

Incidência e fatores de risco da retinopatia da prematuridade no Hospital Universitário Onofre Lopes, Natal (RN) - Brasil

Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in University Hospital Onofre Lopes, Natal (RN) - Brazil

Aline Macêdo Pinheiro¹
Wallace Andrino da Silva²
Cíntia Glenda Freitas Bessa³
Hélida Machado Cunha⁴
Maria Ângela Fernandes Ferreira⁵
Alexandre Henrique Bezerra Gomes⁶

RESUMO

Objetivos: Determinar a incidência de retinopatia da prematuridade e avaliar os principais fatores de risco implicados no seu desenvolvimento. **Métodos:** Estudo coorte retrospectivo de base hospitalar realizado no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2006, no Hospital Universitário Onofre Lopes, Natal (RN) - Brasil. A amostra foi composta por 663 recém-nascidos, com idade gestacional ≤ 36 semanas e/ou peso ao nascimento ≤ 1.500 g e submetidas ao protocolo de retinopatia da prematuridade existente no ambulatório de oftalmologia do hospital. As variáveis estudadas foram: gênero, peso ao nascimento, idade gestacional, tempo de oxigenioterapia, ventilação mecânica, sepse e transfusão sanguínea. Os dados foram analisados por meio dos testes do qui-quadrado, exato de Fisher e da regressão logística múltipla. **Resultados:** Entre os 663 prontuários, retinopatia da prematuridade ocorreu em 414 casos (62,4%). Do total da amostra, 338 (51,0%) eram do sexo masculino e 282 (42,5%) do feminino. As médias e os desvios-padrão do peso, da idade gestacional e do tempo de oxigenioterapia foram, respectivamente, $1.334,9 \pm 345,6$ g, $31,9 \pm 2,3$ semanas e $10,0 \pm 14,0$ dias. A incidência de retinopatia em prematuros no período foi de 62,4%, com 58,0% dos casos em 2004, 67,2% em 2005 e 63,0% em 2006. A análise de regressão logística múltipla demonstrou que o peso < 1.000 g ($p < 0,001$; ORaj=17,18; IC= 6,52-45,29) e entre 1.000 g a 1.500 g ($p=0,002$; ORaj=4,20; IC= 1,68-10,48), o tempo de oxigenioterapia > 20 dias ($p=0,022$; ORaj=3,40; IC= 1,19-9,69) e a transfusão sanguínea ($p=0,022$; ORaj=2,06; IC= 1,11-3,83) são fatores independentes de risco para a doença. **Conclusões:** O estudo demonstra uma alta incidência da patologia no serviço. O baixo peso ao nascer, um tempo prolongado de oxigenioterapia, bem como a transfusão sanguínea são fatores associados ao desenvolvimento da retinopatia da prematuridade. Idade gestacional não é um dado confiável para a triagem dos neonatos realizada pelo setor.

Descritores: Retinopatia da prematuridade/epidemiologia; Fatores de risco; Recém-nascido, prematuro; Recém-nascido, de baixo peso

INTRODUÇÃO

A retinopatia da prematuridade (ROP) é uma doença vasoproliferativa da retina, de etiologia multifatorial⁽¹⁾, relacionada principalmente à prematuridade, oxigenioterapia prolongada⁽¹⁻²⁾ e ao baixo peso ao nascer. Além desses, podemos citar outros fatores de risco, tais como: gemelaridade, sepse, transfusão sanguínea, hemorragia intraventricular, fototerapia, apnéia e anemia⁽¹⁻²⁾.

Trabalho realizado no Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN - Natal (RN) - Brasil.

¹ Doutoranda da Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN - Natal (RN) - Brasil.

² Doutorando da UFRN - Natal (RN) - Brasil.

³ Doutoranda da UFRN - Natal (RN) - Brasil.

⁴ Doutoranda da UFRN - Natal (RN) - Brasil.

⁵ Professora adjunta do Programa de Pós-graduação em Odontologia Social da UFRN - Natal (RN) - Brasil.

⁶ Professor auxiliar I do Departamento de Oftalmologia da UFRN - Natal (RN) - Brasil e Médico Oftalmologista do Hospital Universitário Onofre Lopes - HUOL - Natal (RN) - Brasil.

