

# INCIDÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À RETINOPATIA DA PREMATURIDADE: EXPERIÊNCIA APÓS A IMPLANTAÇÃO DO PROGRAMA DE TRIAGEM

## INCIDENCE AND FACTORS ASSOCIATED A RETINOPATHY OF PREMATURITY: EXPERIENCE AFTER APPLIED SCREENING PROGRAM

Fernando Lamy-Filho<sup>1</sup>, Patrícia Franco Marques<sup>2</sup>, Zeni Carvalho Lamy<sup>1</sup>, Elaine de Paula Fiod Costa<sup>1</sup>, Rossana Mara Pereira Mendes<sup>2</sup>, Aline Almeida Bastos<sup>3</sup>, Marynêa Silva do Vale<sup>2</sup>

### Resumo

**Introdução:** Retinopatia da Prematuridade (ROP) é uma das principais causas de cegueira prevenível na infância. **Objetivo:** Conhecer incidência, fatores associados e tendência ao longo dos anos da ROP após implantação de Programa de Triagem em uma capital do nordeste brasileiro. **Método:** Coorte com coleta retrospectiva realizado nas três Unidades Neonatais públicas do município de São Luís - MA, nos recém-nascidos submetidos à triagem para Retinopatia da Prematuridade, de 2008 a 2011. Para análise de fatores de risco, foi realizada Análise de Sobrevida com regressão de Cox com evento de interesse "ocorrência de Retinopatia da Prematuridade em qualquer momento", até o fim da internação do paciente. **Resultados:** Nos 1.407 RN estudados que preenchem os critérios das Diretrizes Brasileiras de Triagem Neonatal da ROP, observou-se incidência de 26,2% para ROP em qualquer estágio e 4,1% para a forma grave em todo o período. A incidência diminuiu de 39,9% para 12,3% de 2008 a 2011 e a forma grave de 6,5 para 1%. Na análise multivariada (N = 766), a ROP associou-se à idade gestacional (IG) como fator de risco e ao uso de surfactante como fator de proteção. **Conclusão:** Para a forma grave da doença, houve associação de risco com recém-nascido pequeno para a idade gestacional e reanimação em sala de parto como fator de proteção. Houve redução importante dos casos de ROP, inclusive da forma grave, no decorrer dos anos estudados.

**Palavras-chave:** Retinopatia da Prematuridade. Fatores de risco. Incidência. Neonatologia. Oftalmologia.

### Abstract

**Introduction:** Retinopathy of prematurity is one of the main causes of preventable blindness in childhood. **Objective:** To know the incidence, associated factors and trend over the years of Retinopathy of Prematurity after implantation of Screening Program in a capital the Brazilian northeastern. **Method:** Cohort with retrospective collection performed in the three public Neonatal Units in São Luís-MA in newborns undergoing screening for retinopathy of prematurity, from 2008 to 2011. For analysis of risk factors, Survival Analysis with Cox regression was performed and the event of interest was "occurrence of retinopathy of prematurity at any time" until the end of hospitalization. **Results:** From 1.407 newborn studied, who met the criteria of the Brazilian ROP Neonatal Screening Guidelines, an incidence of 26.2% for ROP at any stage and 4.1% for the severe form over the entire period was observed. The incidence decreased from 39.9% to 12.3% from 2008 to 2011 and the severe form from 6.5 to 1%. In multivariate analysis (N = 766), ROP was associated with gestational age as a risk factor and surfactant use as a protective factor. **Conclusion:** For the severe form of the disease, there was a risk association with small newborn for gestational age and resuscitation in the delivery room as a protective factor. There was a significant reduction in ROP cases, including severe ones, over the years studied.

**Keywords:** Retinopathy of Prematurity. Risk Factors. Incidence. Neonatology. Ophthalmology.

## Introdução

A Retinopatia da Prematuridade (ROP) é uma doença de etiologia multifatorial, vasoproliferativa secundária à vascularização inadequada da retina imatura dos recém-nascidos pré-termos (RNPT)<sup>1</sup>. Atualmente, a ROP ocorre em todo o mundo, sendo menos prevalente em países com altas taxas de mortalidade infantil<sup>2</sup>.

