais avançados da RP, associando-se ao uso prolongado do oxigênio também foi confirmado nos estudos STOP-ROP MULTICENTER STUDY GROUP, 2000; MILNER et al., 2003 e ZANG et al., 2003.

A análise das curvas de sobrevida em relação às alterações cerebrais detectadas ao ultra-som trans fontanela mostrou que, na presença de hemorragia intraventricular, a RP ocorreu com maior frequência e mais precocemente, mostrando-se significativa a ausência da RP na ausência de hemorragia intraventricular, sendo que somente 6% dos não doentes apresentaram alterações ultra-sonográficas. As crianças que apresentaram hemorragia intraventricular mostraram 3,86 vezes mais chance de pertencer ao grupo doente quando comparadas às crianças sem alterações ao ultra-som trans fontanela. Estudos sugerem que a presença de hemorragia intraventricular seja um significativo fator de risco para o desenvolvimento do estádio limiar da RP (HUTCHISON et al., 1982; TAVANO et al., 1996; PHILLIPS et al., 1997), embora a gravidade da hemorragia ventricular não se relacione à gravidade da retinopatia (SAUNDERS et al., 2002; KOPYLOV et al., 2002). WATTS et al. (2000) registraram significativa associação entre RP severa com necessidade de tratamento e a presença de hemorragia intraventricular, entretanto não relacionaram a gravidade da hemorragia intraventricular aos estádios mais avançados da RP.

No presente estudo, a cor da pele entre os grupos estudados não se mostrou significativa como fator de risco para o desenvolvimento da RP como sugerido nos estudos de SAUNDERS et al., 1997 e DELPORT et al., 2002 que observaram uma menor incidência da RP em crianças negras, porém concordantes com os estudos de KOPYLOV et al. (2002) mostraram não haver diferenças estatísticas entre as raças e o desenvolvimento da RP. Na literatura a raça das crianças com RP ainda é um fator de risco controverso, associando-se aos possíveis componentes genéticos relacionados à susceptibilidade para a RP, como sugerido por MECHOULAM e PIERCE em 2003.

Como contribuição multifatorial ao desenvolvimento da RP, no presente estudo, o índice APGAR mostrou-se menor nas crianças que desenvolveram a RP e necessitaram tratamento. A diminuição de 1 unidade no APGAR de 5 minutos aumenta a chance de pertencer ao grupo de doentes em 35,6% e em 13% o risco de desenvolver a RP. GARCIA et al. (2001) não observaram diferença estatística entre o índice APGAR das crianças normais e com RP; O grupo de estudos ITALIAN ROP (1997) e ALLEGAERT et al. (2003) registraram a associação do menor índice APGAR de 5 minutos aumentar o risco para a RP.

Houve diferença significativa, sendo mais freqüente a RP em crianças que necessitaram tratamento e nasceram por parto vaginal quando comparadas às nascidas por meio de parto cesária. A idade gestacional média nas crianças nascidas por meio de parto vaginal mostrou-se menor que naquelas nascidas por cesária, sugerindo que a RP tenha se relacionado não ao tipo de parto, mas à mais baixa idade gestacional.

Alguns autores relacionaram a RP às crianças nascidas com baixo peso, reduzida idade gestacional e doenças sistêmicas associadas à prematuridade (GRAZIANO, 1994; GARCIA et al., 2001). No presente estudo, não houve diferença significativa entre o desenvolvimento da RP nas crianças com ou sem doenças sistêmicas associadas, apesar deste ser um fator de risco descrito na literatura. A não especificação de qual patologia sistêmica a criança apresentava, quando relacionada como doença associada, poderia ter influído para este resultado.

Entretanto, quando houve uma progressão para os estádios mais avançados e necessidade de tratamento, as doenças associadas estavam presentes em 100% das crianças, havendo significativa diferença em relação ao grupo de crianças que apresentaram a retinopatia e regrediram sem tratamento e naquelas que não a desenvolveram. Esses achados assemelham-se aos descritos na literatura os quais relacionam a RP e sua gravidade à presença de doenças sistêmicas no primeiro mês de vida (SCHALIJ-DELFOSS e CATS, 1997; KOPYLOV et al., 2002; LARSON e HOLMSTRÖM, 2002; ALLERGAERT et al., 2003; ZANG et al., 2003).

Alguns estudos têm sugerido uma predileção da retinopatia pelo sexo feminino, como GARCIA et al., 2001 e FLORÊNCIO et al., 2003, embora a maioria dos estudos não considere diferença estatística entre os sexos (DELPORTE et al., 2002; KOPYLOV et al., 2002; LARSSON e HOLMSTRÖM, 2002; COOK et al., 2003). No presente estudo, não houve diferenças significativas em relação ao sexo da criança ou idade materna nos grupos com ou sem RP.

Alterações oculares funcionais como miopia, astigmatismo e estrabismo podem se relacionar à RP. A associação entre miopia e RP tem sido sugerida em estudos como os de ALGAWI et al. (1994) e FLEDELIUS (1996) que relataram a miopia da prematuridade como alterações colágenas que determinam a miopia com início precoce nos primeiros meses de vida, ocorrida em crianças que desenvolveram a RP e regrediram espontaneamente, mantendo alterações cicatriciais, outros sugeriram um maior percentual de miopia em crianças pré-termo sem RP como GORDON e DONZIA (1986) e LAWS et al. (1997). Estudos como os de CONNOLLY et al (1998), POZZI et al. (2000) e CONNOLLY et al. (2002) relataram miopia maior em crianças submetidas à crioterapia que naquelas tratadas por fotocoagulação, determinada principalmente pelo aumento no poder refracional cristaliniano, como demonstrado no estudo de QUINN et al. (1992) e CONNOLLY et al. em 2002. Outros autores sugerem igual distribuição da alta miopia (acima de 3,00 dioptrias) nas crianças com retinopatia limiar com e sem tratamento (SEIBERTH et al., 1990 e CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP, 1996). COOK et al. (2003) relataram a presença de hipermetropia como principal erro refracional nas

crianças prematuras; SAW e CHEW (1997) não observaram diferenças refracionais entre os prematuros ou em crianças com baixo peso ao nascimento. RICCI (1999) relatou a presença significativa de miopia somente no grupo de crianças prematuras com tratamento em comparação àquelas com retinopatia e regressão espontânea ou sem retinopatia, semelhante aos encontros deste estudo. No presente estudo, observou-se maior percentual de miopia, no primeiro ano de vida no grupo de crianças com retinopatia da prematuridade que foram submetidas ao tratamento por crioterapia, concordantes com os relatos de CONNOLLY et al (2002).

No presente estudo, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de doentes, não doentes e os doentes que apresentaram necessidade de tratamento em relação ao diâmetro ântero-posterior avaliado com auxílio de biometria ultra-sônica e em relação ao astigmatismo, neste grupo. CONNOLLY et al. (2002) registraram um menor diâmetro axial nos pacientes com RP e submetidos à crioterapia, quando comparados à fotocoagulação. KENT et al. (2000) mostraram não haver diferenças significativas no diâmetro axial de crianças com RP no estadio 3-limiar com tratamento por meio de crioterapia, fotocoagulação ou sem tratamento, concordando com os encontros do presente estudo. Esses referidos estudos concordam com o presente estudo que não mostrou diferenças significativas quanto ao astigmatismo em crianças com ou sem RP.

No presente estudo, o estrabismo mostrou-se 21% mais freqüente nas crianças que desenvolveram a RP e necessitaram tratamento, inferiores aos observados nos estudos de HOLMSTRÖM et al. Que, em 1999, relataram 13,5% de estrabismo associados à prematuridade em crianças com 3,5anos de idade, com maior prevalência no grupo tratado com crioterapia (40%). RICCI, em 1999, observou 13,9% de estrabismo na população de prematuros, com associação significativa em relação à RP e ao tratamento, semelhantes aos estudos de PENNEFATHER et al. (1995) e ROSENBERG et al. (1996), ressaltando que os prematuros que necessitaram tratamento possuíam menor idade gestacional e menor peso ao nascimento.