Endereço para correspondência: Aline Macêdo Pinheiro. Rua Alto da Serra, 146 - Conjunto dos Bancários - Natal (RN) CEP 59068-740
E-mail: aline_mpinheiro@yahoo.com.br

Recebido para publicação em 30.08.2008

Última versão recebida em 05.05.2009

Aprovação em 20.05.2009

Nota Editorial: Depois de concluída a análise do artigo sob sigilo editorial e com a anuência do Dr. Augusto Paranhos Jr. sobre a divulgação de seu nome como revisor, agradecemos sua participação neste processo.

Apresenta uma fase inicial aguda e assintomática, na qual a vasculogênese normal é interrompida e a retina imatura apresenta uma transformação e proliferação celular. Tal fase pode evoluir para um processo fibrótico ou involuir espontaneamente, o que ocorre na maioria dos casos^(1,3).

Nos EUA, a retinopatia da prematuridade é a segunda causa mais comum de cegueira entre crianças com menos de 6 anos de idade e é estimado que de cada 100.000 crianças latino-americanas cegas, 24.000 são em consequência da ROP⁽⁴⁾.

Atualmente, com o avanço das unidades de terapia intensiva neonatais, a sobrevivência de recém-nascidos cada vez mais prematuros e com baixo peso vem aumentando e, por conseguinte, a ocorrência de ROP está se tornando cada vez maior⁽⁵⁾. Essa temática torna-se ainda mais importante em países com níveis intermediários de desenvolvimento humano, nos quais o número de unidades neonatais supera os programas de triagem e tratamento para ROP⁽⁵⁾.

No Brasil, a cegueira causada pela ROP adquiriu importância como problema de saúde pública a partir de um simpósio sobre ROP em 2002, que foi patrocinado através de uma parceria de organizações brasileiras de oftalmologia e pediatria e de organizações não-governamentais⁽⁶⁾.

O objetivo desse estudo é determinar a incidência de ROP no serviço de oftalmologia do Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL) e avaliar os principais fatores de risco implicados no seu desenvolvimento.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo coorte retrospectivo realizado a partir da análise de prontuários dos neonatos prematuros atendidos, no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2006, no serviço de oftalmologia do HUOL, em Natal (RN) - Brasil.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes (CEP - HUOL), sob o protocolo 131/07.

Cálculo e critérios de seleção da amostra

O cálculo da amostra foi obtido a partir de um estudo piloto, onde se verificou uma probabilidade de exposição (peso < 1.500 g) de 41,8% entre neonatos não acometidos por ROP. A partir dessa probabilidade e de uma odds ratio estimada em 2, um nível de confiança de 99% e um poder de 80%, determinou-se uma amostra mínima de 192 pacientes para cada grupo (com ROP e sem ROP).

Foram incluídos recém-nascidos com idade gestacional (IG) ≤ 36 semanas e/ou peso ao nascimento ≤ 1.500 g, submetidos ao protocolo de ROP existente no ambulatório de oftalmologia. Foram excluídos da amostra aqueles cujo preenchimento quanto à presença ou ausência da ROP estava ausente e os que não possuíam registros sobre IG e peso ao nascimento.

Foram selecionados 663 prontuários de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos, sendo 414 com ROP e 249 sem ROP.

Coleta e análise dos dados

A extração dos dados foi realizada a partir das informações contidas nos protocolos de atendimento do setor de oftalmologia.

As variáveis coletadas foram: a presença ou não de ROP - variável dependente - e gênero, peso ao nascimento, IG, ocorrência de sepse, recebimento de transfusão sanguínea, tempo de exposição ao oxigênio (capuz, pressão positiva de vias aéreas - CPAP ou ventilação mecânica) e emprego de ventilação mecânica - variáveis independentes.

O preenchimento do protocolo foi realizado pelo médico oftalmologista na 4ª a 6ª semana de vida, conforme preconizado na literatura. O diagnóstico da ROP foi aferido mediante exame fundoscópico sob midríase (fenilefrina a 2,5% e tropicamida a 0,5%). As características da criança e da mãe foram obtidas através do prontuário do paciente cujo preenchimento ocorreu na unidade onde transcorreu seu nascimento. Nesta, a IG foi adquirida através de ultrassonografia (USG), data da última menstruação (DUM) ou pelo método de Capurro.

Análise estatística

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

Na análise univariada, o teste qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram utilizados para determinar a associação entre as variáveis independentes e o desfecho (ROP). A magnitude do efeito dos fatores de risco sobre o desfecho foi expressa através da odds ratio (OR). Ficou determinado um nível de confiança de 95%, sendo considerado significativo, portanto, os valores com $p < 0,05$.