Estima-se que haja 1,5 milhões de crianças cegas no mundo, sendo que a ROP continua sendo importante causa de cegueira infantil principalmente na América Latina. Em países de renda média, esse número é muito variável, dependendo das taxas de nascimento e de sobrevivência de RNPT e da existência de programas de triagem para detecção<sup>2,3</sup>.

Em 2002, foram estabelecidas as Diretrizes Brasileiras para Triagem Neonatal (DBTN) da ROP sendo incluídos todos os RNPT com peso de nascimento (PN)  $\leq$  1.500 g e/ou idade gestacional (IG)  $\leq$  32 semanas e/ou RN com fatores de risco<sup>4</sup>. O Programa de Triagem Neo-

natal para ROP começou, então a ser executado em diversas unidades neonatais do país. Em 2010, Zin *et al.*, avaliou o custo-benefício e a eficácia do programa de triagem neonatal para ROP em 7 maternidades no Rio de Janeiro. Maternidades que apresentavam baixas taxas de sobrevida se beneficiaram de um critério de triagem mais amplo, avaliando RNPT com IG  $\leq$  35 semanas<sup>5</sup>.

O Maranhão é um dos estados com maiores índices de mortalidade neonatal<sup>6</sup> e iniciativas têm sido realizadas na expectativa de mudar esse cenário. Em 2006, o Programa de Triagem para ROP começou a ser implantado nas maternidades de São Luís com intuito de promover a melhora dos cuidados neonatais e evitar a cegueira em crianças prematuras.

Conhecer a mortalidade neonatal hospitalar local é de fundamental importância ao analisarmos as taxas da ROP uma vez que, frequentemente, taxas baixas relatadas pelos serviços se devem ao fato de que os bebês de menor peso e idade gestacional não sobrevivem até desenvolver a doença.

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Universidade Federal do Maranhão - UFMA.

<sup>2</sup> Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão - HU-UFMA.

<sup>3</sup> Graduanda do Curso de Medicina.

Contato: Patrícia Franco Marques. E-mail: patricia\_marquesf@hotmail.com

O presente estudo teve como objetivo a avaliar a tendência da incidência da ROP após a implantação do programa de triagem associados os fatores de risco neonatais relacionados a ocorrência de ROP e da forma grave.

**Métodos**

Estudo de corte com coleta retrospectiva. Os dados foram coletados nos prontuários de três Unidades Neonatais públicas de São Luís (MA) que possuem Serviço de Neonatologia e atendem quase à totalidade dos nascimentos na capital: um Hospital Universitário Federal e duas Maternidades de gestão Estadual, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2011.

Para a análise descritiva foram incluídos todos os RN das três maternidades com PN ≤ 2.000 g e/ou IG ≤ 35 semanas e/ou presença de fatores de risco para ROP, o que corresponde aos critérios para triagem de ROP ampliados em relação aos critérios das DBTN (RNPT com peso de nascimento (PN) ≤ 1.500 g e/ou idade gestacional (IG) ≤ 32 semanas e/ou RN com fatores de risco).

Para a análise de fatores associados à ROP, foram incluídos pacientes de acordo com critérios ampliados e considerados apenas os dados apenas das Maternidades 1 e 2, uma vez que muitas variáveis não eram disponíveis nos prontuários da Maternidade 3.

O cálculo do poder amostral foi realizado considerando-se um intervalo de confiança de 95%, um risco relativo significativo de 2,0 com 40% de ocorrência do evento (ROP) entre os expostos (considerando a variável peso de nascimento <1000g) sendo o poder de análise da amostra de 766 RN superior a 90%.

As variáveis maternas investigadas foram: idade da mãe; cor observada; via de parto; grau de instrução (em anos- 1 a 3; 4 a 7; 8 a 11; 12 ou mais); pré-natal (sim = duas ou mais consultas); número de gestações; tempo de ruptura de membranas antes do parto (não, até 24 h, até 48 h e > 48 h); uso de corticoide antenatal; idade gestacional (preferência: 1. ultrassonografia do primeiro trimestre 2. IG obtida pela DUM 3. New Ballard) e intercorrências clínicas na gestação.