## ***6 - CONCLUSÃO***

- A RP foi uma doença freqüente com predominância pelos estadios menos avançados e regressão espontânea.
- A incidência da RP foi 28,19%, sendo que 66,67% de RP ocorreu em crianças nascidas com 1.000g ou inferior; predominando os estadios mais precoces da RP, com incidência de 43,16% para o estadio 1 e 31,57% para o estadio 2 semelhantes aos países desenvolvidos. A maior incidência dos estadios menos avançados coincidiu com a regressão espontânea da RP.
- A idade cronológica média para o estadio 1 da RP foi 8 semanas, 12semanas para o estadio 2 e 14 semanas para o 3. O estadio 3-limiar obteve média de detecção em 13 semanas de idade cronológica, com incidência de 7,37%.
- O período crítico para o desenvolvimento da RP foi 4 a 16 semanas para a IC ou 32 a 62 semanas para a IPC. Para a detecção precoce dos estadios da RP e a seleção do momento ideal para tratamento o exame oftalmológico deve iniciar-se entre 4 a 6 semanas de IC ou 31 a 33 semanas de IPC, sendo o período de risco para o desenvolvimento do estadio 3-limiar as primeiras 16 semanas de IC ou até 62 semanas de IPC, período mínimo de seguimento nas crianças com fatores de risco para RP.
- O tempo médio de reversão até a maturação vascular da retina foram 19 semanas de IC e 48,8 semanas para a IPC.
- A reversão dos diversos estadios para a maturação vascular iniciou-se em uma mesma época, completando-se tardiamente nos estadios mais avançados.
- A maturação vascular da retina foi estabelecida em média com 22,6 semanas de IC e 56,3 semanas de IPC.

- O tratamento por meio de crioterapia foi realizado em 5,64% do total de crianças, proporcionando 100% de resolução da doença. O tratamento por meio de crioterapia mostrou-se uma forma eficaz de controle da doença.
- O peso mostrou-se o fator de risco mais significativo para a RP, sendo a maior influência estatística entre o peso de 900 a 1.200g, não estatisticamente significativo o peso acima de 1.200g, sugerindo para esta população de baixo peso ao nascimento um maior risco de desenvolver a doença.
- A diminuição de 50g no peso ao nascimento aumentou o risco de desenvolver os estadios avançados da RP em 14% e elevou a chance de pertencer ao grupo de crianças que desenvolveram a RP em 79,8%. O aumento de 50g no peso ao nascimento elevou em 7,25% a chance do não desenvolvimento da RP.
- Observou-se que cada decréscimo de uma semana na idade gestacional, elevou o risco em 33% para a RP e crianças com idade gestacional ao nascimento menor que 30 semanas apresentaram um menor tempo livre de doença.
- O oxigênio foi significativo para o desenvolvimento da RP, sendo que o aumento em um dia no uso do oxigênio elevou o risco em 1,5% de desenvolver a RP e 2,7% de pertencer ao grupo dos doentes. O não uso do oxigênio aumentou em 3,87 % a chance do não desenvolvimento da RP. Notou-se que 100% dos doentes que necessitaram tratamento utilizaram oxigênio, sugerindo uma maior gravidade da doença. Comparando-se o tempo de utilização do oxigênio, observou-se que aqueles que utilizaram até dez dias de oxigênio apresentaram discreta proteção para a retinopatia, sendo que somente acima de dez dias o oxigênio foi significativo para o

desenvolvimento da doença e acima de trinta dias a retinopatia desenvolveu-se mais precocemente que nos demais grupos.

- Na presença de hemorragia intraventricular, a RP ocorreu com maior frequência e mais precocemente, mostrando significativa ausência da RP na ausência de hemorragia intraventricular, sendo que somente 6% dos não doentes apresentaram alterações ultra-sonográficas. As crianças que apresentaram hemorragia intraventricular mostraram 3,86 vezes mais chance de pertencer ao grupo doente quando comparadas às crianças sem alterações ao ultra-som trans fontanela.
- A cor da pele entre os grupos estudados não se mostrou significativa como fator de risco para o desenvolvimento da RP.
- O índice APGAR de 5 minutos mostrou-se menor nas crianças que desenvolveram a RP e necessitaram tratamento. A diminuição de uma unidade no APGAR aumentou a chance de pertencer ao grupo de doentes em 35,6% e em 13% o risco de desenvolver a RP.
- Houve diferença significativa, sendo mais freqüente a RP em crianças que necessitaram tratamento e nasceram por parto vaginal, quando comparadas às nascidas por parto cesária. A idade gestacional média nas crianças nascidas por parto vaginal mostrou-se menor que naquelas nascidas por cesária, sugerindo que a RP tenha se relacionado não ao tipo de parto, mas a mais baixa idade gestacional.
- No presente estudo, não houve diferença significante entre o desenvolvimento da RP nas crianças com ou sem doenças sistêmicas associadas, porém nas crianças que desenvolveram a RP e apresentavam doenças sistêmicas, apresentavam os estádios mais avançados, necessitando em 100% de tratamento.
- Em relação ao estudo dos sexos ou idade materna, não houve diferenças significantes.

- Observou-se maior percentual de miopia, no primeiro ano de vida no grupo de crianças com RP submetidas ao tratamento por crioterapia.
- A presença de estrabismo mostrou-se mais freqüente nas crianças que desenvolveram a RP e necessitaram tratamento.

## *7- ANÁLISE ESTATÍSTICA*



Utilizaram-se tabelas de frequências para as variáveis categóricas e estatísticas descritivas para as variáveis contínuas.

Para verificar a influência dos fatores de risco no tempo até o pior estadio e no tempo até a reversão para normalidade (VC ou E0), foi utilizado a análise de regressão de Cox, considerando-se como evento os estadios E1, E2, E3 ou E3-limiar.

Para verificar os fatores de risco que influenciaram os grupos não doentes, doentes e doentes tratados, utilizou-se a análise de regressão logística politômica.

Na comparação dos grupos, relacionando as variáveis categóricas, foi utilizado o teste Qui-quadrado. Quando os valores esperados foram menores que cinco, utilizou-se o teste Exato de Fisher, sendo considerada significativa a associação, quando o valor de  $p$  fosse  $\leq 0.05$ .

Para explicar a variabilidade das medidas da refração e da biometria ultra-sônica em função dos fatores grupo e lado (direito e esquerdo) utilizou-se a análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas, com transformação RANK.

Utilizou-se o estimador de Kaplan-Meyer para as curvas de tempo livre de doença, considerando-se como evento os estadios E1, E2, E3 e E3-PLUS. Para comparar as curvas entre os fatores de risco utilizou-se o teste log-rank ou Breslow.

Para verificar diferenças entre os grupos em relação às variáveis contínuas, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis. Quando a diferença entre os grupos foi significativa (valor de  $p \leq 0.05$ ), realizou-se a comparação entre os grupos dois a dois.

As análises foram baseadas em SIEGEL, 1975; CONOVER, 1987; HOSMER e LEMESHOW, 1989; MONTGOMERY, 1991; COLLETT, 1994; STOKES et al., 2000.

O programa computacional empregado foi o SAS System para Windows (Statistical Analysis System), versão 8.02. SAS Institute Inc., 1999-2001, Cary, NC, USA e SPSS para Windows, versão 10.0.5 (Nov, 1999) SPSS Inc, 1989-1999, Chicago, IL, USA.

## ***8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***



AL-AMRO, S. A; AL-KHARFI, T. M; THABIT, A. A; AL-MOFADA, S. M. Retinopathy at a University Hospital in Riyadh, Saudi Arabia. **Saudi Med J**, 24(7):720-4, 2003.

