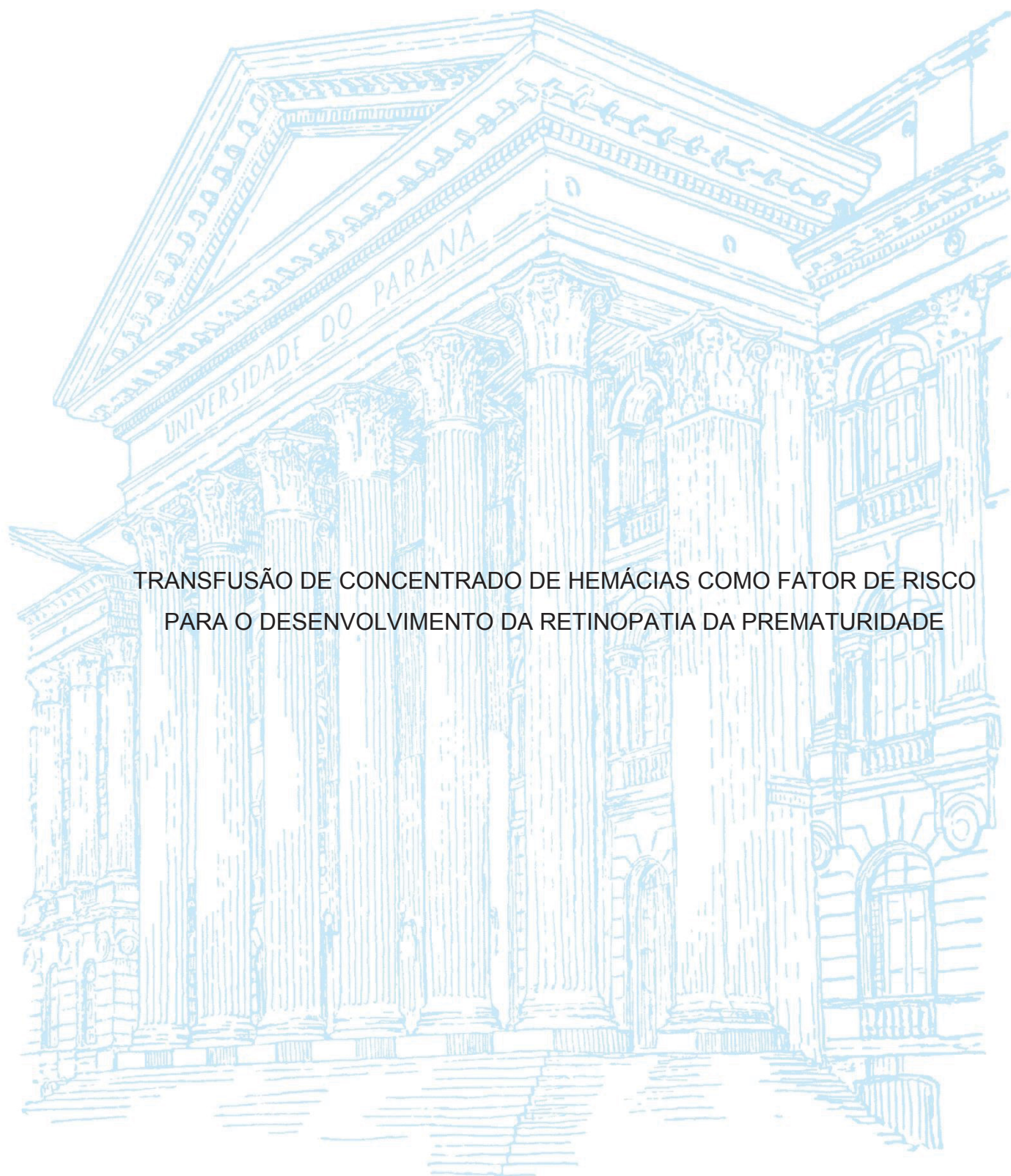


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CINTIA LOPES



TRANSFUSÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS COMO FATOR DE RISCO
PARA O DESENVOLVIMENTO DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE

CURITIBA

2020

CINTIA LOPES

TRANSFUSÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS COMO FATOR DE RISCO
PARA O DESENVOLVIMENTO DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Neonatologia, Pediatria.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Lúcia Figueiredo Sarquis

Co-orientadora: Profa. Dra. Ana Tereza Ramos Moreira

CURITIBA

2020

L864 Lopes, Cintia

Transfusão de concentrado de hemácias como fator de risco para o desenvolvimento da retinopatia da prematuridade [recurso eletrônico] / Cintia Lopes. – Curitiba, 2020.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Ana Lúcia Figueiredo Sarquis

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Ana Tereza Ramos Moreira

1. Retinopatia da prematuridade. 2. Recém-nascido prematuro. 3. Transfusão de sangue. I. Sarquis, Ana Lúcia Figueiredo. II. Moreira, Ana Tereza Ramos. III. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLM WW 270



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE - 40001016013P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **CINTIA LOPES** intitulada: **Transfusão de concentrado de hemácias como fator de risco para o desenvolvimento de retinopatia da prematuridade**, sob orientação da Profa. Dra. ANA LÚCIA FIGUEIREDO SARQUIS, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 09 de Julho de 2020.

Assinatura Eletrônica

14/07/2020 14:12:33.0

ANA LÚCIA FIGUEIREDO SARQUIS

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

13/07/2020 17:02:03.0

CRISTINA TERUMY OKAMOTO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE POSITIVO)

Assinatura Eletrônica

11/07/2020 16:04:16.0

JOÃO BORGES FORTES FILHO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Rua General Carneiro, 181 - 14º andar - CURITIBA - Paraná - Brasil
CEP 80060-900 - Tel: (41) 3360-7994 - E-mail: ppgsca@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.
Gerado e autenticado pelo SICA-UFPR, com a seguinte identificação única: 45278

Aos meus amados pais, Claudio e
Silviane, pela presença constante em
minha vida, desde meus primeiros
passos, apoiando e sustentando todas as
minhas decisões no alcance do respeito,
da honestidade e da integridade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos pequenos pacientes, pois sem eles a concretização deste estudo não seria possível.

Agradeço a Deus por estar sempre presente e iluminando meus caminhos e decisões e pelo privilégio do abençoado dom de cuidar, proteger e zelar pela vida.

Agradeço aos meus pais, Cláudio Lopes e Silviane de Fátima Gasparin Lopes, pela vida, pelos ensinamentos e por serem meus melhores exemplos a seguir, meus melhores conselhos, meus melhores olhares e meus melhores abraços.

Agradeço ao meu irmão e à minha cunhada, Henrique Lopes e Eliana Figueiredo Cheke, pelo exemplo de integridade, perseverança e bondade.

Agradeço à minha madrinha, Sônia Regina Gasparin Vieira, pelas palavras de apoio, compreensão e incentivo, além dos ensinamentos do bem e de família.

Agradeço às minhas afilhadas, Aline Vieira, Cecília Ribeiro Assunção e Larissa Francieli Ribeiro Luiz, pela presença, amor e luz em minha vida.

Agradeço à minha orientadora, Professora Doutora Ana Lúcia Figueiredo Sarquis, pela paciência, orientação e incentivo, mostrando que podemos alcançar nossos objetivos quando existe determinação.

Agradeço à minha co-orientadora, Professora Doutora Ana Tereza Ramos Moreira, pelo incentivo em concluir esse estudo e pela visão no futuro.

Agradeço à Professora Doutora Márcia Olandoski pela dedicação em ensinar por meio de números e tabelas, pela disponibilidade e zelo, realizando a análise estatística deste estudo. Cada palavra de ensino foi um estímulo para a concretização do resultado final.

Agradeço todos os profissionais do serviço de arquivo médico e prontuários, em especial a Sirlete do Carmo Falcade dos Santos, Ana Líria Mazepa de Proença, Camila Santos Gomes e Tania Maria Falcade Ferreira, pelo comprometimento no auxílio à pesquisa científica, pela companhia, pelo incentivo e, principalmente, pelas palavras de apoio e histórias de superação a cada dia de revisão de prontuários.

Agradeço ao meu colega de profissão e amigo, Thomas Vieira Lobão, pela companhia em todas as etapas do Programa de Pós-Graduação, pelo incentivo em dar continuidade ao estudo e pelas discussões infundáveis sobre cada uma de suas etapas, não permitindo desistir às dificuldades.

À Thais Ariela Machado Brites, amiga e colega de trabalho, agradeço pelo apoio incondicional na minha formação, pelos olhares de cumplicidade, pelos abraços de acalento ao coração, pelas palavras de incentivo e, acima de tudo, pela amizade, baseada na integridade, no respeito e no amor.

Agradeço à minha colega de profissão Letícia de Fátima Helpa, pelo exemplo de pessoa e humanidade, pela amizade e gestos de superação e união, mantendo cada um de meus passos no caminho do correto e do justo.

Às minhas colegas de profissão, Franciele Frassini e Camila Brighente Bertholdo, agradeço todo suporte e ensinamento, desde o período acadêmico até o profissional.

À querida colega de profissão Receba Amelia Toassa Gomes Mousquer, agradeço a paciência e carinho nas etapas desse estudo.

Agradeço aos profissionais da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal pela colaboração em manter os prontuários dos pacientes completos.

Aos colegas do Programa de Pós Graduação da Saúde da Criança e do Adolescente pelo companheirismo e incentivo à finalização desse projeto.

Agradeço à Professora Doutora Mônica Lima Nunes Cat pelos ensinamentos transmitidos a cada aula ministrada.

Agradeço à ex-secretária do Programa de Pós Graduação da Saúde da Criança e do Adolescente, Clara Lara Freitas, incentivadora de todos os alunos da Pós Graduação, presente a cada importante passo para a finalização desse trabalho.

*“It would be so nice if something
would make sense for a change.”*

*(Lewis Carroll, Alice’s Adventures
in Wonderland)*

RESUMO

Introdução: A retinopatia da prematuridade é a principal causa de cegueira infantil prevenível no mundo. É considerada uma doença proliferativa fibrovascular grave de recém-nascidos prematuros cuja patogênese não é completamente conhecida. Vários fatores de risco são envolvidos, como idade gestacional, peso de nascimento, uso de ventilação mecânica, uso de oxigênio, transfusão sanguínea entre outros. O tratamento para retinopatia da prematuridade grave previne a cegueira, por isso a importância de um programa de rastreamento para a doença. **Objetivos:** Verificar a transfusão do concentrado de hemácias como fator de risco para o desenvolvimento da retinopatia da prematuridade; analisar se existe diferença entre transfusão até sete dias de vida e acima de sete dias de vida para o desenvolvimento de retinopatia da prematuridade; elaborar escore de risco para desenvolvimento de retinopatia da prematuridade. **Material e Métodos:** Estudo observacional, analítico, de coorte, retrospectivo, comparado. Foram avaliados fatores de risco para retinopatia da prematuridade em 271 recém-nascidos prematuros com idade gestacional menor que 32 semanas e/ou peso de nascimento menor ou igual a 1.500 gramas. **Resultados e conclusão:** A prevalência de retinopatia da prematuridade foi de 19,6% e de doença grave foi de 2,2%. A análise univariada para idade gestacional, peso de nascimento, tempo em uso de oxigênio, tempo em ventilação mecânica, hiperglicemia, persistência do canal arterial, hemorragia peri-intraventricular e transfusões de concentrado de hemácias foram considerados estatisticamente significativos para o desenvolvimento da doença ($p < 0,001$). Na análise multivariada, o acréscimo de 100 gramas no peso de nascimento reduz em 29% o risco de desenvolver a doença. Observou-se que, além da transfusão de concentrado de hemácias ser considerada estatisticamente significativa como fator de risco para o desenvolvimento de retinopatia da prematuridade, receber três ou mais transfusões aumenta o risco da doença assim como sua forma grave ($p < 0,001$) e que cada transfusão aumenta o risco de desenvolvimento de retinopatia da prematuridade em 18%. A transfusão até sete dias de vida mostrou ser fator de risco para o desenvolvimento de retinopatia da prematuridade ($p < 0,001$), relação não encontrada para a transfusão acima de sete dias de vida ($p = 0,061$). Ao final, foi desenvolvido escore de risco para a doença conforme os dados estatisticamente significativos encontrados no estudo em análises univariada e multivariada.

Palavras-chave: Retinopatia da prematuridade. Transfusão sanguínea. Recém-nascido prematuro.

ABSTRACT

Introduction: Retinopathy of prematurity is the most common preventable cause of childhood blindness in the world. It is a severe proliferative fibrovascular illness of premature infants of unknown pathogenesis. Gestational age, birth weight, length of mechanical ventilation, length of supplemental oxygen therapy and blood transfusions are some of the risk factors involved in the development of retinopathy of prematurity. Treatment of severe retinopathy of prematurity can prevent blindness, so screening programs of the disease are of paramount importance. Objectives: Evaluate blood transfusions as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity, as well as analyze if there is any risk difference between blood transfusions in the first seven days of life or after seven days. Materials and Methods: This was an observational, analytical, retrospective, comparative, cohort study. Premature infants born at 32 weeks of gestational age or fewer and/or of birth weight ≤ 1.500 grams had their clinical data reviewed and risk factors for retinopathy of prematurity were evaluated. Results and Conclusions: The prevalence of retinopathy of prematurity was 19,6% and severe retinopathy of prematurity was 2,2% in this study. In univariate analysis, gestational age, birth weight, length on supplemental oxygen therapy, length of mechanical ventilation use, hyperglycemia, patent ductus arteriosus, intraventricular hemorrhage and blood transfusions were statistically significant for the development of retinopathy of prematurity ($p < 0,001$). In multivariate analysis, every 100g increase in birth weight lead to a 29% lower risk of disease. Receiving 3 or more blood transfusions increases the risk of retinopathy of prematurity as well as its severe form ($p < 0,001$) and each transfusions raises the risk of the disease in 18%. Receiving blood transfusion in the first seven days of life was found as a risk factor for the development of retinopathy, but it was not a risk factor for retinopathy after seven days of life ($p = 0,061$). A risk score for the development of retinopathy of prematurity was then created using statistically significant data found in univariate and multivariate analysis.

Key-words: Retinopathy of prematurity. Blood transfusion. Premature infant.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – DESENHO ESQUEMÁTICO DO FUNDO DE OLHO COM O SENTIDO DO CRESCIMENTO DOS VASOS NA RETINA	21
FIGURA 2 – FISIOPATOLOGIA DA PROGRESSÃO DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE E POSSÍVEIS DESFECHOS CLÍNICOS	23
FIGURA 3 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO FUNDO DE OLHO.....	29
FIGURA 4 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS ESTADIAMENTOS DE 1 A 3 DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE.....	30
FIGURA 5 – IMAGENS DA RETINA COM ESTADIAMENTO DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE	32
FIGURA 6 – FLUXOGRAMA PARA DEFINIÇÃO DA POPULAÇÃO DO ESTUDO	51

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – VARIABILIDADE DE RETINOPATIA DA PREMATURIDADE E RETINOPATIA DA PREMATURIDADE GRAVE POR ANO NO ESTUDO.....	52
GRÁFICO 2 – CURVA ROC PARA TEMPO EM VENTILAÇÃO MECÂNICA E RETINOPATIA DA PREMATURIDADE.....	57
GRÁFICO 3 – CURVA ROC PARA TEMPO DE USO DE OXIGÊNIO E RETINOPATIA DA PREMATURIDADE.....	57
GRÁFICO 4 – COMPARAÇÃO ENTRE TAXAS DE TRANSFUÇÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS E DIAGNÓSTICO DE RETINOPATIA DA PREMATURIDADE POR ANO	58
GRÁFICO 5 – TAXA DE TRANSFUÇÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS CONFORME MOMENTO REALIZADO APÓS O NASCIMENTO.....	59
GRÁFICO 6 – TAXA DE TRANSFUÇÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS ATÉ 7 DIAS DE VIDA NO ESTUDO	59
GRÁFICO 7 – TAXA DE TRANSFUÇÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS ACIMA DE 7 DIAS DE VIDA NO ESTUDO	60
GRÁFICO 8 - CURVA ROC PARA NÚMERO DE TRANSFUÇÕES E RETINOPATIA DA PREMATURIDADE	60

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – CLASSIFICAÇÃO DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE	30
QUADRO 2 – INDICAÇÕES DE TRATAMENTO DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE GRAVE.....	31
QUADRO 3 – INTERVALO DE AGENDAMENTO DE EXAMES SUBSEQUENTES DE FUNDOSCOPIA INDIRETA PARA RASTREAMENTO DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE NO BRASIL.....	34
QUADRO 4 – PREVALÊNCIA DOS ESTÁDIOS DE ROP NO ESTUDO	53
QUADRO 5 – ESCORE DE RISCO PARA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE	63

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – COMPARAÇÃO PARA PESO DE NASCIMENTO, IDADE GESTACIONAL, VENTILAÇÃO MECÂNICA, USO DE OXIGÊNIO E TEMPO DE INTERNAMENTO ENTRE OS RNPT DO ESTUDO	53
TABELA 2 – COMPARAÇÃO PARA GANHO DE PESO ENTRE OS 174 RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS DO ESTUDO COM PERMANÊNCIA DE INTERNAMENTO EM UNIDADE DE TRATAMENTO INTENSIVO IGUAL OU SUPERIOR A 42 DIAS	53
TABELA 3 – COMPARAÇÃO PARA TRANSFUSÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS ENTRE OS RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS DO ESTUDO	54
TABELA 4 – VARIÁVEIS AVALIADAS NOS PACIENTES COM RETINOPATIA DA PREMATURIDADE GRAVE	55
TABELA 5 – ANÁLISE UNIVARIADA DOS FATORES DE RISCO PARA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE	56
TABELA 6 – ANÁLISE UNIVARIADA PARA GANHO DE PESO EM 174 PACIENTES COM TEMPO DE INTERNAÇÃO IGUAL OU SUPERIOR A 42 DIAS	58
TABELA 7 – ANÁLISE UNIVARIADA PRA MOMENTO E NÚMERO DE TRANSFUSÕES DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS RECEBIDO	61
TABELA 8 – MODELO 1 DE ANÁLISE MULTIVARIADA PARA VARIÁVEIS INDICADAS	61
TABELA 9 – RESULTADOS FINAIS DA ANÁLISE MULTIVARIADA INCLUINDO AS VARIÁVEIS DO MODELO 1	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIG	– Adequado para a idade gestacional
AINE	– Anti-inflamatório não esteroide
Anti-VEGF	– <i>Anti-vascular endothelial growth factor</i>
AP-ROP	– <i>Aggressive posterior retinopathy of prematurity</i>
CHC-UFPR	– Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
CPAP	– <i>Continuous positive airway pressure</i>
Curva ROC	– <i>Receiver operating characteristics curve</i>
DBP	– Displasia broncopulmonar
EPO	– Eritropoetina
FiO ₂	– Fração inspirada de oxigênio
GIG	– Grande para a idade gestacional
HPIV	– Hemorragia peri-intraventricular
IG	– Idade gestacional
IGF-1	– <i>Insulin like growth factor 1</i>
OR	– <i>Odds ratio</i>
PCA	– Persistência do canal arterial
PIG	– Pequeno para a idade gestacional
PN	– Peso de nascimento
RN	– Recém-nascido
RNPT	– Recém-nascido prematuro
RNT	– Recém-nascido de termo
ROP	– Retinopatia da prematuridade
VEGF	– <i>Vascular endothelial growth factor</i>
VM	– Ventilação mecânica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	JUSTIFICATIVA	17
1.2	OBJETIVOS	18
1.2.1	Objetivo geral	18
1.2.2	Objetivos específicos.....	18
2	REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1	RETINOPATIA DA PREMATURIDADE	20
2.1.1	História da retinopatia da prematuridade	20
2.1.2	Desenvolvimento normal dos vasos da retina.....	21
2.1.3	Fisiopatologia da retinopatia da prematuridade	22
2.1.4	Fatores de risco para retinopatia da prematuridade.....	24
2.1.5	Classificação de retinopatia da prematuridade	29
2.1.6	Rastreamento da retinopatia da prematuridade	33
2.1.7	Involução espontânea da retinopatia da prematuridade	35
2.1.8	Tratamento da retinopatia da prematuridade	35
2.1.9	Consequências e prognóstico da retinopatia da prematuridade.....	38
2.1.10	Instrumentos de identificação de risco para o desenvolvimento de retinopatia da prematuridade	38
2.2	RETINOPATIA DA PREMATURIDADE E TRANSFUSÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS	40
2.2.1	Anemia da prematuridade e transfusão de concentrado de hemácias.....	40
2.2.2	Relação da transfusão de concentrado de hemácias com a retinopatia de prematuridade	41
3	MATERIAL E MÉTODOS	44
3.1	TIPO DE ESTUDO	44
3.2	HIPÓTESE DE ESTUDO.....	44
3.3	LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	44
3.4	POPULAÇÃO FONTE	44
3.5	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	45
3.6	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	45
3.7	POPULAÇÃO DE ESTUDO	45
3.7.1	Perda amostral	45

3.8	VARIÁVEIS DE ESTUDO.....	46
3.9	PROCEDIMENTOS DE ESTUDO	48
3.10	‘TABULAÇÃO E GERENCIAMENTO DE DADOS	48
3.11	ANÁLISE ESTATÍSTICA	48
3.12	ÉTICA EM PESQUISA	49
3.13	MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA	49
3.14	FOMENTOS PARA A PESQUISA, PROFISSIONAIS E SERVIÇOS ENVOLVIDOS	50
4	RESULTADOS.....	51
4.1	ESCORE DE RISCO PARA DESENVOLVIMENTO DE RETINOPATIA DA PREMATURIDADE	62
5	DISCUSSÃO	64
6	CONCLUSÃO	74
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	75
	REFERÊNCIAS	76
	APÊNDICE 1 - ARTIGO	86
	ANEXO 1 – CURVA DE CRESCIMENTO INTERNACIONAL – INTERGROWTH- 21ST - MASCULINO.....	96
	ANEXO 2 - CURVA DE CRESCIMENTO INTERNACIONAL – INTERGROWTH-21ST - FEMININO.....	97
	ANEXO 3 – MÉTODO <i>NEW BALLARD</i>	98
	ANEXO 4 – GRÁFICO DE FENTON MASCULINO	101
	ANEXO 5 – GRÁFICO DE FENTON FEMININO	102
	ANEXO 6 – CRITÉRIOS PARA TRANSFUSÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS EM PREMATUROS ENTRE OS ANOS DE 2011 E 2015 NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL DO CHC-UFPR	103
	ANEXO 7 - PARECER CAAE: 69652217.9.0000.0096	104

1 INTRODUÇÃO

A retinopatia da prematuridade (ROP) é uma doença fibrovascular e proliferativa grave de recém-nascidos prematuros (RNPT), com etiologia multifatorial. Promove a alteração da arquitetura retiniana e é considerada a maior causa prevenível de cegueira na infância (GONÇALVES *et al.*, 2014; LI *et al.*, 2013; MANTAGOS; VANDERVEEN; SMITH, 2013; YU *et al.*, 2012; VAZ TOMÉ *et al.*, 2011).

Baixo peso e baixa idade gestacional (IG) ao nascer, hemorragia periventricular (HPIV), persistência do canal arterial (PCA) e uso de oxigênio são fatores de risco já conhecidos para o desenvolvimento de ROP. A transfusão de concentrado de hemácias encontra-se entre os fatores de risco estudados como adicionais no desenvolvimento da doença, visto que RNPT são frequentemente expostos a transfusões durante seu internamento (COLLARD, 2014; YU *et al.*, 2012; VAZ TOMÉ *et al.*, 2011).

Acredita-se que a transfusão de concentrado de hemácias aumente a disponibilidade de oxigênio aos tecidos, causando hiperóxia e, portanto, oferecendo fator de risco adicional ao desenvolvimento da doença. Deve ser ressaltado que o oxigênio foi o primeiro fator de risco descrito no desenvolvimento de ROP e continua sendo um dos mais importantes para seu desenvolvimento (FLECK; STENSON, 2013; MANTAGOS; VANDERVEEN; SMITH, 2013; SMITH; HARD; HELLSTRÖM, 2013).

A transfusão de concentrado de hemácias é usada para o tratamento agudo da anemia da prematuridade. A anemia da prematuridade é decorrente da exacerbação da anemia fisiológica do recém-nascido (RN) combinada a repetidas punções para exames, supressão pós-natal da resposta à eritropoetina (EPO) pelo sistema hematopoiético e rápido aumento do volume sanguíneo causado pelo crescimento do RN (VANDERVEEN; ZUPANCIC, 2015; QUANTE *et al.*, 2013).

Sendo assim, o escopo do estudo consiste em analisar a transfusão de hemácias no RNPT e sua relação com o desenvolvimento da ROP em RNPT internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR), além de elaborar um instrumento de análise de escore de risco para o desenvolvimento de ROP.

1.1 JUSTIFICATIVA

A ROP é uma doença multifatorial grave que pode causar cegueira se não identificada e tratada adequadamente.

A transfusão de concentrado de hemácias, prática comum para o tratamento da anemia em unidades de terapia intensiva, é um dos fatores de risco estudados no desenvolvimento da doença. Cerca de 40% dos RNPT com PN entre 1.000 e 1.500 gramas e mais de 90% com PN abaixo de 1.000 gramas recebe, pelo menos, uma transfusão de concentrado de hemácias durante o internamento (GHIRARDELLO *et al.*, 2017; WANG *et al.*, 2017; KEIR *et al.*, 2016).

A partir da relação entre anemia da prematuridade com tratamento por meio da transfusão de concentrado de hemácias que, por sua vez, pode estar envolvida na disponibilidade de oxigênio para os tecidos, admite-se a possível relação da transfusão na patogênese da ROP.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Estabelecer a relação da transfusão do concentrado de hemácias como fator de risco para o desenvolvimento de ROP.

H0: A transfusão de concentrado de hemácias não é fator de risco para o desenvolvimento da ROP em RNPT com IG menor ou igual a 32 semanas e/ou PN menor ou igual a 1.500 gramas.

H1: Receber transfusão de concentrado de hemácias aumenta risco de desenvolvimento de ROP em RNPT com IG menor ou igual a 32 semanas e/ou PN menor ou igual a 1.500 gramas.

1.2.2 Objetivos específicos

- a) Analisar se há diferença quanto ao momento da transfusão de concentrado de hemácias (precoce, até sete dias de vida do RN, ou tardia, após sete dias do nascimento) para o desenvolvimento da doença.
- b) Elaborar um escore de risco para o desenvolvimento de ROP a partir de fatores de risco já conhecidos e outros encontrados no processo desse estudo.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A ROP é uma doença causada pela proliferação anormal dos vasos da retina, exclusiva do RNPT, e de causa multifatorial. É a principal causa de cegueira prevenível da infância em todo o mundo (KUMAR *et al.*, 2011).

A melhoria em tecnologia e dos cuidados neonatais com o RNPT vem proporcionando maior sobrevivência de RNPT de muito baixo PN. Em contrapartida, a ROP torna-se uma doença emergente, aumentando na mesma proporção que a taxa de sobrevivência, causando um problema de saúde grave em países subdesenvolvidos não preparados para adequados rastreamento e tratamento da doença (KUMAR *et al.*, 2011).

A ROP pode causar cegueira pela evolução natural ou se não for tratada em tempo adequado. Estima-se que até 70% dos RNPT com PN menor que 1.251 gramas desenvolvam algum grau de ROP durante a vida e que existam até 25.000 cegos pela doença na América Latina (DARLOW, 2015; DE FARIA SCHUMANN; MORAES BARBOSA; VALETE, 2010).

A doença não surge imediatamente após o nascimento, mas desenvolve-se por volta de 34 a 35 semanas de IG corrigida. Por esse motivo, um programa de rastreamento para ROP é essencial dentro da unidade de terapia intensiva para detecção precoce e indicação de tratamento com objetivo de evitar sequelas capazes de comprometer o desenvolvimento futuro da criança (KUMAR *et al.*, 2011).

