

# Retinopatia da prematuridade: análise de uma tentativa de redução de danos

## *Retinopathy of prematurity: analysis of a damage reduction attempt*

Cristina Terumi Okamoto<sup>1,2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3112-7453>

Rafaela Assman<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7765-0760>

Carlos Oldenburg Neto<sup>1,2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8167-1903>

Renato Nisihara<sup>2</sup> <http://orcid.org/0000-0002-1234-8093>

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a eficácia de um protocolo de redução da saturação do oxigênio utilizado na suplementação dos recém-nascidos pré-termos (RNPT) internados em uma UTI neonatal para prevenir o aparecimento da Retinopatia da prematuridade (ROP). **Métodos:** Trata-se de estudo de coorte realizado em única UTI Neonatal. O primeiro grupo (pré-protocolo, n=30) fez uso de oxigênio com saturação de hemoglobina >95%. A partir da instituição de um novo protocolo de oxigenioterapia que manteve a saturação de hemoglobina entre 90% e 95% obteve-se o segundo grupo (pós-protocolo n=28). Todos os RNPT incluídos tinham idade gestacional de menor ou igual 32 semanas e/ou com peso de nascimento igual ou abaixo de 1500g, fizeram mapeamentos de retina a partir de 28 dias de vida e seguimento por até 45 semanas de idade gestacional corrigida. **Resultados:** Dos 58 casos estudados, excluindo-se os que foram a óbito (15/58; 26,8%) dos casos, ROP foi diagnosticado em 15/43 (34,9%) pacientes. A menor idade gestacional influenciou significativamente no aparecimento da ROP (p=0,002). Em relação ao número de casos de ROP e de óbitos não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. O tempo de oxigenioterapia foi significativamente associado com a presença de ROP em ambos grupos. Meninos foram seis vezes mais acometidos por ROP que as meninas. **Conclusão:** A redução da saturação de oxigênio não se mostrou eficaz para redução de número de casos de ROP.

**Descritores:** Retinopatia da prematuridade; Oxigenioterapia; Unidades de terapia intensiva neonatal; Recém-nascido

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the efficacy of an oxygen saturation reduction protocol used to supplement preterm newborns (PTNB) hospitalized in a neonatal ICU to prevent the onset of retinopathy of prematurity (ROP). **Methods:** This is a cohort study performed in a single Neonatal ICU. The first group (pre-protocol, n = 30) used oxygen with hemoglobin saturation > 95%. Since the institution of a new oxygen therapy protocol that maintained hemoglobin saturation between 90% and 95%, the second group was obtained (post-protocol n = 28). All included preterm infants had a gestational age of less than or equal to 32 weeks and / or birth weight of 1500 g or less, retinal mappings from 28 days of life and follow up for up to 45 weeks of corrected gestational age. **Results:** 58 cases were studied, excluding those who died (15/58; 26.8%), ROP was diagnosed in 15/43 patients (34.9%). The lower gestational age significantly influenced the appearance of ROP (p = 0.002). Regarding the number of ROP cases and deaths, no statistically significant difference was observed between groups. Oxygen therapy time was significantly associated with the presence of ROP in both groups. Boys were six times more affected by ROP than girls. **Conclusion:** Reduction of oxygen saturation was not effective in reducing the number of cases of ROP.

**Keywords:** Retinopathy of prematurity; Oxygen inhalation therapy; Intensive care units, neonatal; Infant newborn

<sup>1</sup> Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, Hospital do Trabalhador, Curitiba, PR, Brasil.

<sup>2</sup> Professor, Departamento de Medicina, Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil.

<sup>3</sup> Curso Acadêmico de Medicina, Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 26/11/2018 - Aceito para publicação em 11/02/2019.