As variáveis neonatais foram: peso de nascimento; classificação da adequação do peso/idade gestacional; reanimação na sala de parto; tipo de reanimação; Índice de SNAPPE II; sexo; Índice de Apgar no 1º e 5º minutos; problema respiratório; hipotermia à admissão; infecção congênita do grupo TORCHS; cirurgia; Displasia broncopulmonar; uso de surfactante; uso de corticosteroide pós-natal; Enterocolite necrosante; sepsis precoce e tardia; Ducto arterial patente; uso de amins vasoativas; Hemorragia intraventricular; uso de hemotransfusões; policitemia exsanguineotransfusão parcial; uso de oxigênio; Ventilação pulmonar mecânica; tempo de permanência; uso de nutrição parenteral; menor peso atingido; tempo de recuperação do peso do nascimento; tempo para início da via enteral; óbito e exames de triagem da Retinopatia da Prematuridade

A coleta foi realizada por médicos das Unidades Neonatais e acadêmicos de medicina, treinados pela equipe de pesquisa. O período de coleta correspondeu ao tempo de internação do paciente. Foi feita busca nos prontuários sobre os exames de oftalmoscopia; dados da internação e aqueles relacionados às mães e aos RN. Foi feita digitação em banco de dados do Pro-

grama Epi-Info do CDC de Atlanta (EUA), versão 3.5 de domínio público.

O exame de fundo de olho foi realizado por oftalmologistas e consistiu em dilatação da pupila com colírio (tropicamida 0,5% e fenilefrina 2,5%), sob oftalmoscopia indireta com lente de 20 ou 28 dioptrias e blefarostato. O estadiamento foi feito de acordo com a ICROP.

Inicialmente, foi realizada análise descritiva da distribuição da ROP e ROP grave por maternidades e por ano. Também foram analisados os diversos estágios da ROP.

Em seguida foi feita análise univariada das variáveis maternas e do RN para seleção daquelas que iriam participar no modelo de regressão. Para isso utilizou-se um ponto de corte no p-valor de 0,2 (teste Qui-quadrado).

Para a análise multivariada, foi utilizada a Análise de Sobrevida com regressão de Cox. O evento de interesse foi definido como a ocorrência de ROP ou ROP grave em qualquer momento, até o fim do período de internação. O uso da Análise de Sobrevida, diferentemente de outros métodos estatísticos, assume grande importância quando os indivíduos em estudo deixam, por alguma razão, de ser seguidos, ou quando o período de observação é limitado de tal forma que, determinados sujeitos não experimentam o acontecimento em questão. Destas situações resultam os chamados dados censurados. É ainda necessário referir que a entrada tardia de indivíduos no estudo aumenta o número de dados censurados, uma vez que, a probabilidade de experimentarem o acontecimento em causa é inferior.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, CEP/HU-UFMA, com o Parecer Consubstanciado nº 257.283.

**Resultados**

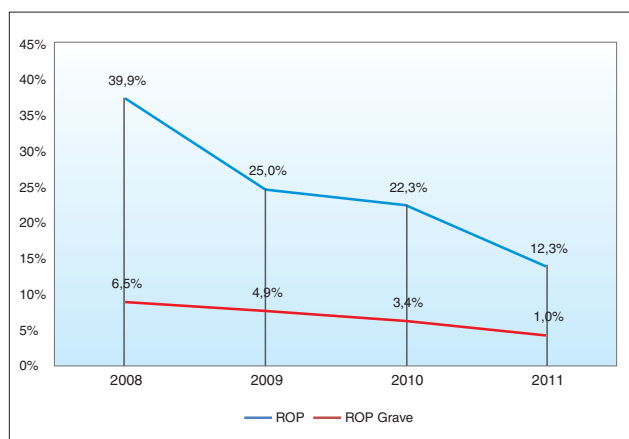
Nas três maternidades, no período do estudo, 1.407 pacientes foram submetidos a triagem pelo critério das DBTN da ROP e 1.961 pelo critério ampliado. Ao todo foram detectados 395 casos de ROP e 60 casos graves que precisaram de tratamento. De acordo com o critério ampliado, obteve-se 27 casos a mais de ROP e 2 casos a mais da forma grave (Tabela 1).