Poucos casos necessitam de tratamento. Países desenvolvidos, como os Estados Unidos, possuem taxas de tratamento para ROP menores que 5% em RNPT com menos de 32 semanas de IG de nascimento (COUTINHO *et al.*, 2017; KEMPER *et al.*, 2015).

O tratamento é capaz de evitar descolamentos da retina, principalmente em casos mais graves e avançados, como no caso de ROP agressiva posterior, evitando progressão da doença para cegueira. Mesmo com o tratamento, pode ocorrer diminuição da acuidade visual e outros erros refrativos residuais, causando prejuízo ao desenvolvimento global da criança nascida prematura (FLECK, 2013; FLECK; STENSON, 2013; LERMANN; FORTES FILHO; PROCIANOY, 2006).

2.1 RETINOPATIA DA PREMATURIDADE

2.1.1 História da retinopatia da prematuridade

A ROP foi descrita pela primeira vez em 1942, sendo inicialmente chamada de fibroplasia retrolental (TERRY, 1944; 1943; 1942).

As décadas de 1940 e 1950 ficaram conhecidas como a primeira epidemia de ROP, provavelmente causada pelo uso indiscriminado de oxigênio. A terapia com oxigênio possibilitou a sobrevivência de muitos RNPT nessas décadas (ALIZADEH *et al.*, 2015; ASKIE *et al.*, 2011; LERMANN; FORTES FILHO; PROCIANOY, 2006).

Por causa da associação da ROP com o uso indiscriminado de oxigênio, os RNPT foram submetidos a restrição de seu uso a valores máximos iguais a 40%. O resultado foi uma falsa sensação de redução de casos de ROP e um grande aumento do número de mortes por falência respiratória hipoxêmica: para cada RN sem ROP, 16 foram a óbito (CROSS, 1973; ASHTON; WARD; SERPELL, 1953).

Nas décadas de 1960 e 1970 evidencia-se a segunda epidemia de ROP, após maior liberação do uso do oxigênio nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal. Além disso, a crescente preocupação com a melhora nos cuidados neonatais possibilitou maior sobrevida de RNPT (TARTARELLA; FORTES FILHO, 2016; ALIZADEH *et al.*, 2015).

A partir da década de 1980 inicia-se a terceira epidemia de ROP, justificada pelo advento do uso de surfactante exógeno, mudando a história natural da síndrome do desconforto respiratório do RN e propiciando maior sobrevida para RNPT em países em desenvolvimento. A melhoria em tecnologia para equipamentos hospitalares, quanto a monitorização e intervenções, associado aos cuidados neonatais, também possibilitou a sobrevida de RNPT ainda menores em IG e PN. Em contrapartida, observa-se também um aumento da incidência de doenças causadas pela prematuridade (TARTARELLA; FORTES FILHO, 2016; ALIZADEH *et al.*, 2015; DARLOW; GILBERT; QUIROGA, 2013; GILBERT, 2008; FREDDI; PROENÇA FILHO; FIORI, 2003).

Em países desenvolvidos, o uso restrito e monitorado de oxigênio associado a um programa de rastreamento para ROP tem demonstrado diminuição dos casos

da doença, principalmente os casos graves com necessidade de tratamento e outros com sequelas irreversíveis (COUTINHO *et al.*, 2017).

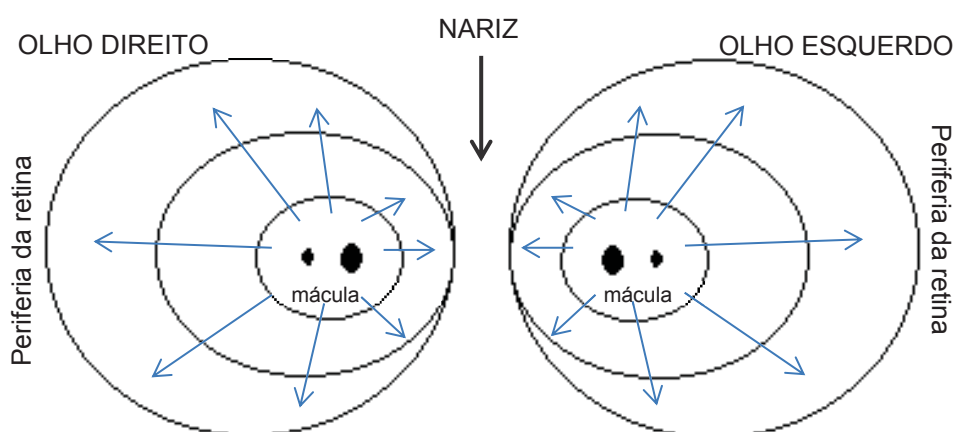
2.1.2 Desenvolvimento normal dos vasos da retina

A retina é um dos últimos órgãos a se tornar completamente vascularizada e acontece em duas fases: a vasculogênese e a angiogênese. Em RNPT a retina encontra-se completamente vascularizada entre 35 e 44 semanas de IG corrigida. (COUTINHO *et al.*, 2017; ERDÖL *et al.*, 2017; WOLFORTH; LOO; SOOD, 2016; MUTLU; SARICI, 2013; PÉREZ-MUÑUZURI *et al.*, 2010).

A vasculogênese é a primeira fase, com duração entre dezesseis e vinte e uma semanas de gestação. Aparentemente, é dependente da hipóxia fisiológica intrauterina (saturação sanguínea de oxigênio e pressão parcial de oxigênio aproximados de 70% e 30 mmHg, respectivamente), condição necessária para produção e liberação dos fatores de crescimento (ERDÖL *et al.*, 2017; TOLSMA *et al.*, 2011; PÉREZ-MUÑUZURI *et al.*, 2010).

A segunda fase, a angiogênese, tem início após o final da vasculogênese com duração até a completa vascularização da retina, próximo de 40 semanas, quando os vasos atingem a periferia da retina. A FIGURA 1 mostra o sentido do crescimento dos vasos na retina (ERDÖL *et al.*, 2017).

FIGURA 1 – DESENHO ESQUEMÁTICO DO FUNDO DE OLHO COM O SENTIDO DO CRESCIMENTO DOS VASOS NA RETINA



FONTE: Modificado de BEN-SIRA *et al.* (1984).

Os vasos da retina sofrem influência de dois importantes fatores de crescimento, inicialmente produzidos pela placenta: o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1). O VEGF e IGF-1 induzem e definem o crescimento vascular da retina, com aumento de seus níveis séricos conforme a gestação progride em semanas e o feto aumenta em peso, principalmente no terceiro trimestre (BINENBAUM; LIN, 2019; ALI *et al.*, 2017; VAN SORGE *et al.*, 2014; HELLSTRÖM; SMITH; DAMMANN, 2013; MUTLU; SARICI, 2013; TOLSMA *et al.*, 2011).

O VEGF é regulado pelo oxigênio e é o principal e mais potente fator de crescimento regulador da angiogênese na retina. Já o IGF-1 não depende do oxigênio e é considerado fator chave no desenvolvimento normal dos vasos (LIU *et al.*, 2015; DANI *et al.*, 2014; MUTLU; SARICI, 2013; MENA; DÍAZ, 2011).

2.1.3 Fisiopatologia da retinopatia da prematuridade

Embora não exista completo esclarecimento sobre a patogênese do desenvolvimento de ROP, sabe-se que a doença desenvolve-se em duas fases (TOLSMA *et al.*, 2011).

A primeira fase, chamada fase vaso-obliterativa, inicia-se ao nascimento e é marcada pela parada do desenvolvimento dos vasos. É decorrente da exposição à altas concentrações de oxigênio e supressão abrupta da síntese e liberação de proteínas e fatores de crescimento vascular, principalmente o VEGF e o IGF-1. Como consequência, ocorre constrição dos vasos já existentes e obliteração daqueles considerados imaturos (ALI *et al.*, 2017; COUTINHO *et al.*, 2017; HARTNETT; LANE, 2013; HELLSTRÖM; SMITH; DAMMANN, 2013; ASKIE *et al.*, 2011; TOLSMA *et al.*, 2011).

A ROP faz parte de um rol de doenças denominado 'doenças dos radicais livres da prematuridade', enfatizando um papel comum do estresse oxidativo na sua patogênese. Os RNPT são mais vulneráveis ao estresse oxidativo por falta de antioxidantes naturais (DARLOW; GILBERT; QUIROGA, 2013; ASKIE *et al.*, 2011).

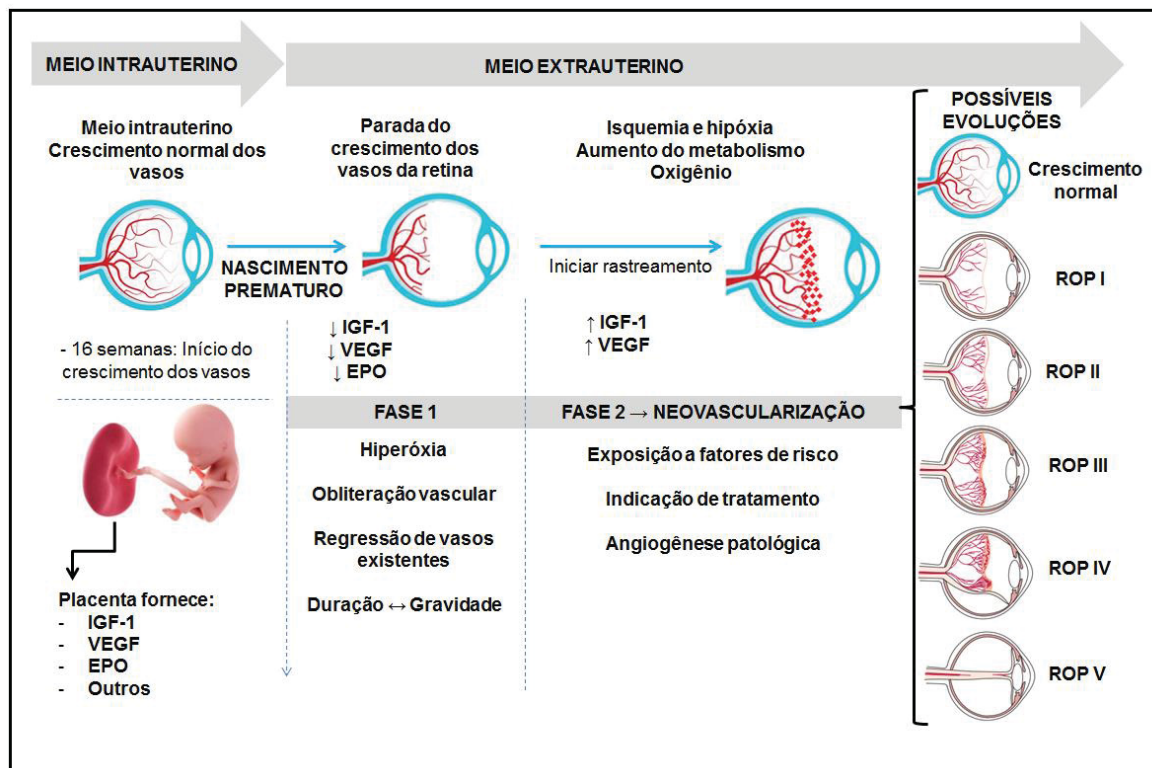
Os radicais livres tendem a aumentar em hiperóxia, principalmente em re-oxigenação após evento hipoxêmico agudo. A flutuação da concentração de oxigênio recebida pelo RNPT tanto pode retardar a vascularização da retina como estimular o aumento da produção e liberação de fatores angiogênicos que causam

vasoproliferação nos casos graves de ROP (ERDÖL *et al.*, 2017; HARTNETT; LANE, 2013; ASKIE *et al.*, 2011).

Assim, com o crescimento do RN, a retina avascularizada torna-se metabolicamente ativa e passa a produzir VEGF e IGF-1 em excesso, iniciando assim a segunda fase da doença, denominada de fase vasoproliferativa. A principal característica dessa fase é a neovascularização. O IGF-1 passa a controlar a neovascularização por meio da ativação do VEGF, independente do oxigênio. Alguns dos vasos nessa fase também proliferam para o interior do vítreo quando esta apresenta maior concentração de VEGF que a retina (COUTINHO *et al.*, 2017; HARTNETT, 2015; MUTLU; SARICI, 2013; PÉREZ-MUÑUZURI *et al.*, 2010).

A duração de tempo em cada fase no RNPT é variável, podendo durar de dias a semanas. Aparentemente, a duração da primeira fase parece determinar a gravidade da neovascularização na segunda fase. A FIGURA 2 mostra a evolução da ROP e possíveis desfechos clínicos (COUTINHO *et al.*, 2017; TARTARELLA; FORTES FILHO, 2016; PÉREZ-MUÑUZURI *et al.*, 2010).

FIGURA 2 – FISIOPATOLOGIA DA PROGRESSÃO DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE E POSSÍVEIS DESFECHOS CLÍNICOS



FONTE: Modificado de HELLSTRÖM; SMITH e DAMMANN (2013).

NOTA: EPO = eritropoetina; IGF-1 = fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; ROP = retinopatia da prematuridade; VEGF = fator de crescimento endotelial vascular.

2.1.4 Fatores de risco para retinopatia da prematuridade

2.1.4.1 Idade gestacional

A IG de nascimento é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de ROP, principalmente abaixo de 32 semanas (FANG *et al.*, 2016).

Os vasos da retina não estão totalmente desenvolvidos até próximo de 40 semanas. Assim, o nascimento antecipado causa parada abrupta do desenvolvimento dos vasos; ao reiniciar seu crescimento, podem cursar com angiogênese inadequada e desenvolvimento de ROP (TARTARELLA; FORTES FILHO, 2016).

2.1.4.2 Peso de nascimento

Alguns estudos apontam o peso de nascimento (PN) como fator de risco independente para o desenvolvimento de ROP. Sabe-se que RNPT de muito baixo PN (abaixo de 1.500 gramas) apresentam risco para o desenvolvimento da doença e que esse risco aumenta em RNPT de extremo baixo PN (abaixo de 1.000 gramas) (FORTES FILHO *et al.*, 2009a).

2.1.4.3 Oxigênio

O uso de oxigênio em RNPT foi o primeiro fator de risco implicado no surgimento da ROP. A primeira tentativa de diminuir a incidência da doença restringiu o uso de oxigênio à concentração máxima de até 40% e apresentou, como desfecho final, 16 mortes para cada caso de ROP evitada (CROSS, 1973; ASHTON; WARD; SERPELL, 1953).

Atualmente, mesmo sabendo que o oxigênio tem relação causal direta com a ROP ao desencadear vasoconstrição e obliteração vascular, seu mecanismo exato de ação na fisiopatologia é desconhecido. Também não há conhecimento da fração inspirada de oxigênio (FiO₂) segura para uso em RNPT (TARTARELLA; FORTES FILHO, 2016; SAUGSTAD; AUNE, 2014; FORTES FILHO *et al.*, 2009c).

Um estudo realizado nos Estados Unidos da América apresentou relevância estatística ao mostrar ROP em 17,9% dos RNPT cuja saturação de oxigênio alvo

variava entre 91 e 95% comparado com 8,6% de ROP em RNPT com saturação alvo de 85 a 89%; em contrapartida, o grupo de menor saturação de oxigênio alvo também apresentou 3,7% mais mortalidade (SUPPORT STUDY GROUP OF THE EUNICE KENNEDY SHRIVER NICHD NEONATAL RESEARCH NETWORK, 2010).

Práticas clínicas recentes têm recomendado manter níveis da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial entre 50 e 80 mmHg, no intuito de diminuir incidência e gravidade da ROP. Alguns estudos com animais têm demonstrado que a flutuação dos níveis de oxigênio, com alternância entre hipóxia e hiperóxia, pode ser tão ou mais prejudicial na fase de neovascularização (STENSON, 2013; COLE, 2010).

2.1.4.4 Ventilação mecânica

A ventilação mecânica como fator de risco para ROP está associado ao uso de oxigênio concomitante. No período neonatal, o uso da ventilação mecânica, tanto em modo invasivo quanto não invasivo, tem por objetivos: diminuir alterações da relação ventilação/perfusão mantendo a pressões parciais de oxigênio e gás carbônico adequados, evitar fadiga muscular por meio da diminuição do trabalho respiratório, expandir áreas de atelectasias e evitar superdistensão alveolar, reduzir perfusão pulmonar, retorno venoso e débito cardíaco (MACHADO; TEIXEIRA; DE SÁ, 2012).

A ventilação mecânica associada ao uso terapêutico de oxigênio pode causar agressão pulmonar com desenvolvimento de doença pulmonar crônica, pode gerar hiperóxia pelas altas pressões, além de redução em 25 a 50% do fluxo sanguíneo. Conseqüentemente, pode causar hipóxia tecidual em resposta a redução do fluxo sanguíneo, com geração de radicais livres e citocinas inflamatórias, proporcionando também aumento de VEGF e IGF-1 (COUTINHO *et al.*, 2017; HELLSTRÖM; SMITH; DAMMANN, 2013; MACHADO; TEIXEIRA; DE SÁ, 2012).

2.1.4.5 Hiperglicemia

Considera-se hiperglicemia no RNPT qualquer medida de glicose plasmática acima de 150 mg/dL, independente de jejum. Pode ocorrer em até 80% dos casos no período neonatal. A medida da glicose plasmática é um marcador agudo que

reflete a condição geral do RNPT, principalmente em resposta ao estresse (NICOLAEVA; SIDORENKO; IOSIFOVNA, 2015; MOHAMED *et al.*, 2013).

Os RNPT apresentam dificuldade de manutenção da homeostase glicêmica nas primeiras semanas de vida devido à imaturidade dos mecanismos endógenos regulatórios. Além disso, a presença de sepse, a ocorrência de hipotermia e a infusão de glicose e nutrição parenteral inapropriadamente podem agravar a hiperglicemia (NICOLAEVA; SIDORENKO; IOSIFOVNA, 2015; MANTAGOS; VANDERVEEN; SMITH, 2013).

O aumento da glicemia plasmática causa, clinicamente, diurese osmótica, desidratação, perda de peso, maior risco para HPIV e maior risco de mortalidade. Sabe-se que, em adultos, a hiperglicemia aumenta o fluxo sanguíneo dos vasos da retina, causa inflamação e inibe a angiogênese fisiológica, induzindo à degeneração neuronal. Assim, acredita-se que em RNPT o mecanismo de ação seja semelhante, com proliferação e migração de células endoteliais e aumento da produção de VEGF pelas células de Müller na retina hipóxica (KERMORVANT-DUCHEMIN *et al.*, 2013; KAO *et al.*, 2006; GARG *et al.*, 2003).

2.1.4.6 Ganho de peso após o nascimento

O ganho de peso após o nascimento do RNPT é multifatorial, dependendo do manejo clínico, do aporte de nutrientes via enteral e/ou parenteral, da presença de doenças e complicações após o nascimento. O baixo ganho de peso do RNPT pode ser considerado marcador de doença no RNPT. O acompanhamento do peso, após o nascimento, é realizado através de curvas de crescimento especializadas para RNPT, entre elas a *Intergrowth* (Anexo 1 e anexo 2) (VILLAR *et al.*, 2014; MANTAGOS; VANDERVEEN; SMITH, 2013; MENA; DÍAZ, 2011).

O primeiro estudo sobre o ganho peso do RNPT após o nascimento foi publicado por WALLACE *et al.* (2000), sugerindo que o ganho de peso abaixo de 50% do PN, nas primeiras seis semanas de vida, indicaria maior risco para ROP em suas formas mais graves. FORTES FILHO *et al.* (2009d) em estudo com 317 RNPT com PN menor ou igual a 1.500 gramas e IG menor ou igual a 32 semanas mostrou o ganho de peso (abaixo de 53% do peso de nascimento) com seis semanas de vida como fator de risco importante e independente para desenvolvimento de ROP grave com necessidade de tratamento.

Nas últimas duas décadas, alguns estudos têm sugerido a associação entre baixo ganho de peso do RNPT após o nascimento e baixos níveis séricos de IGF-1. O IGF-1 é inicialmente oferecido para o feto através da placenta. Com o nascimento prematuro e a associação com hipoxemia, os níveis de IGF-1 permanecem persistentemente baixos com acúmulo de VEGF, propiciando a vascularização da retina e aumentando risco de ROP. Apesar da possibilidade de relação, os estudos apresentam grandes limitações quanto ao momento da coleta dos níveis de IGF-1 e alto custo para sua realização (BINENBAUM; LIN, 2019; WU *et al.*, 2012; MENA; DÍAZ, 2011; HELLSTRÖM *et al.*, 2009).

2.1.4.7 Persistência do canal arterial e uso de anti-inflamatórios não esteroidais

O canal arterial é fundamental no período intrauterino, responsável pelo desvio da circulação pulmonar para a aorta e manutenção do fluxo sistêmico fetal. Em RNPT, especialmente aqueles com PN abaixo de 1.000 gramas, o canal arterial pode permanecer patente com repercussão hemodinâmica e associar-se ao aumento da morbimortalidade e maior risco de insuficiência cardíaca, tempo de ventilação mecânica (VM), displasia broncopulmonar (DBP), HPIV, enterocolite necrosante e ROP (HSU *et al.*, 2020; SADECK *et al.*, 2014).

A regulação do canal arterial depende da contração da parede do vaso induzida pelo oxigênio e do relaxamento proporcionado pela prostaglandina. O estresse oxidativo, desencadeado pelo uso de oxigênio no RNPT, possui papel importante na regulação do canal arterial e capaz de causar danos aos tecidos, já que o RNPT é mais suscetível aos radicais livres pela falta de agentes antioxidantes (AKAR *et al.*, 2017).

O tratamento clínico da PCA é realizado por meio do uso de anti-inflamatório não esteroidal (AINE). Acredita-se que a prostaglandina esteja envolvida na preservação do tônus vascular da retina e que o AINE seja capaz de reduzir sua produção ao inibir a primeira etapa do metabolismo do ácido araquidônico e interferir na regulação de fatores de crescimento envolvidos na patogênese da ROP, como o IGF-1 e o VEGF (HSU *et al.*, 2020; GOLDMAN *et al.*, 2010).

SADECK *et al.* (2014) encontraram menor incidência de ROP comparando pacientes com uso de AINE para tratamento clínico da PCA *versus* tratamento cirúrgico, sugerindo um possível papel protetor do AINE na patogênese da ROP. Em

contrapartida, TSUI *et al.* (2013) encontraram o uso de AINE como fator de risco para ROP com doença *plus* e necessidade de tratamento. Tanto SADECK *et al.* (2014) quanto TSUI *et al.* (2013) concordam que há necessidade de mais estudos para a elucidação do uso de AINE na fisiopatologia da ROP e um possível papel protetor para a doença.

2.1.4.8 Sepses neonatal

A sepsis é outro fator de risco considerado para ROP, principalmente as causadas por fungos. Na vigência de sepsis há produção e liberação de mediadores inflamatórios capazes de causar dano tecidual e estimular a neovascularização. Acredita-se que esses mediadores sejam capazes de aumentar a secreção de VEGF, causar hipotensão e aumentar a demanda de oxigênio dos tecidos. A bacteremia neonatal tardia pode estar associada a ROP grave em RNPT com IG abaixo de 28 semanas ao nascer (HUANG *et al.*, 2019; COUTINHO *et al.*, 2017; THOMAS *et al.*, 2015; HELLSTRÖM; SMITH; DAMMANN, 2013; TOLSMA *et al.*, 2011; FORTES FILHO *et al.*, 2009b).

2.1.4.9 Transfusão de concentrado de hemácias

A transfusão de concentrado de hemácias é o tratamento agudo da anemia da prematuridade. Quanto menor e mais doente o RNPT, maior é a chance de receber transfusão de concentrado de hemácias (COLLARD, 2014).

Acredita-se que a transfusão de concentrado de hemácias esteja implicada na fisiopatologia da ROP ao aumentar a disponibilidade de oxigênio aos tecidos e na liberação de radicais livres, capaz de causar inflamação irreversível dos vasos sanguíneos (VAN SORGE *et al.*, 2014; SALSBURY, 2001).

2.1.4.10 Outros fatores de risco

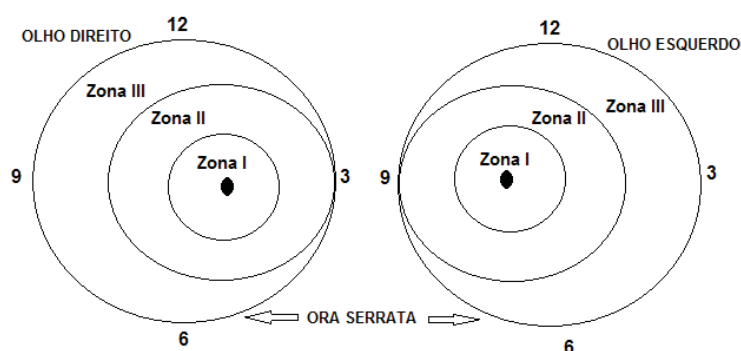
A ROP é uma doença multifatorial e, portanto, a icterícia neonatal, a enterocolite necrosante, a HPIV e o tempo de internamento, entre outros, são fatores de risco também estudados no desenvolvimento da doença, porém sem elucidação quanto ao seu papel na fisiopatologia da doença.

2.1.5 Classificação de retinopatia da prematuridade

A primeira classificação da ROP foi publicada em 1984 e ampliada em 1987 com melhor definição quanto ao descolamento da retina. Atualmente utiliza-se a Classificação Internacional da Retinopatia da Prematuridade revisada em 2005 (GOLE *et al.*, 2005; AABERG *et al.*, 1987; BEN-SIRA *et al.*, 1984).

A doença é classificada conforme localização, extensão e gravidade. A localização é definida em zonas, de I a III, ilustrado na FIGURA 3: a zona I inicia no disco óptico até duas vezes a distância entre o disco óptico e mácula central; a zona II compreende o final da zona I até o início da região nasal da *ora serrata*; a zona III compreende a retina temporal residual anterior à zona II. A extensão da doença é definida conforme as horas de um relógio, também representado na FIGURA 3 (CERNICHIARO-ESPINOSA *et al.*, 2016; GOLE *et al.*, 2005; AABERG *et al.*, 1987; BEN-SIRA *et al.*, 1984).

FIGURA 3 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO FUNDO DE OLHO



FONTE: Adaptado de BEN-SIRA *et al.* (1984).

A gravidade é classificada em estádios de 1 a 5 conforme o desenvolvimento dos vasos, devendo ser avaliada na transição da retina vascularizada para a retina não vascularizada. O QUADRO 1 descreve cada estágio da doença e a FIGURA 4 ilustra, esquematicamente, os estádios de 1 a 3 de ROP (BOWLING; KANSKI, 2013; GOLE *et al.*, 2005).

A doença *plus* é um marcador de gravidade da ROP categorizada pela dilatação arteriolar e tortuosidade venosa. A dificuldade de dilatação pupilar está associada a atividade de doença (WILSON; ELLS; FIELDER, 2013; ZIN *et al.*, 2007; GOLE *et al.*, 2005).