ALGAWI, K; GOGGIN, M; O'KEEFE, M. Refractive outcome following diode laser versus cryotherapy for eyes with retinopathy of prematurity. **Br J Ophthalmol**, 78:612-614, 1994.

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

ALLERGAERT, K; VANHOLE, C; CASTEELLS, L; NAULAERS, G; DEBEER, A; COSSEY, V; DEVLIEGER, H. Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity. **JAAPOS**, 7(1):34-37, 2003.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY AND STRABISMUS, AND THE AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. **Ophthalmology**, 104:888-889, 1997.

ANDRUSCAVAGE, L; WEISSGOLD, D. J. Screening for retinopathy of prematurity. **Br J Ophthalmol**, 86:1127-1130, 2002.

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

BARNEKOW, B. B; STIGMAR, G. Retinopathy of prematurity in the southern part of Sweden. **Acta Ophthalmol (Copenh.)**, 71(suppl. 210):48-51, 1993.

BEETS, G; TEVELDE, E; VERLOOVE-VANHORICK, S. P; MERKUS, H; BRUINSE, H. W. Medical complications of aging fertility. In population and family in the low countries. **Swets & zeitlinger, Lisse**, The Netherlands, 1994.

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

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

BISCHH, F. Análisis epidemiológico de la ceguera. **Arch Chil Oftal**, 52(1):55-70, 1995.

BOSSI, E; KOERNER, F; ZULUAF, M. Retinopathy of prematurity risk factors: a statistical analysis with matched pairs presented at the **Retinopathy of Prematurity Conference**, December 4-6, 1984.

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

BRITO, P. R; VEITZMAN, S. Causas de cegueira e baixa visão em crianças. **Arq Bras Oftalmol**, 63:49-52, 2000.

CARVALHO, K. M; MINGUINI, N; MOREIRA FILHO, D. C; KARA-JOSÉ, N. Characteristics of a pediatric low-vision population. **J Pediatr Ophthalmol Strabismus**, 35:162-5, 1998.

CASTEELS, I; VERDONCK, N; ALLEGAERT, K; NAULAERS, G; DEVLIEGER, H. Structural and functional outcome in infants treated with cryotherapy for threshold retinopathy between 1989 and 1999. **Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus**, 40(2):75-80, 2003.

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

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

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

COLLETT, D. **Modeling Survival Data in Medical Research**. 1<sup>st</sup> ed., 1994.

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

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

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

CONNOLLY, B. P; McNAMARA, J. A; SHARMA, E. A comparison of laser photocoagulation with trans-scleral cryotherapy in the treatment of threshold retinopathy of prematurity. **Ophthalmology**, 105:1628-31, 1998.

CONOVER, W. J. **Practical Nonparametric Statistics**. New York: John Wiley & Sons, 1987.

CONRATH, J. G; HADJADJ, E. J; FORZANO, O; DENIS, D; MILLET, V; LACROZA,V; et al. Screening for retinopathy of prematurity: results of a retrospective 3-year study of 502 infants. **J Pediatr Ophthalmol Strabismus**, 41:31-34, 2004.

COOK, A; WHITE, S; BATTERBURY, M; CLARK, D. Ocular growth and refractive error development in premature infants without retinopathy of prematurity. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 44(3):953-960, 2003.

COOKE, R. W. I. Annual audit of three year outcome in very low birth weight infants. **Arch Dis Child**, 69:295-298, 1993.

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

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

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

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

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

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

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

EARLY TREATMENT FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. Revised indications for treatment of retinopathy of prematurity: results of

the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. **Arch Ophthalmol**, 121:1694-96, 2003.

FLECK, B. W; WRIGHT, E; DHILLON, B. ROYAL COLLEGE OF OPHTHALMOLOGISTS guidelines for screening for retinopathy of prematurity applied retrospectively in one regional intensive care unit. **Eye**, 9:31-35, 1995.

FLEDELIUS, H. C. Preterm delivery and subsequent ocular development. A 7-10 year follow-up of children screened 1982-84 for ROP. Refraction. Myopia of prematurity. **Acta Ophthalmol Scand**, 74:297-300, 1996.

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

FLEDELIUS, H. C. The various courses of myopia of prematurity. Copenhagen University Hospital. **Am J Ophthalmol**, 40:474-481, 1994.

FLORÊNCIO, T; GIFONI, A; CANTANHEDE, M; CARDOSO, G; LIMA, C. G. Retinopatia da prematuridade: da detecção ao tratamento em centro de referência. **Rev Bras Oftal**, 62(2):120-25, 2003.

FLOWER, R. W. Perinatal retinal vascular physiology. IN: SILVERMAN, WA; Flynn, JT, (Ed.) **Retinopathy of prematurity**, Boston: Blackwell Scientific, pp97-120, 1985.

FLYNN, J. Y; BANCALARI, E; BACHYNSKI, B. N; BUCKLEY, E. B; BAWOL, R; GOLDBERG, R; et al. Retinopathy of prematurity: diagnosis, severity and natural history. **Ophthalmology**, 94:620-29, 1987.

FOOS, R. Y. Retinopathy of prematurity. Pathological correlation of clinical stages. **Retina**, 7:260-76, 1987.

FOSTER, A; GILBERT, C. Epidemiology of Childhood Blindness. **Eye**, 6:173-6, 1992.

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

GARNER, A The pathology of retinopathy of prematurity. In: SILVERMAN, W. A; FLYNN, J. T, (Ed.) **Retinopathy of prematurity**, Boston, Blackwell Scientific, p.19-52, 1985.

GERDING, H; BUSSE, H. Myopia of prematurity is definitely not a consequence of skull deformation. **Eur J Pediatr**, 154:245-48, 1995.

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

GILBERT, C; FOSTER, A. Causes of blindness in children attending four schools for the blind in Thailand and The Philippines. **Ophthalmology**, 17:229-34, 1993.

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

GORDON, R. A; DONZIA, P. B. Myopia associated with retinopathy of prematurity. **Ophthalmology**, 93:1593-98, 1986.

GRAZIANO, R. M. **Retinopatia da prematuridade – contribuição ao estudo da ocorrência e análise dos fatores de risco**. São Paulo, 1994. (Tese – Doutorado - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).

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

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

HAMMER, M. E; MULLEN, P. W; FERGUSON, J. G; PAI, S; COSBY, C, JACKSON, K. L. Logistic analysis of risk factors in acute retinopathy of prematurity. **Am J Ophthalmol**, 102:1-6, 1986.

HARDER, M. Z; DEVARAJAN, L. V; AL-ESSA, M; KUMAR, H. A polymorphism in the Norrie disease gene is associated with advanced retinopathy of prematurity in premature. **J Biomed Sci**, 9(4):365-70, 2002.

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

HAUGEN, O. H; MARKESTAD, T. Incidence of retinopathy of prematurity in the western part of Norway. **Acta Ophthalmol Scand**, 75:305-7, 1997.

HITTNER, H. M; RHODES, L. M; McPHERSON, A. R. Anterior segment abnormalities in cicatricial retinopathy of prematurity. **Ophthalmology**, 86:803-16, 1979.

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

HOLMSTRÖM, G; BROBERGER, U; THOMASSEN, P. Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity – a population-base study. **Acta Ophthalmol Scand**, 76:204-7, 1998.

HOSMER, D. W; LEMESHOW, S. **Applied Logistic Regression**. New York: John Wiley & Sons Inc.: 1989.

HOSOMO, O. T; KIMOTO, H; SHIMIZU, M; NOZAWA, M; GENKAWA, K; YOSHIDA, T; et al. No clinical correlation between bilirubin levels and severity of retinopathy of prematurity. **J Pediatr Ophthalmol Strabismus**, 39(3):151-6, 2002.

HUTCHISON, A. A; BARRETT, J. M; FLEISCHER, A. C. Intraventricular hemorrhage in the premature infant. **N Engl J Med**, 307:1272-73, 1982.

