

Retinopatia da Prematuridade numa Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais de Referência Nacional

Patrícia José^{1,2}; Filipa Jorge Teixeira^{1,2}; Filipa Caiado de Sousa^{1,2}; Rita Espírito Santo³; Rita Rosa^{1,2}

¹ Clínica Universitária de Oftalmologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Portugal

² Serviço de Oftalmologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Portugal

³ Serviço Neonatologia, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Portugal

RESUMO

Introdução e Objetivo: A retinopatia da prematuridade (ROP) é uma patologia vasoproliferativa que afeta o recém-nascido (RN) prematuro. O objetivo deste trabalho foi determinar a incidência da retinopatia da prematuridade (ROP) numa unidade de cuidados intensivos neonatais de referência nacional e analisar os principais fatores de risco implicados nesta patologia.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo que incluiu todos os recém-nascidos (RN) com idade gestacional (IG) <32 semanas e/ou peso ao nascer (PN) ≤1500g admitidos na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais do Hospital de Santa Maria de janeiro de 2015 a dezembro de 2017. Determinámos a incidência e analisámos os principais factores de risco associados ao desenvolvimento da ROP.

Resultados: Incluímos 144 RN, 42% desenvolveram ROP. A doença foi simétrica em 95% dos casos. O estadio 2 foi o mais frequente (50%) e as zonas II e III as mais envolvidas (98%). A maioria não apresentou doença pré-plus/plus (93%). Um doente teve doença agressiva posterior. O tratamento com laser/antiangiogénicos foi necessário em 10%. Demonstrou-se relação da ROP com os seguintes factores de risco ($p < 0.05$): muito baixo PN, menor IG, hemorragia intracraniana, persistência do canal arterial, displasia broncopulmonar, uso de surfactante/ibuprofeno/concentrado eritrocitário, trombocitopenia, necessidade de transfusão plasmática, sépsis e presença de infeção materna durante gravidez.

Discussão: A incidência da ROP na nossa população foi superior a 1/3 dos RN estudados, sendo estes resultados similares aos descritos em outras unidades de neonatologia de referência em países desenvolvidos. Na nossa amostra, os fatores associados ao desenvolvimento de ROP mais frequentes foram: IG <27 semanas, persistência do canal arterial, uso de surfactante, transfusão de concentrado eritrocitário e sépsis.

Conclusão: O conhecimento epidemiológico da ROP e seus fatores de risco na nossa população são essenciais para melhorar a nossa abordagem ao RN prematuros, de modo a prevenir o desenvolvimento da ROP e limitar os seus efeitos a longo-prazo.

Palavras-chave: Retinopatia, prematuridade, incidência, factor de risco, rastreio

ABSTRACT

Introduction and Purpose: Retinopathy of prematurity (ROP) is a preterm newborn retinal vascular disorder. Our purpose was to determine the incidence of ROP and analyze risk factors associated with the development of the disease at a national reference center in neonatal intensive care.

Material and Methods: Retrospective study that included all newborns with a gestational age (GA) of <32 weeks or/and a birth weight of ≤ 1500 g, admitted in a neonatal intensive care unit between January 2015 and december 2017. We assessed the incidence and analyzed the risk factors associated with the development of the disease.

Results: 144 premature infants were studied, 42% developed ROP. The disease was symmetric in 95%. Stage 2 was the most frequently found (50%) and zone II and III were mainly involved (98%). Most cases did not present pre-plus/plus disease (93%). One patient had aggressive posterior disease. Laser photocoagulation and intravitreal injection of anti-VEGF were necessary in 10%. There was a correlation of ROP with the following risk factors ($p < 0.05$): low birth weight, low GA, intracranial hemorrhage, patent ductus arteriosus, respiratory difficulty, use of *surfactant*/ ibuprofen/ erythrocytes, thrombocytopenia, blood transfusion, sepsis and maternal infection.

Discussion: In our unit, incidence of ROP was higher than 1/3 of the newborns studied, these results are similar to other tertiary neonatology units in developed countries. In our sample the most common associated factors with ROP were: GA <27weeks, patent ductus arteriosus, erythrocytes transfusion, surfactant use and sepsis.

Conclusion: Epidemiological knowledge of ROP and its risk factors in our population are of utmost importance, in order to improve our approach to premature infants to prevent ROP and its long-term effects.