## INTRODUÇÃO

A retinopatia da prematuridade (ROP) afeta cerca de 20.000 crianças por ano no Brasil.<sup>(1)</sup> A incidência de ROP em países de alta renda permaneceu estável nas últimas 3 décadas, mas devido ao aumento da sobrevivência de bebês nascidos prematuros, o número de crianças afetadas pela ROP está aumentando em países de baixa e média renda. A ROP é uma doença vasoproliferativa secundária à vascularização inadequada da retina que ocorre em recém-nascidos pré-termos (RNPT).<sup>(2)</sup> Apresenta etiologia multifatorial e está associada a fatores de risco como saturação de oxigênio, hiperglicemia, transfusões sanguíneas, luminosidade excessiva, entre outros.<sup>(2)</sup> Em algumas crianças, a ROP pode evoluir com inflamação e hemorragia, que pode ser seguida por processo fibrótico cicatricial, descolamento da retina e cegueira irreversível.<sup>(3)</sup> Para detectar o maior número de casos com indicação de tratamento, recomenda-se que o primeiro exame ocular no recém-nascidos pré-termos com peso ao nascer  $\leq 1500$ g e/ou idade gestacional  $\leq 32$  semanas, seja feito entre a 4ª e 6ª semana de vida.<sup>(4)</sup>

Ao longo da década de 1950, relatórios clínicos e estudos com animais levaram a evidências crescentes de que o aumento da duração e concentração do uso de oxigênio seguido de hipoxia relativa era um fator causador do ROP.<sup>(1)</sup> A recomendação de minimizar o uso de oxigênio ajuda a prevenir ROP, no entanto, a subutilização do oxigênio em neonatos pode aumentar a morbidade e mortalidade em algumas circunstâncias.<sup>(1,2)</sup> Dessa forma, na prática neonatal é necessário o equilíbrio entre os riscos e os benefícios da oxigenoterapia.

No presente estudo, avaliou-se a eficácia da implantação de um novo protocolo de oxigenioterapia, no qual a saturação de oxigênio foi reduzida com a intenção de prevenir danos oculares em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN).

## MÉTODOS

O presente estudo foi submetido e aprovado no comitê de ética da instituição sob número CAAE 44425815.5.0000.5225. Trata-se de um estudo de coorte realizado em única Unidade de Terapia Intensiva Neonatal localizada em Curitiba-PR.

Foram incluídos no estudo RNPT com idade gestacional igual ou menor que 32 semanas ou com peso de nascimento igual ou abaixo de 1500g, que fizeram mapeamentos de retina a partir de 28 dias de vida e tiveram seguimento com oftalmologista por até 45 semanas de idade gestacional corrigida. Foram excluídos do estudo pacientes que apresentavam malformação congênita ou eram oriundos de outros serviços.

Foram selecionados dois grupos de RNs para o estudo. O primeiro grupo (pré-protocolo) fez uso de oxigênio com saturação de hemoglobina  $> 95\%$  e estiveram internados na UTIN entre Julho de 2014 e Abril de 2015. Os dados desse grupo foram obtidos de maneira retrospectiva. A partir de junho de 2015, foi instituído um novo protocolo de oxigenioterapia na UTIN em estudo que se baseou em um estudo realizado na Austrália e Nova Zelândia (BOOST II, 2013),<sup>(5)</sup> onde os autores reduziram a saturação do oxigênio utilizado para os RNPT na tentativa de minimizar danos como ROP. O novo protocolo implantado na nossa UTIN tinha como objetivo manter a

saturação de hemoglobina entre 90% e 95%. Para tal finalidade a equipe da UTIN foi treinada e seguindo as orientações do protocolo de BOOST II 5 recebeu as seguintes orientações:

- Nos pacientes em oxigenioterapia, os alarmes dos oxímetros deveriam ser estabelecidos no valor mínimo de 89% e máximo de 96%.

- Se a saturação de hemoglobina indicada pelo oxímetro estivesse acima de 95%, deveria diminuir em 5% a  $FiO_2$  (fração inspirada de oxigênio) a cada 30 minutos até que a saturação atingisse nível entre 90% e 95%.

- Se a saturação de hemoglobina indicada pelo oxímetro estivesse abaixo de 90%, deveria aumentar imediatamente a  $FiO_2$  (fração inspirada de oxigênio) em 5% ou em quantidade a critério do neonatologista de plantão.

- Para os pacientes em ventilação mecânica, o uso do recurso “O2 100%” deveria ser evitado para situações de insaturação, pois induz oscilações excessivamente amplas da  $FiO_2$ .

- O desmame ativo da ventilação mecânica deveria ser feito sempre que possível, evitando a hiperóxia.