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

THE ITALIAN ROP STUDY GROUP. Italian multicentre study on retinopathy of prematurity. **Eur J Pediatr**, 156:939-943, 1997.

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

KALINA, R. E; HODSON, W. A; MORGAN, B. C. Retrolental fibroplasia in a cyanotic infant. **Pediatrics**, 50:765-768, 1972.

KARA-JOSÉ, N; ALMEIDA, G. V; ARIETA, C. E. L; ARAÚJO, J. S; BECHARA, S. J; OLIVEIRA, P. R. Causas de deficiência visual em crianças. **Bol of Sanit Panam**, 97(5):405-12, 1994.

KENT, D; PENNIE, F; LAWS, D. The influence of retinopathy of prematurity on ocular growth. **Eye**, 14: 23-9, 2000.

KIM, J. H; YU, Y; KIM, J; PARK, S. S. Mutations of the Norrie gene in Korean ROP infants. **Korean J. Ophthalmol**, 16(2):93-6, 2002.

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

KINSEY, V. E; ARNOLD, H. J; KALINA, R. E; STERN, L; STAHLMAN, M; ODELL, G; et al. PaO<sub>2</sub> levels and retrolental fibroplasia: a report of the cooperative study. **Pediatrics**, 60:655-68, 1977.

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

KUSHNER, B. J. The sequelae of regressed retinopathy of prematurity. In: SILVERMAN, W. A; FLYNN, J. T, (Ed.) **Retinopathy of prematurity**, Boston, Blackwell Scientific, pp 239-47, 1985.

LAPPI, M. Retinopathy of prematurity in southern Finland. **Acta Ophthalmol (Copenh)**, 71 (suppl.210):56-8, 1993.

LARSSON, E; CARLE-PETRELIUS, B; CEMEND, G; OTS, L; WALLIN, A; HOLMSTRÖM, G. Incidence of ROP in two consecutive Swedish population based studies. **Br J Ophthalmol**, 86(10):1122-1126, 2002.

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

LAWS, F; LAWS, D; CLARK, D. Cryotherapy and laser treatment for acute retinopathy of prematurity: refractive outcomes, a longitudinal study. **Br J Ophthalmol**, 81:12-15, 1997.

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

LUE, C. L; HANSEN, R. M; REISNER, D. S; FINDL, O; PETERSEN, R. A; FULTON, A. B. The course of myopia in children with mild retinopathy of prematurity. **Vision Res**, 35:1329-35, 1994.

MAJIMA, A. Studies on retinopathy of prematurity. Statistical analysis of factors related to occurrence and progression in active phase. **Jpn J Ophthalmol**, 21:404-20, 1977.

MALY, E. Frequency and natural history of retinopathy of prematurity (ROP). A prospective study in a Swedish city. **Acta Ophthalmol (Copenh)**, 71 (suppl.210):52-5, 1993.

MANICA, M. B; CORREA, Z. M. S; MARCON, I. M; TELICHEVESKY, N; LOCH, L. F. O que os pediatras conhecem sobre afecções oculares na criança? **Arq Bras Oftalmol**, 66:489-92, 2003.

MATHEW, M. R; FERN, A. L; HILL, R. Retinopathy of prematurity: are we screening two many babies? **Eye**, 16(5):538-42, 2002.

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

MILLIKEN, G. A. **Analysis of Messy Data**. New York: Van Nostrand Reinhold Company, 1984.

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

MONTGOMERY, D. C. **Design and Analysis of Experiments**. 3<sup>rd</sup> Ed. New York: John Wiley & Sons, 1:649, 1991.

MORAES, N. S. B. **Retinopatia da prematuridade: contribuição para o diagnóstico precoce e detecção das doenças oculares associadas**. São Paulo, 1996. (Dissertação - Mestrado - Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina).

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

MOTTA, M. M. S; FARAH, M. E. F. **Retinopatia da prematuridade: uso do surfactante exógeno e doença limiar**. São Paulo, 1997. (Tese - Doutorado - Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina).

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

NISSENKORN, I; YASSUR, Y; MASHKOWSKI, I. S; BEN-SIRA, I. Myopia in premature babies with and without retinopathy of prematurity. **Br J Ophthalmol**, 67:170-3, 1983.

ODEHNAL, M; GERGELYOVA, K; KORYNTA, J; HLOZÁNEK, M. Screening for threshold stages in retinopathy of prematurity. **Cesk Slov Oftalmol**, 58(3):199-204, 2002.

PALMER E. A.; FLYNN J. T; HARDY R. J. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. **Ophthalmology**, 98:1628-1640, 1991.

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

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

PENNEFATHER, P. M; CLARKE, M. P; STRONG, N. P. Ocular outcome in children born before 32 weeks gestation. **Eye**, 9(suppl):26-30, 1995.

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

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

POHLANDT, F. Hypothesis: myopia of prematurity is caused by postnatal bone mineral deficiency. **Eur. J. Pediatr**, 153:234-36, 1994.

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

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

PUROHIT, D. M; ELLISON, R. C; ZIERLER, S; MIETTINEN, O. S; NADAS, A. S. Risk factors for retrolental fibroplasia: Experience with 3025 premature infants. **Pediatrics**, 76:339-44, 1985.

QUINN, G; DOBSON, V; BIGLAN, A; EVANS, J; PLOTSKY, D; HARDY, R. Correlation of retinopathy of prematurity in fellow eyes in the cryotherapy for retinopathy of prematurity study. **Arch Ophthalmol**, 113:469-473, 1995.

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

QUINN, G; DOBSON, V; REPKA, M; REYNOLDS, J; KLIVIN, J; DAVIS, B. Development of myopia in infants with birth weights less than 1251 grams. **Ophthalmology**, 99:329-340, 1992.

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

RICCI, B. Refractive errors and ocular motility disorders in preterm babies with and without retinopathy of prematurity. **Ophthalmologica**, 213:295-9, 1999.

ROSENBERG, T FLAGE, T, HANSEN, E. Incidence of registered visual impairment in the Nordic child population. **Br J Ophthalmol**, 80:49-53, 1996.

THE ROYAL COLLEGE OF OPHTHALMOLOGISTS BRITISH ASSOCIATION OF PERINATAL MEDICINE. **Retinopathy of Prematurity: Guidelines for**

**Screening and Treatment.** London, England: Royal College of Ophthalmologists British Association of Perinatal Medicine, 1995.

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

SAUNDERS, R. A; DONAHUE, M. L; CHRISTMANN, L. Racial variation in retinopathy of prematurity. **Arch Ophthalmol**, 115:604-8, 1997.

SAW, S; CHEW, S. Myopia in children born premature or with low weight. **Acta Ophthalmol Scand**, 75:548-50, 1997.

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

SCHAFFER, D; QUINN, G. E; JOHNSON, L. Sequelae of arrested mild retinopathy of prematurity. **Arch Ophthalmol**, 102:373-6, 1989.

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

SCHALIF-DELFOS, N. E; ZIJLMANS, B. L. M; WITTEBOL-POST, D; TAN, K; CATS, B. P. Screening for retinopathy of prematurity: Do former guidelines still apply? **J Pediatr Ophthalmol Strabismus**, 33:35-8, 1996.

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

SEIBERTH, V; KNORZ, M. C; TRINKMANN, R. Refractive errors after cryotherapy in retinopathy of prematurity. **Ophthalmologica**, 210:5-8, 1990.

SIEGEL, S. **Estatística Não-Paramétrica para as Ciências do Comportamento.** São Paulo: Mc Graw Hill. 1:350, 1975.

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

STOKES, M. E; DAVIS, C. S.; KOCH, G. G. **Categorical Data Analysis Using the SAS System**. 2<sup>nd</sup> Ed., USA: SAS Institute Inc. Cary, NC, 1:626, 2000.

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

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

TASMAN, W. Late complications of retrolental fibroplasia. **Ophthalmology**, 86:1724-40, 1979.