Keywords: Retinopathy, prematurity, incidence, risk factor, screening

INTRODUÇÃO

A retinopatia da prematuridade (ROP) é caracterizada pela proliferação de vasos sanguíneos retinianos anómalos em recém-nascidos (RN) prematuros. A vascularização da retina inicia-se à 16ª semana de gestação e ocorre centrifugamente do disco óptico em direção à ora serrata, atingindo, em média, a região nasal às 32 semanas e a região temporal às 40-42

semanas. O grau de prematuridade do RN e o PN são os fatores de maior preponderância para determinar a localização e o estadio da vascularização retiniana.¹⁻⁴ De acordo com as guidelines americanas (2013), recomenda-se o rastreio em PN com peso ao nascer ≤ 1500 g ou idade gestacional <30 semanas.⁴

Globalmente, 10% dos partos são prematuros. Em Portugal, a prematuridade é de 8%, de acordo com a Sociedade Portuguesa de Pediatria. Nos últimos anos,

tem-se verificado um aumento da sobrevivência dos RN. Os estudos que reportam a incidência da retinopatia da prematuridade apresentam resultados variáveis.^{1,5}

Vários fatores têm sido descritos como associados a uma maior probabilidade de desenvolvimento da doença. Como fatores de risco do RN podem-se salientar: fatores genéticos, género masculino, menor idade gestacional (IG), muito baixo PN, restrição crescimento uterino, ganho ponderal precoce, baixo Índice Apgar, oxigenoterapia prolongada, dificuldade respiratória, displasia broncopulmonar, hiperglicémia, défices hormonais/ferro/vitamina E, anemia, enterocolite necrosante, infeção, necessidade de tratamento de persistência do canal arterial, hemorragia intracraniana, transfusões sanguíneas frequentes e imunossupressão.^{1,5-9} Como fatores de risco maternos consideram-se: idade materna, gemelaridade, infeção, pré-eclampsia, uso de esteróides e/ou beta bloqueantes.¹¹ No entanto, o papel destes fatores na progressão da doença não está completamente determinado.¹⁰

A Classificação Internacional de Retinopatia da Prematuridade (ICROP) encontra-se na tabela 1.^{1,9}

Tabela 1 - Classificação internacional de estadiamento da retinopatia da prematuridade.

Estádios
Estádio 0: vascularização incompleta, sem retinopatia da prematuridade
Estádio 1: linha de demarcação (linha branca plana situada no plano da retina)
Estádio 2: prega (a linha de demarcação cresce em altura e em largura)
Estádio 3: prega com proliferação fibrovascular extra-retiniana em direção ao vítreo
Estádio 4: descolamento parcial da retina, pode ser causado por exsudação, tracção ou ambos
Dividido em: 4 A - não envolve a fóvea 4 B - envolve a fóvea
Estádio 5: descolamento total da retina, "em funil". Dividido em aberto ou fechado
Doença plus: dilatação e tortuosidade vascular no polo posterior

A maioria dos casos de ROP regride espontaneamente, estima-se que menos de 10% desenvolve formas graves que requerem tratamento com fotocoagulação a laser ou uso de antiangiogénicos intravítreos.⁶ Atualmente, as indicações para tratamento baseiam-se nos critérios do estudo ETROP: 1) ROP na zona I em qualquer estádio com doença plus; 2) ROP na zona I em estádio 3; 3) ROP na zona II com estádio 2 ou 3 com doença plus; 4) doença

agressiva posterior.¹ O tratamento deve ser iniciado 48h após determinação de doença tratável.¹³

Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi determinar a incidência da ROP num hospital terciário e analisar os principais fatores de risco implicados nesta patologia durante um período de três anos.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo e observacional de RN prematuros admitidos na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais do Hospital de Santa Maria entre janeiro de 2015 e dezembro de 2017. Foram submetidos a rastreio de ROP todos os RN com IG <32 semanas e/ou PN ≤1500g. Acrescenta-se um terceiro critério, caso nenhum dos anteriores seja cumprido: RN num situação clínica instável e com elevado risco de ROP (especialmente presença de enterocolite necrosante, hemorragia intraventricular, sépsis ou displasia broncopulmonar).⁴ A primeira observação oftalmológica deve ser realizada entre as 4-6 semanas de vida ou 31-32 semanas de idade pós-concepcional.^{6,9}

O exame oftalmológico inicial foi realizado sempre pelo mesmo oftalmologista (RR). Avaliações periódicas foram efetuadas em caso de difícil visualização do fundo ocular, vascularização retiniana incompleta ou diagnóstico da doença. A midríase farmacológica foi obtida com fenilefrina 2.5% e tropicamida 0.5% instilada 3 vezes no fundo de saco conjuntival, 30 minutos antes da observação. Seguidamente recorreu-se ao uso de blefarostato para RN, oftalmoscópio indireto para avaliação do segmento anterior e, posteriormente, do segmento posterior com recurso a lente de 28 dioptrias.

