



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA**

Heitor do Amaral Simões

**AVALIAÇÃO DO ROPSCORE COMO PREDITOR
DE RETINOPATIA DA PREMATURIDADE EM
NEONATOS PREMATUROS. ESTUDO COMPARATIVO.**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Campus
de Botucatu, para obtenção do
título de Mestre em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Eliane Chaves Jorge

**Botucatu
2018**

HEITOR DO AMARAL SIMÕES

*AVALIAÇÃO DO ROPSCORE COMO PREDITOR DE RETINOPATIA
DA PREMATURIDADE EM NEONATOS PREMATUROS. ESTUDO
COMPARATIVO.*

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Eliane Chaves Jorge

Botucatu
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Simões, Heitor do Amaral.

Avaliação do ROPScore como preditor de retinopatia da prematuridade em neonatos prematuros : estudo comparativo / Heitor do Amaral Simões. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Eliane Chaves Jorge

Capes: 40101177

1. Retinopatia da prematuridade. 2. Fatores de risco. 3. Predição (Lógica). 4. Prematuros. 5. Oftalmologia pediátrica.

Palavras-chave: ROP; ROPScore; escores de predição; fatores de risco; retinopatia da prematuridade.

Sumário

Lista de Figuras	1
Lista de Tabelas	2
Lista de Abreviaturas e Siglas	3
Resumo	4
Abstract	7
1. Introdução e Revisão da Literatura	10
1.1. Histórico	11
1.2. Epidemiologia	12
1.3. Patogênese e Fatores de Risco	14
1.4. Classificação, Estadiamento e Indicações de tratamento	16
1.5. <i>Screening</i> e Diagnóstico	23
1.6. Formas de Tratamento	25
1.7. Escores de Predição	26
1.7.1. ROPScore	29
1.9 Justificativa	31
2. Objetivo	32
3. Casuística e Métodos	34
3.1 Desenho do Estudo	35
3.2 Local do Estudo	35
3.3 Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa	35
3.4 População e Critérios de Inclusão	35
3.4.1 Critérios de Exclusão	36
3.5 Avaliação Clínica	36
3.6 Desfechos Clínicos Avaliados	36
3.7 Procedimentos utilizados para coleta de dados	37
3.7.1 Oftalmoscopia Binocular Indireta	37
3.7.2 Técnica de Dilatação das Pupilas	37

3.7.3	Pesagem	37
3.8	ROP Score – Exame de Acurácia	38
3.9	Análise Estatística	39
4.	Resultados	40
4.1.	Caracterização Geral da Amostra	41
4.1.1	Dados Demográficos	41
4.1.2	Avaliação Clínica	45
5.	Discussão	51
5.1.	Caracterização Geral da Amostra	52
5.1.1	Dados Demográficos	52
5.1.2	Avaliação Clínica	55
6.	Conclusões	59
7.	Referências Bibliográficas	61
8.	Apêndice	72

Lista de Figuras

Figuras		Páginas
1	Mapa para classificação da ROP em zonas de envolvimento da retina.	17
2	Estágio 1 – Linha de demarcação.	20
3	Estágio 2 – Crista.	20
4	Estágio 3 – Proliferação fibrovascular.	20
5	Estágio 4A – Descolamento parcial não envolvendo a fóvea.	21
6	Estágio 4B - Descolamento parcial com acometimento macular.	21
7	Estágio 5 - Descolamento total da retina com formação de tecido fibroso ou retrolental.	21
8	AP-ROP – Retinopatia posterior agressiva.	22
9	Doença Plus - importante dilatação e tortuosidade dos vasos retinianos.	22
10a	Planilha ROPScore para inserção de dados dos recém-nascidos pré-termo com seis semanas de vida.	38
10b	Planilha ROPScore para inserção de dados dos recém-nascidos pré-termo com duas semanas de vida	38
11	Fluxograma da população do estudo.	41
12	Distribuição dos 32 pré-termos com ROP de acordo com a IG.	44
13	Distribuição dos 32 pré-termos com ROP de acordo com o PN.	44
14	Curva ROC na segunda semana para qualquer estágio de ROP.	48
15	Curva ROC na segunda semana para ROP grave.	49
16	Curva ROC na sexta semana para qualquer estágio de ROP.	50
17	Curva ROC na sexta semana para ROP grave.	51

Lista de Tabelas

Tabelas		Págs
1	Características dos 181 pré-termos incluídos no estudo. (HCFMB – UNESP, Botucatu, 2017).	43
2	Acurácia final do ROPScore para qualquer estágio de ROP e para ROP grave. Valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e seus respectivos intervalos de confiança a 95% (HCFMB – UNESP, Botucatu, 2017).	46
3	Áreas sob a curva ROC do ROPScore para a ROP em qualquer estágio e para a ROP grave, seus respectivos intervalos de confiança. (HCFMB – UNESP, Botucatu, 2017).	47
4	Razão de Chances (Odds Ratio) de ocorrência de ROP em qualquer estágio e ROP grave nas comparações dos fatores de risco que foram significativos pelo modelo de regressão logística. (HCFMB – UNESP, Botucatu, 2017).	49