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

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

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

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

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

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

WILKINSON-BERKA, J. L; ALOUSIS, N. S; KELLY, D. J; GILBERT, R. E. Cox-2 inhibition and retinal angiogenesis in a mouse model of retinopathy of prematurity. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 44:974-9, 2003.

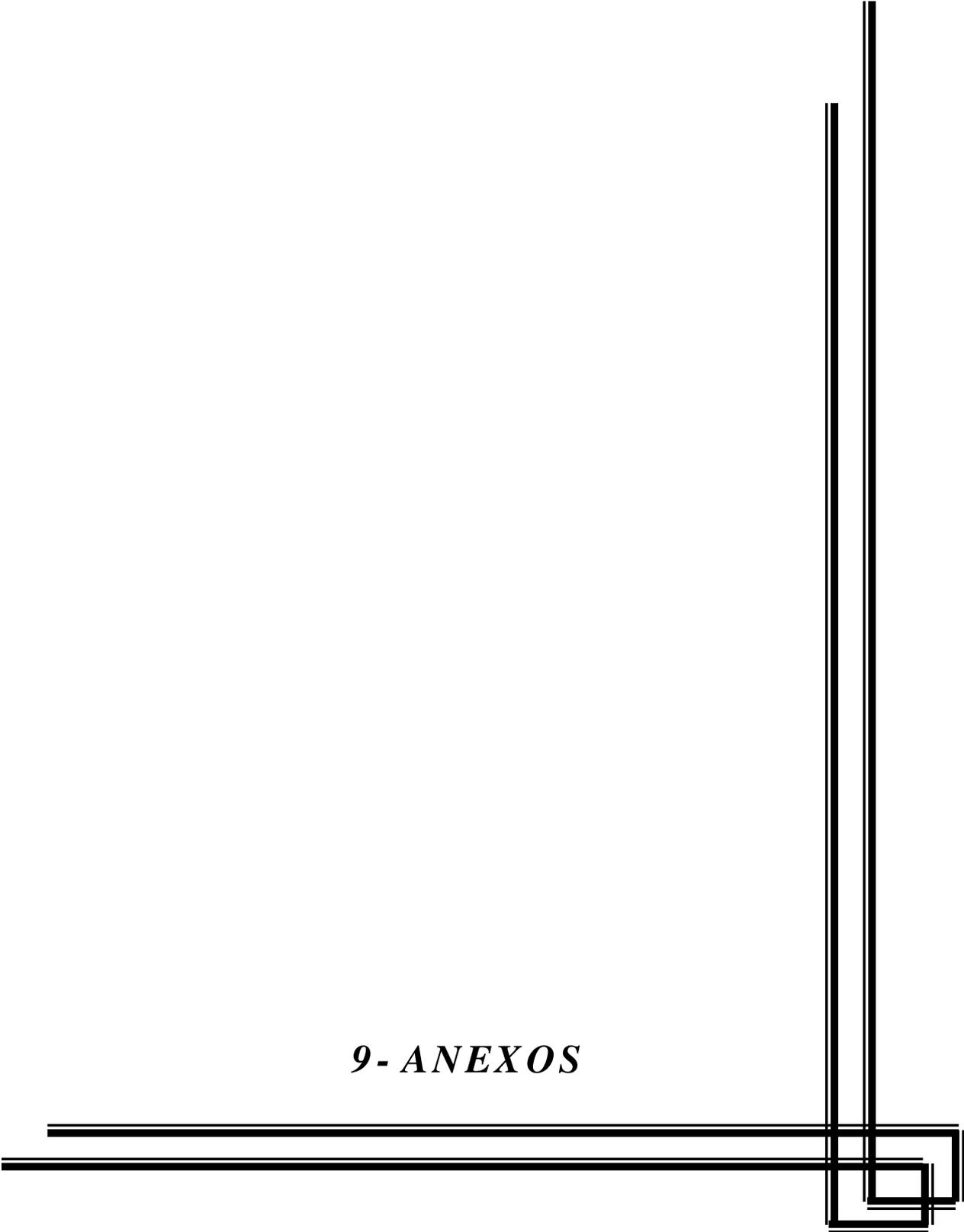
YAMAMOTO, M; TATSUGAMI, H; BUN, J. E. Follow-up study of refractive errors in premature infants. **Jpn J Ophthalmol**, 23:435-443, 1979.

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

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



***9 - ANEXOS***





## **Anexo 1- Termo de consentimento livre e esclarecido**

- Tenho conhecimento sobre a retinopatia da prematuridade, doença decorrente da prematuridade que acomete os dois olhos, podendo causar cegueira bilateral.
- Consinto no acompanhamento através do exame do fundo do olho, realizado inicialmente com quatro semanas de vida e repetido mensalmente até o sexto mês de idade ou a total recuperação da circulação do fundo do olho (retina). O exame será realizado através da dilatação pupilar (Tropicamida a 1% e Fenilefrina a 2,5%), blefarostato (instrumento que permite a abertura palpebral) e oftalmoscópio binocular indireto, sendo que este exame não oferece nenhum risco para a saúde ocular.
- O objetivo da pesquisa é descobrir a frequência da retinopatia da prematuridade na nossa população, avaliar os principais fatores de risco para o seu desenvolvimento, a efetividade do tratamento e quando este será necessário, dados que contribuirão ao conhecimento e prevenção da cegueira causada por esta doença.
- O tratamento se fará através de crioterapia sob anestesia geral e será indicado na presença de retinopatia da prematuridade estágio 3, onde há um alto risco de progressão com seqüelas graves e diminuição grave da visão. Há na literatura médica comprovação de melhora desta doença por este método de tratamento, porém existe outro método terapêutico através de fotocoagulação à laser de argônio (não disponível neste serviço). A crioterapia não é isenta de complicações sendo que algumas delas podem comprometer a visão irreversivelmente, porém o risco das complicações é baixo, ocorrendo em menos de 10% dos casos, sendo que no estágio 3 a retinopatia da prematuridade, se não tratada, oferece um risco de 80% da criança tornar-se cega bilateralmente, diminuindo este risco para 20% com o

tratamento através da crioterapia. A doença induz o aparecimento da miopia, mesmo nos casos tratados.

- As principais complicações da crioterapia são deformidades palpebrais, descolamento de retina, hemorragia vítrea e conjuntival, atrofia macular e atrofia óptica, sendo que todos os cuidados e prevenções serão realizados para diminuir qualquer complicação e o tratamento ou acompanhamento destas, caso ocorram, serão realizados pelo ambulatório de oftalmologia H.C.Unicamp.
- Todas as alterações observadas serão informadas, sendo assegurada a privacidade dos dados sigilosos.
- Declaro ter sido informado(a) sobre a liberdade de não aderir à pesquisa ou poder abandonar a pesquisa em qualquer tempo, podendo ser este seguimento realizado por outra entidade que não participe deste estudo.
- Declaro não receber, nem pagar qualquer valor pelos serviços médicos recebidos, durante a pesquisa.
- Consinto em tornar público os resultados a partir do material coletado.

Assim, eu ....., idade ..... anos, consinto na avaliação e acompanhamento oftalmológico de meu(minha) filho(a) ....., nascido(a) prematuramente, permitindo sua inclusão nesta pesquisa.

Pesquisadora: Dra. Andréa Mara Simões Torigoe

Orientadora: Prof. Dra. Keila Miriam Monteiro de Carvalho

Tel: (19) 3788-8360

Comitê de Ética em Pesquisa: (19) 3788-8936

## Anexo 2

**Tabela 38-** Frequência das variáveis do estudo – em cada exame oftalmológico, durante o seguimento oftalmológico de crianças prematuras no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999-2003.