Os dados deste estudo foram obtidos a partir das informações presentes nos registos médicos. Foram excluídos da amostra aqueles dos quais não obtivemos os processos clínicos. Foram identificadas as características gerais da população em estudo. Os fatores de risco pré-natais/neonatais e maternos considerados encontram-se descritos nos resultados.

A análise estatística foi realizada com recurso ao *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 24.0. Realizámos a análise demográfica da população com recurso a estatística descritiva. Determinámos a associação entre os fatores de risco e a presença da doença usando o teste do qui-quadrado e, alternativamente, o teste exato de

Fisher sendo os resultados estatisticamente significativos com um $p < 0.05$.

RESULTADOS

A população submetida a rastreio de ROP foi de 182 RN prematuros, 38 foram excluídos por informação médica incompleta. A mostra final analisada foi constituída por 144 RN (288 olhos), 54% do sexo masculino e 46% do sexo feminino. 63% dos RN encontravam-se com IG entre as 27-31 semanas e 60% com PN entre 1000-1500g (Tabela 2).

Tabela 2 - Dados demográficos da população estudada (n=144)

Análise demográfica da população estudada		
	Frequência absoluta	Frequência relativa
Sexo		
Masculino	78	54%
Feminino	66	46%
Idade gestacional		
>32semanas	33	23%
27-31semanas	90	63%
<27semanas	21	15%
Peso ao nascer		
>1500g	16	11%
1000-1500g	86	60%
<1000g	42	29%

A incidência de ROP foi de 42%. O subgrupo de doentes com IG <27 semanas (33%) teve maior incidência da doença (95%) em comparação com o subgrupo com maior prevalência de RN (27-31 semanas) em que a incidência foi de 41%. Em relação ao peso, o subgrupo de RN com PN <1000g teve uma incidência da doença de 81% comparando com o subgrupo com maior número de RN (1000-1500g) com 28% de incidência. Tanto os RN com IG >32 semanas como com PN >1500g tiveram menor incidência da doença, 6% e 13% respetivamente. O maior ganho ponderal ocorreu entre a 34ª e 38ª semanas de vida. A maioria dos RN tiveram Índice de Apgar no intervalo 10-7. A sépsis esteve presente em 55%, tendo sido o principal agente isolado Gram + (*staphylococcus epidermidis*, 33%) (Tabela 3). Dos fatores de risco analisados, os seguintes apresentaram uma associação estatisticamente significativa ($p < 0.05$) com o desenvolvimento de ROP: muito baixo PN (<1000g), <27 semanas de IG, hemorragia intracraniana, persistência do

canal arterial, displasia broncopulmonar, uso de surfactante, ibuprofeno, concentrado eritrocitário, trombocitopénia, necessidade de transfusão plasmática, sépsis e presença de infeção materna durante gravidez. Não se verificou diferença estatisticamente significativa nos seguintes fatores de risco ($p \geq 0.05$): fase de maior ganho ponderal, índice de Apgar, necessidade de *continuous positive airway pressure* (CPAP)/ventilação mecânica invasiva (VMI), enterocolite necrosante, gemelaridade, pré-eclampsia materna e uso esteróides/bloqueantes na gravidez

Tabela 3 - Dados demográficos da amostra estudada e fatores de risco (n=60)