A partir da introdução desse novo protocolo de oxigenioterapia formou-se um segundo grupo em estudo (pós-protocolo), sendo tais dados coletados de maneira prospectiva, incluindo-se RNs internados na UTIN entre Julho de 2015 e Março de 2016. As crianças estudadas em ambos os grupos foram acompanhadas até 45 semanas de vida. Adicionalmente se avaliou o tempo de exposição à oxigenioterapia nos grupos estudados.

O diagnóstico de ROP foi feito de acordo com as Diretrizes para a Triagem de Detecção e Tratamento da ROP.<sup>(5,6)</sup> Os exames para a detecção precoce da ROP foram realizados em todos os RNPT com peso ao nascer  $\leq 1.500$  gramas e/ou IG  $\leq 32$  semanas ao nascimento.

Todo o RNPT incluído no estudo teve registrados os procedimentos médicos, medicações utilizadas e as intercorrências. O exame oftalmológico com oftalmoscopia binocular indireta foi realizado em todos os pacientes com 6 semanas de vida, sendo realizada após a dilatação das pupilas com uso de colírios de tropicamida 0,5% e de fenilefrina 2,5%, instilando uma gota a cada 10 minutos, por três vezes, aproximadamente 1 hora antes do exame. Foi usada lente de 28 dioptrias com blefarostato para recém-nascido da Storz, para que se conseguisse uma adequada visão da extrema periferia da retina nos 360° sem o uso rotineiro da depressão escleral. O exame oftalmológico foi realizado pelo mesmo oftalmologista para todos os casos, no centro de neonatologia.

A classificação internacional da ROP, de 1984,<sup>(6,7)</sup> estratificou a doença de acordo com a gravidade em cinco estágios,<sup>(1-5)</sup> a localização em três zonas (I-III) e a extensão em horas (1-12 h). A doença caracteriza-se pela dilatação arteriolar e tortuosidade venosa, o que seria um indicador de atividade da doença. A descrição desses achados é a seguinte: Estágio 1: isquemia periférica da retina e presença de linha de demarcação entre a retina vascularizada e a retina isquêmica; Estágio 2: presença de uma crista elevada sobre a região periférica da retina; Estágio 3: presença de proliferação fibrovascular retiniana ou extraretiniana sobre as áreas das cristas elevadas; Estágio 4: início do descolamento tracional parcial periférico ou central da retina (estágios 4A ou 4B) e Estágio 5: deslocamento total da retina.<sup>(6,7)</sup>

### Análise estatística

Os dados foram tabulados e expressos por medianas, médias e desvios padrões ou por frequências e percentuais. A análise estatística foi feita com o auxílio do programa estatístico Prism 5.0 (GraphPad Prism, California, EUA). Foi utilizado o teste de Kolmorov-Smirnof para verificar a normalidade dos dados. As variáveis contínuas foram comparadas com os testes t ou Mann-Whitney; variáveis categóricas foram expressas em porcentagens e comparadas com o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. Foram considerados significativos valores de p menores que 5%.

## RESULTADOS

Dos 58 casos estudados, excluindo-se os pacientes que foram a óbito (15/58 -26,8%) dos casos, ROP foi diagnosticado em 15/43 (34,9%) pacientes que sobreviveram 45 dias e puderam ser avaliados. A IG influenciou significativamente no aparecimento da ROP, sendo que os pacientes que apresentaram a doença tinham IG média de  $27,6 \pm 2,74$  semanas de gestação e os que não,  $29,9 \pm 2,17$  semanas ( $p=0,002$ ). Ainda em relação à idade gestacional, 16/58 (27,6%) dos casos tinham IG menor que 28 semanas. Desses, 10/16 foram a óbito, 3/6 (50%) apresentaram ROP e a outra metade dos pacientes não desenvolveu ROP.

O peso ao nascimento também foi significativamente menor nos pacientes com ROP quando comparados aos sem ROP ( $970,9 \pm 264,55$ g vs  $1173,5 \pm 187,49$ g) respectivamente ( $p=0,008$ ). Não foi encontrada associação significativa com variáveis relacionadas às gestantes e intercorrências durante a gravidez. Em relação aos demais achados nos RNPT, não se observou associação entre ROP e variáveis como presença de infecção, realização de transfusão sanguínea, hipoglicemia e icterícia.