Lista de Quadros

1	Classificações da ROP (1984/1987/2005) e indicações atuais de tratamento.	19
---	---	----

Lista de abreviaturas e siglas

AP-ROP	<i>Aggressive Posterior – ROP</i>
CRYO-ROP	<i>Multicenter Trial of Cryotherapy for Cooperative Group</i>
DP	Desvio-padrão
CHOP-ROP	Children’s Hospital Of Philadelphia- Retinopathy of Prematurity
CO-ROP	Colorado – Retinopathy of Prematurity
ET-ROP	<i>Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group</i>
FR	Fator(es) de risco
GP	Ganho ponderal ou ganho de peso
HCMFB	Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
IC	Intervalo de confiança
IG	Idade gestacional
IGF-I	Fator de crescimento <i>insulin like growth factor-I</i>
O2	Oxigênio
OR	<i>Odds Ratio</i>
P	Nível de significância
PN	Peso ao nascimento
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
ROP	<i>Retinopathy of Prematurity</i>
ROPscore	Escore de Retinopatia da Prematuridade.
Sem	Semana
TCROP	The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity
Transf	Transfusão
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
WINROP	Weight, Insulin-like Growth Factor-1, Neonatal, Retinopathy of Prematurity

Resumo

Resumo

Simões H A. Avaliação do ROPScore como preditor de retinopatia da prematuridade em neonatos prematuros. Estudo comparativo [dissertação]. Botucatu, SP: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2018.

Introdução: A retinopatia da prematuridade (ROP) é uma doença vaso proliferativa multifatorial e uma das principais causas de cegueira infantil no mundo. O exame oftalmológico seriado identifica a forma grave da doença, porém pode causar estresse e instabilidade cardiorrespiratória nos neonatos prematuros. O algoritmo ROPScore, aferido na sexta semana de vida é efetivo em predizer o risco de ROP e diminuir o número de exames necessários para o diagnóstico. No entanto, nos casos em que a doença grave é precoce ou se desenvolve em neonatos mais maduros, o ROPScore seria mais efetivo se aferido antes da sexta semana de vida.

Objetivo: avaliar a acurácia do ROPScore aferido na segunda semana de vida quando comparada com a da sexta semana.

Métodos: Realizou-se um estudo coorte prospectivo de neonatos pré-termos com peso ao nascimento (PN) ≤ 1500 g e / ou idade gestacional (IG) ≤ 32 semanas. O ROPScore foi aplicado na 2ª e na 6ª semanas de vida. Curvas ROC foram utilizadas para determinar os melhores valores de sensibilidade, especificidade e seus valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VPN) para o desenvolvimento de ROP em qualquer estágio (RQE) e ROP grave (RG).

Resultados: Dos 282 RNPT, 40 (14,2%) desenvolveram ROP e 27 (9,5%) a sua forma grave. A sensibilidade do ROPScore na 2ª semana para prever ROP em qualquer estadiamento foi de 92,5% e de 92,8% na ROP grave. Na 6ª semana foi de 90% e 92,6% respectivamente. O VPN foi alto tanto na 2ª (99%) como na 6ª (98%) semanas, para ROP em qualquer estadiamento e ROP grave (98,4% e 99%). Utilizando o ROPScore

na 2ª semana, 191 RNPT não precisariam ser avaliados, diminuindo em 67,30% o número total de exames necessários para detectar ROP. Na 6ª semana, 199 não precisariam ser avaliados com a mesma frequência, diminuindo em 70,56% o número total de exames.

Conclusão: O ROPScore foi uma ferramenta útil para detecção de ROP e da sua forma grave, mantendo a acurácia quando aferido na segunda semana de vida.

Palavras Chaves: retinopatia da prematuridade, fatores de risco, escore de predição, índice de gravidade de doença; ROPScore.

Abstract

Abstract

Simões H A. Evaluation of ROPScore as a predictor of retinopathy of prematurity in preterm infants. Comparative study [dissertation]. Botucatu, SP: Faculty of Medicine, State University of São Paulo; 2018.

Background: Retinopathy of prematurity (ROP) is a multifactorial proliferative vessel disease and one of the leading causes of childhood blindness in the world. Serial ophthalmic examination identifies the severe form of the disease but may cause cardiorespiratory stress and instability in preterm infants. The ROPScore algorithm, measured in the sixth week of life, is effective in predicting ROP risk and decreasing the number of tests required for diagnosis. However, in cases where the severe disease is early or develops in more mature neonates, ROPScore would be more effective if measured before the sixth week of life.

Objective: to evaluate the accuracy of ROPScore measured in the second week of life when compared to the sixth week.