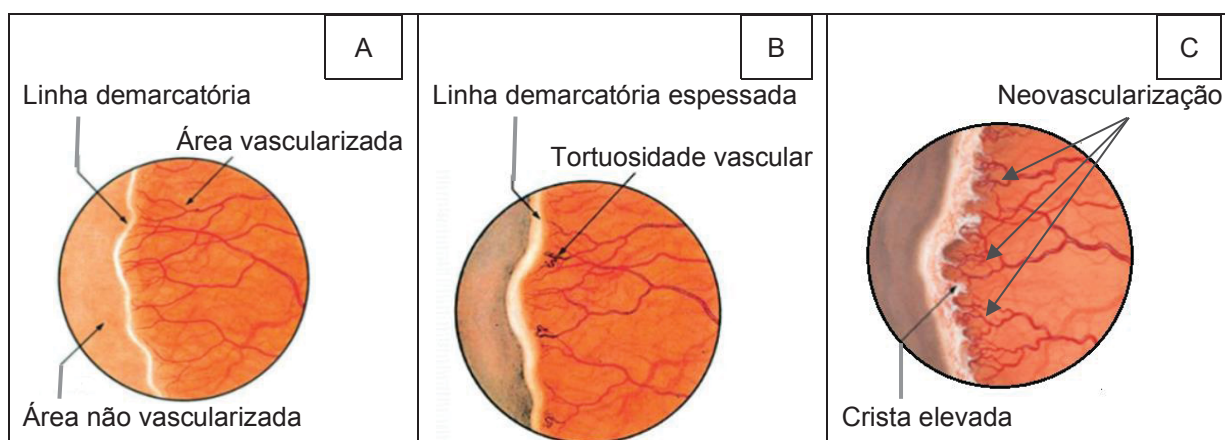
QUADRO 1 – CLASSIFICAÇÃO DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE

ESTÁDIO	CARACTERÍSTICA	DESCRIÇÃO
1	Linha demarcatória	Linha fina, branca e plana, hiperfluorescente, separando a retina vascular da retina avascular.
2	Crista	Crista elevada e alargada no local da linha demarcatória, podendo mudar coloração de branca para rosada. Podem ser vistos pequenos focos iniciais de neovascularização ao longo da crista ('lesões em pipoca').
3	Proliferação vascular extra-retiniana ou Neovascularização	Caracterizado pela proliferação fibrovascular (neovascularização) a partir da crista para o interior do vítreo, assumindo aspecto irregular conforme se estende. Dependendo da infiltração do vítreo causada pela neovascularização pode ser subdividida em leve, moderada e grave.
4	Descolamento parcial da retina	O descolamento da retina no estágio 4 é, em geral, de forma côncava e circunferencial. A extensão do descolamento depende da extensão da proliferação fibrovascular (conforme as horas no relógio) e o grau de tração na retina. Em alguns casos o tecido com fibrose continua a tracionar e aumenta em tamanho e extensão (anterior e posterior). O descolamento radial e outras formas mais complexas são menos comuns. O descolamento parcial é dividido em: 4A, quando o descolamento é considerado extra-foveal, e 4B, quando envolve a fóvea.
5	Descolamento total da retina	Em geral, o descolamento é tracional, mas pode, ocasionalmente, ser exsudativo. Admite forma em funil, subdividido em anterior, posterior ou ambos.
Doença limiar ^A		ROP estágio 3, em zona I ou II, com pelo menos 5 horas de extensão contínuas ou 8 horas intercaladas, na presença de doença <i>plus</i> .
Doença pré-limiar tipo 1		Qualquer ROP em zona I com doença <i>plus</i> (doença agressiva posterior). Estádio 3, zona I, sem doença <i>plus</i> . Estádio 2 ou 3 em zona II, com doença <i>plus</i> .
Doença pré-limiar tipo 2		Estádio 1 ou 2, zona I, sem doença <i>plus</i> . Estádio 3, zona 2, sem doença <i>plus</i> .

FONTE: Adaptado de GOLE *et al.* (2005) e ZIN *et al.* (2007).

NOTA: A: Se não tratada pode apresentar resultados anatômicos ruins em até 50% dos casos.

FIGURA 4 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS ESTADIAMENTOS DE 1 A 3 DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE



FONTE: BOWLING e KANSKI (2013).

NOTA: Representação esquemática do estadiamento da ROP. A: ROP estágio 1. B: ROP estágio 2. C: ROP estágio 3.

Uma forma grave de ROP é denominada ROP agressiva posterior (AP-ROP). A AP-ROP é uma forma incomum da doença, porém grave e rapidamente progressiva. A doença é localizada e restrita à vascularização incompleta do polo posterior da retina com presença de doença *plus*, sem história anterior de demarcação entre a retina vascular e a avascular. Se não tratada assim que identificada provavelmente progride para descolamento total da retina (GOLE *et al.*, 2005).

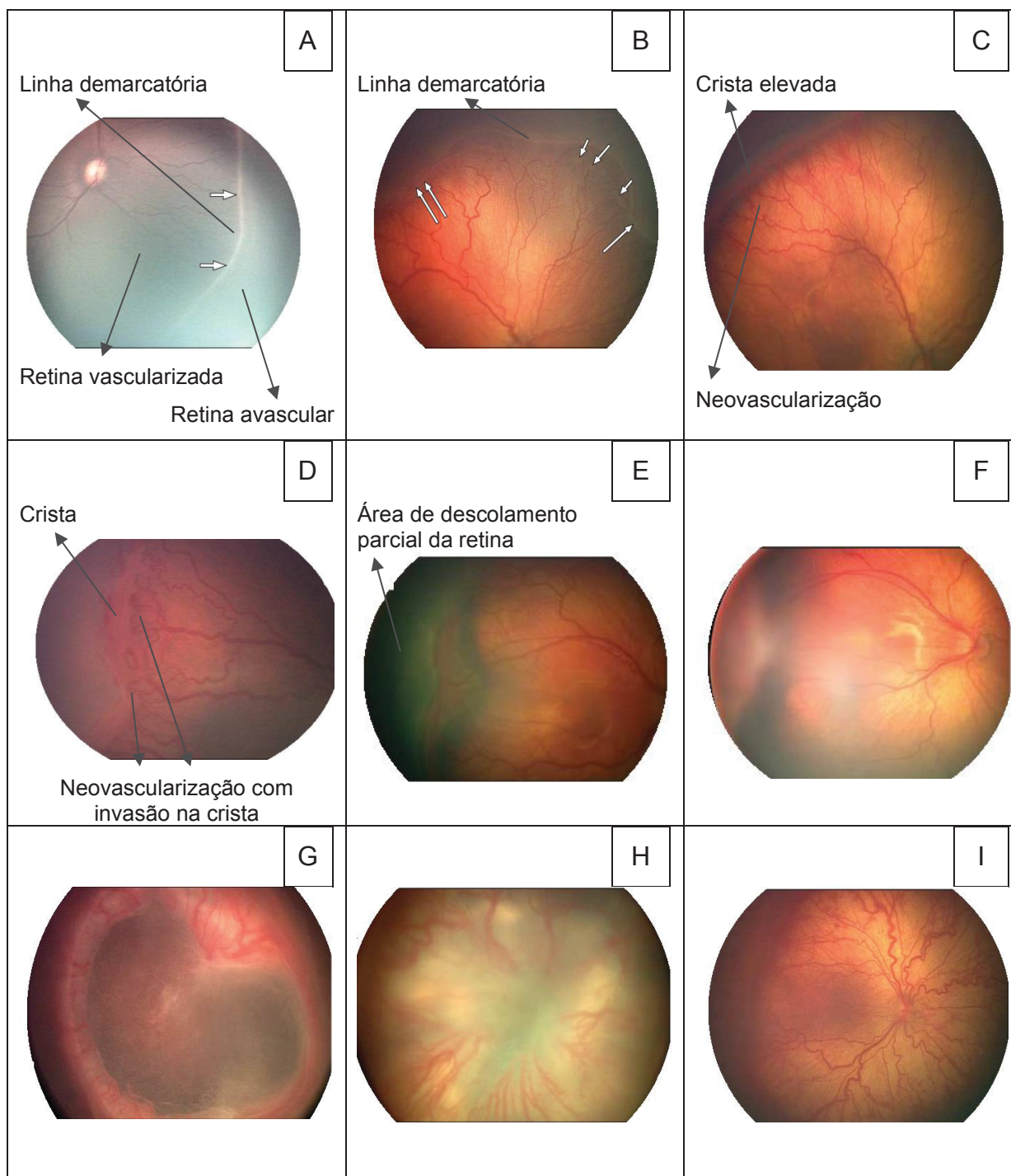
As indicações de tratamento da ROP estão listadas no QUADRO 2 e a FIGURA 5 ilustra os estadiamentos de ROP e doença *plus*.

QUADRO 2 – INDICAÇÕES DE TRATAMENTO DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE GRAVE

LOCAL, ESTADIAMENTO E CONDIÇÕES ASSOCIADAS
Zona I com qualquer estágio na presença de doença <i>plus</i>
Zona I com estágio 3
Zona II com estágio 2 ou 3 na presença de doença <i>plus</i>
Estádio 3 em zona I ou II, com pelo menos 5 horas de extensão contínua ou 8 horas intercaladas, na presença de doença <i>plus</i>
Estádio 4 em qualquer zona
Estádio 5

FONTE: GOLE *et al.* (2005).

FIGURA 5 – IMAGENS DA RETINA COM ESTADIAMENTO DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE



FONTE: GOLE *et al.* (2005).

NOTA: Imagens da retina, por oftalmoscopia indireta, com o estadiamento da ROP. A: ROP estágio 1. B: ROP estágio 2. C: ROP estágio 3. D: ROP estágio 3 grave, com invasão dos neovasos na crista. E: ROP estágio 4A – descolamento parcial da retina. F: ROP estágio 4B – descolamento parcial da retina envolvendo a mácula. G: ROP estágio 5 – descolamento em funil aberto. H: ROP estágio 5. I: doença *plus*. ROP = retinopatia da prematuridade

2.1.6 Rastreamento da retinopatia da prematuridade

Cada país possui recomendações específicas para o rastreamento da doença de acordo com o nível de cuidado neonatal oferecido pelas unidades de tratamento intensivo. O objetivo do rastreamento é identificar formas graves da doença, indicar tratamento precoce e reduzir o risco de perda visual (THEISS; GRUMANN JÚNIOR; RODRIGUES, 2016; WILSON; ELLS; FIELDER, 2013; ZIN; GOLE, 2013; AUSTENG *et al.*, 2011).

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Pediatria, o Conselho Brasileiro de Oftalmologia e a Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica recomendam as seguintes diretrizes a serem adotadas em todas as unidades neonatais do país (ZIN *et al.*, 2007):

- a) Critérios para exame:
 - RNPT com PN menor ou igual a 1.500 gramas e/ou;
 - RN com IG de nascimento menor ou igual a 32 semanas.
- b) Considerar o exame em RN na presença de fatores de risco:
 - Síndrome do desconforto respiratório;
 - Sepses;
 - Transfusão sanguínea;
 - Gestação múltipla;
 - HPIV.
- c) Realizar o primeiro exame entre quatro e seis semanas de vida (28 e 42 dias de vida);
- d) Tentar reduzir o desconforto e os efeitos sistêmicos causados pela realização do exame com uso de colírios analgésicos, contenção física e uso de glicose 10% via oral, em nutrição não nutritiva, durante o exame.

Todo exame deve ser realizado por oftalmologista com experiência em mapeamento de retina em RNPT e conhecimento adequado da doença (ZIN *et al.*, 2007).

Após a primeira avaliação oftalmológica, o agendamento dos exames subsequentes deverá ser feito de acordo com os achados em cada exame, conforme demonstrado no QUADRO 3. O acompanhamento deve continuar, mesmo

após a alta da unidade de terapia intensiva, até completa vascularização de toda periferia da retina, o que, em geral, ocorre entre 42 a 45 semanas de IG corrigida (FORTES FILHO *et al.*, 2009a; FORTES FILHO *et al.*, 2009e).

QUADRO 3 – INTERVALO DE AGENDAMENTO DE EXAMES SUBSEQUENTES DE FUNDOSCOPIA INDIRETA PARA RASTREAMENTO DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE NO BRASIL

ACHADO DE EXAME	INTERVALO ENTRE EXAMES
Retina madura (vascularização completa)	Seguimento em 6 meses
Retina imatura (vascularização não completa) ou presença de ROP pré-limiar	Exame a cada 2 semanas
Retinopatia em regressão	Exame a cada 2 semanas
Retina imatura, Zona I	Semanal
ROP pré-limiar tipo 2	Exames a cada 3 a 7 dias
ROP pré-limiar tipo 1 (Zona I, qualquer estágio com <i>plus</i> ; Zona 1, estágio 3; Zona II estágio 2 ou 3 <i>plus</i>) e limiar	Tratamento em até 72 horas

FONTE: Adaptado de ZIN *et al.* (2007).

NOTA: ROP = retinopatia da prematuridade.

Para a realização do exame deve-se usar aparelho oftalmoscópio indireto e lente de 28 ou 20 dioptrias, blefarostato adequado e depressor da esclera. A dilatação pupilar deve ser realizada com colírios de tropicamida 0,5% ou ciclopentolato 0,5% e fenilefrina 2,5%, uma gota de cada em ambos os olhos, em intervalos de cinco minutos, pelo menos 40 minutos antes do exame (ZIN *et al.*, 2007).

O uso de colírio anestésico tópico deve ser utilizado para diminuir a dor e o incômodo causados pelo exame. Podem ser associados métodos não farmacológicos para controle da dor, como a sucção não nutritiva com leite materno ou solução de glicose a 10%, com início pelo menos dois minutos antes do procedimento (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS SECTION ON OPHTHALMOLOGY, 2013; RIBEIRO *et al.*, 2013).

2.1.7 Involução espontânea da retinopatia da prematuridade

A involução espontânea da ROP é possível, com diminuição do estágio e da neovascularização, mas somente em casos iniciais (estádios 1, 2 e 3 sem doença *plus* associada). Em até 90% dos casos ocorre até 44 semanas de IG corrigida e sem danos à retina. Ocasionalmente podem persistir alterações cicatriciais residuais (COUTINHO *et al.*, 2017; NI *et al.*, 2014; JU *et al.*, 2013).

2.1.8 Tratamento da retinopatia da prematuridade

A ROP precocemente diagnosticada e tratada, dificilmente evolui para perda total da visão. O tratamento deve ser realizado em até 72 horas após os achados de exame abaixo (TARTARELLA; FORTES FILHO, 2016; DE FARIA SCHUMANN; MORAES BARBOSA; VALETE, 2010; EARLY TREATMENT FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP, 2004; CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP, 1988):

- a) Qualquer estágio de ROP em zona I na presença de doença *plus*;
- b) Estádio 3 em zona I, sem necessidade de doença *plus*;
- c) Estádio 2 ou 3 em zona II na presença de doença *plus*;
- d) Estádio 3 em zona I ou II, com pelo menos 5 horas de extensão contínuas da doença ou 8 horas intercaladas na presença de doença *plus*;
- e) AP-ROP.

Inicialmente, a crioterapia era o tratamento realizado para a doença. A hemorragia do vítreo era uma complicação dessa forma de tratamento que impedia a visualização da retina e interrompia o procedimento pela impossibilidade de monitorização da efetividade do tratamento (CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP, 1988).

Com o tempo, a crioterapia perdeu espaço como tratamento e, atualmente, a fotocoagulação a *laser* é o método de tratamento de escolha considerado com padrão ouro para ROP. A fotocoagulação a *laser* é considerada mais segura e efetiva a curto e longo prazos, além de mostrar superioridade nos resultados funcionais e estruturais para a visão do RNPT tratado (COUTINHO *et al.*, 2017; KARA *et al.*, 2016; GUNN *et al.*, 2013).

A fotocoagulação a *laser* consiste na ablação da retina periférica avascular em 360°, anterior a qualquer sinal da doença. O tratamento é direcionado para onde há evidência de doença ativa, destruindo os neovasos e as células produtoras de VEGF e outros fatores angiogênicos, impedindo a continuidade do seu crescimento desorganizado na retina (KARA *et al.*, 2016; PREPIAKOVÁ *et al.*, 2015; GUNN *et al.*, 2013).

O procedimento deve ser realizado em ambiente controlado (centro cirúrgico ou unidade de terapia intensiva), de acordo com a conveniência de cada serviço, com o RNPT em sedação, analgesia e/ou anestesia, midríase e com monitorização contínua dos dados vitais por neonatologista ou anestesista. A dilatação pupilar adequada é imprescindível para um tratamento bem sucedido. A recuperação deve ser realizada em unidade de terapia intensiva e o tratamento medicamentoso pós-operatório deve associar colírios de ação antibiótica e anti-inflamatória por sete a dez dias (DARLOW *et al.*, 2013; ZIN *et al.*, 2007).

A retina deve ser reavaliada em três a sete dias após o tratamento. Se a doença persistir ativa por cerca de duas semanas após a ablação, deve ser indicada nova sessão de fotocoagulação a *laser*. WALLACE e WU (2013) referem necessidade de retratamento em até 10% dos casos (PREPIAKOVÁ *et al.*, 2015; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS SECTION ON OPHTHALMOLOGY, 2013).

Os efeitos adversos da fotocoagulação a *laser*, geralmente transitórios, são: edema e opacidade da córnea, edema palpebral, isquemia do segmento anterior do olho, hemorragia intraocular, catarata e aumento da pressão intraocular. O tratamento também pode resultar em desfechos anatômicos desfavoráveis, como a tração da retina posterior, descolamento parcial da retina (envolvendo, ou não, a mácula) e o desenvolvimento de uma massa impedindo a visualização do polo posterior da retina (PREPIAKOVÁ *et al.*, 2015; DARLOW *et al.*, 2013; MUTLU; SARICI, 2013; WALLACE; WU, 2013; LIU *et al.*, 2009).

2.1.8.1 Injeção de anti-fator de crescimento endotelial vascular intravítreo

A injeção de agentes anti-fator de crescimento endotelial vascular (anti-VEGF) intravítreo já é usada para doenças vasoproliferativas em adultos. Em RNPT é estudada e comparada para tratamento coadjuvante da ROP por fotocoagulação a *laser*. Quando comparado à terapia a *laser*, a injeção de anti-VEGF é relativamente

mais simples de administrar e não requer anestesia, mas aumenta risco de complicações como infecção intraocular (prevenível e tratável) e catarata, esta sendo a complicação mais frequente (STAHL *et al.*, 2019; COUTINHO *et al.*, 2017; DARLOW *et al.*, 2013).

Acredita-se que os agentes anti-VEGF não causem destruição da retina, diminuindo o risco de complicações como a miopia e permitindo a continuidade do desenvolvimento dos vasos após a diminuição dos valores séricos dos agentes anti-angiogênicos. Outros aspectos quanto à terapia com anti-VEGF continuam sem elucidação: se é eficaz contra a doença, qual o melhor anticorpo monoclonal, qual a dose segura para aplicação, qual a necessidade de retratamento por recorrência da doença e quais os efeitos dos agentes anti-VEGF em longo prazo (STAHL *et al.*, 2019; PREPIAKOVÁ *et al.*, 2015; FLECK, 2013; WALLACE; WU, 2013).

MINTZ-HITTNER; KENNEDY e CHUANG (2011) em estudo com 150 RNPT com IG menor ou igual a 30 semanas e PN menor ou igual a 1.500 gramas, avaliou a eficácia da monoterapia com injeção intraocular de anti-VEGF para RNPT com ROP estágio 3 (eram excluídos quadros leves e estágios 4 e 5). O principal desfecho do estudo foi recorrência da neovascularização em um ou ambos os olhos, com necessidade de nova injeção intraocular ou tratamento por fotocoagulação a *laser*.

WU *et al.* (2015) mostrou que, um dia após a aplicação, a medicação anti-VEGF estava presente na circulação sanguínea e a produção de VEGF ficou suprimida por até oito semanas. No mesmo estudo não foram encontrados efeitos adversos a nível sistêmico. STAHL *et al.* (2019), no estudo clínico RAINBOW ainda em andamento, demonstrou resultados iniciais que o uso do medicamento biológico ranibizumabe obteve sucesso em 80% dos RNPT com ROP em qualquer estágio em comparação a 66% de sucesso no tratamento dos RNPT tratados por fotocoagulação a *laser*.

Seu uso é ainda controverso, já que o VEGF é um fator de crescimento importante para o neurodesenvolvimento nas primeiras semanas após o nascimento. Com os bons resultados obtidos no estudo clínico RAINBOW, a União Europeia autorizou o uso de ranibizumabe para o tratamento da ROP, porém o estudo continua na monitorização dos efeitos a longo prazo e elucidação da melhor dose terapêutica a ser utilizada (COUTINHO *et al.*, 2017; WU *et al.*, 2015).

2.1.9 Consequências e prognóstico da retinopatia da prematuridade

O RNPT apresenta maior risco de desenvolver glaucoma, estrabismo, ambliopia entre outros erros refrativos, independente de se apresentar com ROP ou não. Portanto, o seguimento após a alta da unidade de terapia intensiva neonatal está sempre indicado, assim como o tratamento quando necessário para evitar principal complicação da ROP: a cegueira (MUTLU; SARICI, 2013; ZIN *et al.*, 2007).

Embora o adequado tratamento da ROP com fotocoagulação a *laser* diminua a progressão e a incidência da doença, alguns pacientes evoluem com maus resultados, principalmente aqueles com doença agressiva ou doença em zona I. Acredita-se que a má evolução desses casos possa estar relacionado com a aplicação do *laser* ou pelo VEGF ainda secretado pelos macrófagos não destruídos na ablação. Como exemplo, no estudo EARLY TREATMENT FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP (2004), 12% dos casos tratados adequadamente evoluíram para descolamento da retina (MUTLU; SARICI, 2013).

O RNPT não tratado em tempo e forma adequados apresenta maior risco de desenvolver complicações, com resultados anatômicos e funcionais ruins em até 50% dos casos (MANTAGOS; VANDERVEEN; SMITH, 2013).

A visão é um dos sentidos responsáveis pelo desenvolvimento global da criança: desde o desenvolvimento motor, da comunicação, do aprendizado de gestos e condutas sociais, até o cognitivo e psíquico, capaz de afetar condições física, econômica e cultural de toda uma família. A alteração da visão pode dificultar simples ações do dia-a-dia como as habilidades de se alimentar sozinho e fazer própria higiene pessoal, até andar, correr e pular (THEISS; GRUMANN JÚNIOR; RODRIGUES, 2016; MESSA *et al.*, 2015).

2.1.10 Instrumentos de identificação de risco para o desenvolvimento de retinopatia da prematuridade

Instrumentos de escore de risco são utilizados como preditores de comorbidades, gravidade de doenças ou avaliação geral. Por exemplo, o escore de Apgar é utilizado em pediatria para avaliar as condições de nascimento de um RN nos primeiros minutos de vida. No intuito de identificar RNPT com risco de

desenvolvimento de ROP grave alguns instrumentos de avaliação foram criados (ECKERT *et al.*, 2012; OLIVEIRA *et al.*, 2012).

2.1.10.1 WINROP

LÖFQVIST *et al.* (2006) desenvolveram um algoritmo de risco para o desenvolvimento de ROP e ROP grave, denominado WINROP, baseado na dosagem semanal de IGF-1 e ganho de peso semanal. Para o resultado final são necessárias diversas medidas seriadas.

O método utiliza a abordagem estatística de desvio cumulativo de variáveis, de acordo com pontos de corte para o PN e IG. Avalia o risco de desenvolvimento de ROP grave e determina a necessidade de avaliação oftalmológica, além de comparar o peso do RN a cada semana com o peso esperado para RN sem ROP ou com ROP leve. A diferença entre o peso esperado e o peso atual é acumulada semanalmente e categoriza risco de ROP grave quando ultrapassa o limite de pontos de corte previamente estabelecidos conforme dicotomização para IG e PN de todos os RN (BINENBAUM, 2013; LÖFQVIST *et al.*, 2006).

Conforme a orientação dos autores, o WINROP deve ser utilizado no intuito de auxiliar a identificação do RN com maior risco para desenvolvimento de ROP grave, jamais sendo usado como substituto da avaliação oftalmológica no rastreamento da doença (BINENBAUM, 2013; LÖFQVIST *et al.*, 2006).

2.1.10.2 ROPScore

O ROPScore é um sistema de pontuação criado no intuito de prever risco de desenvolvimento de ROP e ROP grave. A principal diferença para o WINROP é que calcula escore uma única vez, de forma transversal. O modelo calcula o risco da doença de acordo com as seguintes variáveis: PN, IG de nascimento, ganho de peso proporcional ao PN ao completar seis semanas de vida, necessidade de transfusão sanguínea e uso de oxigênio em VM nas primeiras seis semanas de vida (ECKERT *et al.*, 2012).

No estudo por ECKERT *et al.* (2012), o ROPScore apresentou 98% de sensibilidade e 56% de especificidade ao identificar pacientes com necessidade de tratamento por ROP grave. Os autores reiteram que a ferramenta não deve ser

usada para substituir o exame oftalmológico de rastreamento, mas pode reduzir a frequência com a qual os RN são submetidos aos exames.

2.2 RETINOPATIA DA PREMATURIDADE E TRANSFUSÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS

2.2.1 Anemia da prematuridade e transfusão de concentrado de hemácias

O RNT saudável apresenta anemia fisiológica após o nascimento, em geral, assintomática. Da mesma forma, o RNPT também passa pelo processo de anemia fisiológica que pode ser exacerbado pela anemia da prematuridade (HASANBEGOVIC *et al.*, 2016; SALSBURY, 2001).

A anemia da prematuridade é patológica, porém transitória e decorrente do atraso na regeneração dos glóbulos vermelhos. A causa é multifatorial: imaturidade do sistema hematopoiético combinado ao curto período de vida das hemácias em RNPT (cerca de 60 a 90 dias comparado a 120 dias em RNT), baixos níveis de EPO em resposta a anemia e a hipóxia, baixa reserva de ferro, múltiplas coletas de sangue para exames laboratoriais, ocorrência de sepse e má nutrição (STUTCHFIELD *et al.*, 2017; IBRAHIM; HO; YEO, 2014; KEIR *et al.*, 2014; WIDNESS, 2008; SALSBURY, 2001).

Na presença de função cardíaca adequada do RN, a disponibilidade de oxigênio aos tecidos é considerada adequada, atingindo valores de pressão parcial de oxigênio, no plasma, entre 60 e 80 mmHg, com conseqüente diminuição da produção e liberação de eritropoetina. Como conseqüência da redução da eritropoetina, também há diminuição de reticulócitos e da reposição de hemácias, além da redução de precursores eritroides na medula óssea, favorecendo a manutenção da anemia no RNPT (WIDNESS, 2008; SALSBURY, 2001).

Em geral, quando comparados a RNT, os RNPT apresentam menores valores de hemoglobina e hematócrito ao nascimento, sendo realizado diagnóstico de anemia quando os valores encontram-se mais que dois desvios-padrão abaixo do esperado para a IG (WIDNESS, 2008; SALSBURY, 2001).

A transfusão de concentrado de hemácias é o tratamento da anemia da prematuridade na fase aguda sintomática, com volumes entre cinco e 20 mL/kg de

peso do RN. Na fase sintomática, o RNPT pode apresentar taquicardia, taquipneia, letargia, palidez, apneia, bradicardia, má aceitação da alimentação e baixo ganho de peso entre outros. Quanto menor e mais doente, maior a chance do RNPT receber transfusão de concentrado de hemácias (HASANBEGOVIC *et al.*, 2016; COLLARD, 2014; KELLY; WILLIAMSON, 2013; O'SHAUGHNESSY *et al.*, 2004; SALSBURY, 2001).

Dessa forma, o tratamento com transfusão de concentrado de hemácias não deve ser baseado apenas em valores de hemoglobina e/ou hematócrito, mas considerar critérios clínicos cuja intervenção auxilie na manutenção da vida do RNPT em cuidados intensivos (FREITAS; FRANCESCHINI, 2012).

O clampeamento tardio do cordão umbilical ao nascimento, a redução da espoliação de sangue por múltiplas coletas para exames, a administração de EPO recombinante, o uso de vitamina E e a suplementação de ferro podem ser utilizadas como estratégias para a prevenção da anemia da prematuridade (LEMYRE *et al.*, 2015; SALSBURY, 2001).

O clampeamento tardio do cordão umbilical em RNPT, sem indicação de reanimação imediata na sala de parto, tem mostrado níveis maiores de hemoglobina ao nascer, com potencial de retardar e até diminuir subseqüentes transfusões sanguíneas (LEMYRE *et al.*, 2015).

Algumas estratégias para a prevenção da anemia da prematuridade estão sendo relacionadas com aumento do risco de ROP. O uso profilático de EPO recombinante humana parece aumentar o risco tanto para o desenvolvimento quanto para a gravidade da ROP e a porção de ferro suplementar não ligada a proteína aumenta a produção de radicais livres, podendo causar inflamação com dano irreversível ao vasos (como da retina) (VAN SORGE *et al.*, 2014; MENA; DÍAZ, 2011).