Análise demográfica dos recém-nascidos com retinopatia da prematuridade		
	Frequência total	Valor de p
Sexo		0.31
Masculino	36 (60%)	
Feminino	24 (40%)	
Idade gestacional		<0.001
>32semanas	2 (3%)	
27-31semanas	38 (63%)	
<27semanas	20 (33%)	
Peso ao nascer		<0.001
>1500g	2 (3%)	
1000-1500g	24 (40%)	
<1000g	34 (57%)	
Índice Apgar (aos 10 minutos)		0.19
10-7	50 (83%)	
6-4	8 (13%)	
≤3	2 (3%)	
Ganho ponderal		0.53
Ausente	2 (3%)	
29-33semanas	1 (2%)	
34-38semanas	35 (58%)	
Sem critérios	15 (25%)	
nasceu >33semanas ou teve alta antes das 36 semanas		
Enterocolite necrosante		0.07
Ausente	54 (90%)	
Presente	6 (10%)	
Hemorragia intracraniana		p=0.04
Ausente	42 (70%)	
Presente	18 (30%)	
Persistência canal arterial		<0.001
Ausente	28 (47%)	
Presente	32 (54%)	
Dificuldade/displasia respiratória		<0.001

Ausente	3 (5%)	
Dificuldade resp.	30 (50%)	
Displasia resp.	27 (45%)	
Necessidade de CPAP/VMI		0.06
Ausente	3 (5%)	
Presente	57 (95%)	
Uso surfactante		<0.001
Não	22 (37%)	
Sim	38 (63%)	
Uso ibuprofeno		p<0.001
Não	41 (68%)	
Sim	19 (32%)	
Uso concentrado eritrocitário		<0.001
Não	18 (30%)	
Sim	42 (70%)	
Trombocitopenia		0.04
Ausente	48 (80%)	
<150k	3 (5%)	
<100k	5 (8%)	
<50k	4 (7%)	
Transfusão sanguínea		0.03
Ausente	53 (88%)	
Presente	7 (12%)	
Sépsis		<0.001
Ausente	27 (45%)	
Gram+	20 (33%)	
Gram-	2 (3%)	
Fungos	2 (3%)	
Sem agente isolado	9 (15%)	
Gemelaridade		0.73
Não	34 (58%)	
Sim	26 (43%)	
Pré-eclampsia		p=0.37
Ausente		
Presente		
Infeção materna		<0.001
Ausente	50 (83%)	
Presente	10 (17%)	
Uso esteróides antes parto		0.78
Não	5 (8%)	
Sim	55 (92%)	
Uso b-bloqueantes antes do parto		0.78
Não	60 (100%)	

A doença revelou-se simétrica em 95% dos casos. O diagnóstico foi realizado, em média, às 6.63 ± 2.33 semanas de vida. De acordo com os estádios, obtivemos: 40% (n=24) no estadio 1, 50% (n=30) no estadio 2 e 10% (n=6) no estadio 3. Tendo em conta as zonas envolvidas: 2% (n=1) na zona I, 51% (n=31) na zona II e 47% (n=28) na zona III. A distribuição por estádios e zonas encontra-se

representada na tabela 4. A doença pré-plus esteve presente em 2% (n=1). A doença plus teve incidência de 5% (n=3), todos apresentavam IG de <27 semanas, PN <1000g, estavam no estadio 3 e zona II. Um RN teve doença agressiva posterior, que se localizou na zona I, estadio 3. Não foi documentado descolamento de retina em nenhum dos casos. Dos 60 RN com ROP 10% necessitaram de tratamento com laser ou injeção intravítrea de bevacizumab. Os restantes foram acompanhados apenas com vigilância oftalmológica.

Tabela 4 - Análise das características da retinopatia da prematuridade na amostra estudada por estadio e por zona (n=60)

Zona	Estadio			Total
	1	2	3	
I	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)
II	8 (13%)	18 (30%)	5 (8%)	31 (51%)
III	16 (27%)	12 (20%)	0 (0%)	28 (47%)
Total	24 (40%)	30 (50%)	6 (10%)	60 (100%)

DISCUSSÃO

A incidência de ROP na nossa amostra foi de 42%, tendo corroborado vários estudos realizados em países desenvolvidos com cuidados de saúde intensivos neonatais semelhantes, ou seja, um hospital com apoio perinatal diferenciado. Em Portugal, estudos em hospitais distritais com RN de IG <32 semanas evidenciaram uma incidência da doença entre 20-30%.^{14,15} Num estudo realizado na Suécia incluindo RN com IG <27 semanas, a doença foi documentada em 73% (em qualquer estadio), na nossa amostra com a mesma IG a doença esteve presente em 95%.^{16,17}

A incidência da ROP apresenta uma relação inversa com a IG e o PN, o que se verificou na nossa população em relação ao peso ao nascer (57% indivíduos com PN <1000g e 43% com PN >1000g).^{5,8,18,19,20}