Methods: A prospective cohort study of preterm newborns with birth weight (BW) ≤ 1500 g and/or gestational age (GA) ≤ 32 weeks was performed. ROPScore was applied in the 2nd and 6th weeks of life. ROC curves were used to determine the best values of sensitivity, specificity and positive predictive values (PPV) and negative predictive value (NPV) for the development of ROP at any stage (RQE) and severe ROP (RG).

Results: Of the 282 preterms, 40 (14.2%) developed ROP and 27 (9.5%) developed their severe form. The sensitivity of ROPScore at 2nd week to predict ROP at any stage was 92.5% and 92.8% at ROP. In the 6th week, it was 90% and 92.6% respectively. The NPV was high in both the second (99%) and the sixth (98%) weeks, for ROP in any stage and severe ROP (98.4% and 99%). Using ROPScore at week 2, 191 newborns would not need to be evaluated, decreasing the total number of exams needed to detect ROP by 67.30%. At week 6, 199 did not need to be evaluated at the same frequency, decreasing the total number of exams by 70.56%.

Conclusion: ROPScore was a useful tool for detecting ROP and its severe form, maintaining accuracy when measured in the second week of life.

Keywords: retinopathy of prematurity, risk factors, prediction score; ROPScor

Introdução

1. Introdução e Revisão da Literatura

1.1. Histórico

A retinopatia da prematuridade (ROP) é uma enfermidade vaso proliferativa secundária à vasculogênese inadequada da retina imatura de neonatos prematuros(1). Foi descrita pela primeira vez por Terry em 1942, com o nome de fibroplasia retrolental por causa da proliferação do sistema hialoideo embrionário, visível atrás do cristalino, que causava cegueira bilateral (2). Nos anos seguintes, Terry publicou uma série de 117 casos de cegueira entre prematuros de baixo peso e em pouco tempo a fibroplasia retrolental se tornou a maior causa de cegueira infantil em países desenvolvidos (3,4).

À medida que novos conhecimentos sobre a patogênese da doença foram descobertos, o termo retinopatia da prematuridade passou a ser adotado na literatura, por ser mais adequado ao estado de imaturidade da retina, sendo Health o primeiro autor a utiliza-lo em 1951 (5).

Até a introdução da técnica de oftalmoscopia indireta por Charles Schepens nos anos 50, que possibilitou o exame da retina periférica, somente a forma mais severa da ROP era conhecida, por ocorrer na retina central. A melhora da técnica de exame da retina aliada à evolução nos cuidados neonatais e consequente maior sobrevivência de neonatos prematuros, levou ao aumento da incidência da retinopatia, período que ficou conhecido como “primeira epidemia” de ROP (5).

A associação entre a ROP e o uso indiscriminado e prolongado do oxigênio logo após o nascimento foi sugerida por Campbell e Crosse & Evans (6, 7). Várias teorias foram postuladas na época como tentativa de elucidar esta associação, até que Patz e colaboradores (8) em 1952, num estudo clínico controlado, conseguiram estabelecer a relação entre a maior incidência de ROP e altas concentrações de

oxigênio.

Esta constatação desencadeou um controle mais rigoroso do uso do oxigênio e o desenvolvimento de técnicas de monitorização sanguíneo-arterial dos níveis de oxigenação com consequente queda na incidência da ROP, porém com aumento significativo da mortalidade e morbidade dos prematuros (9). Segundo Crosse & Evans (7), nos Estados Unidos da América, para cada caso de cegueira por ROP prevenido, ocorreram 16 casos de óbito de neonatos pré-termo.

Nos anos seguintes, a adequação dos níveis seguros de oxigenação nas incubadoras e a introdução por Gregory e colaboradores (10), do método de pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP) na respiração assistida levaram a uma queda dramática da mortalidade neonatal, pelo aumento efetivo na tensão arterial de oxigênio, mesmo quando fornecido em baixas concentrações. A maior sobrevivência dos neonatos prematuros elevou novamente a incidência da retinopatia, época conhecida como “segunda epidemia” de ROP (11).

Dos anos 90 até os dias atuais, em função da melhora na qualidade assistencial aos prematuros e do grande desenvolvimento tecnológico da neonatologia houve um aumento significativo da sobrevivência de neonatos prematuros de extremo baixo peso, de 8% para 35%, suscitando a chamada “terceira epidemia da ROP” (12-13).

1.2. Epidemiologia

O controle da cegueira infantil é uma prioridade para a Organização Mundial de Saúde (OMS) (14). A Retinopatia da Prematuridade é uma das principais causas de cegueira infantil em países desenvolvidos (15-16). Em 2010, a incidência anual de cegueira e deficiência visual causada pela ROP foi estimada em 32.200 casos em todo o mundo, principalmente nos países de renda média como os do leste europeu e América Latina (17-18).