2.2.2 Relação da transfusão de concentrado de hemácias com a retinopatia de prematuridade

As transfusões de concentrado de hemácias podem ser necessárias em até 85% dos RNPT com PN abaixo de 1.000 gramas. Alguns estudos, como de RAJASEKARAN *et al.* (2016), vem sugerindo dados de que a prática transfusional

pode ser considerada fator de risco independente para mortalidade em RNPT gravemente enfermos (RAJASEKARAN *et al.*, 2016; OHLS, 2007).

As transfusões de concentrado de hemácias são realizadas com sangue de doadores adultos, portanto, com prevalência de hemoglobina tipo adulta, cuja afinidade pelo oxigênio é menor. A hemoglobina tipo adulto, ao associar-se com o oxigênio, faz desvio da curva de dissociação da hemoglobina para direita, acarretando maior liberação de oxigênio para os tecidos. Por esse motivo, a transfusão também garante a oxigenação adequada dos tecidos durante o período de cuidados intensivos (ERDÖL *et al.*, 2017; STUTCHFIELD *et al.*, 2017; FREITAS; FRANCESCHINI, 2012).

Além de maior proporção de hemoglobina tipo adulto em sua composição, as bolsas de sangue para transfusão em RNPT passam por processo de filtração (na intenção de remover a maioria dos leucócitos e quase todo o plasma para prevenção de reação febril não hemolítica, risco de aloimunização e infecção pelo citomegalovírus) e de irradiação (para diminuir o risco da reação enxerto-hospedeiro), constituindo solução final com concentração de hemoglobina final aproximada de 60% (COLLARD, 2014). GHIRARDELLO *et al.* (2017) relataram menor prevalência de ROP e DBP em RNPT com PN menor que 1.250 gramas que receberam transfusão de concentrado de hemácias com processos de irradiação e filtração.

Nas últimas décadas, a indicação da transfusão é muito discutida, sendo a prática muito variável entre centros de terapia intensiva neonatal, desde protocolos com indicações restritivas a liberais. As maiores preocupações estão relacionadas ao procedimento, como risco de infecções virais e bacterianas relacionadas ao doador, efeitos imunomoduladores e pró-inflamatórios causados pela transfusão, podendo causar liberação de hemoglobina livre, redução da produção de óxido nítrico (potente vasodilatador) e ativação de antígenos presentes na superfície das hemácias capazes de produzir anticorpos (SANTOS; GUINSBURG, 2012).

O papel exato de como a transfusão de concentrado de hemácias atua no desenvolvimento de ROP não está elucidado. Sabe-se que, ao realizar a transfusão de concentrado de hemácias, os níveis de hemoglobina e hematócrito aumentam rapidamente, aumentando também a capacidade de carreamento e a disponibilidade

de oxigênio para os tecidos pela baixa afinidade com a hemoglobina tipo adulto (STUTCHFIELD *et al.*, 2017; VAN SORGE *et al.*, 2014; SALSBURY, 2001).

A partir do entendimento do aumento da disponibilidade de oxigênio para os tecidos após a transfusão de concentrado de hemácias, são necessários estudos para monitorização adequada da oxigenação e pressão parcial de oxigênio em RNPT a tentativa de melhorar a acurácia no entendimento da doença e sua fisiopatologia com fatores de risco associados (LUST *et al.*, 2019).

Também pode ocorrer aumento de IGF-1 e VEGF após transfusões de concentrado de hemácias, decorrente da melhora nos índices de oxigenação, induzindo neovascularização da retina de forma rápida e desorganizada, associado à alteração do mecanismo regulatório de vasodilatação e vasoconstrição por meio da redução da produção e liberação de óxido nítrico (COLLARD, 2014; VAN SORGE *et al.*, 2014).

A transfusão de concentrado de hemácias pode também acarretar alteração da função imune no RNPT, aumento da porção livre de ferro não ligado à proteína e aumento da produção de radicais livres, podendo causar inflamação com dano irreversível aos vasos em desenvolvimento na retina e corroborar com a fisiopatologia da ROP (COLLARD, 2014; VAN SORGE *et al.*, 2014).

Os estudos em geral tem sugerido a transfusão de concentrado de hemácias como fator de risco para ROP, mas referem limitações e dificuldades para uniformização dos dados. A prática transfusional difere entre os centros de terapia intensiva neonatal, além da dificuldade em precisar volume oferecido e número de doadores diferentes para cada RNPT. Todos esses fatores têm limitado os estudos e LUST *et al.* (2019) sugere que a transfusão de concentrado de hemácias pode não ser fator de risco para ROP, mas sim um indicador de algum fenômeno ainda não compreendido capaz de desenvolver ROP em RNPT.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo observacional, analítico, de coorte e retrospectivo.

3.2 HIPÓTESE DE ESTUDO

Considerando a natureza de relação dos estudos de coorte, a transfusão de concentrado de hemácias foi posicionada como variável independente e a ROP foi posicionada como variável dependente, gerando a hipótese de que a transfusão de concentrado de hemácias é fator de risco no desenvolvimento da ROP.

3.3 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi conduzido no Programa de Pós-Graduação, Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Paraná, Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do CHC-UFPR, no período de dezembro de 2017 a março de 2020.

3.4 POPULAÇÃO FONTE

A população fonte foi constituída por RNPT nascidos no Centro Cirúrgico Obstétrico do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e que permaneceram internados em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal durante todo o tratamento até a alta.

3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão no estudo foram:

- RNPT nascidos no Centro Cirúrgico Obstétrico do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná entre 01 de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2015;
- Permanência em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná durante todo o internamento até a alta hospitalar;
- IG de nascimento igual e/ou menor que 32 semanas e/ou RNPT com PN igual e/ou menor que 1.500 gramas.

3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Óbito antes da primeira avaliação oftalmológica;
- Diagnóstico de malformações congênitas;
- Diagnóstico de doenças e/ou síndromes genéticas.

3.7 POPULAÇÃO DE ESTUDO

RNPT com PN menor e/ou igual a 1.500 gramas e/ou IG de nascimento menor e/ou igual a 32 semanas.

3.7.1 Perda amostral

Foi considerada perda amostral:

- Ausência de avaliação oftalmológica;
- Transferência para continuidade do tratamento em outra unidade de terapia intensiva neonatal;
- Prontuários não disponíveis e/ou não localizados para consulta;
- Prontuários com dados incompletos sobre o internamento.

3.8 VARIÁVEIS DE ESTUDO

As variáveis avaliadas no estudo foram:

- IG de nascimento: determinada pela ecografia obstétrica realizada antes de 12 semanas de gestação, momento em que a chance de erro da IG para mais ou para menos é menor, ou pelo método New Ballard (Anexo 3) realizado nas primeiras 24 horas de vida (BALLARD *et al.*, 1991);
- PN (em gramas);
- Classificação do PN para a IG de nascimento: determinada a partir de gráficos publicados por FENTON e KIM (2013) conforme o sexo (Anexo 4 e Anexo 5). Os RNPT pontuados abaixo ou no percentil 10 foram considerados pequenos para a IG (PIG); os RNPT pontuados entre os percentis 10 e 90 foram considerados adequados para a IG (AIG); e os RNPT pontuados acima ou igual ao percentil 90 foram considerados como grandes para IG (GIG);
- Sexo;
- Escore de Apgar;
- Necessidade de reanimação neonatal em sala de parto;
- Necessidade, modalidade e tempo de suporte ventilatório utilizado durante o internamento;
- Necessidade, tempo e FiO₂ utilizado durante o internamento;
- Hiperglicemia, definida como qualquer medida de glicemia plasmática aferida acima de 150 mg/dL (NICOLAEVA; SIDORENKO; IOSIFOVNA, 2015);
- PCA: definido por estudo ecocardiográfico à beira do leito por cardiologista pediátrico;
- Uso de AINE para tratamento da PCA com repercussão clínica (presença de um ou mais dos critérios a seguir: dependência de VM, FiO₂ em altas concentrações, fluxo sanguíneo pelo canal arterial no sentido esquerda-direita, aumento de câmaras cardíacas);
- Síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido;
- Uso de surfactante exógeno e número de doses realizadas;

- Necessidade e tempo de uso de nutrição parenteral;
- Ganho de peso até seis semanas de vida;
- Sepsis precoce presumível (critérios clínicos e/ou alteração de hemograma e proteína C reativa) ou confirmada por hemocultura (HUANG *et al.*, 2019; TOLSMA *et al.*, 2011);
- Sepsis tardia presumível (critérios clínicos e/ou alteração de hemograma e proteína C reativa) ou confirmada por hemocultura (HUANG *et al.*, 2019; TOLSMA *et al.*, 2011);
- Diagnóstico e grau de HPIV após exame de ultrassonografia cerebral realizado à beira do leito, pelo mesmo neuropediatra, conforme a classificação de PAPILE *et al.* (1978) com base na localização da hemorragia e extensão da dilatação ventricular (grau I com hemorragia restrita à matriz germinativa subependimária; grau II com hemorragia com extensão para o ventrículo lateral; grau III com hemorragia estendida para o ventrículo e dilatação ventricular; grau IV com hemorragia intraparenquimatosa associada à hemorragia no ventrículo e dilatação ventricular);
- Necessidade, número e volume de transfusão de concentrado de hemácias recebido, conforme indicações em protocolo do Serviço de Neonatologia do CHC-UFPR (Anexo 6);
- Diagnóstico e grau de ROP, conforme Classificação Internacional da Retinopatia da Prematuridade revisada por GOLE *et al.* (2005) (QUADRO 1, página 30), assim como classificação de ROP grave (QUADRO 2, página 31);
- Necessidade de tratamento para ROP e qual tratamento utilizado, baseado nas recomendações do *Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group* (2004);
- Ocorrência de regressão espontânea da ROP;
- Momento do início dos exames oftalmológicos;
- Desfecho final da avaliação oftalmológica;
- Peso à alta hospitalar;
- Tempo de internamento;
- IG corrigida à alta hospitalar.

3.9 PROCEDIMENTOS DE ESTUDO

A coleta de dados de prontuários ocorreu no Serviço de Prontuários e Arquivo Médico do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, com consulta aos prontuários apenas pela pesquisadora Cintia Lopes, no período de janeiro de 2018 a novembro de 2019, após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos. Todas as informações foram advindas de anotação médica e de enfermagem durante o período do internamento no RN e nas consultas ambulatoriais.

3.10 TABULAÇÃO E GERENCIAMENTO DE DADOS

Todos os dados de prontuário foram coletados pela pesquisadora Cintia Lopes e transferidos para plataforma eletrônica (*Microsoft Excel*[®]) no momento da coleta, entre janeiro de 2018 e junho de 2019. Não foi criado formulário específico para a coleta de dados.

Os nomes dos pacientes foram omitidos e substituídos por códigos numéricos preservando e garantindo suas identidades.

3.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados de variáveis quantitativas foram descritos por médias, desvios padrões, medianas, valores mínimos e máximos. Variáveis categóricas foram descritas por frequências. Para a determinação de pontos de corte para variáveis quantitativas, associados à presença de ROP, foram ajustadas curvas ROC. Para a comparação dos grupos definidos pela presença ou ausência de ROP, em relação a variáveis quantitativas, foi usado o teste t de *Student* para amostras independentes ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Variáveis categóricas foram analisadas considerando-se o teste exato de Fisher ou o teste de Qui-quadrado. Para a análise multivariada foram ajustados modelos de regressão logística incluindo-se inicialmente as variáveis que apresentaram $p < 0,05$ na análise

univariada. Variáveis correlacionadas não foram incluídas juntas no modelo. Após o ajuste do modelo, o teste de Wald foi usado para avaliar a significância de cada variável. A medida de associação estimada foi a *odds ratio* (OR) para a qual foram apresentados intervalos de confiança de 95%. A condição de normalidade das variáveis quantitativas contínuas foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional Stata/SE® v.14.1. StataCorpLP, USA.

3.12 ÉTICA EM PESQUISA

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná sob o número CAAE: 69652217.9.0000.0096, na data de 12 de setembro de 2017, de acordo com a resolução 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde e na Norma Operacional Nº001 de 2013 do Conselho Nacional de Saúde (Anexo 4).

3.13 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA

Foram respeitados os compromissos iniciais com a pesquisa, principalmente na questão ética e de sigilo dos pacientes envolvidos, prazo de realização da pesquisa, tanto para a coleta, tabulação e análise dos dados, como escrita da dissertação. Foram respeitados todos os preceitos exigidos pelo Comitê de Ética.

A pesquisa foi realizada considerando medidas de proteção, minimização de riscos, confidencialidade, responsabilidade do pesquisador e da instituição de acordo com o compromisso firmado com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos na ocasião da submissão do projeto.

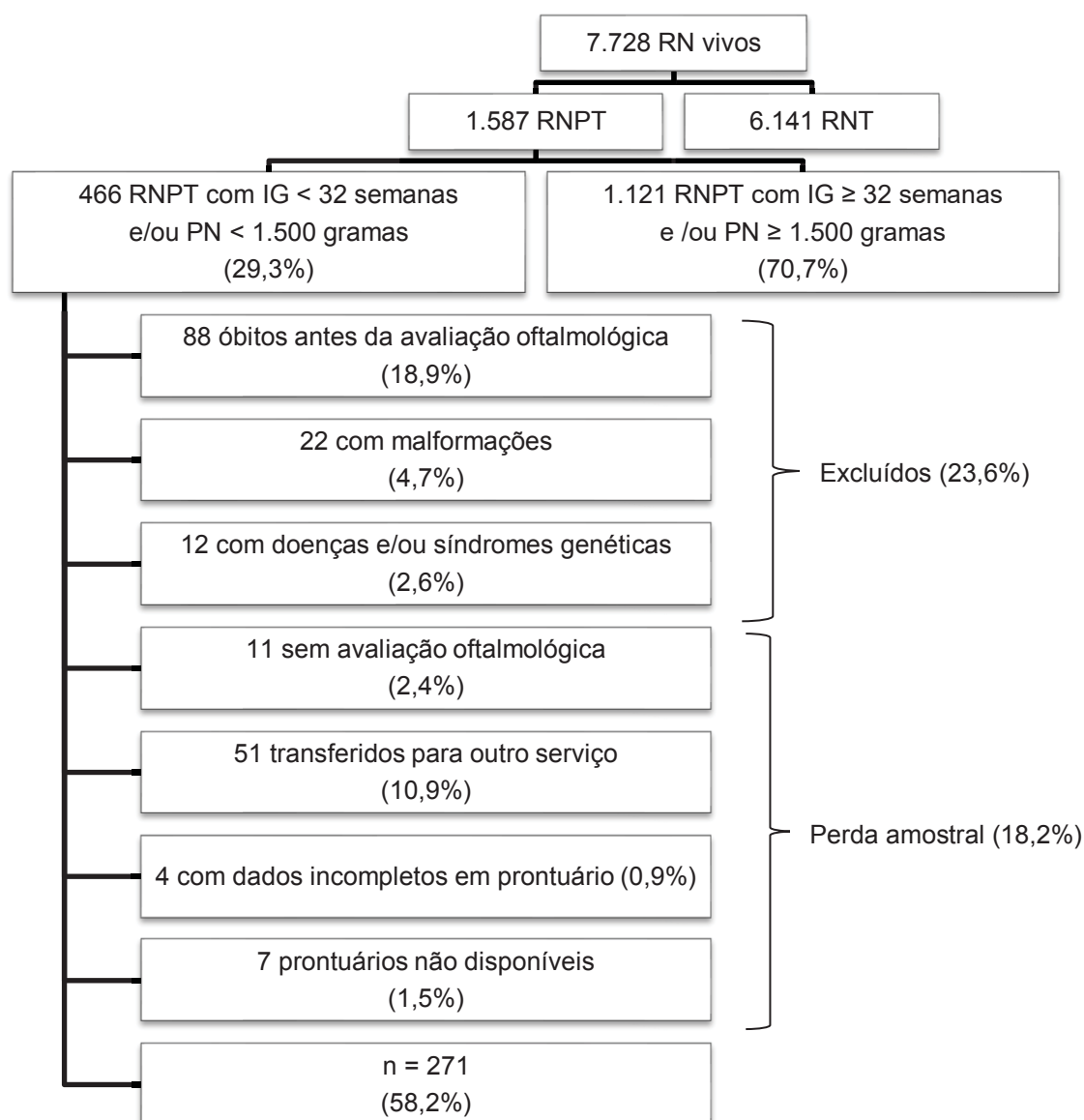
3.14 FOMENTOS PARA A PESQUISA, PROFISSIONAIS E SERVIÇOS ENVOLVIDOS

Não houve fomentos para pesquisa, profissionais e serviços envolvidos no estudo.

4 RESULTADOS

Entre 2011 e 2015 foram registrados 7.728 nascidos vivos no Centro Cirúrgico e Obstétrico do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. A FIGURA 6 estratifica a população para constituição da amostra do estudo. A população do estudo foi composta por 271 RNPT.

FIGURA 6 – FLUXOGRAMA PARA DEFINIÇÃO DA POPULAÇÃO DO ESTUDO



FONTE: A autora (2020).

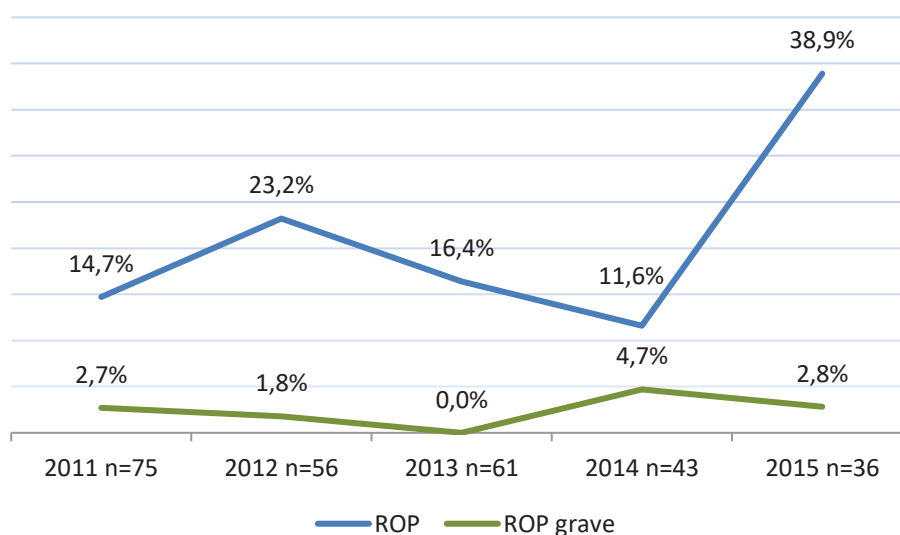
NOTA: IG = idade gestacional; PN = peso de nascimento; RN = recém-nascido; RNPT = recém-nascido prematuro; RNT = recém-nascido de termo

Entre os 88 RNPT (18,9%) com óbito antes da primeira avaliação oftalmológica, 64 foram a óbito nos primeiros sete dias de vida, 20 entre o oitavo e o vigésimo sétimo dia de vida, e quatro entre 27 e 42 dias de vida (estes com instabilidade clínica para realização de exame oftalmológico entre 28 e 42 dias de vida). Os 11 RNPT (2,4%) sem avaliação oftalmológica receberam alta antes da primeira avaliação e não retornaram para consulta ambulatorial.

As transferências de 51 RNPT (10,9%) para continuidade do tratamento em outras unidades de terapia intensiva foram realizadas por motivo de superlotação na unidade de origem.

Em cinco anos, 53 (19,6%) dos RNPT apresentaram diagnóstico confirmado de ROP em qualquer estágio e seis (2,2%) com ROP grave. O intervalo de confiança para o percentual de RNPT que tem ROP é dado por 14,8% a 24,3% (intervalo de confiança de 95%). O GRÁFICO 1 mostra a variabilidade de ROP e ROP grave por ano no estudo e o QUADRO 4 mostra a prevalência de cada estágio de ROP encontrado no estudo em cinco anos. Os pacientes diagnosticados com ROP grave foram submetidos ao tratamento com fotocoagulação a *laser*, sem necessidade de retratamento.

GRÁFICO 1 – VARIABILIDADE DE RETINOPATIA DA PREMATURIDADE E RETINOPATIA DA PREMATURIDADE GRAVE POR ANO NO ESTUDO



FONTE: A autora (2020).

NOTA: n = 271 ROP = retinopatia da prematuridade

QUADRO 4 – PREVALÊNCIA DOS ESTÁDIOS DE ROP NO ESTUDO

ESTÁDIO DE ROP	n	%
Estádio 1	30	56,6%
Estádio 2	15	28,3%
Estádio 3	7	13,2%
Estádio 4	0	0%
Estádio 5	1	1,9%

FONTE: A autora (2020).

NOTA: n = 53 ROP = retinopatia da prematuridade

A TABELA 1 mostra as características para a população geral do estudo, dos RNPT sem ROP, dos RNPT com ROP e dos RNPT com ROP grave quanto ao PN, IG, uso de VM e oxigênio e dias de internamento; a TABELA 2 compara o ganho de peso; a TABELA 3 compara momento e número de transfusões entre os grupos.

TABELA 1 – COMPARAÇÃO PARA PESO DE NASCIMENTO, IDADE GESTACIONAL, VENTILAÇÃO MECÂNICA, USO DE OXIGÊNIO E TEMPO DE INTERNAMENTO ENTRE OS RNPT DO ESTUDO

VARIÁVEL	RNPT sem ROP n=218	RNPT com ROP n=53	Valor de p
PN (g) ¹	1.250 ± 290	860 ± 236	<0,001
IG de nascimento (semanas) ¹	30,1 ± 2,3	27,4 ± 1,9	<0,001
Dias em VM ²	5 (1 – 120)	12 (1 – 47)	<0,001
Dias em uso de oxigênio ²	10 (1 – 202)	62 (1 – 126)	<0,001
Tempo de internamento (dias) ²	45 (19 – 202)	88 (27 – 126)	-

FONTE: A autora (2020).

NOTA: ¹Resultados descritos por média ± desvio padrão (mínimo – máximo). Teste t de *Student* para amostras independentes (variáveis quantitativas). ²Resultados descritos por mediana (mínimo – máximo). Teste não-paramétrico de Mann-Whitney (variáveis quantitativas); p<0,05. IG = idade gestacional; PN = peso de nascimento; RNPT = recém-nascido prematuro; ROP = retinopatia da prematuridade; VM = ventilação mecânica

TABELA 2 – COMPARAÇÃO PARA GANHO DE PESO ENTRE OS 174 RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS DO ESTUDO COM PERMANÊNCIA DE INTERNAMENTO EM UNIDADE DE TRATAMENTO INTENSIVO IGUAL OU SUPERIOR A 42 DIAS

VARIÁVEL	RNPT sem ROP n=124	RNPT com ROP n=50	Valor de p
Ganho de peso total em seis semanas (g)	583 (50 – 1.140)	425 (85 – 885)	<0,001
Ganho de peso em seis semanas (g/dia)	13,9 (1,2 – 27,1)	10,1 (2 – 21,1)	<0,001
Ganho de peso em seis semanas, proporcional ao PN (%)	54,1 (4,2 – 101,8)	53,2 (12,1 – 115,7)	0,962

FONTE: A autora (2020).

NOTA: Resultados descritos por mediana (mínimo-máximo). Teste não-paramétrico de Mann-Whitney (variáveis quantitativas); p<0,05. ROP = retinopatia da prematuridade; RNPT = recém-nascido prematuro

TABELA 3 – COMPARAÇÃO PARA TRANSFUÇÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS ENTRE OS RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS DO ESTUDO

VARIÁVEL	RNPT sem ROP n=120	RNPT com ROP n=50	Valor de p
Número total de transfusões de concentrado de hemácias recebidas	2 (1-15)	7 (1 – 17)	<0,001
Número de transfusões de concentrado de hemácias recebidas até o sétimo dia de vida	1 (1 – 4)	2 (1 - 5)	0,017
Número de transfusões de concentrado de hemácias recebidas acima do sétimo dia de vida	2 (1 – 15)	7 (1 – 17)	<0,001

FONTE: A autora (2020).

NOTA: Resultados descritos por mediana (mínimo – máximo). Teste não-paramétrico de Mann-Whitney (variáveis quantitativas; $p < 0,05$. ROP = retinopatia da prematuridade; RNPT = recém-nascido prematuro

A TABELA 4 mostra as características dos seis RNPT diagnosticados com ROP grave e com indicação de tratamento por fotocoagulação a laser. Um RNPT evoluiu com descolamento total e bilateral da retina mesmo com tratamento indicado e realizado no momento adequado.

Quanto ao momento do exame com oftalmologista, 172 RNPT (63,5%) iniciaram o rastreamento para ROP entre quatro e seis semanas de vida, 47 (17,3%) antes de completar 28 dias de vida e 52 (19,2%) tiveram o primeiro exame realizado acima de seis semanas de vida.

Entre os 53 (19,6%) pacientes com diagnóstico de ROP, 42 (79,2%) apresentaram regressão espontânea da doença e seis (11,6%) perderam o acompanhamento antes do desfecho final para tratamento ou regressão.

O estudo apresentou 79 RNPT (29,1%) com perda de acompanhamento ambulatorial após a alta hospitalar. Desses, um paciente apresentou descolamento de retina bilateral durante o internamento; cinco (1,8%) foram diagnosticados com ROP e não tiveram evidência de regressão da doença; os demais 73 RNPT (27%) não foram diagnosticados com ROP, tampouco apresentaram completa vascularização da retina.

TABELA 4 – VARIÁVEIS AVALIADAS NOS PACIENTES COM RETINOPATIA DA PREMATURIDADE GRAVE

Ano	IG de nascimento (semanas)	PN (g)	Dias em VM	Dias em uso de oxigênio	Ganho de peso em seis semanas (g)	Ganho de peso por dia, em seis semanas (g/dia)	Número de transfusões de concentrado de hemácias recebido	Pior estágio e localização de ROP encontrado	IG corrigida ao diagnóstico de ROP	IG corrigida ao tratamento com laser	Desfecho
2011	28,7	600	19	99	550	13,1	10	3+, zona II	41,6	44,0	Regressão
2011	26,3	525	11	81	370	8,8	11	3, zona II	39,9	40,6	Regressão
2012	28,9	890	34	60	530	12,6	11	3+, zona II	41,0	41,6	Regressão
2014	24,6	690	46	100	190	4,5	16	3, zona I	35,1	37,4	Regressão
2014	24,0	590	47	73	180	4,3	8	5	33,3	33,7	Descolamento total da retina
2015	26,3	630	36	79	270	6,4	10	3+, zona II	35,8	37,0	Regressão

FONTE: A autora (2020).

NOTA: IG = idade gestacional; PN = peso de nascimento; ROP = retinopatia da prematuridade; + = doença plus

A TABELA 5 contém a análise univariada para os fatores de risco avaliados nos RNPT do estudo.