A retinopatia da prematuridade é uma doença associada a múltiplos fatores de risco. Na literatura encontra-se uma grande variabilidade de associações, no entanto, vários estudos confirmam alguns dos fatores de risco que demonstrámos serem estatisticamente significativos para o desenvolvimento da doença, nomeadamente: muito baixo PN, menor IG, hemorragia intracraniana, displasia broncopulmonar, uso de

surfactante, ibuprofeno, concentrado eritrocitário, necessidade de transfusão plasmática e sépsis.^{8,11, 15,16,20}

Em relação à trombocitopenia, encontramos uma relação estatisticamente significativa. Existem poucos estudos publicados sobre esta associação. As plaquetas armazenam fatores angiogénicos (incluindo *vascular endothelial growth factor*) que são um estímulo à neovascularização. Ao estarem diminuídas contribuem para um maior número destes factores no sangue a estimularem o desenvolvimento de vasos anómalos.²¹

O uso de surfactante é descrito como fator de risco em vários estudos.^{11,12,14,15,16} Constatámos uma associação entre a realização de surfactante e o desenvolvimento da doença, o que pode ser atribuído à maior morbidade dos RN que necessitam desta terapêutica, tal como do uso de ibuprofeno e concentrado eritrocitário que demonstraram resultados semelhantes.

A hemorragia intracraniana já foi relatada como tendo associação com a doença (o que também se verificou nos nossos doentes) sugerindo uma etiologia vascular (isquémica) na patogénese de ambas as doenças.^{22,23} A persistência do canal arterial, a displasia broncopulmonar e a infeção materna parecem contribuir de modo semelhante.¹⁷

As transfusões sanguíneas frequentes implicam alterações hemodinâmicas no RN que podem justificar a maior probabilidade de desenvolvimento de ROP encontrada no nosso estudo, similar a outros realizados.²²

O efeito inflamatório que ocorre durante a sépsis neonatal altera o normal desenvolvimento dos vasos sanguíneos, constituindo este um fator de risco associado a um maior desenvolvimento da patologia.^{17,24}

A necessidade de CPAP/VMI não se revelou um fator de risco importante no desenvolvimento da doença, justificado pelo facto de termos incluído o CPAP. Este viés justifica o diferente resultado em relação à maioria dos estudos que demonstram relação evidente entre oxigenoterapia e ROP, considerando apenas ventilação mecânica invasiva.^{8,16,20}

A ROP verificou-se simétrica na maioria dos casos (95%), facto evidenciado por Ying et al. que demonstraram elevada concordância dos achados e da severidade da doença bilateralmente.^{25,26}

Como limitações deste estudo, destacamos o facto de ser retrospectivo, ter tido um elevado número de RN excluídos por falta de informação clínica e a limitada análise da oxigenoterapia efetuada.

CONCLUSÃO

A incidência de ROP na nossa amostra foi de 42% e foram identificados vários fatores de risco associados ao desenvolvimento da patologia, nomeadamente: <1000g PN, <27 semanas de IG, hemorragia intracraniana, persistência do canal arterial, displasia broncopulmonar, uso de surfactante, ibuprofeno, concentrado eritrocitário, trombocitopenia, necessidade de transfusão plasmática, sépsis e presença de infeção materna durante a gravidez. O conhecimento epidemiológico da ROP e seus fatores de risco na nossa população são essenciais para melhorar a nossa abordagem ao RN prematuros, de modo a prevenir o desenvolvimento da ROP e limitar os seus efeitos a longo-prazo.

REFERÊNCIAS

1. Hellstorn A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *The Lancet*. 2013; 382: 1445-1457.
2. Teixeira S. Retinopatia da Prematuridade. Porto: Monografia da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia. 2006.
3. Sem P, Rao C, Bansal N. Retinopathy of prematurity: An Update. *Sci J Med & Vis Res Fou*. 2015; XXXIII, number 2: 93-96.
4. Fierson WM. American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2013;131(1):189-95.
5. Liegl R, Hellstorn A, Smith LE. Retinopathy of prematurity: the need for the prevention. *Eye and Brain*. 2016; 8: 91-102
6. Suelves A, Shulman J. Current screening and treatments in retinopathy of prematurity in the US. *Eye and Brain*. 2016; 8: 37-43.
7. Tartarella M, Filho J. Retinopatia da prematuridade. [e-book]. CBO: Rev Dig Oftalmol. 2016; 2(4):1-16.
8. Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB, Costa MC, Bonomo PP, Procianoy RS. Prevalência e fatores de risco para a retinopatia da prematuridade: estudo com 450 pré-termos de muito baixo peso. *Rev Bras Oftalmol*. 2009; 68(1):22-9.