A análise do efeito independente das variáveis intervenientes sobre o desfecho (ROP) foi realizada através da regressão logística múltipla, utilizando-se a modelagem do tipo backward. Todas aquelas que apresentaram $p < 0,20$ no teste de associação foram incluídas no processo de modelagem. O ajuste do modelo foi determinado pelo teste de Hosmer - Lemeshow.

Para as análises estatísticas foi utilizado o programa "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows", versão 13.0.

RESULTADOS

A população estudada foi composta por 663 neonatos, sendo 338 (51,0%) do sexo masculino. A média do peso ao nascimento foi igual a $1.334,9 \pm 345,6$ g. A idade gestacional variou de 23,0 a 39,6 semanas, sendo a média igual a $31,9 \pm 2,3$ semanas. A média do tempo de oxigenioterapia foi igual a $10,0 \pm 14,0$ dias. Foram submetidos à ventilação mecânica 233 (35,1%) pacientes; 304 (45,9%) prematuros tiveram sepse neonatal e 185 (27,9%) receberam transfusão sanguínea (Tabela 1).

A prevalência total de ROP no serviço, durante o período analisado, foi de 62,4%, correspondendo a 414 casos. O grupo

sem ROP foi composto por 249 pacientes (37,5%). A distribuição de casos por ano se encontra demonstrada no gráfico 1.

Na análise univariada, as variáveis - peso ≤ 1.000 g, o peso de 1.000 g - 1.500 g, a IG < 28 g, o tempo de oxigenioterapia de 11-20 dias e > 20 dias, o uso de ventilação mecânica, a ocorrência de sepse e o emprego de transfusão sanguínea - apresentaram associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) com o desenvolvimento da ROP. Por outro lado, o gênero, a IG ≥ 34 semanas e o tempo de oxigenioterapia ≤ 10 dias não mostraram qualquer relação ($p > 0,05$) (Tabela 2).

A análise de regressão logística múltipla demonstrou que o peso < 1.000 g (ORaj=17,18; IC= 6,52-45,29) e entre 1.000 g a 1.500 g (ORaj=4,20; IC= 1,68-10,48), o tempo de oxigenioterapia > 20 dias ($p=0,022$; ORaj=3,40; IC=1,19-9,69) e a transfusão sanguínea (ORaj=2,06; IC= 1,11-3,83) são fatores de risco independente para a ROP. O teste de Hosmer-Lemeshow apresentou valor de 0,716. (Tabela 3)

DISCUSSÃO

ROP continua sendo uma importante causa de cegueira prevenível no mundo⁽⁷⁾. Isso decorre, especialmente, do aumento nas taxas de sobrevivência de bebês muito prematuros com o desenvolvimento das unidades de terapia intensiva neonatais.

A incidência de ROP no nosso serviço se mostrou bastante alta, particularmente quando comparada com aquelas encontra-

das na literatura. De uma maneira geral, os estudos demonstram uma prevalência que varia de 13,2% a 36,4%⁽⁸⁻¹⁶⁾. Um estudo transversal realizado, em 2000, na Maternidade Escola Januário Cicco (MEJC), em Natal (RN), evidenciou uma incidência de 28%⁽¹⁷⁾.

Apenas a investigação realizada pelo estudo “Early Treatment for Retinopathy of Prematurity” (ETROP)⁽¹⁸⁾ detectou incidência de 68%, semelhante aos nossos resultados. Vale ressaltar, no entanto, que sua amostra era constituída apenas por recém-nascidos de peso < 1.251 g.

A alta frequência verificada em nosso estudo, muito provavelmente, se deve ao fato da amostra ter sido originada do setor de oftalmologia do HUOL, que é referência em atendimento de pré-termos da rede pública de saúde do Estado, o que permitiu maior detecção de casos.

Vale salientar ainda que o protocolo para ROP foi instaurado no hospital em 1998, o que permitiu uma padronização nos critérios diagnósticos e, conseqüentemente, uma maior confiabilidade nos dados obtidos.

Da mesma forma, a idade gestacional, a ventilação mecânica e a ocorrência de sepse não se mantiveram como fatores independentes de risco para a ocorrência de ROP após a análise multivariada. Alguns trabalhos na literatura estão em consonância com esse achado^(6,15,19-20), enquanto outros apontam a sepse como fator de risco^(11,21-23).