TABELA 5 – ANÁLISE UNIVARIADA DOS FATORES DE RISCO PARA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE

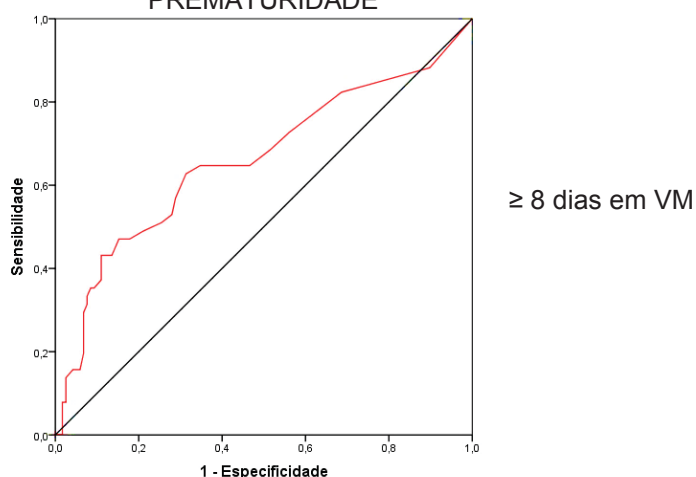
VARIÁVEL	ROP n=53 (%)	Sem ROP n=218 (%)	Valor de p
IG de nascimento (semanas)	27,4 ± 1,9	30,1 ± 2,3	<0,001
PN (g)	860 ± 236	1250 ± 290	<0,001
Sexo masculino	20 (37,7)	93 (42,7)	0,539
PIG	12 (22,6)	49 (22,5)	0,654
Reanimação em sala de parto	39 (73,6)	94 (70,4)	<0,001
VM	51 (96,2)	118 (64,8)	<0,001
VM < 8 dias (ajuste pela curva ROC)	18 (34)	77 (35,3)	<0,001
VM ≥ 8 dias (ajuste pela curva ROC)	33 (62,3)	41 (18,8)	<0,001
Uso de oxigênio	53 (100)	182 (83,5)	0,001
Uso de oxigênio < 31 dias (ajuste pela curva ROC)	8 (15,1)	133 (61)	<0,001
Uso de oxigênio ≥ 31 dias (ajuste pela curva ROC)	45 (84,9)	49 (22,5)	<0,001
Surfactante	39 (73,6)	96 (44)	<0,001
Hiperglicemia (>150mg/dL)	47 (88,7)	106 (48,6)	<0,001
Nutrição parenteral	50 (94,3)	160 (73,4)	<0,001
PCA	44 (83)	113 (51,8)	<0,001
Uso de AINE	31 (58,5)	32 (14,7)	<0,001
Sepse tardia	40 (75,5)	83 (38,1)	<0,001
HPIV (qualquer grau)	30 (56,6)	65 (29,8)	<0,001
Transfusão de concentrado de hemácias	50 (94,3)	120 (55)	<0,001

FONTE: A autora (2020).

NOTA: Resultados descritos por média ± desvio padrão (mínimo – máximo) ou frequência (percentual). Teste t de *Student* para amostras independentes (variáveis quantitativas); teste exato de Fisher (variáveis categóricas); p< 0,05. AINE = anti-inflamatório não esteroide; HPIV = hemorragia peri-intraventricular; IG = idade gestacional; PCA = persistência do canal arterial; PIG = pequeno para a idade gestacional; PN = peso de nascimento; ROP = retinopatia da prematuridade; VM = ventilação mecânica

Dos RNPT avaliados, 169 (62,4%) necessitaram de VM invasiva. A área sob a curva ROC para tempo em VM foi igual a 0,660, com significância estatística (p<0,001) para valores de duração igual ou maior a oito dias associados à presença de ROP (sensibilidade de 64,7% e especificidade de 65,2%) (GRÁFICO 2).

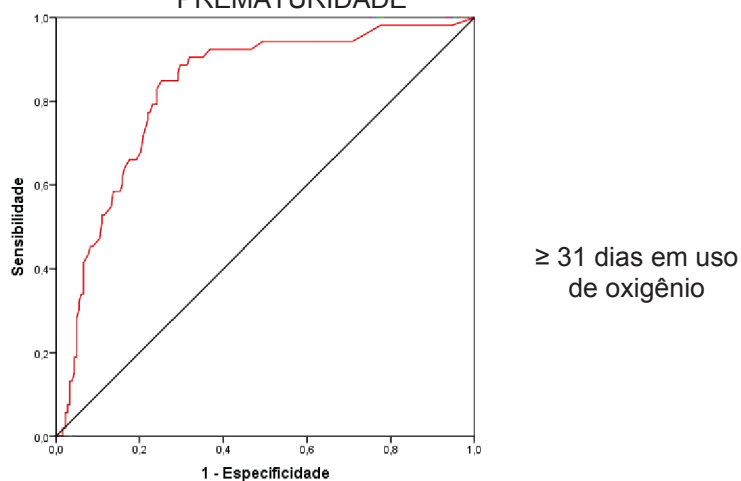
GRÁFICO 2 – CURVA ROC PARA TEMPO EM VENTILAÇÃO MECÂNICA E RETINOPATIA DA PREMATURIDADE



FONTE: A autora (2020).
NOTA: VM = ventilação mecânica

Quanto ao uso de oxigênio, 86,7% necessitaram de oxigênio durante o internamento. Nenhum dos 36 pacientes que não fizeram uso de oxigênio foi diagnosticado com ROP. A curva ROC para tempo de oxigênio (GRÁFICO 3) durante o internamento apresentou área abaixo da curva igual a 0,83 com significância estatística ($p < 0,001$) para valores maiores ou iguais a 31 dias em oxigênio associados à presença de ROP (sensibilidade de 84,9% e especificidade de 73,1%).

GRÁFICO 3 – CURVA ROC PARA TEMPO DE USO DE OXIGÊNIO E RETINOPATIA DA PREMATURIDADE



FONTE: A autora (2020).

O ganho de peso foi avaliado ao RNPT completar 42 dias de vida. Apenas 174 RNPT (64,2%) permaneceram internados por tempo igual ou superior a 42 dias. Tanto o ganho total de peso como o ganho de peso por dia foram considerados estatisticamente significativos no estudo ($p < 0,001$). A TABELA 6 mostra a análise univariada para ganho de peso. Nos RNPT do estudo.

TABELA 6 – ANÁLISE UNIVARIADA PARA GANHO DE PESO EM 174 PACIENTES COM TEMPO DE INTERNAÇÃO IGUAL OU SUPERIOR A 42 DIAS

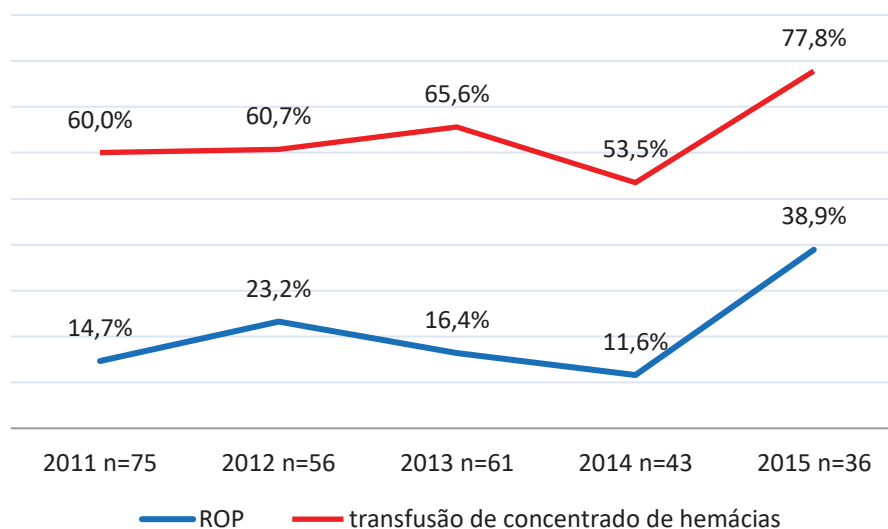
VARIÁVEL	ROP n=50 (%)	Sem ROP n=124 (%)	Valor de p
Ganho de peso <10g/dia	25 (50)	28 (22,5)	<0,001
Ganho de peso >14g/dia	9 (18)	61 (49,2)	<0,001
Ganho de peso > 50% do PN	27 (54)	74 (59,7)	0,502
Ganho de peso proporcional ao PN (%)	54,1 (4,2 – 102)	53,2 (12,1 – 115,7)	0,962

FONTE: A autora (2020).

NOTA: Resultados descritos por média \pm desvio padrão (mínimo – máximo) ou frequência (percentual). Teste não-paramétrico de Mann-Whitney (variáveis quantitativas); teste exato de Fisher (variáveis categóricas); $p < 0,05$. PN = peso de nascimento; ROP = retinopatia da prematuridade

A transfusão de concentrado de hemácias foi realizada em 170 RNPT do estudo (62,7%). O GRÁFICO 4 mostra, em porcentagem, quantos RNPT necessitaram de transfusão de concentrado de hemácias durante o internamento, comparando com a porcentagem de diagnóstico de ROP a cada ano do estudo.

GRÁFICO 4 – COMPARAÇÃO ENTRE TAXAS DE TRANSFUÇÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS E DIAGNÓSTICO DE RETINOPATIA DA PREMATURIDADE POR ANO

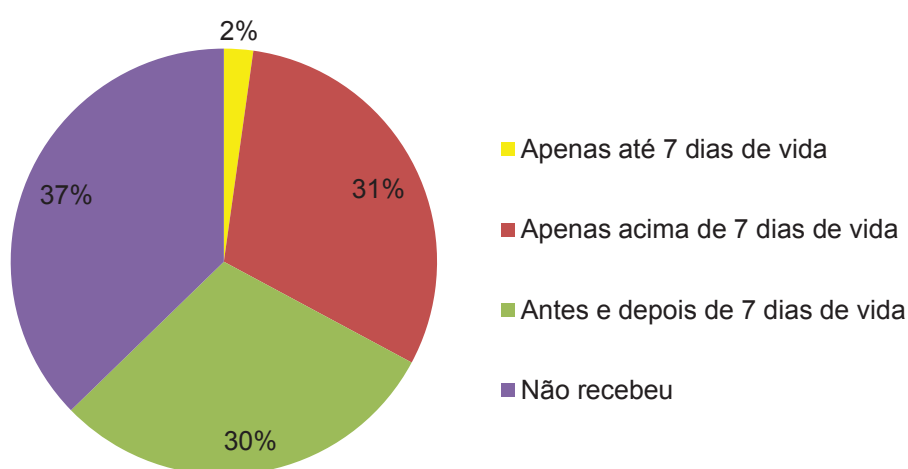


FONTE: A autora (2020).

NOTA: ROP = retinopatia da prematuridade

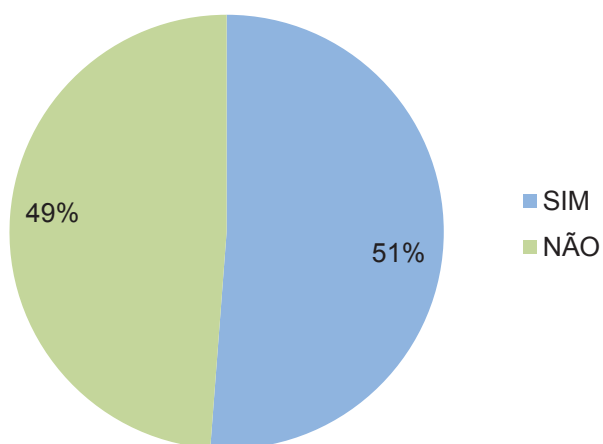
O GRÁFICO 5 mostra o percentual de pacientes que recebeu, ou não, a transfusão de concentrado de hemácias de acordo com o momento de vida (antes de sete dias de vida, após sete dias de vida ou ambos os momentos). Já o GRÁFICO 6 mostra a porcentagem de transfusão até o sétimo dia de vida e, o GRÁFICO 7, a taxa de transfusão a partir do oitavo dia de vida (entre os que receberam a terapia durante o internamento em unidade de terapia intensiva).

GRÁFICO 5 – TAXA DE TRANSFUSÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS CONFORME MOMENTO REALIZADO APÓS O NASCIMENTO



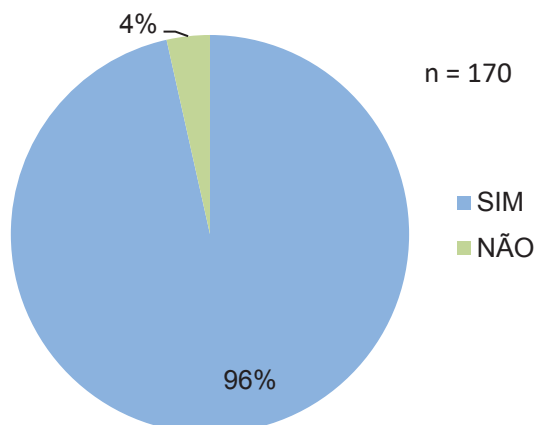
FONTE: A autora (2020).
NOTA: n = 271

GRÁFICO 6 – TAXA DE TRANSFUSÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS ATÉ 7 DIAS DE VIDA NO ESTUDO



FONTE: A autora (2020).
NOTA: n = 170

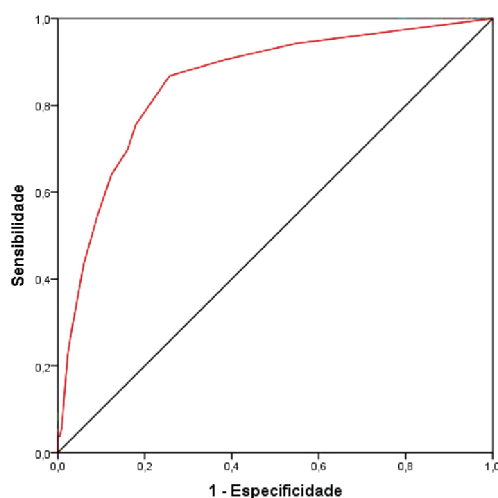
GRÁFICO 7 – TAXA DE TRANSFUSÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS ACIMA DE 7 DIAS DE VIDA NO ESTUDO



FONTE: A autora (2020).
NOTA: n = 170

No estudo, existiu maior risco de desenvolver ROP quando o paciente foi transfundido ($p < 0,001$). A curva ROC, no GRÁFICO 8, com área abaixo da curva igual a 0,85, identificou valores iguais ou maiores a três transfusões associado à presença de ROP ($p < 0,001$). A sensibilidade no ponto de corte é 86,8% e a especificidade é 74,3%. A relação persiste quando o paciente recebe transfusão até completar sete dias de vida ($p = 0,001$), diferente do encontrado para a transfusão tardia ($p = 0,672$). A TABELA 7 mostra a análise univariada para o momento da transfusão e acima de duas transfusões concentrado de hemácias recebidas.

GRÁFICO 8 - CURVA ROC PARA NÚMERO DE TRANSFUSÕES E RETINOPATIA DA PREMATURIDADE



FONTE: A autora (2020).

TABELA 7 – ANÁLISE UNIVARIADA PRA MOMENTO E NÚMERO DE TRANSFUSÕES DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS RECEBIDO

VARIÁVEL	ROP n=50 (%)	Sem ROP n=120 (%)	Valor de p
Transfusão de concentrado de hemácias ≤ 7 dias de vida	35 (70)	52 (43,3)	0,002
Transfusão de concentrado de hemácias > 7 dias de vida	49 (98)	115 (95,8)	0,672
Número de transfusões de concentrado de hemácias ≥ 3	46 (92)	56 (46,7)	<0,001

FONTE: A autora (2020).

NOTA: Teste não paramétrico de Mann-Whitney (variáveis quantitativas); Teste exato de Fisher (variáveis categóricas); $p < 0,05$. ROP = retinopatia da prematuridade

Para o modelo multivariado incluíram-se as variáveis: PN, número total de transfusões de concentrado de hemácias recebido, ocorrência ou não de hiperglicemia, tempo de uso de oxigênio em dias, uso de surfactante exógeno, sepse tardia comprovada por hemocultura positiva, diagnóstico de HPIV, PCA e uso de AINE para tratamento da PCA.

Para cada uma das variáveis explicativas incluídas no modelo, na presença das demais variáveis, testou-se a hipótese nula de que não há influência da variável sobre a probabilidade de ter ROP, *versus* a hipótese alternativa de que há influência. Na TABELA 8 são apresentados os valores de p dos testes estatísticos, bem como os valores estimados de OR com respectivos intervalos de confiança de 95% para a OR (IC 95%).

TABELA 8 – MODELO 1 DE ANÁLISE MULTIVARIADA PARA VARIÁVEIS INDICADAS

VARIÁVEL	OR	IC 95%	p*
PN ¹	0,70	0,57 - 0,88	0,002
Número de transfusões de concentrado de hemácias recebidos	1,23	1,02 - 1,50	0,035
Hiperglicemia	2,21	0,65 - 7,52	0,205
Tempo de uso de oxigênio em dias	0,99	0,98 - 1,01	0,440
Uso de surfactante	0,84	0,34 - 2,06	0,701
Sepse tardia comprovada por hemocultura positiva	0,72	0,26 - 2,00	0,528
HPIV	1,71	0,76 - 3,85	0,197
PCA	0,85	0,27 - 2,67	0,778
Uso de AINE para tratamento da PCA	3,05	1,17 - 7,93	0,022

FONTE: A autora (2020).

NOTA: ¹PN/100. O número de casos com dados válidos em todas as variáveis (para o modelo) foi igual a n=231. Modelo de Regressão Logística e teste de Wald, $p < 0,05$. AINE = anti-inflamatório não esteroideal; HPIV = hemorragia peri-intraventricular; PCA = persistência do canal arterial; PN = peso de nascimento

A TABELA 9 mostra os resultados finais da análise multivariada incluindo inicialmente as variáveis com significância estatística do modelo 1. Assim, observou-se que:

- a) A cada 100 gramas a mais no PN, há um decréscimo de 29% na OR de ROP;
- b) A cada unidade a mais de transfusão de concentrado de hemácias, há um aumento de 18% na OR de ROP;
- c) A OR de ROP para o RNPT que faz uso de AINE para tratamento do canal arterial é 2,93 vezes a OR para o RNPT que não usa AINE.

TABELA 9 – RESULTADOS FINAIS DA ANÁLISE MULTIVARIADA INCLUINDO AS VARIÁVEIS DO MODELO 1

VARIÁVEL	Valor de p	OR	IC 95%
PN ¹	0,001	0,71	0,58 - 0,87
Número total de transfusões de concentrado de hemácias recebido	0,016	1,18	1,03 - 1,36
Uso de AINE para tratamento da PCA	0,011	2,93	1,27 - 6,30

FONTE: A autora (2020).

NOTA: ¹PN/100. O número de casos com dados válidos em todas as variáveis (para o modelo) foi igual a n=231. Modelo de Regressão Logística e teste de Wald, p<0,05. AINE = anti-inflamatório não esteroidal; PCA = persistência do canal arterial; PN = peso de nascimento

4.1 ESCORE DE RISCO PARA DESENVOLVIMENTO DE RETINOPATIA DA PREMATURIDADE

O Escore de Risco para o Desenvolvimento de ROP, no QUADRO 5, foi construído a partir da seleção das variáveis bem correlacionadas nas análises univariada e multivariada. A curva ROC foi usada para garantir a acurácia das variáveis.

QUADRO 5 – ESCORE DE RISCO PARA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE

FATOR DE RISCO	PONTUAÇÃO		
	1	2	3
PN	> 1.500 g	1.001 a 1.500 g	≤ 1.000 g
IG de nascimento	>30 ^{1/6} semanas	≥28 ^{1/6} semanas e ≤30 ^{0/6} semanas	≤28 ^{0/6} semanas
Tempo de uso de oxigênio em dias	Sem oxigênio	< 31 dias	≥ 31 dias
Ganho de peso diário	>14g/dia	10 a 14 g/dia	< 10 g/dia
Hiperglicemia (> 150 mg/dL)	Não	Sim	-
Número de transfusões de concentrado de hemácias recebido	0 – 2	3 – 6	≥ 7
Transfusão até 7 dias de vida	Não	Sim	-

FONTE: A autora (2020).

NOTA: 7 – 10= baixo risco; 11 – 14 = médio risco; 15 – 19 = alto risco (ROP grave). IG = idade gestacional; PN = peso de nascimento; ROP = retinopatia da prematuridade; VM = ventilação mecânica

5 DISCUSSÃO

O presente estudo apresentou prevalência de ROP de qualquer estágio de 19,6%. Esse valor foi pouco abaixo do encontrado em um hospital universitário de nível terciário em Porto Alegre, no Sul do País, com prevalência 24,2% de ROP em 450 RNPT de muito baixo PN ao utilizar os mesmo critérios de rastreabilidade e diagnóstico da doença (FORTES FILHO *et al.*, 2009b).

Alguns estudos na América Latina referem ROP em qualquer estágio variando entre 6,6% a 82%. Países sem rotina bem estabelecida para rastreamento da doença, como, por exemplo, Colômbia, Nicarágua e Peru, apresentaram as maiores incidências (CARRION *et al.*, 2011).

O presente estudo mostrou aumento significativo na prevalência de ROP no ano de 2015. Neste ano, a Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do CHC-UFPR passou por um período de transição da equipe médica e multiprofissional, necessitando de redução de leitos disponíveis para não comprometer a assistência aos RN. A redução de leitos foi também responsável pela alta taxa de transferência de RNPT em 2015 – foram elegíveis para transferência aqueles RNT com condições clínicas favoráveis e de menor gravidade, sendo mantidos na unidade os casos mais graves e instáveis com contraindicação ao transporte.

O fato de que os pacientes clinicamente mais graves permaneceram na unidade de origem pode ser o motivo que gerou o aumento tanto da prevalência de ROP quanto do percentual de RNPT que receberam transfusão de concentrado de hemácias no ano de 2015, quando comparados com os outros anos do estudo.

A prevalência de ROP grave de 2,2% nesse estudo pode ser comparada com o resultado de países desenvolvidos e unidades de terapia intensiva com programa de rastreamento adequada para a doença, com média de tratamento para ROP menor que 5% (KEMPER *et al.*, 2015).

GONSKI *et al.* (2019), em um estudo multicêntrico nos Estados Unidos, com duração de 10 anos, incluindo 75.821 RNPT com PN menor ou igual a 1.500 gramas e IG de nascimento menor ou igual a 30 semanas, evidenciou tratamento para ROP grave em 3% dos pacientes, cuja mediana de PN foi 695 gramas *versus* 1.140 gramas naqueles RN sem necessidade de tratamento.

HOLMSTRÖM *et al.* (2016), em um estudo multicêntrico na Suécia com 3.488 RNPT, tratou ROP grave em 5,2% dos RNPT com IG abaixo de 32 semanas. FORTES FILHO *et al.* (2009c), no hospital universitário de nível terciário em Porto Alegre, no sul do Brasil, mostraram prevalência de tratamento de ROP grave em 5,3% dos 450 RNPT incluídos no estudo.

CARRION *et al.* (2011) realizou um levantamento da prevalência de ROP em países da América Latina e encontrou taxas muito variadas até mesmo dentro do mesmo país, por exemplo: no Brasil, encontrou variação de diagnóstico de ROP em qualquer estágio de 20% a 62,4% e de ROP com necessidade de tratamento de 2% a 10%; no Chile, diagnóstico de ROP em qualquer estágio de 28,2% a 71,2% e ROP grave com tratamento de 1,2% a 12,3%; no México, ROP em qualquer estágio de 10% a 28% e ROP com tratamento de 2,7% a 11,4%; e em Cuba, 6,6% a 25,8% de ROP em qualquer estágio e 2% a 12,9% para ROP com necessidade de tratamento.

Tanto a prevalência de ROP de qualquer estágio quanto de ROP grave no presente estudo pode não ser a real, representando um valor abaixo do esperado, especialmente para ROP grave. Pode ser justificado pela perda amostral entre pacientes transferidos para outras unidades de terapia intensiva e pacientes com perda de acompanhamento ambulatorial com a oftalmologia após a alta hospitalar. Mesmo com o incremento da taxa da perda amostral, as taxas de ROP e ROP grave ainda seriam aproximadamente semelhantes com a de serviços de alta qualidade de atendimento neonatal.

A taxa de mortalidade provavelmente não influencia a taxa de ROP no estudo, já que esse estudo apresentou porcentagem semelhante à de estudos nacionais e internacionais, com variação entre 15% até 30% no Brasil, Estados Unidos, Canadá e Portugal (COUTINHO *et al.*, 2017; KEMPER *et al.*, 2015; THOMAS *et al.*, 2015; CARRION *et al.*, 2011; FORTES FILHO *et al.*, 2009b).

A ROP pode representar um problema grave na qualidade de vida do paciente no futuro, afetando não somente a visão, mas o estado de saúde como um todo. A deficiência visual pode afetar tarefas simples do dia-a-dia, como alimentar-se sozinho, andar e pular (MESSA *et al.*, 2015).

Por isso, os RNPT sem avaliação oftalmológica e aqueles com perda de acompanhamento ambulatorial causam preocupação, pois podem apresentar a doença e não ser diagnosticados nem tratados, podendo evoluir para desfechos desfavoráveis. GUNN *et al.* (2013), em estudo Australiano com 554 RNPT com IG de

nascimento entre 23 e 25,6 semanas, mostrou aproximadamente 23% de perda de acompanhamento ambulatorial dos pacientes após a alta hospitalar, valor abaixo da taxa encontrada no presente estudo, mas evidencia que, mesmo nos países desenvolvidos no quais se esperaria um seguimento com ampla abrangência, as perdas de acompanhamento podem ocorrer.

O PN e a IG de nascimento são os fatores de risco mais importantes para ROP. Em geral, em países desenvolvidos, a IG de nascimento abaixo de 30 semanas e o PN abaixo de 1.501 gramas são considerados não somente o ponto de corte para rastreamento de ROP como os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento da doença (BINENBAUM; LIN, 2019; ECKERT *et al.*, 2012; FORTES FILHO *et al.*, 2009e).

O presente estudo confirmou a relação do PN e IG de nascimento para risco de ROP. Mostrou a maioria dos casos de ROP em RNPT com PN abaixo de 1.000 gramas (apenas um caso de ROP com PN acima de 1.500 gramas), e mais de 90% dos casos de ROP de qualquer estágio em RNPT com IG de nascimento abaixo de 30 semanas, ambos com significância estatística.

COUTINHO *et al.* (2017) em estudo retrospectivo e observacional com 527 RNPT com IG menor que 32 semanas encontrou resultados semelhantes a esse estudo para PN, média de 882 ± 263 gramas para RNPT com ROP *versus* 1.252 ± 287 gramas para RNPT sem ROP, e IG de nascimento, média de $26,8 \pm 2$ semanas para RNPT com ROP *versus* 30 ± 2 para RNPT sem ROP.

Esse estudo não encontrou risco para ROP conforme o sexo. A questão do sexo com maior risco para ROP é muito variável nos estudos, alguns sugerindo que o sexo masculino possa estar mais relacionado ao seu desenvolvimento (STUTCHFIELD *et al.*, 2017; FORTES FILHO *et al.*, 2009a; LIU *et al.*, 2009).

A VM no RNPT deve ser utilizada pelo menor tempo possível, pelo risco de lesão pulmonar e DBP associados ao tempo de uso de oxigênio. Acredita-se que a VM também esteja envolvida na liberação de radicais livres e melhora da oxigenação do RNPT (MONTE *et al.*, 2005).

THEISS; GRUMANN JÚNIOR e RODRIGUES (2016) avaliaram 399 RNPT e/ou com PN menor ou igual a 1.500 gramas e observaram a VM como fator de risco para ROP em análise univariada como esse estudo. A VM nesse estudo foi significativa para o desenvolvimento de ROP, porém com área sob a curva ROC considerada baixa apesar da relevância estatística, com baixas sensibilidade e

especificidade. Por esse motivo, essa variável não foi considerada relevante para ser adicionada para pontuação no escore de risco para o desenvolvimento da retinopatia da prematuridade.

O uso de oxigênio continua sendo um dos principais e mais consistentes fatores de risco para ROP. Estudos sugerem que a hiperóxia está associada à liberação de radicais livres e ao aumento da produção de VEGF que, por sua vez, estimulam a neovascularização, além da alternância entre hipóxia e hiperóxia propiciando a progressão da ROP já existente (SAUGSTAD; AUNE, 2014; FLECK; STENSON, 2013; FORTES FILHO *et al.*, 2011).

Esse estudo não encontrou somente que o uso de oxigênio é um fator de risco para ROP como também acrescentou que, quanto maior o tempo de uso de oxigênio, maior é o risco de desenvolvimento da doença, especialmente aqueles com uso acima de 31 dias, ponto de corte definido pela curva ROC.

STUTCHFIELD *et al.* (2017) encontrou tendência para tempo de uso de oxigênio como fator de risco para ROP, justificado pelo pequeno número de pacientes incluídos no estudo (42 RNPT com PN menor que 1.500 gramas e/ou IG de nascimento menor que 32 semanas, em um hospital de nível terciário no Reino Unido).