9. Henriques G, Brito C, Clemente F, Breda J, Teixeira S. Retinopatia da Prematuridade. In: Marques Valido A, Guimarães H, Videira Amaral JM, Januário L, Carrapato R, Tomé T, Martins V, editors. Consensos Nacionais em Neonatologia. Coimbra: Secção de Neonatologia, Sociedade Portuguesa de Pediatria. 2004. p 101-3.
 10. Abdel HÁ, Mohamed GB, Othman MF. Retinopathy of prematurity: a study of incidence and risk factors in NICU of Al-Minya University Hospital in Egypt. *J Clin Neonatol*. 2012; 1(2):76-81.
 11. Souza F, Araújo J, Soares R, Santos M. Fatores de risco para retinopatia da prematuridade: revisão integrativa. *Rev. Eletr. Enf*. 2018; 20:20-4
 12. Freitas, A. Incidência e fatores de risco para Retinopatia da Prematuridade em um Serviço de Referência no Rio Grande do Sul. Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde. 2017.
 13. Henriques G, Brito C, Teixeira S. Consenso Clínico “Retinopatia da Prematuridade”. In: Secção de Neonatologia.
 14. Vieira BC, Nascimento M, Ribeiro I, Caralho R, Martins JN. Resultados de 12 anos de rastreio da retinopatia da prematuridade no Hospital Pedro Hispano. *Oftalmologia*. 2013; 37(3):199-204.
 15. Coutinho I, Pedrosa C, Mota M, Azeredo-Lopes S, Santos C, Pires G, et al. Retinopathy of prematurity: results from 10 years in a single neonatal intensive care unit. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*. 2017; 6(1): e060122
 16. Austeng D, Källen KB, Ewald UW, Jakobsson PG, Holmström GE. Incidence of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127: 1315-19.
 17. Markestad T, Kaarensen PI, Rønnestad A. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics*. 2005; 115: 1289-98.
 18. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visitin P, et al. Characteristics of Infants With Severe Retinopathy Of Prematurity in Countries with Low, Moderate and High Levels of Development: Implication for Screening Programs. *Pediatrics*. 2005; 115: e518-25.
 19. Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, et al. 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.
 20. Pinheiro A, Silva W, Bessa C, Cunha H, Ferreira M, Gomes A. Incidência e fatores de risco da retinopatia da prematuridade no Hospital Universitário Onofre Lopes, Natal – Brasil. *Arq Bras Oftalmol*. 2009; 72(4): 451-6.
 21. Jensen A, BA, Ying G. Thrombocytopenia and retinopathy of prematurity. *JAAPOS*. 2011; 15(1): e3–e4
 22. Procianny RS, Garcia-Prats JA, Hittner HM, Adams JM, Rudolph AJ. An association between retinopathy of prematurity and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Acta Paediatr Scand*. 1981; 70(4):473-7.
 23. Tavano V, Nogueira R, Moraes NSB, Farah ME. Associação entre retinopatia da prematuridade e hemorragia intraventricular em recém-nascidos. *Arq Bras Oftalmol*. 1996; 59(4):373.
 24. Lee J, Dammann O. Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(1):26-9.
 25. Ying G, Pan W, Quinn G, Daniel E, Repka MX, Baumritter A. Intereye agreement of Retinopathy of Prematurity From Image Evaluation in the Telemedicine Approaches to Evaluating of the Acute-Phase of ROP Study. *Ophthalmol Retina*. 2017; 1(4): 347 – 354.
 26. Jensen A, Ying G, Quinn G. Symmetry of Disease in Retinopathy of Prematurity. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 2018 22(4): e59 ·
-

CONTACTO

Patrícia José
patricialopes1@campus.ul.pt
Hospital de Santa Maria, Departamento de Oftalmologia
Avenida Professor Egas Moniz
1649-035 Lisboa, Portugal

Sem conflitos de interesse a declarar.
Cede-se os direitos de autor à SPO.