Embora diversos autores^(9-10,13,16,19,21-24) descrevam a influência da IG no desenvolvimento da ROP, no nosso estudo essa variável não se mostrou significativa quando submetida à análise multivariada, estando em conformidade com alguns relatos^(11,15,20,25). Isso, provavelmente, deve-se à baixa confiabilidade na determinação da idade gestacional em nosso Estado cuja definição se dá, em sua maioria, a partir da data da última menstruação (DUM) materna e/ou método de Capurro, os quais são bastante imprecisos. Em razão do baixo poder aquisitivo da população assistida, a USG do primeiro semestre, que possibilita medida mais acurada da IG, ainda é rara em nosso meio.

Em razão disso, o ponto de corte da IG para triagem, em nosso Estado, é de 35 semanas e não 32 semanas como preconizado no Brasil. Pois, a utilização de 32 semanas como ponto de corte poderia deixar passar prematuros que necessitem de avaliação oftalmológica.

Já no que se refere às variáveis, peso ao nascimento, tempo de oxigenioterapia e transfusão sanguínea, foi encontrada uma expressiva associação com o desenvolvimento de ROP.

Os dados deste estudo demonstraram que quanto menor o peso, maior a chance em desenvolver a doença, o que está de acordo com a maioria dos estudos que apontam para o muito baixo peso como fator de risco para aquisição da ROP^(6,11,15,17,19-27).

Tanto é que o peso ≤ 1.500 g corresponde a um dos critérios de avaliação para a doença e encontra-se presente nos principais “guidelines” elaborados por instituições internacionais (Academia Americana de Pediatria - AAP, Associação Americana para Oftalmologia Pediátrica e Estrabismo e Academia Americana de Oftalmologia) e nacionais (Sociedade Brasileira

Tabela 1. Características da população estudada

Variável	Medidas descritivas
Gênero	
Masculino	338,0 (51,0%)
Feminino	282,0 (42,5%)
Peso ao nascimento (gramas)	1.334,9 (\pm 345,6)
Idade gestacional (semanas)	31,9 (\pm 2,3)
Tempo de oxigenioterapia (dias)	10,0 (\pm 14,0)
Ventilação mecânica	233,0 (35,1%)
Sepse	304,0 (45,9%)
Transfusão sanguínea	185,0 (27,9%)

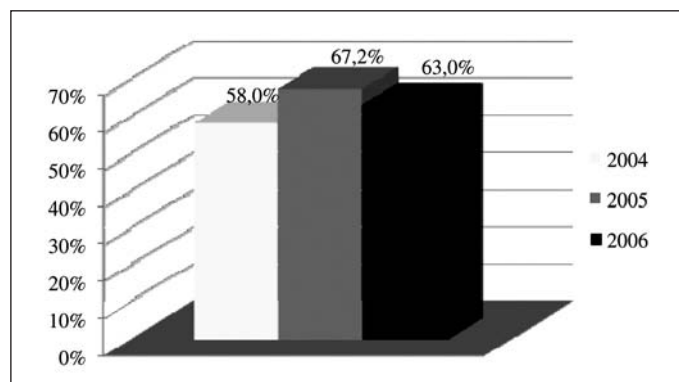


Gráfico 1 - Incidência anual de ROP no ambulatório de oftalmologia do HUOL, Natal (RN) - Brasil

Variável	ROP		ORbr	IC 95%	p*
	Presença	Ausência			
Gênero	390 (62,9%)	230 (37,1%)	1,20	0,87 - 1,67	0,270
Peso (gramas)					
Menor que 1.000	96 (91,4%)	9 (8,6%)	19,17	9,07 - 40,02	<0,001
Entre 1.000 e 1.500	252 (66,8%)	125 (33,2%)	5,29	2,59 - 10,83	<0,001
Maior que 1.500	64 (35,8%)	115 (64,2%)	1,00	-	-
Idade gestacional (semanas)					
Menor que 28	31 (93,9%)	2 (6,1%)	21,70	3,47 - 135,75	<0,001**
De 28 a 34	313 (64,5%)	172 (35,5%)	2,55	0,80 - 8,15	0,129
De 34 a 36	54 (45,0%)	66 (55,0%)	1,14	0,34 - 3,81	1,000
Maior que 36	5 (41,7%)	7 (58,3%)	1,00	-	-
Ventilação mecânica	178 (76,4%)	55 (23,6%)	2,82	1,94 - 4,10	<0,001
Tempo de oxigenioterapia (dias)					
1-5	111 (46,6%)	127 (53,4%)	1,00	-	-
6-10	93 (69,4%)	41 (30,6%)	2,49	0,95 - 6,56	0,064
11-20	55 (78,6%)	15 (21,4%)	4,03	1,70 - 9,55	<0,001
Mais de 20	64 (90,1%)	7 (9,9%)	10,46	4,60 - 23,77	<0,001
Sepse	227 (74,7%)	77 (25,3%)	3,07	2,14 - 4,39	<0,001
Transfusão sanguínea	154 (83,2%)	31 (16,8%)	4,72	3,05 - 7,32	<0,001