A proporção de cegueira causada por ROP é muito influenciada pelo nível de cuidado neonatal e pela existência de programas eficazes de triagem e tratamento, havendo uma grande variabilidade de ocorrência da doença entre países desenvolvidos e em desenvolvimento (19). A prevalência de perda visual grave em decorrência da ROP é cerca de duas vezes maior em países do leste da Ásia, da América Latina e Europa Oriental do que nos países desenvolvidos (14-15). Na Ásia, o aumento na incidência de ROP é considerado um problema de saúde pública, em função da expansão dos serviços especializados em cuidados neonatais sem a devida atenção à qualidade e treinamento dos profissionais de saúde (16-21).

No Brasil, poucos estudos relatam a incidência e a prevalência de ROP, que varia nas diversas regiões do país. Em 1995, Moraes e colaboradores em estudo prospectivo em São Paulo detectaram 28% de ROP em qualquer estágio, numa população de 1.342 prematuros com peso ao nascimento (PN) \leq 2.100 gramas e idade gestacional (IG) \leq 37 semanas (22). Em 1997, Graziano e colaboradores, também em São Paulo, encontraram incidências semelhante (29,9%) em prematuros com PN \leq 1500g (23).

Em 2010, no Rio de Janeiro, Schumann e colaboradores relataram dados de ocorrência da ROP na ordem de 53,4% entre 73 neonatos prematuros com PN \leq 1.500 gramas e ou IG \leq 32 semanas (24). Já Portes e colaboradores, no mesmo ano, utilizando o mesmo critério de seleção, encontraram 27,81% de ROP em qualquer estágio. (25)

Em 2009, na região Nordeste, Pinheiro e colaboradores registraram a incidência de ROP de 62,4% em 663 prematuros nascidos com PN \leq 1.500 gramas e/ou com IG \leq 36 semanas (26). Na Região Sul, em 2007, Bonotto e colaboradores registraram 20% de prevalência da ROP numa população de 286 prematuros com IG \leq 37 semanas (27). Em 2009, Fortes Filho e colaboradores, também no Sul, encontraram 25% de ROP em qualquer estágio e 5% de ROP severa. Quando considerados os bebês de muito baixo

peso (PN e IG \leq 1.000 gramas e \leq 28 semanas) a ocorrência da ROP mostrou-se muito mais elevada, atingindo a ordem de 45% em ROP de qualquer estágio e 17%, de ROP grave, necessitando de tratamento (28). As variações observadas na incidência e prevalência da ROP nos diversos estudos publicados no Brasil refletem as diferenças de práticas assistenciais do país e dos programas de triagem oftalmológica dos prematuros com risco de desenvolver ROP (29-31).

Estima-se que no Brasil, mais de 15 mil nascidos prematuros estão dentro do grupo de risco para o aparecimento da ROP, e que 1000 deles necessitem tratamento, o que gera uma expectativa de cegueira pela doença entre 500 e 1.500 pacientes, por ano. (32-34). A OMS utiliza, como forma de mensurar o impacto da cegueira entre países, o fator “anos de cegueira”, obtido pela multiplicação do número de pessoas afetadas pelo número de anos estimados de sobrevivência. Assim, a ROP que causa cegueira irreversível aos três meses de idade, torna-se um problema de saúde pública extremamente importante do ponto de vista socioeconômico. Além disso, a cegueira precoce leva a atraso no desenvolvimento cognitivo, psicomotor e social (35).

1.3. Patogênese e Fatores de Risco

A vascularização da retina humana começa a partir do disco óptico na 16ª semana de gestação. De forma progressiva, o processo de vasculogênese transforma as células fusiformes de origem mesenquimal do cone pré-papilar, numa rede de capilares que se diferenciam em vasos sanguíneos e crescem de forma centrífuga em direção à ora serrata, atingindo o lado nasal ao redor da 32ª semana e o lado temporal entre a 36ª e a 40ª semanas ou logo após o nascimento (36).

A patogênese da ROP está relacionada a fatores dependentes de oxigênio, como o fator de crescimento vascular endotelial (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) e outros independentes de oxigênio como o *insulin-like growth factor* I (IGF-

I), que desempenham papel importante no desencadeamento dos eventos que iniciam a doença (37). O VEGF é essencial para o desenvolvimento dos vasos sanguíneos da retina e sua produção é estimulada pela hipóxia intrauterina. O aumento da demanda de oxigênio decorrente da formação da retina neural, produz uma onda de hipóxia que estimula a sua produção e o aumento de vascularização (38). Outro fator envolvido na gênese da ROP é o *insulin-like growth factor I* (IGF-I), que quando em baixo nível sérico, inibe a vascularização normal da retina. Estudos correlacionam o baixo nível de IGF-I nas primeiras semanas após o nascimento prematuro com risco aumentado de doença vaso proliferativa (39-40).