**Tabela 1** - Frequência de ROP e de ROP grave pelos critérios de triagem das Diretrizes Brasileiras de Triagem Neonatal de ROP e ampliado em RN que realizaram a oftalmoscopia em três Unidades Neonatais de São Luís/MA 2008-2011.

Variáveis	ROP		ROP grave	
	%	n	%	n
<b>DBTN</b>	26,2	368	04,1	58
<b>Critério Ampliado</b>	20,2	395	03,2	60
<b>Maternidade 1</b>				
<b>DBTN</b>	28,2	151	03,6	19
<b>Critério Ampliado</b>	22,9	161	03,1	20
<b>Maternidade 2</b>				
<b>DBTN</b>	30,7	071	11,3	26
<b>Critério Ampliado</b>	23,7	077	08,6	26
<b>Maternidade 3</b>				
<b>DBTN</b>	22,6	144	02,0	13
<b>Critério Ampliado</b>	16,7	155	01,5	14

\*DBTN = Diretrizes Brasileiras de Triagem Neonatal; ROP = retinopatia da prematuridade

Considerando os três anos da pesquisa, houve um decréscimo tanto para os casos de ROP quanto de ROP grave (Gráfico 1).



**Figura 1** - Distribuição da ROP e da ROP grave por ano em três Unidades Neonatais. São Luís/MA 2008-2011.

Para a análise univariada dos fatores de risco foram incluídos 766 RN. As variáveis IG, PN, Índice de Apgar < 7 no 5º minuto de vida, displasia broncopulmonar, doença de membrana hialina, pneumonia adquirida, reanimação em sala de parto, hemotransfusão, uso de ventilação mecânica, uso de oxigenioterapia e surfactante estiveram associadas ao aparecimento da ROP ( $p < 0,05$ ). O desenvolvimento de ROP grave, esteve associada as variáveis: IG, PN, RN pequeno para a idade gestacional (PIG), Índice de Apgar < 7 no 5º minuto de vida, apneia, doença de membrana hialina, pneumonia adquirida, hemotransfusão, uso de ventilação mecânica, oxigenioterapia e surfactante. Para análise multivariada foram excluídos aqueles com  $p > 0,2$  e aplicado a Análise de Sobrevida com regressão de Cox. A variável IG < 29 semanas foi a única relacionada ao risco de ROP e o uso de surfactante, como fator de proteção (Tabela 2).

**Tabela 2** - Análise de sobrevida multivariada (Modelo de Cox) dos fatores de risco para ROP em RN com peso  $\leq 1.500$  g e/ou IG  $\leq 32$  semanas que realizaram a oftalmoscopia em três Unidades Neonatais. São Luís/MA 2008-2011.

Variáveis	Haz Ratio	p-valor	IC 95%
IG < 29 semanas	1,49	0,04	1,00 - 02,21
Reanimação em sala de parto	0,72	0,12	0,48 - 01,08
Índice de Apgar < 7 no 5º min.	1,14	0,50	0,77 - 01,69
Displasia broncopulmonar	1,63	0,08	0,93 - 02,85
DMH	1,00	0,97	0,63 - 01,61
Pneumonia adquirida	0,81	0,37	0,52 - 01,27
Hemotransfusão	0,98	0,92	0,66 - 01,45
Uso de Ventilação mecânica	1,62	0,07	0,95 - 02,76
Uso de oxigenioterapia	3,13	0,06	0,92 - 10,61
Uso de surfactante	0,64	0,04	0,42 - 00,97

Na análise multivariada para ROP grave foi detectada associação das variáveis "RN PIG", como fator de risco, e com a variável "reanimação em sala de parto" como fator de proteção (Tabela 3).

**Tabela 3** - Análise de sobrevida multivariada (Modelo de Cox) dos fatores de risco para ROP grave em RN com peso  $\leq 1.500$  g e/ou IG  $\leq 32$  semanas que realizaram a oftalmoscopia em três Unidades Neonatais. São Luís/MA 2008-2011.