ORbr= odds ratio bruto; IC 95%= intervalo de confiança de 95%; *= teste do qui quadrado (p<0,05); **= teste exato de Fisher

Variável	ORbr	IC 95%	p*	ORaj	IC 95%	p*
Peso (gramas)						
Menor que 1.000	19,17	9,07 - 40,02	<0,001	17,18	6,52 - 45,29	<0,001
Entre 1.000 e 1.500	5,29	2,59 - 10,83	<0,001	4,20	1,68 - 10,48	0,002
Maior que 1.500	1,00	-	-	1,00	-	-
Tempo de oxigenioterapia (dias)						
1-5	1,00	-	-	1,00	-	-
6-10	2,49	0,95 - 6,56	0,064	1,02	0,33 - 3,13	0,971
11-20	4,03	1,70 - 9,55	<0,001	1,65	0,59 - 4,64	0,340
Mais de 20	10,46	4,60 - 23,77	<0,001	3,40	1,19 - 9,69	0,022
Transfusão sanguínea	4,72	3,05 - 7,32	<0,001	2,06	1,11 - 3,83	0,022

Ajustado por idade gestacional, ventilação mecânica e sepse
ORbr= odds ratio bruto; ORaj= odds ratio ajustada; IC 95%= intervalo de confiança de 95%; *= teste do qui-quadrado (p <0,05); Teste de Hosmer e Lemeshow= 0,716

de Pediatria, Conselho Brasileiro de Oftalmologia e Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica).

O baixo peso como fator de risco sugere que fatores envolvidos no crescimento e desenvolvimento do indivíduo estejam implicados na etiologia dessa patologia. Trabalho feito em animais⁽²⁶⁾ e fundamentado em achados clínicos aponta o fator-1 de crescimento insulina-símile (IGF-1), o qual já é sabidamente importante no crescimento e desenvolvimento fetal, como participante fundamental na formação vascular retiniana. O nível sérico de IGF-1 se correlaciona com o crescimento fetal. Com isso, uma expressão menor desse fator contribuiria para um feto com peso reduzido e, portanto, com maior risco para ROP⁽²⁶⁾.

No que se refere ao tempo de oxigenioterapia, assim como apresentado em diversos outros resultados da literatura^(11,14-15,19-22,24,27), é um importante fator a ser levado em consideração no rastreamento de casos.

Os níveis arteriais de oxigênio interferem na formação vascular retiniana do neonato. A terapia de suplementação com oxigênio, geralmente empregada em prematuros, expõe a retina à pressão arterial de oxigênio (PaO₂) variando de 60 a 100 mmHg. Normalmente, a vascularização retiniana se processa intra-útero sob baixas pressões de oxigênio - PaO₂ igual a 30 mmHg.

Numa primeira fase, a hiperóxia provoca obliteração dos vasos já formados e suprime a produção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), comprometendo a angiogênese e causando hipóxia retiniana. Num segundo momento, essa hipóxia estimula um aumento do VEGF e, com isso, provoca uma neovascularização patológica. Ambas as alterações contribuem sobremaneira para o desenvolvimento da doença⁽²⁶⁾.

O recebimento de transfusão sanguínea também expõe o prematuro ao desenvolvimento da doença. Alguns trabalhos atribuem esse risco às alterações hemodinâmicas durante a transfusão em bebês prematuros que têm volume sanguíneo

reduzido. Além disso, as hemácias adultas, devido a sua menor afinidade pelo oxigênio, poderiam causar toxicidade tecidual pela maior liberação desse elemento no tecido retiniano^(11,28).