Quando subdivididos, o primeiro grupo foi composto por 30 pacientes e faziam parte do grupo pré-protocolo. Após a adoção do novo protocolo de oxigenioterapia, foram avaliados 28 pacientes que tiveram a saturação de oxigênio controlada e formaram o grupo pós-protocolo. Os dados dos pacientes estão disponibilizados na tabela 1. Em relação à frequência de casos de ROP e de ocorrência de óbitos não se observou diferença significativa entre os grupos. O grupo pré-protocolo apresentou 9 (30%) casos de ROP e 8 (26,7%) casos de óbitos. No grupo

pós-protocolo, foram verificados 6 (21,4%) casos de ROP e 7 (25%) casos de óbitos. Não houve diferença entre as classes de ROP observadas nos grupos. Nenhum paciente apresentou ROP classe 4 ou 5.

Em relação ao tempo de suplementação de oxigênio, agrupando-se todos os pacientes com ROP e os não acometidos, observou-se associação significativa entre maior tempo de oxigenioterapia e aparecimento da ROP. No grupo pré-protocolo, os pacientes com ROP apresentaram mediana de 42 dias (entre 10 e 169 dias) com suplementação de oxigênio; enquanto que os RNs que não tiveram a doença, mediana de 26 dias (entre 6 e 51 dias;  $p=0,06$ ). No grupo pós-protocolo, os pacientes com ROP apresentaram mediana de 63,5 dias (entre 15 a 105 dias) de oxigenioterapia; e aqueles sem ROP, mediana de 7 dias (entre 1 e 72 dias;  $p=0,015$ ).

Adicionalmente, verificou-se que a ROP foi mais frequente no sexo masculino. Abrangendo-se ambos os grupos, verificou-se que 44% (11/25) dos meninos e que 12,9% (4/31) das meninas foram afetadas ( $p<0,0001$ ; OR=6,0; IC=4,7-18,8).

## DISCUSSÃO

É conhecido que a suplementação de oxigênio realizada é necessária para os cuidados RNPT. No entanto, tal medida pode contribuir de maneira decisiva para a ocorrência de ROP. Se por um lado é importante diminuir os dias de uso do oxigênio e a sua saturação, por outro, tal medida pode aumentar a mortalidade. O presente estudo acompanhou RNPT que foram submetidos a uma menor saturação de oxigênio para verificar se em uma UTIN no Brasil e mostra que a diminuição da saturação do oxigênio não conseguiu diminuir de forma significativa a incidência de ROP.

A frequência de ROP observada em nossa casuística (25,8%) é semelhante às descritas em estudos feitos no sul do Brasil<sup>(8,9)</sup> em outros locais no mundo.<sup>(10)</sup> Fatores já descritos na literatura como peso ao nascimento e IG foram significativamente associados ao aparecimento da ROP em nosso estudo. Carrion et al.<sup>(10)</sup> em estudo realizado em na América Latina demonstraram uma variação na prevalência entre 6,6 a 82% para algum estágio da ROP e entre 1,2 a 25% para ROP grave. Demir et al.<sup>(11)</sup> demonstraram que em torno de 50% dos RNPT com IG menor que 28 semanas apresentaram ROP na Turquia, semelhante ao

**Tabela 1**  
**Características de pareamento e resultados dos grupos pré-protocolo e pós-protocolo.**

	Grupo Pré - protocolo (n=30)	Grupo Pós- Protocolo (n=28)	Valor de p
Peso (média $\pm$ SD)	1061,8 $\pm$ 239,09	1090,7 $\pm$ 278,18	0,67
Idade Gestacional –mediana (intervalo)	30 (entre 23 e 36 semanas)	29 (entre 24 e 35 semanas)	0,40
Sexo feminino	12/30 (40%)	14/28 (50%)	0,62
Óbito	8/30 (26,7%)	7/28 (25%)	0,88
Retinopatia da prematuridade*	9/22 (40,1%)	6/21 (28,5%)	0,52
Classe 1	3/9 (33,3%)	3/6 (50%)	0,62
Classe 2	3/9 (33,3%)	1/6 (16,7%)	0,59
Classe 3	3/9 (33,3%)	2/6 (33,3%)	1,0

\* Só foi possível avaliação nos pacientes que sobreviveram.

nosso estudo, confirmando a necessidade de se investigar ROP países em desenvolvimento.