Variáveis	Haz Ratio	p-valor	IC 95%
IG < 29 semanas	1,89	0,19	0,72 - 4,97
PIG	3,20	0,01	1,25 - 8,01
Reanimação em sala de parto	0,32	0,01	0,13 - 0,76
Índice de Apgar < 7 no 5º min.	1,14	0,76	0,47 - 2,77
Apneia	0,43	0,05	0,18 - 1,02
Displasia broncopulmonar	3,29	0,05	0,98 - 11,08
DMH	1,61	0,44	0,47 - 5,56
Hemorragia pulmonar	0,46	0,25	0,12 - 1,73
Pneumonia adquirida	0,38	0,06	0,14 - 1,04
Hemotransfusão	1,97	0,27	0,59 - 6,59
Uso de Ventilação mecânica	0,40	0,16	0,11 - 1,44
Uso de oxigenioterapia	6,92	1,00	-
Uso de surfactante	0,68	0,44	0,26 - 1,80

## Discussão

A incidência de ROP em qualquer estágio durante os anos estudados na presente pesquisa foi de 26,2%, taxa comparável à de pesquisas nacionais em maternidades de outros estados como o estudo de coorte prospectivo publicado por Fortes Filho *et al.*,<sup>7</sup> (24,2%) e de Lermann *et al.*,<sup>8</sup> (27,2%) em maternidade de Porto Alegre. Entretanto, taxas maiores podem ser observadas em outros estudos regionais estes estudos se limitam à internação do RN. Estudos de seguimento ambulatorial de recém-nascidos pré-termo, relataram incidências de até 62,4% de ROP<sup>1,9,10</sup>.

A frequência de ROP mostra grande variabilidade na literatura em decorrência, entre outros fatores, do nível da qualidade do cuidado neonatal nos países e regiões. Se por um lado a má qualidade do cuidado implica em maiores incidências de ROP por uso inadequado de tecnologias respiratórias (oxigenioterapia excessiva, ventilação intempestiva, etc.), por outro, melhores índices de sobrevida de RNMBP e de maior risco para ROP, tendem a aumentar as taxas de prevalência da doença. Além disso, alguns desses trabalhos utilizam critérios de triagem diferentes entre si e diferentes desenhos de estudo o que pode dificultar sua comparabilidade.

No decorrer dos anos estudados, observou-se uma redução importante dos casos de ROP, inclusive da sua forma grave. A literatura mostra que os fatores mais frequentemente associados a baixas taxas de ROP são a melhoria dos cuidados neonatais, incluindo a implantação e manutenção de um programa eficaz de triagem<sup>11</sup>. Em São Luís, o programa começou a ser implantado em 2006, porém sua consolidação se deu a partir de 2008. Em 2009, uma das maiores unidades neonatais de São Luís passou a fazer parte da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, o que ajudou a aperfeiçoar a efetividade do serviço. Desses anos em diante a queda das taxas de ROP e ROP grave foram consistentes, confirmando a importância da melhora da assistência de se implementar programas bem organizados de triagem para a doença.

Considerando os fatores de risco para ROP, o RN PIG associou-se como fator de risco para ROP grave, em concordância com a pesquisa da Rede Neonatal da Aus-

trália e Nova Zelândia que observou que crianças com restrição de crescimento tiveram quatro vezes mais chances de desenvolver ROP grave. Foi sugerido que a hipóxia intrauterina crônica, a deficiência de antioxidantes e níveis anormais de fatores de crescimento poderia aumentar o risco de neovascularização retiniana<sup>12</sup>.

Já a associação entre ROP e o uso de surfactante não mostra tanta unanimidade. Estudo realizado por Klebermass-Schrehof *et al.*,<sup>13</sup> mostraram associação do mesmo como fator de proteção, mas a pesquisa de Motta *et al.*,<sup>14</sup> não encontraram associação entre essas variáveis. É possível que a proteção se deva ao fato de que RN recebem essa terapia permanecem menor tempo em assistência ventilatória e uso de oxigênio, fatores conhecidamente de risco para o desenvolvimento de ROP. Por outro lado, aqueles com necessidade de uso do surfactante tendem a ter os menores pesos, também justificando a não associação.