A avaliação das características dos recém-nascidos prematuros e de seus fatores de risco é fundamental para identificar o grupo de risco e, conseqüentemente, tornar mais eficaz sua triagem, possibilitando a prevenção da cegueira e reduzindo a incidência da ROP ao longo do tempo.

CONCLUSÃO

A alta incidência de ROP em infantes prematuros no HUOL e sua potencial causa de cegueiras servem de alerta para a importância do protocolo de triagem oftalmológica nas primeiras semanas de vida e para a necessidade de acompanhamento desse pacientes.

Prevenção da prematuridade e parcimônia nas condutas de uso de oxigênio e transfusão sanguínea em unidades de terapia intensiva neonatais poderão contribuir para a redução futura da incidência de ROP no serviço.

A insignificância da idade gestacional sinaliza para a necessidade de aprimoramento na obtenção dessa variável e para sua inutilidade como critério de triagem nos compreendidos ente 34 e 36 semanas. Sugerimos então 34 semanas como sendo o ponto de corte na triagem dos recém-nascidos se aproximando da realidade proposta pelo grupo ROP Brasil.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Dra. Isa Maria Hetzel de Macedo, professora do Departamento de Saúde Coletiva e do Núcleo de Estudos em Saúde Coletiva (NESC) da UFRN e à Dra. Cláudia Rodrigues Souza Maia, professora do Departamento de Pediatria e Neonatologista da MEJC, pelas inestimáveis colaborações e disponibilidade em dividir seus conhecimentos para conosco.

ABSTRACT

Purposes: To determine the incidence of retinopathy of prematurity and assess the main risk factors involved in its development. **Methods:** Retrospective cohort study carried out from January 2004 to December 2006, at University Hospital Onofre Lopes, Natal (RN) - Brazil. The sample was composed of 663 newborns, with less than or equal to 36 weeks of gestational age and/or birth weight less than or equal to 1,500 g, submitted to the protocol of retinopathy of prematurity in the ophthalmology department of the hospital. The variables were: gender, birth weight, gestational age, duration of oxygen therapy, mechanical ventilation, sepsis and blood transfusion. Data were analyzed through the chi-squared test, Fisher's exact test and logistic regression model. **Results:** Of the 663 cases, retinopathy of prematurity occurred in 414 (62.4%). Of

the total sample, 338 (51.0%) were male and 282 (42.5%) female. Mean and standard deviation of weight, gestational age and duration of oxygen therapy were, respectively, $1,334.9 \pm 345.6$ g, 31.9 ± 2.3 weeks and 10.0 ± 14.0 days. The incidence of retinopathy in premature newborns in the period was 62.4%, 58.0% of cases in 2004, 67.2% in 2005 and 63.0% in 2006. The multiple logistic regression analysis showed that the weight less than 1,000 g ($p < 0.001$; adjOR=17.18, CI= 6.52-45.29) and between 1,000 g and 1,500 g ($p = 0.002$; adjOR -4.20 CI= 1.68-10.48), the time of oxygen longer than 20 days ($p = 0.022$; adjOR=3.40, CI= 1.19-9.69) and blood transfusion ($p = 0.022$; adjOR -2.06, CI= 1.11-3.83) are independent factors for the disease. **Conclusions:** The study showed a high incidence of the disease in the service. A low birth weight, a prolonged oxygen therapy and blood transfusion are factors associated with the development of retinopathy of prematurity. Gestational age is not a reliable parameter for screening of newborns in the service.

Keywords: Retinopathy of prematurity/epidemiology; Risk factors; Newborn infant, premature; Newborn infant, low birth weight