O desenvolvimento da ROP ocorre em duas fases distintas e ainda não é totalmente conhecido (41). A Fase 1 começa quando do nascimento prematuro e se estende até ao redor da 30^a a 32^a semanas de idade pós-conceptual (IPC) (42). O uso de oxigênio suplementar necessário à sobrevivência do neonato prematuro leva a hiperóxia, que associada à perda da interação materno fetal causa queda abrupta nos níveis de VEGF e IGF-I desencadeando vasoconstrição, obliteração vascular, isquemia periférica e interrupção definitiva da formação vascular retiniana. A Fase 2 ou vaso proliferativa, tem início na 32^a semana de IPC e estende-se até a 34^a semana, caracterizando-se pelo aumento do VEGF, formação de neovasos e risco de evolução com complicações graves (42).

Existem muitos fatores de risco envolvidos no aparecimento da ROP. O oxigênio suplementar, não é considerado o único ou o principal fator de risco para a ocorrência da doença. A ROP se comporta como uma entidade multifatorial, sendo o oxigênio, apenas um dos vários fatores envolvidos no seu aparecimento (43).

O baixo peso ao nascer e a baixa idade gestacional, que estão relacionados diretamente com a imaturidade do organismo do neonato prematuro, são considerados

os principais fatores de risco para ROP (44-45). Alguns estudos mostram que, além destes, o retardo no crescimento ou no ganho de peso pós-natal, especialmente nas primeiras semanas de vida é outro fator de risco importante para o desenvolvimento da ROP (46- 47). Wallace e colaboradores sugeriram que o ganho menor que 50% do peso ao nascimento nas primeiras seis semanas de vida poderia indicar aumento de risco para ROP grave (48).

Outros fatores relacionados ao surgimento da ROP na literatura são o uso pré-natal de beta-bloqueadores, uso de indometacina, surfactante e eritropoetina, gestação múltipla, hemorragia intracraniana, apneias recorrentes, transfusões sanguíneas, imunossupressão e infecções (49-51). A ocorrência de pré-eclâmpsia seria um fator de proteção aos prematuros no que tange ao desenvolvimento posterior da ROP grave (52). Pesquisas recentes apontam ainda, para uma eventual predisposição genética para o surgimento da ROP em prematuros (53).

1.4. Classificação, estadiamento e indicações de tratamento

A primeira classificação internacional da ROP foi proposta pelo *The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity* (ICROP) em 1984 (54). Esta classificação teve como objetivo especificar a localização, a extensão da doença e estabelecer quatro estágios evolutivos. Um mapa da retina foi esquematizado, dividindo a retina em três zonas concêntricas, centradas na papila óptica e progredindo para a periferia, sendo:

- Zona I: Localizada no polo posterior - definida pelo dobro da distância disco óptico - mácula,
- Zona II: zona equatorial - a partir do limite da zona I até o equador,
- Zona III: zona periférica temporal - além do equador (somente do lado temporal).

Quanto à extensão da ROP, definiu-se que a doença seria medida em horas do relógio com 12 setores meridionais de 30° (Figura 1).

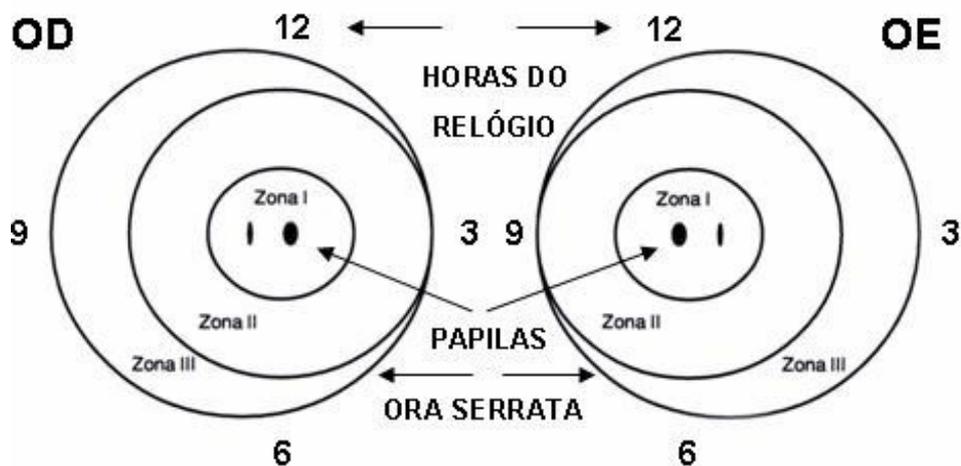


Figura 1. Mapa para classificação da ROP em zonas de envolvimento da retina. (Zin e colaboradores. 2007 (55).

De acordo com o estágio evolutivo, a doença foi caracterizada em quatro estadiamentos e houve a definição da doença plus (importante dilatação e tortuosidade dos vasos retinianos). Estadiamento 1- linha demarcatória delimitando a retina vascularizada da parte avascular; Estadiamento 2- alargamento da linha e formação de crista elevada no limite da zona avascular; Estadiamento 3- proliferação fibrovascular retiniana ou extra retiniana sobre a crista; Estadiamento 4- descolamento tracional parcial da retina.