Em nosso estudo a redução na saturação do oxigênio para a faixa de 90-95% não diminuiu de forma significativa a incidência de ROP. Um estudo randomizado realizado no Reino Unido, Austrália, Nova Zelândia, Canadá e Estados Unidos em 2013 com 2448 RNPT com idade gestacional menor que 28 semanas, um grupo de pacientes foi mantido em saturação entre 85% e 89%, enquanto o outro entre 91% e 95%.<sup>(5)</sup> Observou-se a diminuição da taxa de incidência de ROP no grupo submetido a menor saturação (17,9% vs 8,6%;  $p < 0,001$ ), porém tal medida aumentou a taxa de mortalidade (15,9% vs 23,1%;  $p = 0,002$ ).<sup>(5)</sup> Outro estudo feito nos Estados Unidos, avaliou 1316 RNPT separados em dois grupos submetidos a diferentes níveis de saturação de oxigênio.<sup>(12)</sup> Os grupos comparados (85-89% vs 91-95%) não apresentaram diferença significativa na taxa de incidência de ROP grave (28,3% vs 32,1%;  $p = 0,21$ ), porém o grupo submetido a menor nível de saturação de oxigênio apresentou maior taxa de mortalidade (16,2% vs 19,9%  $p = 0,04$ ).<sup>(12)</sup> No presente estudo o protocolo de oxigenioterapia, que objetivava manter a saturação de hemoglobina no valor mínimo de 90% e máximo de 95%, não se mostrou eficaz para reduzir a incidência de ROP. No entanto, devido ao cuidado de não se reduzir ainda mais o oxigênio, não se observou aumento na taxa de mortalidade entre os grupos. Estes dados são corroborados por um estudo de metanálise publicado em 2017, onde os autores concluíram que não existem diferenças entre as saturações de oxigênio em recém nascidos prematuros 85 a 89% e 91 a 95%, referentes a complicações como displasia broncopulmonar, ROP e paralisia cerebral, somente apresentando aumento na mortalidade.<sup>(13)</sup>

Em relação ao tempo de uso de oxigenioterapia, verificou-se que em ambos os grupos, observou-se associação positiva entre o aparecimento de ROP em RNPT entre aqueles que ficaram mais tempo em uso do oxigênio. A hiperóxia desencadeia vasoconstrição, obliteração vascular, isquemia periférica e interrupção definitiva da formação vascular retiniana. Quando mantida por um maior período de tempo, a hiperóxia ainda leva a uma superprodução do fator de crescimento do endotélio vascular (vascular endothelial growth factor, VEGF), que estimula a neovascularização indesejada da retina e o aparecimento das demais complicações da ROP.<sup>(14,15)</sup>

Verificou-se ainda em nosso estudo que os meninos foram significativamente mais acometidos para ROP, com proporção de 3:1 casos em meninos para cada menina afetada, com risco seis vezes maior. Tal dado é controverso na literatura. Shim et al.<sup>(16)</sup> em estudo feito na população coreana e Ito et al.<sup>(17)</sup> no Japão relataram não haver diferença significativa entre os sexos. Por outro lado, Slidsborg et al.<sup>(18)</sup> em estudo realizado na Finlândia, encontraram que o sexo masculino confere um risco duas vezes maior de aparecimento de ROP. Outros estudos nacionais sobre o tema não encontraram tal diferença.<sup>(8,9)</sup>

O desenvolvimento da ROP nos RNPT é multifatorial. Durante a última década, estudos independentes documentaram que a prematuridade, hiperóxia, retardo do crescimento (intrauterino/ pós-natal), hiperglicemia pós natal precoce entre outros são fatores de risco para ROP.<sup>(2,15)</sup> A equipe de UTIN deve estar informada e trabalhar para tentar minimizar os riscos para desenvolvimento da ROP, entre eles, tentar diminuir o tempo de uso de oxigenioterapia nos pacientes.