Assim como o uso de oxigênio, o advento do surfactante mudou a história natural da síndrome do desconforto respiratório do RN, aumentando a sobrevida de RN cada vez mais prematuros. No presente estudo, o uso de surfactante exógeno em RNPT e o número de doses estiveram associados a maior risco de ROP. Após a década de 1990, o uso de surfactante reduziu taxas de morbidade e mortalidade em RNPT, com maior impacto naqueles com PN abaixo de 1.000 gramas. Apesar de propiciar maior sobrevida em RNPT, seu papel no desenvolvimento da ROP ainda é controverso (COUTINHO *et al.*, 2017; FREDDI; PROENÇA FILHO; FIORI, 2003; REPKA *et al.*, 1993).

O aumento da demanda metabólica do RNPT, com uso de oxigênio e outras terapias para aumento da sobrevida do RN, e exposição do RNPT ao estresse oxidativo pode causar efeitos adversos diversos, entre eles a hiperglicemia. A hiperglicemia tem sido demonstrada como indutora de inflamação dos vasos sanguíneos e inibidora da angiogênese. KERMORVANT-DUCHEMIN *et al.* (2013) mostraram, de forma semelhante a esse estudo, que a hiperglicemia aumenta o

risco de desenvolvimento de ROP de qualquer estágio. Além disso, também relacionaram a hiperglicemia como fator de risco independente para ROP.

KERMORVANT-DUCHEMIN *et al.* (2013) evidenciaram que a cada aumento de 10 mg/mL na glicemia acima de 150 mg/dL aumenta o risco de desenvolver ROP em 2,7 vezes e que, cada dia adicional em hiperglicemia, aumentava em 7% o risco de o RNPT desenvolver a doença. De forma semelhante, GARG *et al.* (2003) mostraram que, para cada 10 mg/dL de aumento da glicemia sérica do RNPT, o risco de desenvolver ROP estágios 3 e 4 aumentava em 2,7 vezes. KAO *et al.* (2006) mostrou relação de valores da glicose sérica acima de 180 mg/dL com aumento do risco de sepse e mortalidade.

O ganho de peso após o nascimento vem ganhando espaço entre os fatores de risco para ROP, sendo até mesmo considerado como um critério em escores de risco para a doença. O algoritmo WINROP, por exemplo, surgiu com base no ganho de peso semanal do RNPT até 42 dias de vida e dos níveis séricos de IGF-1, conforme sugere a fisiopatologia da ROP grave (MANTAGOS; VANDERVEEN; SMITH, 2013; LÖFQVIST *et al.*, 2006).

WALLACE *et al.* (2000) sugeriram que o ganho de peso proporcional abaixo de 50% do PN até a sexta semana de vida aumenta risco para formas graves de ROP. Esse estudo não observou relação semelhante quanto ao ganho de peso proporcional ao PN, mas a significância estatística do ganho de peso em seis semanas na análise univariada mostrou associação com o desenvolvimento de ROP. Esse resultado pode sugerir a importância do ganho de peso individualizado após o nascimento e não relacionado à sua proporcionalidade com o PN, já que o PN pode ser influenciado por fatores maternos.

A PCA é frequente entre RNPT e está associada ao aumento da morbidade, como HPIV, hemorragia pulmonar, DBP e enterocolite necrosante. Embora o *shunt* esquerda-direita aumente a circulação pulmonar, o mecanismo na alteração do fluxo sanguíneo para outros órgãos permanece incerto (HSU *et al.*, 2020; YEN; WANG, 2017).

Nos casos de PCA com repercussão clínica comprovada há indicação de tratamento com AINE e alguns estudos têm sugerido sua associação no desenvolvimento da ROP. Acredita-se que o tratamento com AINE possa aumentar os níveis de VEGF e proporcionar crescimento desorganizado dos vasos da retina (HSU *et al.*, 2020; TSUI *et al.*, 2013).

O presente estudo encontrou significância estatística para PCA e risco de ROP, assim como TSUI *et al.* (2013) em estudo com 450 RNPT com IG de nascimento abaixo de 32 semanas e PN menor que 1.500 gramas, estudo que também mostrou relação de ROP grave com necessidade de tratamento nos RNPT que receberam indometacina com AINE para tratamento da PCA. Já na regressão logística para análise multivariada, somente o presente estudo apresentou significância, com chance de ROP quase três vezes maior quando foi realizado tratamento para PCA com AINE.

AKAR *et al.* (2017) avaliaram a possibilidade do uso de AINE interferir na ação de radicais livres atuando como antioxidante, mas não encontrou diferença na prevalência de ROP entre os grupos que fizeram e os que não fizeram seu uso para fechamento do canal arterial.

A sepse tardia tem sido considerada como fator de risco para ROP, mas a inconsistência quanto aos critérios de classificação para definição de sepse no RNPT é um problema que coloca em risco a fidedignidade dos estudos. Acredita-se que a resposta inflamatória gerada pela sepse seja capaz de contribuir para a fisiopatologia da ROP (HUANG *et al.*, 2019; TOLSMA *et al.*, 2011).

A meta-análise por HUANG *et al.* (2019) considerou sepse em RNPT na evidência de hemocultura positiva ou sepse clínica comprovada, mesmo sem hemocultura positiva, desde que apresentasse critérios clínicos e laboratoriais com alteração da contagem total e diferencial de leucócitos associada ao aumento da proteína C reativa.

O estudo ELGAN por TOLSMA *et al.* (2011), realizado no intuito de explorar a relação entre ROP e bacteremia neonatal, considerou como sepse todos os RNPT com hemocultura positiva ou sepse presumível com uso de antibióticos por tempo acima de 72 horas e encontrou significância estatística para a sepse como fator de risco para ROP. Como resultado, encontrou que o uso de surfactante exógeno, analgésicos e corticosteroides, transfusão de concentrado de hemácias e diagnóstico de PCA foram considerados fatores de risco com significância estatística para o desenvolvimento de ROP e ROP grave.

Quando aplicados os mesmos parâmetros do estudo ELGAN por TOLSMA *et al.* (2011) para definição de sepse no presente estudo, o uso de antibiótico para sepse tardia demonstrou manter significância estatística, diferente do encontrado para sepse apenas na presença de hemocultura positiva. Assim, o presente estudo

ficou limitado, não podendo afirmar qual das variáveis aumenta o risco de desenvolver ROP, se receber antibiótico ou sepse tardia presumível.

A transfusão de concentrado de hemácias, um fator de risco muito estudado para ROP, pode ser considerada como um marcador de doença grave, já que os critérios transfusionais englobam parâmetros de tempo de vida, IG corrigida, suporte ventilatório utilizado e FiO_2 a que o RNPT é exposto.

A transfusão de concentrado de hemácias causa aumento imediato da disponibilidade de oxigênio tissular pelo fato da prevalência de concentração de hemoglobina tipo adulto, com desvio da curva de dissociação da hemoglobina para a direita. Acredita-se que esse seja o principal mecanismo para aumento do risco de ROP às transfusões (STUTCHFIELD *et al.*, 2017; WANG *et al.*, 2017).

DOS SANTOS *et al.* (2010) em estudo para Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, avaliou 1.228 RNPT com PN entre 400 e 1.499 gramas em oito centros de terapia intensiva neonatal e incluiu 952 pacientes para avaliação (22,5% excluídos por óbito nas primeiras 24 horas de vida, malformações congênitas, doenças hemolíticas e/ou necessidade de exossanguineotransfusão). Destes 952 RNPT, 55,9% receberam pelo menos uma transfusão de concentrado de hemácias durante o internamento e, destes, 63% foram expostos a mais de uma transfusão de concentrado de hemácias. Os achados foram semelhantes ao presente estudo, 62,7% e 77,6% respectivamente. LUNDGREN *et al.* (2018), em estudo retrospectivo, observou anemia em 226 dos 227 RNPT abaixo de 28 semanas de IG de nascimento incluídos no estudo, com 83,2% deles recebendo pelo menos uma transfusão de concentrado de hemácias.

O presente estudo mostrou significância estatística para desenvolvimento de ROP quando o RNPT recebe transfusão de concentrado de hemácias até sete dias de vida, assim como LUNDGREN *et al.* (2018). O estudo de LUNDGREN *et al.* (2018) sugeriu não somente que a presença de anemia na primeira semana de vida é um fator de risco para ROP grave como a duração da anemia é fator de risco independente para o desenvolvimento de ROP.

Estudo de LUST *et al.* (2019) incluiu a avaliação de 1.636 RNPT com IG menor ou igual a 32 semanas completas de gestação ou PN menor ou igual a 1.500 gramas para o desenvolvimento de ROP, tendo a transfusão de concentrado de hemácias como fator de risco para a doença. Os autores definiram transfusão precoce quando o concentrado de hemácias era recebido até o décimo dia de vida

do RNPT, e observou 36,8% da sua amostra exposta a essa terapia. A transfusão precoce foi considerada significativa em análise univariada e, na multivariada, sugeriu que cada transfusão recebida até o décimo dia de vida aumentou risco de ROP grave em até quatro vezes.

O mesmo não aconteceu quanto à transfusão após a primeira semana de vida no presente estudo, provavelmente pelo fato de que mais de 95% dos pacientes transfundidos receberam pelo menos uma transfusão nesse período, tornando o evento muito comum aos pacientes do estudo. LUST *et al.* (2019) observaram que a transfusão acima de 10 dias de vida não esteve associada com o desenvolvimento de ROP grave.

DE FARIA SCHUMANN; MORAES BARBOSA e VALETE (2010) mostraram que a quantidade de transfusões tem sido associada ao aumento da frequência dos casos de ROP. YUM *et al.* (2016) e THOMAS *et al.* (2015) encontraram risco aumentado para o desenvolvimento de ROP em até duas vezes a partir de três transfusões de concentrado de hemácias recebidas por RNPT com IG de nascimento abaixo de 32 semanas. Já WEINTRAUB *et al.* (2011) mostraram que a incidência de ROP estágio 3 era catorze vezes maior naqueles RNPT que receberam transfusão de concentrado de hemácias durante o internamento.

Ainda corroborando com os resultados encontrados no presente estudo, porém em menor escala, LUST *et al.* (2019) observou aumento da chance de ROP em 9% a cada unidade de concentrado de hemácias oferecida ao RNPT, independente do volume oferecido.

Alguns estudos, como de STUTCHFIELD *et al.* (2017) com 42 RNPT com IG de nascimento menor que 32 semanas ou PN menor que 1.501 gramas, sugerem relação significativa para o volume de concentrado de hemácias recebido no desenvolvimento de ROP. Como não existe um consenso do volume a ser oferecido ao RNPT, podendo variar entre valores de 5 a 20 mL/kg, dependendo da avaliação geral do RNPT feita pelo médico assistente, é uma variável que pode não ser fidedigna como fator de risco para ROP.

Alguns instrumentos de análise de risco para ROP têm sido criados no intuito de prever os RNPT com maior risco para ROP grave sem substituir o exame oftalmológico de rastreamento. A elaboração dos escores de risco tem utilizado os fatores de risco com significância estatística em análises univariada e multivariada em cada instituição, associado a pontos de corte em curvas ROC, mas não relatam

como criaram a contagem da pontuação para definição do risco (ECKERT *et al.*, 2012; LÖFQVIST *et al.*, 2006).

ECKERT *et al.* (2012) desenvolveram um instrumento de risco para ROP denominado ROPScore, considerando os seguintes fatores de risco: PN, IG de nascimento, necessidade de transfusão sanguínea, uso de oxigênio e ganho de peso até a sexta semana de vida. CAGLIARI *et al.* (2019) em proposta de validação do ROPScore concluiu que seu uso auxilia a identificação dos RNPT com risco de desenvolvimento de ROP.

A proposta de escore de risco desenvolvido por esse estudo partiu da premissa que o RNPT, só pela prematuridade, é passível de apresentar-se com ROP, portanto o resultado final não poderia ser igual à zero. O intuito é que possa ser usado pelo neonatologista, semanalmente, para evitar intervenções potencialmente consideradas como fator de risco sem indicação explícita e possibilidade de rastreamento mais precoce e atento da doença.

Assim como sugerido por ECKERT *et al.* (2012), o principal intuito do escore é que seu uso possa diminuir o número de exames de fundo de olho em RNPT com baixo risco para ROP, sem substituir o rastreamento pela avaliação oftalmológica. Na mesma linha de raciocínio, ajudaria a manter a regularidade do rastreamento dos pacientes considerados como alto risco para a doença e diminuir casos de cegueira infantil.

O escore de risco WINROP, desenvolvido por LÖFQVIST *et al.* (2006), foi testado por WIRTH *et al.* (2019) em 570 RNPT com IG de nascimento abaixo de 32 semanas ou PN menor que 1.500 gramas. Como resultado, encontrou, para a amostra avaliada, sensibilidade e especificidade baixas, 57,1% e 46% respectivamente, além de valor preditivo positivo de 1,3% e valor preditivo negativo de 98,9%. Os melhores resultados foram vistos em RNPT com IG acima de 30 semanas (sensibilidade de 100%) e PN acima de 1.250 gramas (sensibilidade de 98,7%), além de valor preditivo negativo de 100% nas duas variáveis.

Na prática clínica, com o uso do escore de risco para ROP, espera-se identificar os RNPT com maior risco de ROP e aqueles com diagnóstico de doença grave, com possibilidade de tratamento precoce e adição de melhoria nos cuidados neonatais: melhor regulação do uso de oxigênio conforme real necessidade para manter saturação e pressão parcial de oxigênio em níveis adequados, evitar uso abusivo de transfusão de concentrado de hemácias e melhor aporte calórico e

nutricional ao RNPT, proporcionando melhora do crescimento e desenvolvimento ao RNPT.

Sugere-se a partir desse momento a validação do escore de risco para ROP e avaliação da sua aplicabilidade clínica diária em unidade de terapia intensiva neonatal.

6 CONCLUSÃO

A transfusão de concentrado de hemácias foi considerada fator de risco para o desenvolvimento da ROP. A cada unidade a mais de transfusão de concentrado de hemácias, houve aumento de 18% na OR de ROP.

Quanto ao momento da transfusão, quando o RNPT recebe concentrado de hemácias até o sétimo dia de vida aumenta o risco para desenvolvimento de ROP. Já a transfusão a partir do oitavo dia de vida não aumentou o risco de ROP nos RNPT do estudo.

A partir das variáveis consideradas estatisticamente significativas nesse estudo, em conjunto com os fatores de risco já estabelecidos para ROP, foi criado uma proposta de escore de risco para risco de desenvolvimento de ROP.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo observacional apresentou algumas limitações, como a não disponibilidade de alguns prontuários, ausência do prontuário de acompanhamento ambulatorial no serviço de oftalmologia, perda do acompanhamento ambulatorial por parte dos pacientes.

Outro aspecto limitante foi o fato de ser retrospectivo, com perda de informações no decorrer dos prontuários e falta de documentação de exames e procedimentos realizados.

Recomenda-se estudo futuro para avaliação e validação do escore de risco criado nesse estudo para vigilância de RNPT com maior risco para o desenvolvimento de ROP e ROP grave.

Outros estudos a respeito da transfusão de concentrado de hemácias como fator de risco para ROP devem ser realizados, avaliando momento de transfusão, práticas transfusionais, número de transfusões e volume de concentrado de hemácias transfundido.

Ainda outra recomendação seria a monitorização nutricional do RNPT para aprimorar o ganho de peso no RN de muito baixo peso, já que mais uma vez esse estudo corrobora com o fato de que o baixo ganho de peso após o nascimento piora a condição geral do RN e o expõe a piores desfechos futuros.

REFERÊNCIAS

- AABERG, T. *et al.* An international classification of retinopathy of prematurity: II. The classification of retinal detachment. **Archives of Ophthalmology**, 105, n. 7, p. 906-912, 1987.
- AKAR, M. *et al.* Does ibuprofen treatment in patent ductus arteriosus alter oxygen free radicals in premature infants? **Cardiology in the Young**, 27, n. 3, p. 507-511, 2017.
- ALI, Y. F. *et al.* The role of serum apelin in retinopathy of prematurity. **Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)**, 11, p. 387, 2017.
- ALIZADEH, Y. *et al.* Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in North of Iran. **Journal of ophthalmic & vision research**, 10, n. 4, p. 424, 2015.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS SECTION ON OPHTHALMOLOGY. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. **Pediatrics**, 131, n. 1, p. 189-195, 2013.
- ASHTON, N.; WARD, B.eSERPELL, G. Role of oxygen in the genesis of retrolental fibroplasia: a preliminary report. **The British journal of ophthalmology**, 37, n. 9, p. 513, 1953.
- ASKIE, L. M. *et al.* NeOProM: Ne onatal O xygenation Pro spective M eta-analysis Collaboration study protocol. **BMC pediatrics**, 11, n. 1, p. 6, 2011.
- AUSTENG, D. *et al.* Screening for retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden. **Archives of Ophthalmology**, 129, n. 2, p. 167-172, 2011.
- BALLARD, J. *et al.* New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. **The Journal of pediatrics**, 119, n. 3, p. 417-423, 1991.
- BANERJEE, J. *et al.* Haemoglobin level at birth is associated with short term outcomes and mortality in preterm infants. **BMC medicine**, 13, n. 1, p. 16, 2015.
- BEN-SIRA, I. *et al.* An International Classification of the Retinopathy of Prematurity. **Archives of Ophthalmology**, 102, p. 1130-1134, 1984.
- BINENBAUM, G. Algorithms for the prediction of retinopathy of prematurity based on postnatal weight gain. **Clinics in perinatology**, 40, n. 2, p. 261-270, 2013.
- BINENBAUM, G.eLIN, L., 2019, **Postnatal Weight Gain and Retinopathy of Prematurity**. Elsevier.
- BOWLING, B.eKANSKI, J. J. Doença vascular da retina: Retinopatia da Prematuridade. *In: Kanski Oftalmologia Clínica: Uma abordagem sistêmica*. 7a ed.: Elsevier Brasil, 2013. cap. 13.

CAGLIARI, P. Z. *et al.* Validation of ROPScore to predict retinopathy of prematurity among very low birth weight preterm infants in a southern Brazilian population. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, n. AHEAD, 2019.

CARRION, J. Z. *et al.* Prevalence of retinopathy of prematurity in Latin America. **Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)**, 5, p. 1687, 2011.

CERNICHIARO-ESPINOSA, L. A. *et al.* New insights in diagnosis and treatment for Retinopathy of Prematurity. **International ophthalmology**, 36, n. 5, p. 751-760, 2016.

COLE, C. H. Making sense of clinical determinants of retinopathy of prematurity. **The Journal of pediatrics**, 157, n. 1, p. 5-7, 2010.

COLLARD, K. J. Transfusion related morbidity in premature babies: Possible mechanisms and implications for practice. **World journal of clinical pediatrics**, 3, n. 3, p. 19, 2014.

COUTINHO, I. *et al.* Retinopathy of prematurity: results from 10 years in a single neonatal intensive care unit. **Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)**, 6, n. 1, p. e060122, 2017.

CROSS, K. Cost of preventing retrolental fibroplasia? **The lancet**, 302, n. 7835, p. 954-956, 1973.

CRYOTHERAPY FOR RETINOPATHY OF PREMATURE COOPERATIVE GROUP, C.-R. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. **Pediatrics**, 81, n. 5, p. 697-706, 1988.

DANI, C. *et al.* Early fresh-frozen plasma transfusion decreases the risk of retinopathy of prematurity. **Transfusion**, 54, n. 4, p. 1002-1007, 2014.

DARLOW, B. A. Retinopathy of prematurity: new developments bring concern and hope. **Journal of paediatrics and child health**, 51, n. 8, p. 765-770, 2015.

DARLOW, B. A. *et al.* Are we there yet? Bevacizumab therapy for retinopathy of prematurity. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, 98, n. 2, p. F170-F174, 2013.

DARLOW, B. A.; GILBERT, C. E.eQUIROGA, A. M. Setting up and improving retinopathy of prematurity programs: interaction of neonatology, nursing, and ophthalmology. **Clinics in perinatology**, 40, n. 2, p. 215-227, 2013.

DE FARIA SCHUMANN, R.; MORAES BARBOSA, A. D.eVALETE, C. O. Incidência e gravidade da retinopatia da prematuridade e sua associação com morbidade e tratamentos instituídos no Hospital Universitário Antonio Pedro, entre 2003 a 2005. **Arq Bras Oftalmol**, 73, n. 1, p. 47-51, 2010.

DOS SANTOS, A. M. *et al.* Variability on red blood cell transfusion practices among Brazilian neonatal intensive care units. **Transfusion**, 50, n. 1, p. 150-159, 2010.

EARLY TREATMENT FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY COOPERATIVE GROUP. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. **Transactions of the American Ophthalmological Society**, 102, p. 233, 2004.

ECKERT, G. *et al.* A predictive score for retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants. **Eye**, 26, n. 3, p. 400, 2012.

ERDÖL, H. *et al.* Investigation of the effect of hemoglobin F and A levels on development of retinopathy of prematurity. **Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus**, 21, n. 2, p. 136-140, 2017.

FANG, J. L. *et al.* Interventions to prevent retinopathy of prematurity: a meta-analysis. **Pediatrics**, 137, n. 4, p. e20153387, 2016.

FENTON, T. R.eKIM, J. H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. **BMC pediatrics**, 13, n. 1, p. 59, 2013.

FLECK, B. W. Management of retinopathy of prematurity. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, 98, n. 5, p. F454-F456, 2013.

FLECK, B. W.eSTENSON, B. J. Retinopathy of prematurity and the oxygen conundrum: lessons learned from recent randomized trials. **Clinics in perinatology**, 40, n. 2, p. 229-240, 2013.

FORTES FILHO, J. *et al.* 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**, 23, n. 1, p. 25, 2009a.

FORTES FILHO, J. *et al.* Prevalência e fatores de risco para a retinopatia da prematuridade: estudo com 450 pré-termos de muito baixo peso. **Revista brasileira de oftalmologia. Vol. 68, n. 1 (jan./fev. 2009), p. 22-29**, 2009b.

FORTES FILHO, J. *et al.* Prevalência e fatores de risco para a retinopatia da prematuridade: estudo com 450 pré-termos de muito baixo peso. **Revista brasileira de oftalmologia. Vol. 68, n. 1 (jan./fev. 2009), p. 22-29**, 2009c.

FORTES FILHO, J. B. *et al.* Weight gain measured at 6 weeks after birth as a predictor for severe retinopathy of prematurity: study with 317 very low birth weight preterm babies. **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology**, 247, n. 6, p. 831-836, 2009d.

FORTES FILHO, J. B. *et al.* Prevention of retinopathy of prematurity. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, 74, n. 3, p. 217-221, 2011.

FORTES FILHO, J. B. *et al.* Is being small for gestational age a risk factor for retinopathy of prematurity? A study with 345 very low birth weight preterm infants. **Jornal de pediatria**, 85, n. 1, p. 48-54, 2009e.

FREDDI, N. A.; PROENÇA FILHO, J. O.eFIORI, H. H. Terapia com surfactante pulmonar exógeno em pediatria. **J Pediatr**, 79, n. Supl 2, p. 205-212, 2003.

FREITAS, B. A. C. d.eFRANCESCHINI, S. d. C. C. Fatores associados à transfusão de concentrado de hemácias em prematuros de uma unidade de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, 24, n. 3, p. 224-229, 2012.

GARG, R. *et al.* Hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. **Journal of Perinatology**, 23, n. 3, p. 186, 2003.

GHIRARDELLO, S. *et al.* Effects of red blood cell transfusions on the risk of developing complications or death: an observational study of a cohort of very low birth weight infants. **American journal of perinatology**, 34, n. 01, p. 88-95, 2017.

GILBERT, C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. **Early human development**, 84, n. 2, p. 77-82, 2008.

GOLDMAN, R. D. *et al.* Retinopathy of prematurity in very low birth weight infants and the potential protective role of indomethacin. **Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina**, 41, n. 1, p. 41-47, 2010.

GOLE, G. A. *et al.* The international classification of retinopathy of prematurity revisited. **Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)**, 123, n. 7, p. 991, 2005.

GONÇALVES, E. *et al.* Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in a Brazilian reference service. **Sao Paulo Medical Journal**, 132, n. 2, p. 85-91, 2014.

GONSKI, S. *et al.* Risk of development of treated retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. **Journal of Perinatology**, 39, n. 11, p. 1562-1568, 2019.

GUNN, D. J. *et al.* Treatment of retinopathy of prematurity in extremely premature infants over an 18-year period. **Clinical & experimental ophthalmology**, 41, n. 2, p. 159-166, 2013.

HARTNETT, M. E. Pathophysiology and mechanisms of severe retinopathy of prematurity. **Ophthalmology**, 122, n. 1, p. 200-210, 2015.

HARTNETT, M. E.eLANE, R. H. Effects of oxygen on the development and severity of retinopathy of prematurity. **Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus**, 17, n. 3, p. 229-234, 2013.

HASANBEGOVIC, E. *et al.* Evaluation and Treatment of Anemia in Premature Infants. **Medical Archives**, 70, n. 6, p. 408, 2016.

HELLSTRÖM, A. *et al.* Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. **Pediatrics**, 123, n. 4, p. e638-e645, 2009.

HELLSTRÖM, A.; SMITH, L. E.eDAMMANN, O. Retinopathy of prematurity. **The lancet**, 382, n. 9902, p. 1445-1457, 2013.

HOLMSTRÖM, G. *et al.* Five years of treatment for retinopathy of prematurity in Sweden: results from SWEDROP, a national quality register. **British Journal of Ophthalmology**, 100, n. 12, p. 1656-1661, 2016.

HSU, K.-H. *et al.* Effects of Patent Ductus Arteriosus on Organ Blood Flow in Infants Born Very Preterm: A Prospective Study with Serial Echocardiography. **The Journal of pediatrics**, 216, p. 95-100. e102, 2020.

HUANG, J. *et al.* Cumulative evidence for association of sepsis and retinopathy of prematurity. **Medicine**, 98, n. 42, 2019.

IBRAHIM, M.; HO, S. K. Y.eYEO, C. L. Restrictive versus liberal red blood cell transfusion thresholds in very low birth weight infants: A systematic review and meta-analysis. **Journal of paediatrics and child health**, 50, n. 2, p. 122-130, 2014.

JU, R.-H. *et al.* Spontaneous regression of retinopathy of prematurity: incidence and predictive factors. **International journal of ophthalmology**, 6, n. 4, p. 475, 2013.

KAO, L. *et al.* Hyperglycemia and morbidity and mortality in extremely low birth weight infants. **Journal of Perinatology**, 26, n. 12, p. 730, 2006.

KARA, C. *et al.* Treatment success of laser therapy for retinopathy of prematurity in referred and non-referred patients. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, 79, n. 2, p. 96-99, 2016.

KEIR, A. *et al.* Adverse effects of small-volume red blood cell transfusions in the neonatal population. **Systematic reviews**, 3, n. 1, p. 92, 2014.

KEIR, A. *et al.* Adverse effects of red blood cell transfusions in neonates: a systematic review and meta-analysis. **Transfusion**, 56, n. 11, p. 2773-2780, 2016.

KELLY, A. M.eWILLIAMSON, L. M. Neonatal transfusion. **Early human development**, 89, n. 11, p. 855-860, 2013.

KEMPER, A. R. *et al.* Retinopathy of prematurity risk prediction for infants with birth weight less than 1251 grams. **The Journal of pediatrics**, 166, n. 2, p. 257-261. e252, 2015.

KERMORVANT-DUCHEMIN, E. *et al.* Neonatal hyperglycemia inhibits angiogenesis and induces inflammation and neuronal degeneration in the retina. **PLoS one**, 8, n. 11, p. e79545, 2013.

KUMAR, P. *et al.* Risk factors for severe retinopathy of prematurity in preterm low birth weight neonates. **The Indian Journal of Pediatrics**, 78, n. 7, p. 812-816, 2011.

LEMYRE, B. *et al.* Minimizing blood loss and the need for transfusions in very premature infants. **Paediatrics & child health**, 20, n. 8, p. 451-456, 2015.