Em 1987, o TCROP reformulou o estadiamento 4, dividindo-o em 4A (descolamento parcial sem acometer a mácula), 4B (descolamento parcial com acometimento macular) e criando o estadiamento 5 (descolamento total da retina com formação de tecido fibroso ou retrolental). O TCROP também definiu a doença limiar

(a que deve ter tratamento imediato) pela presença de ROP estadiamento 3, localizada nas zonas I ou II com extensão de pelo menos 5 horas contínuas ou 8 horas intercaladas e com identificação da dilatação arteriolar e venosa (doença plus) (56). O significado clínico da doença limiar é que se o prematuro não for tratado pela fotocoagulação da retina com laser, no momento correto, terá chance de desenvolver complicações e resultados anatômicos e funcionais ruins em 50% dos casos (56).

Em 2003, o estudo ETROP - *Early Treatment for Retinopathy of Prematurity* (57) atualizou a classificação e as indicações de tratamento, defendendo o tratamento mais precoce e estabelecendo então a ROP pré-limiar do tipo 1 e pré-limiar do tipo 2.

Em 2005, uma nova classificação introduziu a doença agressiva posterior (*aggressive posterior ROP – APROP*) e o conceito de doença pré-plus, nível intermediário da doença plus (58). As classificações e definições da ROP, assim como as indicações atuais de tratamento estão resumidas no Quadro 1.

Quadro 1. Classificações da ROP (1984/1987/2005) e indicações atuais de tratamento.

ROP 1	Linha branca separando a retina vascular da avascular
ROP 2	Alargamento da linha de demarcação e aparecimento de crista elevada
ROP 3	Presença de proliferação fibrovascular a partir da crista, saindo do plano da retina. Este estadiamento foi subdividido em 2005 em: ROP 3 leve, ROP 3 moderada e ROP 3 grave <i>Threshold disease</i> (termo utilizado desde 1984).
ROP 4	Descolamento de Retina subtotal ROP 4A: não afetando a mácula ROP 4B: afetando a mácula
ROP 5	Descolamento total em funil aberto ou fechado
DOENÇA LIMIAR (<i>threshold disease</i>) Indicação clássica de tratamento após o CRYO-ROP em 1988. Se não tratada: resultados anatômicos e funcionais desfavoráveis em 50% dos casos	ROP 3, Zona I ou II, com pelo menos 5 horas de extensão contínuas ou 8 horas separadas na presença de doença plus (dilatação arteriolar e venosa)
DOENÇA PRÉ-LIMIAR TIPO 1 (risco de desfecho desfavorável > 15%) considerada para indicação de tratamento em 2003 após o ET-ROP.	Qualquer estadiamento em zona I com plus ROP 3 Zona I sem plus ROP 2 ou 3 Zona II com plus
DOENÇA PRÉ-LIMIAR TIPO 2 (risco de desfecho desfavorável < 15%) consideração mais recente para indicação de tratamento	ROP 1 ou 2 Zona I sem plus ROP 3, Zona II sem plus
ROP agressiva posterior ou <i>Rush disease</i> – APROP (introduzida em 2005)	Forma muito grave e de rápida progressão que não segue um padrão de evolução por estadiamentos.

Adaptado de: Fortes Filho, 2009 (59).

As figuras seguintes (2 a 9) mostram os estadiamentos 1 a 5 da ROP, a doença plus e a APROP.



Figura 2. Estadiamento 1 – Linha de demarcação. Fonte: Dr. Fortes Filho (59).

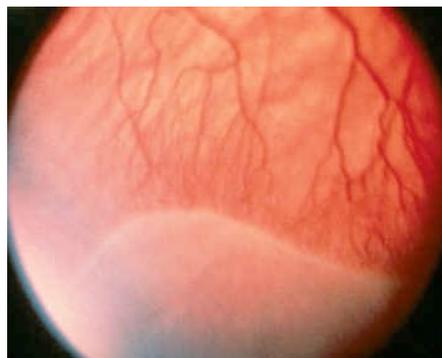


Figura 3. Estadiamento 2 - Crista. Fonte: Dr. Fortes Filho (59).



Figura 4. Estadiamento 3 – Proliferação fibrovascular. Fonte: Dr. Fortes Filho (59).

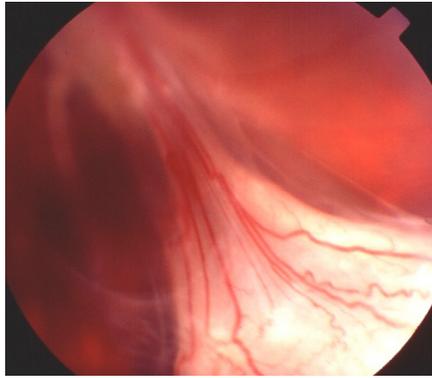


Figura 5. Estadiamento 4A – Descolamento parcial não envolvendo a mácula. Dr. Fortes Filho (61).