Os dados encontrados estão de acordo com a literatura vigente, no entanto apresenta limitações devido ao tamanho da amostra. A força do estudo reside na discussão sobre o atendimento na beira de leito, que deve ser protocolar e/ou individualizada, a necessidade da mudança de paradigmas, o entendimento da equipe da importância e relevância do problema - ROP. O aumento da sobrevivência dos RN prematuros cada vez mais prematuros poderá aumentar ainda mais a incidência de casos de ROP e novas tentativas de redução de danos serão necessárias.

Finalizando, em nosso estudo concluiu-se que manter a saturação de hemoglobina entre 90% e 95% na oxigenioterapia de RNPT, com idade gestacional de 32 semanas ou menos e/ou com peso de nascimento igual ou abaixo a 1500g, não foi eficiente para prevenção da ROP. Adicionalmente, idade gestacional, peso ao nascer, sexo masculino e o tempo de oxigenioterapia a que o recém-nascido é submetido são fatores de risco para o aparecimento da doença.

## REFERÊNCIAS

1. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res*. 2013 ;74(1 Suppl 1):35–49.
2. Fortes Filho JB, Eckert GU, Tartarella MB, Procianny RS. Prevention of retinopathy of prematurity. *Arq Bras Oftalmol*. 2011;74(3):217–21.
3. Graziano RM, Leone CR. Frequent ophthalmologic problems and visual development of preterm newborn infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(7):95–100.
4. Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013;382(9902):1445–57.
5. Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, Simes J, Juszcak E, Askie L, et al.; BOOST II New Zealand Collaborative Group. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2094–104.
6. An international classification of retinopathy of prematurity. Prepared by an international committee. *Br J Ophthalmol*. 1984;68(10):690–7.
7. Zin A, Florêncio T, Fortes Filho JB, Nakanami CR, Gianini N, Graziano RM, et al.; Brazilian Society of Pediatrics, Brazilian Council of Ophthalmology and Brazilian Society of Pediatric Ophthalmology. Proposta de diretrizes brasileiras do exame e tratamento de retinopatia da prematuridade (ROP). *Arq Bras Oftalmol*. 2007;70(5):875–83.
8. 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.
9. Bonotto LB, Moreira AT, Carvalho DS. Prevalência de retinopatia da prematuridade em prematuros atendidos no período de 1992-1999 em Joinville (SC): avaliação de riscos associados—“screening”. *Arq Bras Oftalmol*. 2007 ;70(1):55–61.
10. Carrion JZ, Fortes Filho JB, Tartarella MB, Zin A, Jornada ID Jr. Prevalence of retinopathy of prematurity in Latin America. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:1687–95.
11. Demir S, Sayin O, Aygün C, Ortak H, Yücel OE, Küçüködük S, et al. Retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants in Turkey. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2013;50(4):229–33.

12. SUPPORT. Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. N Engl J Med. 2010;362:1959–69.
13. Askie LM, Darlow BA, Davis PG, Finer N, Stenson B, Vento M, et al. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2017;4:CD011190.
14. Hartnett ME, Lane RH. Effects of oxygen on the development and severity of retinopathy of prematurity. J AAPOS. 2013;17(3):229–34.
15. Fielder AR, Reynolds JD. Retinopathy of prematurity: clinical aspects. Semin Neonatol. 2001;6(6):461–75.
16. Shim SY, Cho SJ, Kong KA, Park EA. Gestational age-specific sex difference in mortality and morbidities of preterm infants: A nationwide study. Sci Rep. 2017; 21;7(1):6161.
17. Ito M, Tamura M, Namba F. Neonatal Research Network of Japan. Role of sex in morbidity and mortality of very premature neonates. Ped Intern. 2017;59(8):898–905.
18. Slidsborg C, Jensen LB, Rasmussen SC, et al. Early postnatal hyperglycaemia is a risk factor for treatment-demanding retinopathy of prematurity. Br J Ophthalmol. 2018;102(1):14-18.

---

**Autor correspondente:**

Prof. Dr. Renato Nishihara  
Universidade Positivo, Departamento de Medicina.  
R. Prof. Pedro Viriato Parigot de Souza, 5300 – Cidade Industrial  
Curitiba, PR. CEP: 81280-330  
Fax: 041 33601800  
E-mail: renatonishihara@gmail.com