LERMANN, V. L.; FORTES FILHO, J. B.ePROCIANOY, R. S. The prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight newborn infants. **Jornal de pediatria**, 82, n. 1, p. 27-32, 2006.

LI, M.-L. *et al.* Retinopathy of prematurity in southern Taiwan: a 10-year tertiary medical center study. **Journal of the Formosan Medical Association**, 112, n. 8, p. 445-453, 2013.

LIU, L. *et al.* Risk factors and laser therapy for retinopathy of prematurity in neonatal intensive care unit. **World Journal of Pediatrics**, 5, n. 4, p. 304, 2009.

LIU, N. n. *et al.* Rofecoxib inhibits retinal neovascularization via down regulation of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor expression. **Clinical & experimental ophthalmology**, 43, n. 5, p. 458-465, 2015.

LÖFQVIST, C. *et al.* Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. **Archives of Ophthalmology**, 124, n. 12, p. 1711-1718, 2006.

LUNDGREN, P. *et al.* Duration of anaemia during the first week of life is an independent risk factor for retinopathy of prematurity. **Acta Paediatrica**, 107, n. 5, p. 759-766, 2018.

LUST, C. *et al.* Early red cell transfusion is associated with development of severe retinopathy of prematurity. **Journal of Perinatology**, 39, n. 3, p. 393-400, 2019.

MACHADO, K. C. B.; TEIXEIRA, L. L.eDE SÁ, F. E. Perfil clínico dos recém-nascidos com retinopatia da prematuridade em um hospital público do Ceará. **Revista brasileira em promocao da saude**, 21, n. 1, p. 47-54, 2012.

MANTAGOS, I. S.; VANDERVEEN, D. K.eSMITH, L. E. Risk factors for retinopathy of prematurity: beyond age, birth weight, and oxygen. **Current Ophthalmology Reports**, 1, n. 4, p. 213-217, 2013.

MENA, P. N.eDÍAZ, M. C. Nutritional factors on retinopathy of prematurity. **Archivos argentinos de pediatria**, 109, n. 1, p. 42-48, 2011.

MESSA, A. A. *et al.* Vision-related quality of life in children with retinopathy of prematurity. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, 78, n. 4, p. 224-228, 2015.

MINTZ-HITTNER, H. A.; KENNEDY, K. A.eCHUANG, A. Z. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. **New England Journal of Medicine**, 364, n. 7, p. 603-615, 2011.

MOHAMED, S. *et al.* Hyperglycemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. **BMC pediatrics**, 13, n. 1, p. 78, 2013.

MONTE, L. *et al.* Displasia broncopulmonar. **J Pediatr (Rio J)**, 81, n. 2, p. 99-110, 2005.

MUTLU, F. M.eSARICI, S. U. Treatment of retinopathy of prematurity: a review of conventional and promising new therapeutic options. **International journal of ophthalmology**, 6, n. 2, p. 228, 2013.

NI, Y.-Q. *et al.* Natural involution of acute retinopathy of prematurity not requiring treatment: factors associated with the time course of involution. **Investigative ophthalmology & visual science**, 55, n. 5, p. 3165-3170, 2014.

NICOLAEVA, G. V.; SIDORENKO, E. I.eIOSIFOVNA, A. L. Influência do nível de glicose sanguínea no desenvolvimento de retinopatia da prematuridade em crianças extremamente prematuras. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, 78, n. 4, p. 232-235, 2015.

O'SHAUGHNESSY, D. *et al.* Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. **British journal of haematology**, 126, n. 1, p. 11-28, 2004.

OHLS, R. K. Transfusions in the preterm infant. **Neoreviews**, 8, n. 9, p. e377-e386, 2007.

OLIVEIRA, T. G. d. *et al.* Escore de Apgar e mortalidade neonatal em um hospital localizado na zona sul do município de São Paulo. **Einstein (Sao Paulo)**, 10, n. 1, p. 22-28, 2012.

PAPILE, L.-A. *et al.* Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. **The Journal of pediatrics**, 92, n. 4, p. 529-534, 1978.

PÉREZ-MUÑUZURI, A. *et al.* Serum levels of IGF1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. **Acta Paediatrica**, 99, n. 4, p. 519-525, 2010.

PREPIAKOVÁ, Z. *et al.* Confluent diode laser coagulation: the gold standard of therapy for retinopathy of prematurity. **Journal of pediatric ophthalmology and strabismus**, 52, n. 1, p. 43-51, 2015.

QUANTE, M. *et al.* Effects of anaemia on haemodynamic and clinical parameters in apparently stable preterm infants. **Blood Transfusion**, 11, n. 2, p. 227, 2013.

RAJASEKARAN, S. *et al.* Red cell transfusions as an independent risk for mortality in critically ill children. **Journal of intensive care**, 4, n. 1, p. 2, 2016.

REPKA, M. X. *et al.* Surfactant prophylaxis and retinopathy of prematurity. **Archives of Ophthalmology**, 111, n. 5, p. 618-620, 1993.

RIBEIRO, L. M. *et al.* O leite humano no alívio da dor neonatal no exame de fundo de olho. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, 47, n. 5, p. 1039-1045, 2013.

SADECK, L. S. *et al.* Effects of therapeutic approach on the neonatal evolution of very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. **Jornal de pediatria**, 90, n. 6, p. 616-623, 2014.

SALSBURY, D. Anemia of prematurity. **Neonatal network**, 20, n. 5, p. 13-20, 2001.

SANTOS, A. M. N. d.eGUINSBURG, R. Por que é importante analisar fatores associados à indicação de transfusões de hemácias em prematuros? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, 24, n. 3, p. 216-218, 2012.

SAUGSTAD, O. D.eAUNE, D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. **Neonatology**, 105, n. 1, p. 55-63, 2014.

SMITH, L. E.; HARD, A.-L.eHELLSTRÖM, A. The biology of retinopathy of prematurity: how knowledge of pathogenesis guides treatment. **Clinics in perinatology**, 40, n. 2, p. 201-214, 2013.

STAHL, A. *et al.* Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. **The lancet**, 394, n. 10208, p. 1551-1559, 2019.

STENSON, B. J. Oxygen targets for preterm infants. **Neonatology**, 103, n. 4, p. 341-345, 2013.

STUTCHFIELD, C. *et al.* Foetal haemoglobin, blood transfusion, and retinopathy of prematurity in very preterm infants: a pilot prospective cohort study. **Eye**, 31, n. 10, p. 1451, 2017.

SUPPORT STUDY GROUP OF THE EUNICE KENNEDY SHRIVER NICHD NEONATAL RESEARCH NETWORK, S. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. **New England Journal of Medicine**, 362, n. 21, p. 1959-1969, 2010.

TARTARELLA, M. B.eFORTES FILHO, J. B. Retinopatia da prematuridade. **eOftalmo. São Paulo. vol. 2, n. 4 (2016), 16 f.**, 2016.

TERRY, T. Extreme Prematurity and Fibroblastic Overgrowth of Persistent Vascular Sheath Behind Each Crystalline Lens*. 1942.

TERRY, T. Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in premature infants: II. Report of cases—clinical aspects. **Archives of Ophthalmology**, 29, n. 1, p. 36-53, 1943.

TERRY, T. Retrolental fibroplasia in the premature infant: V. Further studies on fibroplastic overgrowth of the persistent tunica vasculosa lentis. **Transactions of the American Ophthalmological Society**, 42, p. 383, 1944.

THEISS, M. B.; GRUMANN JÚNIOR, A.eRODRIGUES, M. R. W. Perfil epidemiológico dos recém-nascidos prematuros com retinopatia da prematuridade no Hospital Regional de São José Dr. Homero de Miranda Gomes. **Rev Bras Oftalmol**, 75, n. 2, p. 109-114, 2016.

THOMAS, K. *et al.* Retinopathy of prematurity: Risk factors and variability in Canadian neonatal intensive care units. **Journal of neonatal-perinatal medicine**, 8, n. 3, p. 207-214, 2015.

TOLSMA, K. W. *et al.* Neonatal bacteremia and retinopathy of prematurity: the ELGAN study. **Archives of Ophthalmology**, 129, n. 12, p. 1555-1563, 2011.

TSUI, I. *et al.* Patent ductus arteriosus and indomethacin treatment as independent risk factors for plus disease in retinopathy of prematurity. **Journal of pediatric ophthalmology and strabismus**, 50, n. 2, p. 88-92, 2013.

VAN SORGE, A. *et al.* Severe retinopathy of prematurity in twin–twin transfusion syndrome after multiple blood transfusions. **Acta ophthalmologica**, 92, n. 2, p. e167-e168, 2014.

VANDERVEEN, D. K.eZUPANCIC, J. A. F. Retinopatia da Prematuridade. *In*: CLOHERTY, J.;EICHENWALD, E.e STARK, A. (Ed.). **Manual de Neonatologia**. 7ª ed.: Editora Guanabara Koogan, 2015. cap. 64, p. 669-673.

VAZ TOMÉ, V. A. *et al.* Estudo da retinopatia da prematuridade em um hospital universitário. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, 74, n. 4, 2011.

VILLAR, J. *et al.* International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. **The lancet**, 384, n. 9946, p. 857-868, 2014.

WALLACE, D. K. *et al.* Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. **Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus**, 4, n. 6, p. 343-347, 2000.

WALLACE, D. K.eWU, K. Y. Current and future trends in treatment of severe retinopathy of prematurity. **Clinics in perinatology**, 40, n. 2, p. 297-310, 2013.

WANG, Y.-C. *et al.* Red blood cell transfusion and clinical outcomes in extremely low birth weight preterm infants. **Pediatrics & Neonatology**, 58, n. 3, p. 216-222, 2017.

WEINTRAUB, Z. *et al.* The association between stage 3 or higher retinopathy of prematurity and other disorders of prematurity. **Canadian Journal of Ophthalmology**, 46, n. 5, p. 419-424, 2011.

WIDNESS, J. A. Pathophysiology of anemia during the neonatal period, including anemia of prematurity. **Neoreviews**, 9, n. 11, p. e520-e525, 2008.

WILSON, C. M.; ELLS, A. L.eFIELDER, A. R. The challenge of screening for retinopathy of prematurity. **Clinics in perinatology**, 40, n. 2, p. 241-259, 2013.

WIRTH, M. *et al.* Algorithm for predicting threshold retinopathy of prematurity is insufficient and fundus examinations are still needed before 31 weeks. **Acta Paediatrica**, 108, n. 6, p. 1049-1054, 2019.

WOLFORTH, L. M.; LOO, S. W.eSOOD, S. L. Retinopathy of Prematurity and Ethnicity in Hawai 'i: A Retrospective Study (1996–2006) of Medical Records from Kapi 'olani Medical Center for Women and Children. **Hawai'i Journal of Medicine & Public Health**, 75, n. 3, p. 68, 2016.

WU, C. *et al.* Importance of early postnatal weight gain for normal retinal angiogenesis in very preterm infants: a multicenter study analyzing weight velocity deviations for the prediction of retinopathy of prematurity. **Archives of Ophthalmology**, 130, n. 8, p. 992-999, 2012.

WU, W.-C. *et al.* Serum levels of vascular endothelial growth factor and related factors after intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity. **JAMA ophthalmology**, 133, n. 4, p. 391-397, 2015.

YEN, T.-A.eWANG, C.-C. Efficacy of repeated courses of ibuprofen in the closure of patent ductus arteriosus in premature infants. **Pediatrics & Neonatology**, 58, n. 1, p. 1-2, 2017.

YU, X. D. *et al.* Preeclampsia and retinopathy of prematurity in preterm births. **Pediatrics**, 130, n. 1, p. e101-e107, 2012.

YUM, S. K. *et al.* Expanded criteria for retinopathy of prematurity screening in moderately preterm infants: Single-center pilot study. **Pediatrics International**, 58, n. 11, p. 1158-1162, 2016.

ZIN, A. *et al.* Proposta de diretrizes brasileiras do exame e tratamento de retinopatia da prematuridade (ROP). **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, 2007.

ZIN, A.eGOLE, G. A. Retinopathy of prematurity-incidence today. **Clinics in perinatology**, 40, n. 2, p. 185-200, 2013.

APÊNDICE 1 - ARTIGO

TRANSFUSÃO SANGUÍNEA COMO FATOR DE RISCO PARA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE

BLOOD TRANSFUSION AS A RISK FACTOR FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY

Lopes, C¹. Sarquis, ALF². Moreira, ATR³.

¹Cintia Lopes, Pediatra e Neonatologista pelo Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

²Ana Lúcia Figueiredo Sarquis, Pediatra e Neonatologista, Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal do Paraná, Professora Adjunta de Neonatologia da Universidade Federal do Paraná, Médica e Coordenadora da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Membro do Departamento Científico de Neonatologia da Sociedade Paranaense de Pediatria

³Ana Tereza Ramos Moreira, Doutora em Oftalmologia pela Universidade Federal de São Paulo, Professora Adjunta da Universidade Federal do Paraná, Professora Adjunta de Oftalmologia da Faculdade Evangélica do Paraná

RESUMO

Objetivo: Estabelecer a transfusão de concentrado de hemácias como fator de risco para o desenvolvimento da retinopatia da prematuridade e mostrar que a transfusão até sete dias de vida aumenta risco de desenvolver a doença. Método: Estudo observacional, analítico, de coorte e retrospectivo. Incluídos recém-nascidos pré-termo de idade gestacional menor ou igual a 32 semanas e/ou peso de nascimento menor ou igual a 1.500 grama e avaliado: idade gestacional, peso de nascimento, sexo, ganho de peso, tempo de uso de oxigênio e ventilação mecânica, medicações recebidas, intercorrências neonatais da prematuridade, sepse, entre outros. Resultados: Foram incluídos 271 recém-nascidos pré-termo, sendo a prevalência de retinopatia da prematuridade de qualquer grau e grave igual a 19,6% e 2,2%, respectivamente. Idade gestacional, peso de nascimento, tempo de uso de oxigênio, tempo em ventilação mecânica, hiperglicemia e transfusão de concentrado de hemácias foram estatisticamente significativos como fatores de risco para o desenvolvimento da doença ($p < 0,001$). A transfusão até sete dias de vida mostrou ser fator de risco para desenvolvimento de retinopatia da prematuridade ($p < 0,001$), relação não encontrada quando a transfusão ocorreu acima de sete dias de vida ($p = 0,061$). Encontrou-se também que, quanto maior o número de transfusões de concentrado de hemácias recebida, maior o risco de desenvolvimento de retinopatia da prematuridade em sua forma grave ($p < 0,001$). Conclusões: Não somente a transfusão de concentrado de hemácias é fator de risco para o desenvolvimento da retinopatia da prematuridade, como seu risco é maior se realizada até sete dias de vida do recém-nascido pré-termo.

Palavras-chave: Retinopatia da prematuridade. Transfusão sanguínea. Recém-nascido prematuro.

ABSTRACT

Key-words: Retinopathy of prematurity. Blood transfusion. Premature infant.

INTRODUÇÃO

A retinopatia da prematuridade (ROP) é uma doença fibrovascular, multifatorial, proliferativa grave e exclusiva de recém-nascidos pré-termo (RNPT). Baixo peso de nascimento (PN) e baixa idade gestacional, hemorragia periventricular, persistência do canal arterial e uso de oxigênio são fatores de risco já conhecidos para o desenvolvimento da doença (COLLARD, 2014; GONÇALVES *et al.*, 2014; LI *et al.*, 2013; MANTAGOS; VANDERVEEN; SMITH, 2013; YU *et al.*, 2012; VAZ TOMÉ *et al.*, 2011).

A transfusão de concentrado de hemácias encontra-se entre os fatores de risco adicionais no desenvolvimento da doença, visto que RNPT são frequentemente expostos a transfusões durante internamento em Unidade de Terapia Intensiva. Acredita-se que cerca de 85% dos RNPT com PN abaixo de 1.000 gramas recebam ao menos uma transfusão durante seu internamento para tratamento de anemia da prematuridade (LUNDGREN *et al.*, 2018; GHIRARDELLO *et al.*, 2017; BANERJEE *et al.*, 2015; COLLARD, 2014; DANI *et al.*, 2014).

Acredita-se que a transfusão de concentrado de hemácias aumente a disponibilidade de oxigênio aos tecidos, com hiperóxia, oferecendo mais risco para ROP. Sendo assim, o estudo tem por escopo a análise da relação da transfusão de concentrado de hemácias com o desenvolvimento de ROP em RNPT (GHIRARDELLO *et al.*, 2017; BANERJEE *et al.*, 2015; COLLARD, 2014).

MÉTODOS

Estudo observacional, analítico, de coorte e retrospectivo, desenvolvido no Serviço de Neonatologia e Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Foram analisados prontuários de RNPT com IG abaixo de 32 semanas e/ou peso de nascimento menor ou igual a 1.500 gramas, nascidos no Centro Cirúrgico e Obstétrico do CHC-UFPR e internamento em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do mesmo hospital entre 01 de janeiro de 2011 e 31 de dezembro de 2015, e acompanhados até o desfecho clínico.

Foram excluídos RN com óbito antes da primeira avaliação oftalmológica, RN com diagnóstico de malformação congênita ou doenças e/ou síndromes genéticas. Foi considerado perda amostral pacientes sem avaliação oftalmológica, transferência para outro serviço para continuidade do tratamento, RN com prontuário indisponível para consulta ou não localizado, RN com dados incompletos sobre o internamento em prontuário.

Foram coletados dados sobre a data de nascimento, IG ao nascer, PN, necessidade de manobras de reanimação neonatal em sala de parto, tempo de utilização de oxigênio, necessidade de ventilação mecânica (VM) invasiva e não invasiva, hiperglicemia, presença de HPIV, sepse precoce e tardia, uso de antibióticos, realização de exames oftalmológicos e seus resultados, persistência do canal arterial e necessidade de tratamento, displasia broncopulmonar, peso de alta, necessidade de tratamento para ROP, necessidade de transfusão de concentrado de hemácias, número e volume de transfusões recebidas assim como o momento da transfusão.

Todos os dados de prontuário foram coletados e transferidos para plataforma eletrônica (*Microsoft Excel*®). Os resultados de variáveis quantitativas foram descritos por médias, desvios padrões, medianas, valores mínimos e máximos. Variáveis categóricas foram descritas por frequências e percentuais. Para a comparação dos grupos definidos pela presença ou ausência de ROP, em relação a variáveis quantitativas, foi usado o teste t de *Student* para amostras independentes ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Variáveis categóricas foram analisadas considerando-se o teste exato de Fisher ou o teste de Qui-quadrado. Para a análise multivariada foram ajustados modelos de Regressão Logística incluindo-se inicialmente as variáveis que apresentaram $p < 0,05$ na análise univariada. Não foram incluídas juntas no modelo variáveis correlacionadas. Após o

ajusto do modelo, o teste de Wald foi usado para avaliar a significância de cada variável. A medida de associação estimada foi a *odds ratio* (OR) para a qual foram apresentados intervalos de confiança de 95%. A condição de normalidade das variáveis quantitativas contínuas foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional *Stata/SE v.14.1 StataCorpLP, USA*.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná sob o número CAAE: 69652217.9.0000.0096, na data de 12 de setembro de 2017, de acordo com a resolução 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde e na Norma Operacional Nº001 de 2013 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

A população do estudo foi composta por 271 pacientes e 19,6% dos RNPT apresentaram diagnóstico confirmado de ROP em qualquer estágio e 2,2% de ROP grave. O quadro 1 demonstra a porcentagem de cada grau de ROP encontrado. Seis RNPT foram diagnosticados com ROP grave e submetidos ao tratamento com fotocoagulação a *laser*, sem necessidade de retratamento. Um RNPT evoluiu com descolamento total e bilateral da retina mesmo com tratamento adequado.

QUADRO 1 - PREVALÊNCIA DOS ESTÁDIOS DE ROP NO ESTUDO

ESTÁDIO DE ROP	n	%
Estádio 1	30	56,6%
Estádio 2	15	28,3%
Estádio 3	7	13,2%
Estádio 4	0	0%
Estádio 5	1	1,9%

FONTE: A autora (2020).

NOTA: n=53. ROP = retinopatia da prematuridade.

Entre os 53 pacientes com diagnóstico de ROP, 79,2% apresentaram regressão espontânea da doença e 11,6% perderam o acompanhamento antes do desfecho final para tratamento ou regressão.

O concentrado de hemácias foi recebido por 62,7% dos RNPT do estudo. Entre os 170 pacientes que receberam transfusão de concentrado de hemácias,

51% dos RNPT receberam pelo menos uma transfusão até o sétimo dia de vida e 96% dos RNPT receberam transfusão após o sétimo dia de vida. Dos pacientes que receberam transfusão, 77,6% foram expostos a mais de uma transfusão durante o internamento.

No estudo, existiu maior risco de desenvolver ROP quando o paciente foi transfundido ($p < 0,001$). A relação persiste quando o paciente recebe transfusão até completar sete dias de vida ($p = 0,001$), diferente do encontrado para a transfusão tardia ($p = 0,672$).

A TABELA 1 mostra a análise univariada para risco de ROP conforme número de transfusão de concentrado de hemácias recebido e o GRÁFICO 1 mostra a curva ROC para chance de ROP conforme número de transfusões recebido. Na análise multivariada, cada transfusão de concentrado de hemácias recebida pelo RNPT aumentou o risco de desenvolvimento de ROP em 18%.

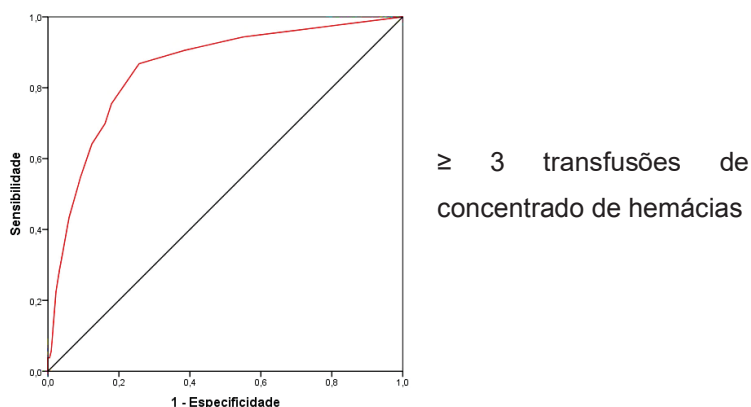
TABELA 1 – COMPARAÇÃO PARA TRANSFUÇÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS ENTRE OS RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS DO ESTUDO

VARIÁVEL	RNPT sem ROP n=120	RNPT com ROP n=50	Valor de p
Número total de transfusões de concentrado de hemácias recebidas	2 (1-15)	7 (1 – 17)	<0,001
Número de transfusões de concentrado de hemácias recebidas até o sétimo dia de vida	1 (1 – 4)	2 (1 - 5)	0,017
Número de transfusões de concentrado de hemácias recebidas acima do sétimo dia de vida	2 (1 – 15)	7 (1 – 17)	<0,001

FONTE: A autora (2020).

NOTA: Resultados descritos por mediana (mínimo – máximo). Teste não-paramétrico de Mann-Whitney (variáveis quantitativas); $p < 0,05$. ROP = retinopatia da prematuridade; RNPT = recém-nascido prematuro.

GRÁFICO 1 - CURVA ROC PARA NÚMERO DE TRANSFUSÕES E RETINOPATIA DA PREMATURIDADE



FONTE: A autora (2020).

DISCUSSÃO

O presente estudo apresentou prevalência de ROP de qualquer estágio de 19,6%, valor pouco abaixo do encontrado em um hospital de nível terciário do Sul do país, com prevalência de 24,2% de ROP em RNPT de muito baixo peso ao nascer (FORTES FILHO *et al.*, 2009b).

Alguns estudos na América Latina referem ROP em qualquer estágio variando entre 6,6% a 82%. Países sem rotina estabelecida para rastreamento da doença apresentaram as maiores incidências (CARRION *et al.*, 2011).

A prevalência de ROP grave de 2,2% nesse estudo pode ser comparada com o resultado de países desenvolvidos e unidade de terapia intensiva com programa de rastreamento adequado para a doença, com média de tratamento para ROP menor que 5% (GONSKI *et al.*, 2019).

GONSKI *et al.* (2019), em um estudo nos Estados Unidos da América, incluindo RNPT com PN menor ou igual a 1.500 gramas e IG ao nascer menor ou igual a 30 semanas, evidenciou tratamento para ROP grave em 3% dos pacientes, cuja mediana de PN foi 695 gramas *versus* 1.140 gramas naqueles RN sem necessidade de tratamento.

HOLMSTRÖM *et al.* (2016), na Suécia, trataram ROP grave em 5,2% dos RNPT com IG abaixo de 32 semanas. No sul do Brasil FORTES FILHO *et al.* (2009b) mostraram prevalência de ROP grave com tratamento em 5,3% dos RNPT. Diferente do que acontece em países em desenvolvimento e subdesenvolvidos, que

podem apresentar prevalência de 1,2% até 23,8% de necessidade de tratamento para ROP(CARRION *et al.*, 2011).

Sabe-se que a técnica adequada de fotocoagulação de toda a retina doente não só evita a progressão da neovascularização como a necessidade de um novo procedimento futuro. Alguns autores referem que pode existir necessidade de retratamento em até 10% dos casos(PREPIAKOVÁ *et al.*, 2015; WALLACE; WU, 2013).

TSUI *et al.* (2013) apresentaram taxa de retratamento igual a 13% em seus pacientes e HOLMSTRÖM *et al.* (2016) em 25% dos casos. Um dado positivo no presente estudo foi não existir necessidade de retratamento para nenhum paciente (PREPIAKOVÁ *et al.*, 2015). O único desfecho desfavorável de ROP no estudo se deu por motivo de doença agressiva de rápida progressão mesmo com o rastreamento e tratamento adequados.

A transfusão de concentrado de hemácias causa aumento imediato da disponibilidade de oxigênio tissular pelo fato da concentração de hemoglobina tipo adulto, com desvio da curva de dissociação da hemoglobina para a direita. Acredita-se que esse seja o principal mecanismo para o aumento do risco de ROP às transfusões (STUTCHFIELD *et al.*, 2017; WANG *et al.*, 2017).

LUST *et al.* (2019), em estudo com 1.636 RNPT com IG menor ou igual a 32 semanas ou PN menor ou igual a 1.500 gramas, mostrou que a transfusão até dez dias de vida do RNPT aumentava o risco de ROP em até quatro vezes. O presente estudo encontrou risco de ROP no RNPT exposto a transfusão até sete dias de vida, relação não encontrada após sete dias de vida, provavelmente por ser um evento muito comum entre a população do estudo.

DE FARIA SCHUMANN; MORAES BARBOSA e VALETE (2010) mostraram que a quantidade de transfusões tem sido associada ao aumento da frequência dos casos de ROP. THOMAS *et al.* (2015) e YUM *et al.* (2016) encontraram risco aumentado para o desenvolvimento de ROP em até duas vezes a partir de três transfusões de concentrado de hemácias recebidas por RNPT com IG de nascimento abaixo de 32 semanas. Já WEINTRAUB *et al.* (2011) mostraram que a incidência de ROP estágio 3 era catorze vezes maior naqueles RN que receberam transfusão de concentrado de hemácias.

CONCLUSÃO

A transfusão de concentrado de hemácias foi considerada fator de risco para o desenvolvimento da ROP. A cada unidade a mais de transfusão de concentrado de hemácias, há um aumento de 18% na OR de ROP.

Quanto ao momento da transfusão, receber concentrado de hemácias antes de completar sete dias de vida aumenta o risco de desenvolvimento de ROP. A transfusão acima de sete dias de vida não foi considerada estatisticamente significativa para o desenvolvimento nem gravidade de ROP.

Aknowledgements

The authors would like to thank Márcia Olandoski for her assistance with the statistical analysis.

Financial Support

The authors declare have no financial support for this study.

Disclosure

The authors declare that they have no conflicts of interest.