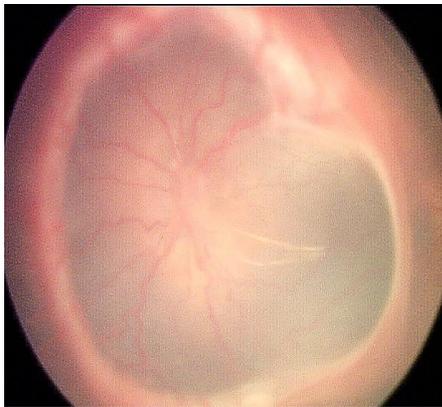


Figura 6. Estadiamento 4B - Descolamento parcial com acometimento macular.

Fonte: Dra Nilva Moraes. UNIFESP.



Figura 7. Estadiamento 5 - descolamento total da retina com formação de tecido fibroso ou retrolental. Fonte: Paul Chan & Michael F. Chiang. <https://www.aao.org/topic-detail/retinopathy-of-prematurity--latin-america#figure18>.



Figura 8. AP-ROP – Retinopatia posterior agressiva. Fonte: Dra Nilva Moraes - UNIFESP.



Figura 9. Doença Plus - importante dilatação e tortuosidade dos vasos retinianos. Fonte: Dra Nilva Moraes. UNIFESP.

As indicações atuais de tratamento da ROP especificam que quando os critérios estabelecidos para doença Pré Limiar do tipo 1 são cumpridos, o tratamento deve ser indicado e iniciado dentro de 48 horas. Os casos de ROP Pré-limiar do tipo 2 devem ser acompanhados até regredirem ou avançarem para doença pré-limiar do tipo 1.

Cerca de 80% dos casos de ROP regredem parcial ou totalmente, antes de atingirem a doença pré-limiar 1, porém algumas sequelas podem ocorrer na retina periférica ou no pólo posterior, como a presença de telangiectasias retinianas, alterações

pigmentares, afinamento retiniano, roturas, degeneração retiniana periférica, membranas vítreas com ou sem descolamento de retina, descolamento de retina tracional ou regmatogênico. Tardiamente são observadas também tortuosidade vascular, retificação dos vasos temporais, diminuição no ângulo de inserção das grandes arcadas vasculares temporais, distorção e ectopia macular, alterações na interface vítreo-retina, membranas vítreas e dobras da retina sobre o disco óptico (60-61).

1.5. Screening e Diagnóstico

A triagem da ROP envolve exames oftalmológicos seriados feitos por profissionais com experiência na detecção da doença. Os principais fatores de risco envolvidos no desenvolvimento da ROP, peso ao nascimento e idade gestacional (PN e IG), determinam os critérios de seleção da população de neonatos prematuros que precisam ser examinados (62-63). Os programas de triagem são imprescindíveis para o diagnóstico e tratamento adequado, antes da progressão natural da ROP para os estadiamentos mais avançados. Os critérios de inclusão nos chamados grupos de risco variam entre diferentes países (64).

As diretrizes americanas mais recentes recomendam a triagem de bebês prematuros com peso ao nascimento \leq a 1500 g ou idade gestacional \leq 30 semanas, ou crianças selecionadas com peso ao nascimento entre 1500 e 2000 g ou idade gestacional de 30 semanas com um curso clínico instável, incluindo aqueles que necessitam de suporte cardiorrespiratório e os que são apontados pelo pediatra ou neonatologista como de alto risco de ROP (65). A diretriz atual do Reino Unido recomenda a triagem de todos os bebês com peso ao nascimento \leq 1500 g ou idade gestacional \leq 31 semanas (66).

O critério na Suécia é triar neonatos prematuros com idade gestacional \leq 31

semanas (67). Já na Holanda, os critérios vigentes desde 1997, aconselham o rastreio de lactentes com peso ao nascimento < 1500 g e / ou idade gestacional < 32 semanas, ou recém-nascidos prematuros tratados por três ou mais dias com níveis de oxigênio maiores que 40% (68).

No México, o exame ocular dos prematuros é obrigatório por lei, e a recomendação é examinar os bebês com peso ao nascimento < 1750 g ou idade gestacional < 34 semanas. Crianças maiores inseridas em contexto de desvantagem social ou com comorbidades também são triadas (69-71).

No Brasil, em 2007 foram propostas as diretrizes brasileiras para a triagem, detecção e tratamento da ROP. Elas determinam que todos os prematuros com $PN \leq 1.500$ gramas e/ou $IG \leq 32$ semanas sejam submetidos a exames oftalmológicos seriados para a detecção precoce da ROP. Segundo os critérios estabelecidos, o exame inicial do neonato prematuro deve ser realizado entre a 4ª e a 6ª semanas de vida por meio de oftalmoscopia binocular indireta. Os achados encontrados no exame inicial determinam a periodicidade dos demais exames, a cada dois dias ou semanalmente, até a completa vascularização da retina ou até a total regressão da ROP (54-55).