---

EXAME1	<i>f</i>	%	<i>f acumulada</i>	% acumulada
4	336	99.70	336	99.70
5	1	0.30	337	100.00

---

### - IPC1 (Idade pós-concepção do primeiro exame)

---

IPC1	<i>f</i>	%	<i>f acumulada</i>	% acumulada
29	1	0.30	1	0.30
30	7	2.08	8	2.37
31	10	2.97	18	5.34
32	27	8.01	45	13.35
33	34	10.09	79	23.44
34	50	14.84	129	38.28
35	43	12.76	172	51.04
36	64	18.99	236	70.03
37	55	16.32	291	86.35
38	31	9.20	322	95.55
39	11	3.26	333	98.81
40	1	0.30	334	99.11
41	1	0.30	335	99.41
43	1	0.30	336	99.70
46	1	0.30	337	100.00

---

---

**- Estadios observados no primeiro exame**

---

Estadios	f	%	f acumulada	% acumulada
E0	279	82.79	279	82.79
E1	24	7.12	303	89.91
E2	2	0.59	305	90.50
VC	32	9.50	337	100.00

---

**- Zonas de doença observadas no primeiro exame**

---

ZONA	f	%	f acumulada	% acumulada
I	1	0.30	1	0.30
II	34	10.09	35	10.39
III	302	89.61	337	100.00

---

---

EXAME2	f	%	F acumulada	% acumulada
6	2	0.59	2	0.59
7	1	0.30	3	0.89
8	332	98.52	335	99.41
9	1	0.30	336	99.70
13	1	0.30	337	100.00

---

**- IPC 2 ( Idade pós-concepção no segundo exame)**

IPC2	f	%	f acumulada	% acumulada
33	1	0.30	1	0.30
34	9	2.67	10	2.97
35	7	2.08	17	5.04
36	26	7.72	43	12.76
37	34	10.09	77	22.85
38	51	15.13	128	37.98
39	44	13.06	172	51.04
40	64	18.99	236	70.03
41	55	16.32	291	86.35
42	32	9.50	323	95.85
43	9	2.67	332	98.52
44	2	0.59	334	99.11
45	1	0.30	335	99.41
47	1	0.30	336	99.70
50	1	0.30	337	100.00

Estádio 2 exame	f	%	f acumulada	% acumulada
E0	81	24.04	81	24.04
E1	59	17.51	140	41.54
E2	17	5.04	157	46.59
E3	3	0.89	160	47.48
E3- limiar	1	0.30	161	47.77
VC	176	52.23	337	100.00

### Zona de doença observada no segundo exame

---

ZONA	f	%	f acumulada	% acumulada
II	12	3.56	12	3.56
III	325	96.44	337	100.00

---

EXAME3	f	%	f acumulada	% acumulada
7	1	0.30	1	0.30
8	2	0.59	3	0.89
9	2	0.59	5	1.48
10	17	5.04	22	6.53
11	1	0.30	23	6.82
12	312	92.58	335	99.41
13	2	0.59	337	100.00

---

**IPC 3( Idade pós-concepção observada no terceiro exame )**

IPC3			f	%
	f	%	acumulada	acumulada
35	1	0.30	1	0.30
36	3	0.89	4	1.19
37	3	0.89	7	2.08
38	11	3.26	18	5.34
39	8	2.37	26	7.72
40	26	7.72	52	15.43
41	34	10.09	86	25.52
42	47	13.95	133	39.47
43	42	12.46	175	51.93
44	62	18.40	237	70.33
45	54	16.02	291	86.35
46	32	9.50	323	95.85
47	9	2.67	332	98.52
48	2	0.59	334	99.11
49	1	0.30	335	99.41
51	1	0.30	336	99.70
54	1	0.30	337	100.00

Estadio 3 exame			f	%
	f	%	acumulada	acumulada
E0	3	0.89	3	0.89
E1	28	8.31	31	9.20
E2	36	10.68	67	19.88
E3	10	2.97	77	22.85
E3PLUS	1	0.30	78	23.15
VC	259	76.85	337	100.00

**- Zona de doença observada no terceiro exame**

ZONA	f	%	f acumulada	% acumulada
II	10	2.97	10	2.97
III	327	97.03	337	100.00

---

---

EXAME4	f	%	f acumulada	% acumulada
9	1	0.30	1	0.30
10	2	0.59	3	0.89
11	3	0.89	6	1.78
12	11	3.26	17	5.04
13	6	1.78	23	6.82
14	29	8.61	52	15.43
16	284	84.27	336	99.70
17	1	0.30	337	100.00

---

**IPC4 (Idade pós-concepção observada no quarto exame)**

IPC4	f	%	f acumulada	% acumulada
37	1	0.30	1	0.30
38	1	0.30	2	0.59
39	4	1.19	6	1.78
40	9	2.67	15	4.45
41	8	2.37	23	6.82
42	9	2.67	32	9.50
43	12	3.56	44	13.06
44	22	6.53	66	19.58
45	28	8.31	94	27.89
46	48	14.24	142	42.14
47	38	11.28	180	53.41
48	57	16.91	237	70.33
49	53	15.73	290	86.05
50	32	9.50	322	95.55
51	10	2.97	332	98.52
52	2	0.59	334	99.11
53	1	0.30	335	99.41
55	1	0.30	336	99.70
58	1	0.30	337	100.00

---

Estádio 4 exame	f	%	f acumulada	% acumulada
E0	1	0.30	1	0.30
E1	19	5.64	20	5.93
E2	26	7.72	46	13.65
E3	14	4.15	60	17.80
E3-limiar	2	0.59	62	18.40
VC	275	81.60	337	100.00

---

**- Zona de doença observada no quarto exame**

ZONA	f	%	f acumulada	% acumulada
II	5	1.48	5	1.48
III	332	98.52	337	100.00

EXAME5	f	%	f acumulada	% acumulada
12	4	1.19	4	1.19
13	5	1.49	9	2.69
14	8	2.39	17	5.07
15	10	2.99	27	8.06
16	17	5.07	44	13.13
17	1	0.30	45	13.43
18	9	2.69	54	16.12
20	279	83.28	333	99.40
23	1	0.30	334	99.70
28	1	0.30	335	100.00

**- IPC5 (Idade pós-concepção observada no quinto exame)**

IPC5	f	%	f acumulada	% acumulada
39	2	0.60	2	0.60
40	1	0.30	3	0.90
41	5	1.49	8	2.39
42	6	1.79	14	4.18
43	8	2.39	22	6.57
44	8	2.39	30	8.96
45	8	2.39	38	11.34
46	9	2.69	47	14.03
47	5	1.49	52	15.52
48	18	5.37	70	20.90
49	27	8.06	97	28.96
50	45	13.43	142	42.39
51	40	11.94	182	54.33
52	55	16.42	237	70.75
53	52	15.52	289	86.27
54	32	9.55	321	95.82
55	9	2.69	330	98.51
56	2	0.60	332	99.10
57	1	0.30	333	99.40
59	1	0.30	334	99.70
62	1	0.30	335	100.00

Frequency Missing = 2

Estádio 5 exame	f	%	f acumulada	% acumulada
E0	1	0.30	1	0.30
E1	19	5.67	20	5.97
E2	16	4.78	36	10.75
E3	8	2.39	44	13.13
E3PLUS	2	0.60	46	13.73
VC	289	86.27	335	100.00

Frequency Missing = 2

**- Zona de doença observada no quinto exame**

ZONA	f	%	f acumulada	% acumulada
II	4	1.19	4	1.19
III	331	98.81	335	100.00

Frequency Missing = 2

---

---

EXAME6	f	%	f acumulada	% acumulada
13	1	0.42	1	0.42
14	4	1.69	5	2.11
15	2	0.84	7	2.95
16	11	4.64	18	7.59
17	5	2.11	23	9.70
18	9	3.80	32	13.50
19	2	0.84	34	14.35
20	11	4.64	45	18.99
22	9	3.80	54	22.78
24	182	76.79	236	99.58
26	1	0.42	237	100.00