REFERÊNCIAS

1. Li M-L, Hsu S-M, Chang Y-S, Shih M-H, Lin Y-C, Lin C-H, et al. Retinopathy of prematurity in southern Taiwan: a 10-year tertiary medical center study. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2013;112(8):445-53.
2. Mantagos IS, VanderVeen DK, Smith LE. Risk factors for retinopathy of prematurity: beyond age, birth weight, and oxygen. *Current Ophthalmology Reports*. 2013;1(4):213-7.
3. Gonçalves E, Násser LS, Martelli DR, Alkmim IR, Mourão TV, Caldeira AP, et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in a Brazilian reference service. *Sao Paulo Medical Journal*. 2014;132(2):85-91.
4. Yu XD, Branch DW, Karumanchi SA, Zhang J. Preeclampsia and retinopathy of prematurity in preterm births. *Pediatrics*. 2012;130(1):e101-e7.
5. Vaz Tomé VA, Vieira JF, de Oliveira LB, Pinto C, de Melo R, Abdallah S, et al. Estudo da retinopatia da prematuridade em um hospital universitário. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2011;74(4).

6. Collard KJ. Transfusion related morbidity in premature babies: Possible mechanisms and implications for practice. *World journal of clinical pediatrics*. 2014;3(3):19.
7. VanderVeen DK, Zupancic JAF. Retinopatia da Prematuridade. In: Cloherty J, Eichenwald E, Stark A, editors. *Manual de Neonatologia*. 7ª ed: Editora Guanabara Koogan; 2015. p. 669-73.
8. Quante M, Pulzer F, Bläser A, Gebauer C, Kluge J, Robel-Tillig E. Effects of anaemia on haemodynamic and clinical parameters in apparently stable preterm infants. *Blood Transfusion*. 2013;11(2):227.
9. Smith LE, Hard A-L, Hellström A. The biology of retinopathy of prematurity: how knowledge of pathogenesis guides treatment. *Clinics in perinatology*. 2013;40(2):201-14.
10. Fleck BW, Stenson BJ. Retinopathy of prematurity and the oxygen conundrum: lessons learned from recent randomized trials. *Clinics in perinatology*. 2013;40(2):229-40.
11. Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB, Costa MCd, Bonomo PP, Procianoy RS. Prevalência e fatores de risco para a retinopatia da prematuridade: estudo com 450 pré-termos de muito baixo peso. *Revista brasileira de oftalmologia* Vol 68, n 1 (jan/fev 2009), p 22-29. 2009.
12. Carrion JZ, Fortes Filho JB, Tartarella MB, Zin A, Jornada Jr ID. Prevalence of retinopathy of prematurity in Latin America. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2011;5:1687.
13. Gonski S, Hupp SR, Cotten CM, Clark RH, Laughon M, Watt K, et al. Risk of development of treated retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Journal of Perinatology*. 2019;39(11):1562-8.
14. Holmström G, Hellström A, Jakobsson P, Lundgren P, Tornqvist K, Wallin A. Five years of treatment for retinopathy of prematurity in Sweden: results from SWEDROP, a national quality register. *British Journal of Ophthalmology*. 2016;100(12):1656-61.
15. Fortes Filho J, Valiatti FB, Eckert GU, Costa MCd, Silveira R, Procianoy RS. Prevalência e fatores de risco para a retinopatia da prematuridade: estudo com 450 pré-termos de muito baixo peso. *Revista brasileira de oftalmologia* Vol 68, n 1 (jan/fev 2009), p 22-29. 2009.
16. Prepiaková Z, Tomčíková D, Kostolná B, Gerinec A. Confluent diode laser coagulation: the gold standard of therapy for retinopathy of prematurity. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. 2015;52(1):43-51.
17. Wallace DK, Wu KY. Current and future trends in treatment of severe retinopathy of prematurity. *Clinics in perinatology*. 2013;40(2):297-310.
18. Tsui I, Ebani E, Rosenberg JB, Lin J, Angert RM, Mian U. Patent ductus arteriosus and indomethacin treatment as independent risk factors for plus disease in retinopathy of prematurity. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. 2013;50(2):88-92.
19. Stutchfield C, Jain A, Odd D, Williams C, Markham R. Foetal haemoglobin, blood transfusion, and retinopathy of prematurity in very preterm infants: a pilot prospective cohort study. *Eye*. 2017;31(10):1451.
20. Wang Y-C, Chan O-W, Chiang M-C, Yang P-H, Chu S-M, Hsu J-F, et al. Red blood cell transfusion and clinical outcomes in extremely low birth weight preterm infants. *Pediatrics & Neonatology*. 2017;58(3):216-22.
21. de Faria Schumann R, Moraes Barbosa AD, Valete CO. Incidência e gravidade da retinopatia da prematuridade e sua associação com morbidade e

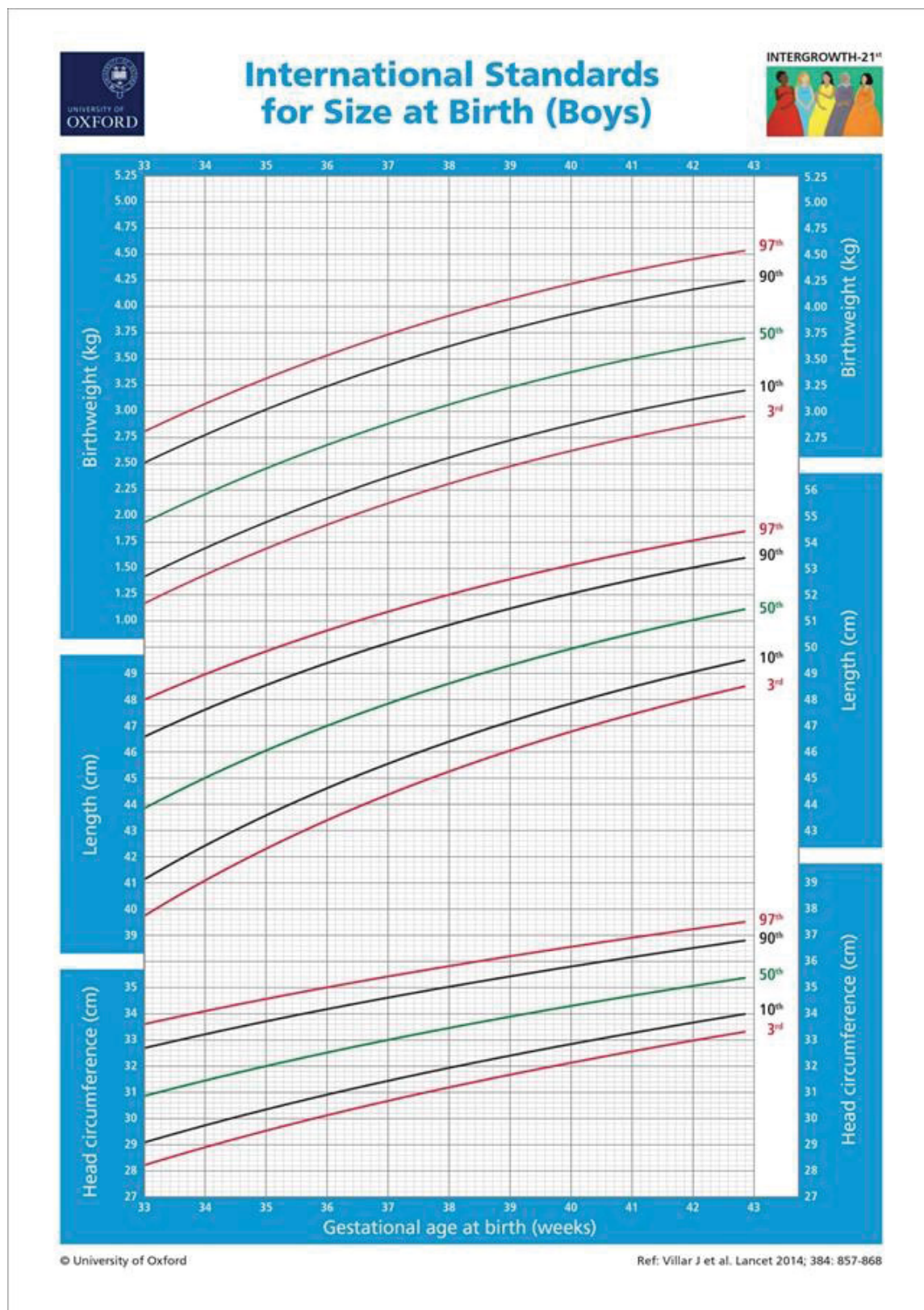
tratamentos instituídos no Hospital Universitário Antonio Pedro, entre 2003 a 2005. *Arq Bras Oftalmol.* 2010;73(1):47-51.

22. Thomas K, Shah P, Canning R, Harrison A, Lee S, Dow K. Retinopathy of prematurity: Risk factors and variability in Canadian neonatal intensive care units. *Journal of neonatal-perinatal medicine.* 2015;8(3):207-14.

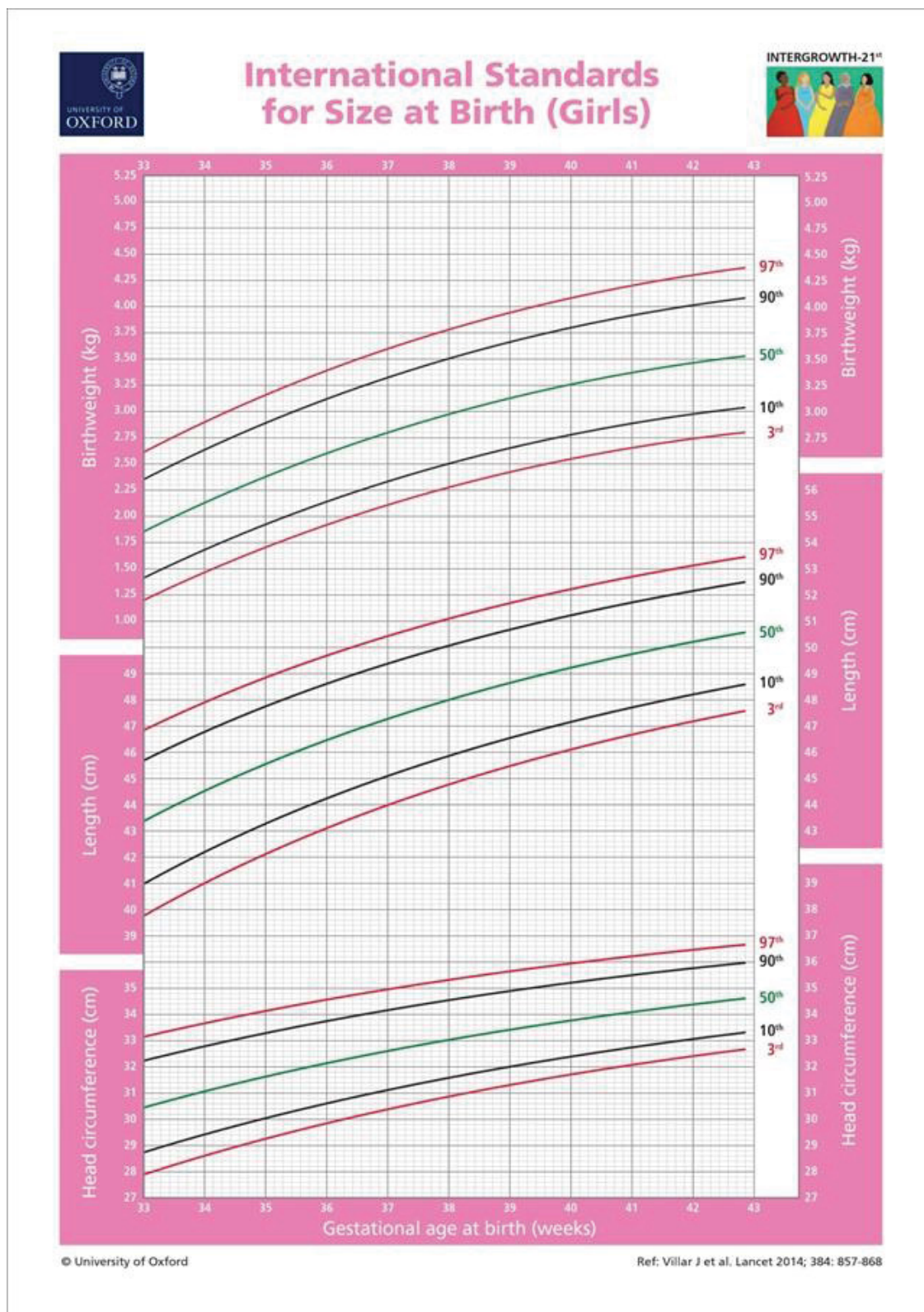
23. Yum SK, Moon CJ, Youn YA, Lee JH, Kim SY, Sung IK. Expanded criteria for retinopathy of prematurity screening in moderately preterm infants: Single-center pilot study. *Pediatrics International.* 2016;58(11):1158-62.

24. Weintraub Z, Carmi N, Elouti H, Rumelt S. The association between stage 3 or higher retinopathy of prematurity and other disorders of prematurity. *Canadian Journal of Ophthalmology.* 2011;46(5):419-24.

ANEXO 1 – CURVA DE CRESCIMENTO INTERNACIONAL – INTERGROWTH-21st - MASCULINO



ANEXO 2 - CURVA DE CRESCIMENTO INTERNACIONAL – INTERGROWTH-21st - FEMININO



MATURIDADE FÍSICA

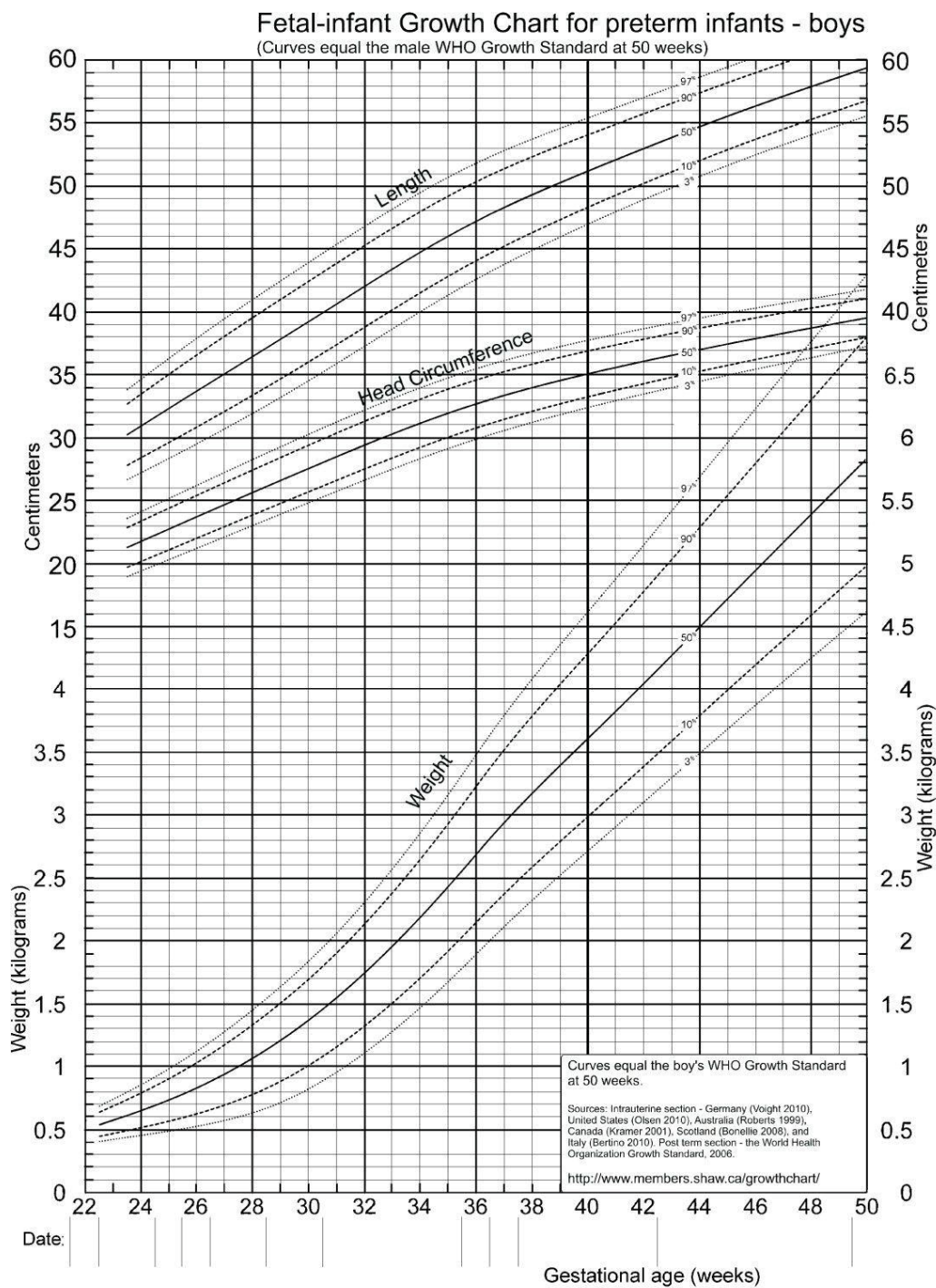
SINAL	CONTAGEM						
	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5
Pele	Pegajosa, friável, transparente	Gelatinosa, vermelha, translúcida	Veias cor-de-rosa, visíveis lisas	Rash descascando superficial, poucas veias	Descamação grosseira, áreas de palidez, raras veias	Apergaminhada, fissuras profundas, sem vasos	Corniácea, fissuras profundas, enrugadas
Lanugo	Nenhum	Escasso	Abundante	Adelgaçamento	Áreas sem pelos	Praticamente ausente	
Superfície plantar	Calcanhar-dedo do pé: -40-50mm: -1 - <40mm: -2	> 50 mm e nenhum vinco	Marcas tênues	Marcas no 1/3 anterior	Marcas nos 2/3 anteriores	Marcas cobrem toda a superfície plantar	
Mamilos	Imperceptível	Pouco perceptível	Aréola plana sem glândula palpável	Aréola parcialmente elevada, glândula de 1-2 mm	Aréola com borda elevada, glândula de 3-4mm	Bordas elevadas, glândulas de 5-10mm	
Olhos e orelhas	Pálpebras fundidas: -frouxas: -1 -Fortes: -2	Pálpebras abertas, pavilhão auricular plano e permanece dobrado	Pavilhão parcialmente recurvado, mole, com recolhimento lento	Pavilhão completamente encurvado, mole, com recolhimento rápido	Pavilhão completamente encurvado, firme, recolhimento instantâneo	Cartilagem grossa, orelha firme	
Genitália masculina	Escroto plano e liso	Testículos fora da bolsa escrotal, escroto sem rugas	Testículos no canal superior, rugas raras	Testículos descendo, poucas rugas	Testículos na bolsa, rugas bem visíveis	Bolsa escrotal em pêndulo, rugas profundas	
Genitália feminina	Clitóris proeminente, lábios planos	Clitóris proeminente, lábios menores pequenos	Clitóris proeminentes, pequenos lábios evidentes	Lábios menores e maiores igualmente proeminentes	Lábios maiores grandes e menores pequenos	Lábios maiores recobrem o clitóris e lábios menores	

PONTUAÇÃO OBTIDA E IG CORRESPONDENTE

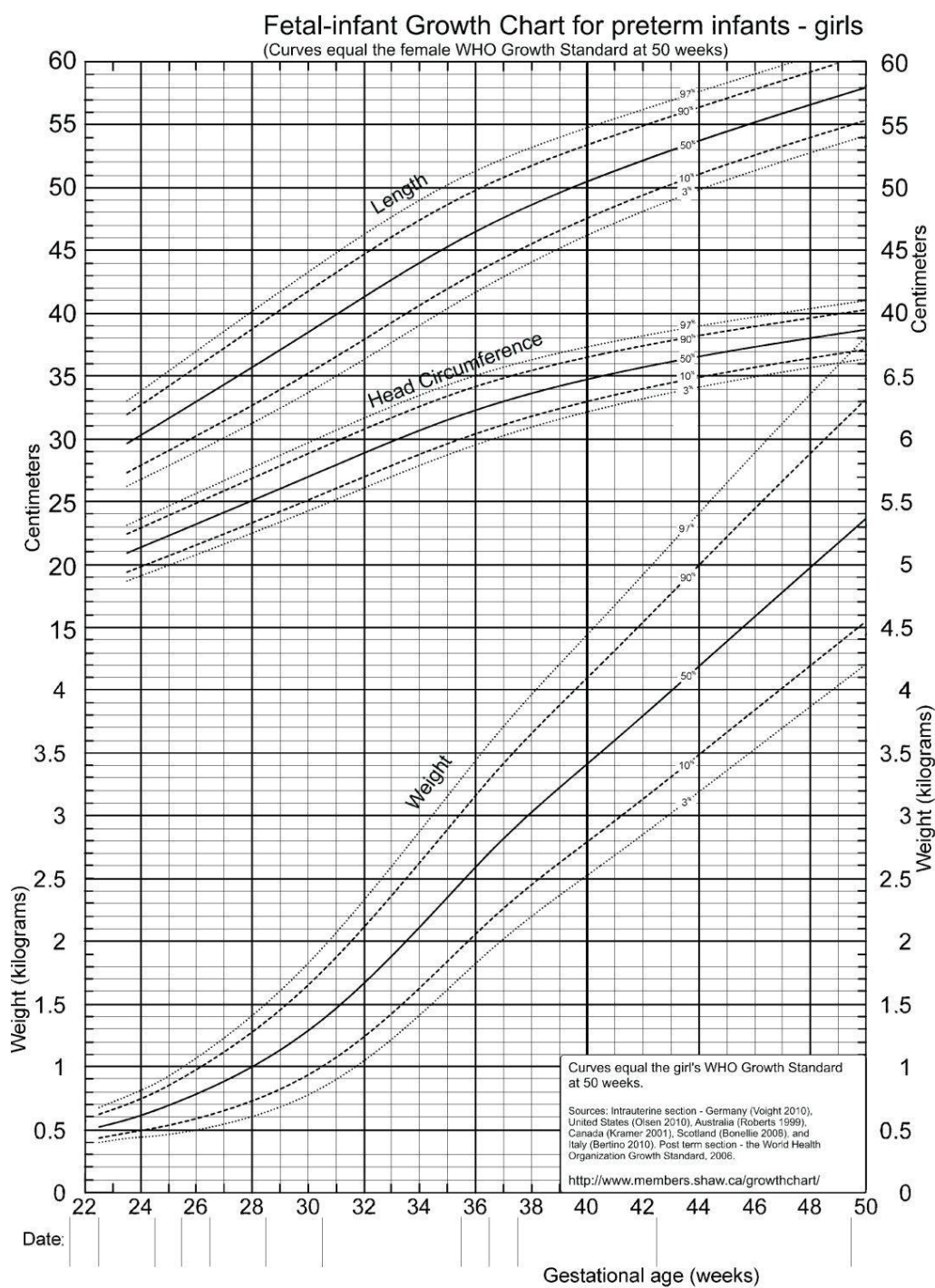
- 10	20 semanas
- 9	20 semanas + 3 dias
- 8	20 semanas + 6 dias
- 7	21 semanas + 1 dia
- 6	21 semanas + 4 dias
- 5	22 semanas
- 4	22 semanas + 3 dias
- 3	22 semanas + 6 dias
- 2	23 semanas + 1 dia
- 1	23 semanas + 4 dias
0	24 semanas
1	24 semanas + 3 dias
2	24 semanas + 6 dias
3	25 semanas + 1 dia
4	25 semanas + 4 dias
5	26 semanas
6	26 semanas + 3 dias
7	26 semanas + 6 dias
8	27 semanas + 1 dia
9	27 semanas + 4 dias
10	28 semanas
11	28 semanas + 3 dias
12	28 semanas + 6 dias
13	29 semanas + 1 dia
14	29 semanas + 4 dias
15	30 semanas
16	30 semanas + 3 dias
17	30 semanas + 6 dias
18	31 semanas + 1 dia
19	31 semanas + 4 dias
20	32 semanas
21	32 semanas + 3 dias
22	32 semanas + 6 dias
23	33 semanas + 1 dia
24	33 semanas + 4 dias
25	34 semanas
26	34 semanas + 3 dias

27	34 semanas + 6 dias
28	35 semanas + 1 dia
29	35 semanas + 4 dias
30	36 semanas
31	36 semanas + 3 dias
32	36 semanas + 6 dias
33	37 semanas + 1 dia
34	37 semanas + 4 dias
35	38 semanas
36	38 semanas + 3 dias
37	38 semanas + 6 dias
38	39 semanas + 1 dia
39	39 semanas + 4 dias
40	40 semanas
41	40 semanas + 3 dias
42	40 semanas + 6 dias
43	41 semanas + 1 dia
44	41 semanas + 4 dias
45	42 semanas
46	42 semanas + 3 dias
47	42 semanas + 6 dias
48	43 semanas + 1 dia
49	43 semanas + 4 dias
50	44 semanas

ANEXO 4 – GRÁFICO DE FENTON MASCULINO



ANEXO 5 – GRÁFICO DE FENTON FEMININO



**ANEXO 6 – CRITÉRIOS PARA TRANSFUÇÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS EM PREMATUROS ENTRE OS ANOS
DE 2011 E 2015 NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL DO CHC-JFPR**

MODO VENTILATÓRIO	CONDIÇÕES	
RN em VM	< 28 dias de vida	FIO ₂ ≥ 30%
		FIO ₂ > 30%
RN em CPAP	≥ 28 dias de vida	Hb < 10g/dL ou VG < 30%
		Hb < 10g/dL ou VG < 30%
	≥ 28 dias de vida	Hb < 8g/dL ou VG < 25%
		Hb < 8g/dL ou VG < 25%
RN respirando espontaneamente	FiO ₂ > 21%	Hb < 8g/dL ou VG < 25%
	Ar ambiente e reticulócitos < 100 mil/mm ³	Hb < 7g/dL ou VG < 20%

ANEXO 7 - PARECER CAAE: 69652217.9.0000.0096



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: RETINOPATIA DA PREMATURIDADE VERSUS TRANSFUSÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS: UM RETROSPECTO DE 12 ANOS

Pesquisador: Ana Lúcia Figueiredo Sarquis

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 69652217.9.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.268.994

Apresentação do Projeto:

ESTABELECE A TRANSFUSÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS COMO FATOR DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE. Adequado, sem pendências

Objetivo da Pesquisa:

Foram realinhados.

ESTABELECE A TRANSFUSÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS COMO FATOR DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

ESTABELECE QUE A TRANSFUSÃO PRECOCE, ANTES DE 7 DIAS DE VIDA COMPLETOS, AUMENTA O RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE RETINOPATIA DA PREMATURIDADE QUANDO COMPARADA COM A TRANSFUSÃO TARDIA (ACIMA DE 7 DIAS DE VIDA) E ÀQUELES NÃO SUBMETIDOS A TRANSFUSÃO.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequados e já descritos anteriormente.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.268.994

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa aprovada e relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Ajustes dos objetivos realizados adequadamente.

Recomendações:

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, xerocar este TCLE em duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma para o participante da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todos os ajustes solicitados estão de acordo.
projeto aprovados.

Considerações Finais a critério do CEP:

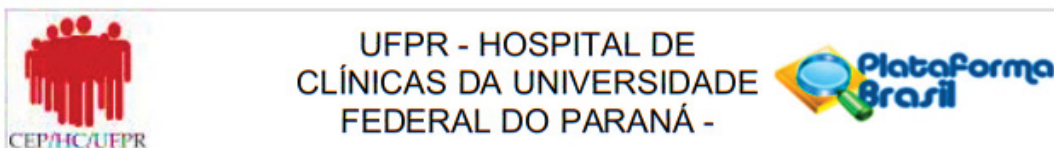
Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta -se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivados.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_938581.pdf	14/08/2017 11:50:33		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_juizes02.docx	14/08/2017 11:49:59	CINTIA LOPES	Aceito
Projeto Detalhado	Projeto_de_pesquisa_03.docx	14/08/2017	CINTIA LOPES	Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.268.994

CURITIBA, 12 de Setembro de 2017

Assinado por:
maria cristina sartor
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br