Outro fator considerado protetor para ROP grave neste estudo foi a reanimação em sala de parto.

Estudos apontaram a reanimação em sala de parto como fator de risco, e não como proteção, para a ROP grave<sup>15,16</sup>. É possível que neste estudo, os RN que não foram submetidos a reanimação neonatal, não tiveram a oportunidade de uma adequada assistência no momento do nascimento. Dessa forma, a não realização de manobras de reanimação neonatal pode não ter sido um indicador que o RN nasceu com parâmetros clínicos adequados.

Destaca-se como limitação a dificuldade na obtenção de dados de prontuários, principalmente aqueles sobre fatores de risco da Maternidade 3, e a perda de pacientes elegíveis (óbitos ou altas antes da triagem).

Durante os anos de 2008 a 2011 houve redução importante dos casos de ROP, inclusive da forma grave. Houve queda das taxas da ROP e ROP grave em unidades neonatais de São Luís. Para a forma grave da doença, houve associação de risco com recém-nascido pequeno para a idade gestacional e reanimação em sala de parto como fator de proteção.

## Referências

- Tomé VA, Vieira JF, Oliveira LB, Pinto Rde M, Abdallah VO. Study of retinopathy of prematurity in a university hospital. *Arq Bras Oftalmol*, 2011; 74(4):279-282.
- Zin A, Gole GA. Retinopathy of prematurity-incidence today. *Clin Perinatol*, 2013; 40(2): 185-200.
- Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet*, 1997; 5; 350:12-14.
- 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. Brazilian guidelines proposal for screening and treatment of retinopathy of prematurity (ROP). *Arq Bras Oftalmol*, 2007; 70(5): 875-883.
- Zin AA, Moreira ME, Bunce C, Darlow BA, Gilbert CE. Retinopathy of prematurity in 7 neonatal units in Rio de Janeiro: screening criteria and workload implications. *Pediatrics*, 2010; 126(2):410-417.
- DATASUS. Indicadores e dados básicos. Brasil: Ministério da Saúde. 2011 - Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br>.
- Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti ZB, 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): 22-29.
- Lermann VL, Fortes Filho JB, Procianoy RS. Prevalência de retinopatia da prematuridade em recém-nascidos de muito baixo peso. *J Pediatr*, 2006; 82(1): 27-32.
- Shinsato RN, Paccola L, Gonçalves WA, Barbosa JC, Martinez FE, Rodrigues M de L, *et al.* Frequency of retinopathy of prematurity in newborns at the Clinical Hospital, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo. *Arq Bras Oftalmol*, 2010;73(1):60-65.
- Pinheiro AM, Silva WA, Bessa CGF, Cunha HM, Ferreira MAF, Gomes AHB. Incidência e fatores de risco da Retinopatia da Prematuridade no Hospital Universitário Onofre Lopes, Natal (RN)- Brasil. *Arq Bras Oftalmol*, 2009; 72(4): 451-456.
- Quinn GE, Gilbert C, Darlow BA, Zin A. Retinopathy of prematurity: an epidemic in the making. *Chin Med J (Engl)*, 2010; 123(20): 2929-2937.
- Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ; Australian and New Zealand Neonatal Network. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics*, 2005; 115(4): 990-996.
- Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, Grill A, Prusa AR, Haiden N, *et al.* Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity. *Neonatology*, 2013; 103(4): 252-258.
- Motta MMS, Farah ME, Bonomo PP. Retinopatia da prematuridade limiar em crianças submetidas à terapia com surfactante exógeno endotraqueal. *Rev. bras.oftalmol*, 2008; 67(6): 292-296.
- DeMauro SB, Roberts RS, Davis P, Alvaro R, Bairam A, Schmidt B; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Investigators. Impact of delivery room resuscitation on outcomes up to 18 months in very low birth weight infants. *J Pediatr*, 2011; 159(4):546-550.
- Sabzehei MK, Afjeh SA, Dastjani Farahani A, Shamshiri AR, Esmaili F. Retinopathy of prematurity: incidence, risk factors, and outcome. *Arch Iran Med*, 2013; 16(9):507-512.