Frequency Missing = 100

### IPC6 (Idade pós-concepção observada no sexto exame)

---

IPC6	f	%	f acumulada	% acumulada
37	1	0.42	1	0.42
40	1	0.42	2	0.84
41	2	0.84	4	1.69
42	3	1.27	7	2.95
43	1	0.42	8	3.38
44	3	1.27	11	4.64
45	6	2.53	17	7.17
46	9	3.80	26	10.97
47	6	2.53	32	13.50
48	4	1.69	36	15.19
49	6	2.53	42	17.72
50	8	3.38	50	21.10
51	2	0.84	52	21.94
52	14	5.91	66	27.85
53	19	8.02	85	35.86
54	29	12.24	114	48.10
55	25	10.55	139	58.65
56	39	16.46	178	75.11
57	31	13.08	209	88.19
58	21	8.86	230	97.05
59	3	1.27	233	98.31
60	3	1.27	236	99.58
61	1	0.42	237	100.00

Frequency Missing = 100

---

Estadio 6 exame	f	%	f acumulada	% acumulada
E1	20	8.44	20	8.44
E2	12	5.06	32	13.50
E3	2	0.84	34	14.35
E3PLUS	1	0.42	35	14.77
VC	202	85.23	237	100.00

Frequency Missing = 100

**- Zona de doença observada no sexto exame**

---

ZONA	f	%	f acumulada	% acumulada
II	3	1.27	3	1.27
III	233	98.73	236	100.00

Frequency Missing = 101

---

<i>EXAME7</i>	<i>f</i>	<i>%</i>	<i>f</i> <i>acumulada</i>	<i>%</i> <i>acumulada</i>
14	1	1.79	1	1.79
15	1	1.79	2	3.57
16	2	3.57	4	7.14
17	1	1.79	5	8.93
18	5	8.93	10	17.86
19	6	10.71	16	28.57
20	8	14.29	24	42.86
21	1	1.79	25	44.64
22	7	12.50	32	57.14
23	2	3.57	34	60.71
24	10	17.86	44	78.57
26	5	8.93	49	87.50
27	1	1.79	50	89.29
28	5	8.93	55	98.21
30	1	1.79	56	100.00

Frequency Missing = 281

-----

### IPC7(Idade pós-concepção observada no sétimo exame)

---

IPC7	f	%	f acumulada	% acumulada
39	1	1.79	1	1.79
41	1	1.79	2	3.57
42	1	1.79	3	5.36
43	2	3.57	5	8.93
44	2	3.57	7	12.50
46	2	3.57	9	16.07
47	3	5.36	12	21.43
48	3	5.36	15	26.79
49	5	8.93	20	35.71
50	7	12.50	27	48.21
51	5	8.93	32	57.14
52	3	5.36	35	62.50
53	5	8.93	40	71.43
54	6	10.71	46	82.14
55	1	1.79	47	83.93
56	4	7.14	51	91.07
57	1	1.79	52	92.86
58	2	3.57	54	96.43
59	1	1.79	55	98.21
61	1	1.79	56	100.00

Frequency Missing = 281

---

Estadio 7 exame	f	%	f acumulada	% acumulada
E1	15	26.79	15	26.79
E2	8	14.29	23	41.07
E3	1	1.79	24	42.86
VC	32	57.14	56	100.00

Frequency Missing = 281

**- Zona de doença observada no sétimo exame**

---

ZONA	f	%	f acumulada	% acumulada
II	2	3.57	2	3.57
III	54	96.43	56	100.00

---

Frequency Missing = 281

---

---

EXAME8	f	%	f acumulada	% acumulada
16	1	2.44	1	2.44
17	1	2.44	2	4.88
18	3	7.32	5	12.20
20	3	7.32	8	19.51
21	1	2.44	9	21.95
22	4	9.76	13	31.71
23	4	9.76	17	41.46
24	8	19.51	25	60.98
26	7	17.07	32	78.05
27	2	4.88	34	82.93
28	5	12.20	39	95.12
30	2	4.88	41	100.00

---

Frequency Missing = 296

---

### IPC8 (Idade pós-concepção observada no oitavo exame)

---

IPC8	f	%	f acumulada	% acumulada
43	2	4.88	2	4.88
44	2	4.88	4	9.76
45	1	2.44	5	12.20
46	2	4.88	7	17.07
48	3	7.32	10	24.39
49	1	2.44	11	26.83
50	1	2.44	12	29.27
51	2	4.88	14	34.15
52	3	7.32	17	41.46
53	4	9.76	21	51.22
54	6	14.63	27	65.85
55	4	9.76	31	75.61
56	2	4.88	33	80.49
57	4	9.76	37	90.24
58	4	9.76	41	100.00

Frequency Missing = 296

---

Estadio 8 exame	f	%	f acumulada	% acumulada
E1	9	21.95	9	21.95
E2	4	9.76	13	31.71
VC	28	68.29	41	100.00

Frequency Missing = 296

### Zona de doença observada no oitavo exame

---

ZONA8 exame	f	%	f acumulada	% acumulada
III	40	100.00	40	100.00

Frequency Missing = 297

---

EXAME9	f	%	f acumulada	% acumulada
18	1	3.45	1	3.45
20	1	3.45	2	6.90
21	2	6.90	4	13.79
22	3	10.34	7	24.14
24	1	3.45	8	27.59
25	1	3.45	9	31.03
26	4	13.79	13	44.83
27	4	13.79	17	58.62
28	6	20.69	23	79.31
30	3	10.34	26	89.66
31	2	6.90	28	96.55
32	1	3.45	29	100.00

Frequency Missing = 308

---

**IPC9 (Idade pós concepção observada no nono exame)**

---

IPC9	f	%	f acumulada	% acumulada
45	1	3.45	1	3.45
46	1	3.45	2	6.90
47	1	3.45	3	10.34
48	1	3.45	4	13.79
49	1	3.45	5	17.24
50	3	10.34	8	27.59
51	2	6.90	10	34.48
52	2	6.90	12	41.38
55	2	6.90	14	48.28
56	3	10.34	17	58.62
57	4	13.79	21	72.41
58	2	6.90	23	79.31
59	3	10.34	26	89.66
61	2	6.90	28	96.55
62	1	3.45	29	100.00

Frequency Missing = 308

---

Estádio 9	f	%	f acumulada	% acumulada
-----	-----	-----	-----	-----
E1	7	24.14	7	24.14
E2	2	6.90	9	31.03
VC	20	68.97	29	100.00

Frequency Missing = 308

---

ZONA 9 exame	f	%	f acumulada	% acumulada
-----	-----	-----	-----	-----
III	30	100.00	30	100.00

Frequency Missing = 307

---

EXAME10	f	%	f acumulada	% acumulada
-----	-----	-----	-----	-----
22	2	15.38	2	15.38
24	3	23.08	5	38.46
25	1	7.69	6	46.15
26	2	15.38	8	61.54
28	1	7.69	9	69.23
29	1	7.69	10	76.92
30	2	15.38	12	92.31
34	1	7.69	13	100.00

Frequency Missing = 324

---

### IPC10 (Idade pós-concepção observada no décimo exame)

---

IPC10	f	%	f acumulada	% acumulada
48	1	7.69	1	7.69
49	1	7.69	2	15.38
50	1	7.69	3	23.08
51	1	7.69	4	30.77
52	1	7.69	5	38.46
53	2	15.38	7	53.85
54	4	30.77	11	84.62
56	1	7.69	12	92.31
63	1	7.69	13	100.00

---

Frequency Missing = 324

---

Estádio 10 exame	f	%	f acumulada	% acumulada
E1	1	7.69	1	7.69
E2	1	7.69	2	15.38
VC	11	84.62	13	100.00

---

Frequency Missing = 324

---

ZONA10 exame	f	%	f acumulada	% acumulada
III	13	100.00	13	100.00

---

Frequency Missing = 324

---

EXAME11	f	%	f acumulada	% acumulada
24	1	33.33	1	33.33
26	1	33.33	2	66.67
29	1	33.33	3	100.00

---

Frequency Missing = 334

**IPC11 (Idade pós-concepção observada no  
décimo-primeiro exame)**

---

IPC11 exame	f	%	f acumulada	% acumulada
53	2	66.67	2	66.67
59	1	33.33	3	100.00

Frequency Missing = 334

---

Estadio 11 exame	f	%	f acumulada	% acumulada
VC	3	100.00	3	100.00

Frequency Missing = 334

**Quadro 15-** Estádios e localização na retina em cada exame oftalmológico, Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999– 2003.