REFERÊNCIAS

- Moraes NSB, Graziano RM, Moreira Jr CA. Retinopatia da prematuridade. In: Abujamra S, Ávila M, Barsante C, Farah ME, Gonçalves JOR, Lavinsky J, et al. Retina e Vítreo: Clínica e Cirurgia. São Paulo: Roca; 2000. p.535-43.
- Englert JA, Saunders RA, Purohit D, Hulsey TC, Ebeling M. The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. J Perinatol. 2001;21(1):21-6.
- Aggarwal R, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Retinopathy of prematurity. Indian J Pediatr. 2002;69(1):83-6.
- Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. Lancet. 1997;350(9070):12-4.
- Quinn GE. Retinopathy of prematurity in Brazil: an emerging problem. J Pediatr (Rio J). 2007;83(3):191-3.
- Fortes Filho JB, Eckert GU, Procianny L, Barros CK, Procianny RS. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and in extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil. Eye. 2009; 23(1):25-30.
- Clemett R, Darlow B. Results of screening low-birth-weight infants for retinopathy of prematurity. Curr Opin Ophthalmol. 1999;10(3):155-63.
- Rodriguez-Hurtado FJ, Canizares JM. [Screening for retinopathy of prematurity. Our experience about limits of birth weight, post-conceptual age and other risk factors]. Arch Soc Esp Ophthalmol. 2006;81(5):275-9. Spanish.
- Sluncheva B, Vakrilova L, Emilova Z, Doicheva E, Topov A. [Retinopathy of prematurity - frequency and risk factors]. Akush Ginekol (Sofia). 2002;42(1): 10-4. Bulgarian.
- Glowacka E, Kwinta P, Mitkowska Z, Kobylarz J, Kaminska-Mroczkowska H, Mazurek M, et al. [Risk factors of retinopathy of prematurity in newborns treated in neonatal intensive care unit of University Children's Hospital Collegium Medicum Jagiellonian University]. Przegl Lek. 2002;59(Suppl 1): 86-90. Polish.
- Gupta VP, Dhaliwal U, Sharma R, Gupta P, Rohatgi J. Retinopathy of prematurity - risk factors. Indian J Pediatr. 2004;71(10):887-92.
- Sharma R, Gupta VP, Dhaliwal U, Gupta P. Screening for retinopathy of prematurity in developing countries. J Trop Pediatr. 2007;53(1):52-4.
- Lermann VL, Fortes Filho JB, Procianny RS. The prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight newborn infants. J Pediatr (Rio J). 2006; 82(1):27-32.
- Graziano RM, Leone CR, Cunha SL, Pinheiro AC. Prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. J Pediatr (Rio J).1997;73(6):377-82.
- Shah VA, Yeo CL, Ling YL, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of

- prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2005;34(2):169-78.
16. Larsson E, Carle-Petrelus B, Cernerud G, Ots L, Wallin A, Holmström G. Incidence of ROP in two consecutive Swedish population based studies. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(10):1122-6. Comment in: *Br J Ophthalmol*. 2002;86(10):1071.
 17. Garcia CA, Gomes AH, Barbosa MF, Rocha ML, Uchôa RA. Avaliação oftalmológica e fatores de risco da retinopatia da prematuridade na Maternidade Escola Januário Cicco, Natal - RN. *Rev Bras Oftalmol*. 2001;60(7):489-95.
 18. Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, Tung B; Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics*. 2005;116(1):15-23.
 19. Lala-Gitteau E, Majzoub S, Saliba E, Pisella PJ. [Epidemiology for retinopathy of prematurity: risk factors in the Tours hospital (France)]. *J Fr Ophtalmol*. 2007;30(4):366-73.
 20. Al-Amro SA, Al-Kharfi TM, Thabit AA, Al-Mofada SM. Risk factors for acute retinopathy of prematurity. *Compr Ther*. 2007;33(2):73-7.
 21. Bonotto LB, Moreira AT, Carvalho DS. [Prevalence of retinopathy of prematurity in premature babies examined during the period 1992-1999, Joinville (SC): evaluation of associated risks - screening]. *Arq Bras Oftalmol*. 2007;70(1):55-61. Portuguese.
 22. Ahmed AS, Muslima H, Anwar KS, Khan NZ, Chowdhury MA, Saha SK, et al. Retinopathy of prematurity in Bangladeshi neonates. *J Trop Pediatr*. 2008; 54(5):333-9.
 23. Bassiouny MR. Risk factor associated with retinopathy of prematurity: a study from Oman. *J Trop Pediatr*. 1996;42(6):355-8.
 24. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. A multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica*. 2000;214(2):131-5.
 25. Lad EM, Nguyen TC, Morton JM, Moshfeghi DM. Retinopathy of prematurity in the United States. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(3):320-5.
 26. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis*. 2007;10(2):133-40.
 27. Karna P, Muttineni J, Angell L, Karmaus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2005;5(1):18.
 28. Chawla D, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Retinopathy of prematurity. *India J Pediatr*. 2008;75(1):73-6.
-