<b>Estádios</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>Localização na retina</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
Exame 1 (n=337)			Zona:		
E0	279	82,79	I	1	0,30
E1	24	7,12	II	34	10,09
E2	2	0,59	III	302	89,61
Vascularização normal	32	9,50			
Exame 2 (n=337)			Zona:		
E0	81	24,04	II	12	3,56
E1	59	17,51	III	325	96,44
E2	17	5,04			
E3	3	0,89			
E3-LIMIAR	1	0,30			
Vascularização normal	176	52,22			
Exame 3 (n=328)			Zona:		
E0	3	0,89	II	10	2,97
E1	28	8,31	III	327	97,03
E2	36	10,68			
E3	10	2,97			
E3-LIMIAR	1	0,30			
Vascularização normal	259	76,85			
Exame 4 (n=337)			Zona:		
E0	1	0,30	II	5	1,48
E1	19	5,64	III	332	98,52
E2	26	7,72			
E3	14	4,15			
E3-LIMIAR	2	0,59			
Vascularização normal	275	81,60			
Exame 5 (n=335)			Zona:		
E0	1	0,30	II	4	1,19
E1	19	5,67	III	331	98,81
E2	16	4,78			
E3	8	2,39			
E3-LIMIAR	2	0,60			
Vascularização normal	289	86,26			
Exame 6 (n=237)			Zona:		
E1	20	8,44	II	3	1,27
E2	12	5,06	III	233	98,73
E3	2	0,84			
E3-LIMIAR	1	0,42			
Vascularização normal	202	85,24			
Exame 7 (n=56)			Zona:		
E1	15	26,78	II	2	3,57
E2	8	14,29	III	54	96,43
E3	1	1,79			
Vascularização normal	32	57,14			
Exame 8 (n=41)			Zona:		
E1	9	21,95	III	40	100
E2	4	9,76			
Vascularização normal	28	68,29			
Exame 9 (n=29)			Zona:		
E1	7	24,14	III	30	100
E2	2	6,90			
Vascularização normal	20	68,96			
Exame 10 (n=13)			Zona:		
E1	1	7,69	III	13	100
E2	1	7,69			
Vascularização normal	11	84,62			
Exame 11 (n=3)					
Vascularização normal	3	100			

### Anexo 3

**Tabela 39-** Fatores de risco para o desenvolvimento da retinopatia da prematuridade nos grupos de prematuros doentes (D), doentes tratados (DT) e não doentes, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999-2003.

---

---

#### Idade Gestacional

---

Grupo	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
D	76	30.07	1.98	26.00	30.00	34.00
DT	19	28.74	2.28	25.00	28.00	33.00
ND	242	31.76	2.09	26.00	32.00	42.00

Teste de kruskal-Wallis, valor de p = **0.0001** (ND ≠ D e DT)

---

#### - Peso

Grupo	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
D	76	1014.92	242.72	565.00	992.50	1920.00
DT	19	908.16	175.74	600.00	890.00	1190.00
ND	242	1281.93	316.62	670.00	1270.00	3425.00

Teste de kruskal-Wallis, valor de p = **0.0001** (ND ≠ D e DT)

### - Uso de oxigênio

---

---

Grupo	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
D	76	20.50	20.64	0.00	14.00	90.00
DT	19	33.11	17.49	8.00	30.00	65.00
ND	242	9.58	14.03	0.00	4.00	75.00

Teste de kruskal-Wallis, valor de p = **0.0001** (ND ≠ D ≠ DT)

### Idade da mãe

---

---

Grupo	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
D	76	27.09	7.61	14.00	26.50	43.00
DT	19	24.11	8.06	16.00	20.00	38.00
ND	242	25.86	6.44	14.00	25.00	46.00

Teste de kruskal-Wallis, valor de p = 0.1719

### - APGAR 1 minuto

---

---

Grupo	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
D	76	5.47	2.57	1.00	6.00	9.00
DT	19	3.79	2.39	1.00	3.00	8.00
ND	242	6.18	2.31	1.00	7.00	10.00

Teste de kruskal-Wallis, valor de p = **0.0001** (DT ≠ D e ND)

### - APGAR 5 minutos

---

---

Grupo	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
D	76	8.61	1.30	2.00	9.00	10.00

DT	19	7.21	1.96	3.00	8.00	10.00
ND	242	8.86	1.17	1.00	9.00	10.00

Teste de kruskal-Wallis, valor de p = **0.0001** (DT ≠ D e ND)

## Anexo 4

**Tabela 40** - Estatística descritiva da refração esférica, cilíndrica, diâmetro axial e estrabismo, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999-2003.

### - Dioptria esférica - olho direito

ED	f	%	f acumulada	% acumulada
Negativo	47	14.07	47	14.07
Positivo	197	58.98	244	73.05
plano	90	26.95	334	100.00

Frequency Missing = 3

### - Dioptria cilíndrica - olho direito

DC OD	f	%	f acumulada	% acumulada
-0,25	2	0.60	2	0.60
-0,50	27	8.08	29	8.68
-0,75	1	0.30	30	8.98
-1,00	5	1.50	35	10.48
-1,50	4	1.20	39	11.68
PLANO	295	88.32	334	100.00

Frequency Missing = 3

### - Dioptria esférica - olho esquerdo

DE	f	%	f acumulada	% acumulada
N	47	14.07	47	14.07

P	194	58.08	241	72.16
plano	93	27.84	334	100.00

Frequency Missing = 3

---

**- Dioptria cilíndrica - olho esquerdo**

DC OE	f	%	f acumulada	% acumulada
-0,25	2	0.60	2	0.60
-0,50	21	6.29	23	6.89
-1,00	4	1.20	27	8.08
-1,50	1	0.30	28	8.38
-2,50	1	0.30	29	8.68
PLANO	305	91.32	334	100.00

Frequency Missing = 3

---

**- Estrabismo**

ESTRAB	f	%	f acumulada	% acumulada
N	319	95.51	319	95.51
S	15	4.49	334	100.00

Frequency Missing = 3

**Tabela 41-** Estatística descritiva da refração esférica e cilíndrica nos grupos de crianças doentes(D), doentes tratadas (DT) e não doentes, durante o seguimento da retinopatia da prematuridade no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo 1999-2003.

---



---

grupo	Lado	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
D	ESFOD	76	0.64	1.21	-2.75	0.50	4.50
	ESFOE	76	0.62	1.29	-2.75	0.50	5.00
DT	ESFOD	19	-0.46	3.18	-8.50	0.00	4.50
	ESFOE	19	-0.83	3.66	-13.50	0.50	2.00
ND	ESFOD	239	0.94	1.32	-3.75	0.50	5.00
	ESFOE	239	0.94	1.26	-2.00	0.50	5.00

---

grupo	Lado	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
D	astod1	76	-0.04	0.14	-0.50	0.00	0.00
	astoe1	76	-0.02	0.10	-0.50	0.00	0.00
DT	astod1	16	-0.09	0.38	-1.50	0.00	0.00
	astoe1	16	-0.25	0.71	-2.50	0.00	0.00
ND	astod1	235	-0.07	0.22	-1.50	0.00	0.00
	astoe1	235	-0.04	0.13	-0.50	0.00	0.00

---

esf= diptria esférica

ast= dioptria cilíndrica

OD= olho direito

OE= olho esquerdo

---



---