Podem ser incluídos ainda na triagem prematuros com maior PN e ou IG que estejam com risco de desenvolver a doença em função de suas condições clínicas, quando solicitado pelo neonatologista responsável. Os seguintes fatores de risco são indicativos de exame nos neonatos maiores: Síndrome do desconforto respiratório, sepse, transfusões sanguíneas, gestação múltipla e hemorragia intraventricular (55)

A periodicidade dos exames ocorre conforme o esquema a seguir:

-Retina madura (vascularização completa): seguimento por 6 meses com avaliação do desenvolvimento visual funcional, e detecção de estrabismo e ametropias.

-Retina imatura (vascularização não completa) ou presença de ROP $<$ pré-limiar: avaliação de 2/2 semanas;

- Retina imatura na zona I, sem ROP: exames semanais;
- ROP, pré-limiar tipo 2: exames 3-7 dias;
- ROP pré-limiar tipo 1 e limiar: tratamento em até 72 horas;
- ROP em regressão: avaliação de 2/2 semanas;

1.6. Formas de Tratamento

Por muitos anos, a fotocoagulação transpupilar a laser tem sido o tratamento de escolha (padrão ouro) da ROP. O objetivo do tratamento é destruir a retina hipóxica avascular, reduzir o VEGF e interromper a neovascularização da retina, porém as áreas tratadas são permanentemente danificadas (72-73). A fotocoagulação da retina deve ser feita antes da 37ª semana de idade pós conceptual corrigida, em 360 graus, sendo que em 20% dos casos há necessidade de retratamento (74).

O laser substituiu a crioterapia, tratamento estabelecido após a publicação dos resultados do estudo CRYO-ROP, cujos resultados indicavam que o efeito criogênico conseguia interromper a progressão da ROP. Entretanto, o tratamento acarretava maior destruição tecidual, perda de campo visual muito acentuada e aumento do risco de apneia do neonato durante a aplicação (75).

A fotocoagulação com laser diodo, quando indicada na época correta e realizada por profissional capacitado tem alta eficácia em impedir a evolução da ROP para os estadiamentos 4 e 5, impedindo a cegueira. Entretanto, esta terapia também provoca efeitos adversos, como redução do campo visual, indução de miopia, redução da visão noturna e dificuldade de adaptação ao escuro. Além disso, nas formas graves de ROP, de evolução rápida, o laser pode não impedir a evolução da doença (76).

A demanda por uma terapia menos agressiva aos tecidos oculares e que funcionasse nos casos de falha do laser impulsionou pesquisas com drogas antiangiogênicas, que já eram utilizadas em outras doenças vaso proliferativas da

retina como a retinopatia diabética e a degeneração macular senil (76).

A terapia anti VEGF tem sido utilizada com bons resultados em casos de ROP zona I e APROP, quando há falha do laser, porém o uso em prematuros ainda é controverso em função dos potenciais efeitos locais e sistêmicos. O momento ideal para a realização do tratamento com anti VEGF é na 35ª ou 36ª semanas de idade gestacional corrigida, quando a maior quantidade de VEGF está sendo liberada na retina periférica, portanto um pouco antes do momento ideal para o tratamento por laser. O seguimento dos neonatos tratados deve ser mais prolongado em função das recidivas serem mais tardias quando se utilizada terapia antiangiogênica (77-80).

Apesar das reservas, estudos recentes têm fornecido evidências científicas com qualidade metodológica e bom tempo de seguimento dos neonatos tratados, atestando a eficácia e segurança destas drogas (81-84).

1.7. Escores de Predição

O rastreamento oportuno das primeiras manifestações da retinopatia é crucial para a detecção precoce e consequente prevenção da cegueira pela ROP. Os exames oftalmológicos seriados necessários para identificação da doença grave, podem levar a stress e instabilidade cardiorrespiratória nos neonatos, que com frequência apresentam comorbidades sistêmicas (85).

As diretrizes de triagem de ROP utilizam apenas dois fatores de risco considerados mais importantes, que são a idade gestacional e peso ao nascimento, sem considerar os fatores pós-natais. Escores de predição neonatal, como o SNAP - Score for Neonatal Acute Physiology e o SNAP-PE (Score for Neonatal Acute Physiology – Perinatal Extension), muito utilizados na neonatologia, são excelentes preditores de sobrevida neonatal, mas pouco efetivos em quantificar o risco de progressão da ROP (86).

A necessidade de melhoria dos protocolos de triagem incentivou o desenvolvimento de novos algoritmos de predição, específicos para ROP, visando reduzir o número de exames de rastreio e melhorar a logística de atendimento dos neonatos prematuros (87).

Vários modelos têm sido propostos na literatura nos últimos anos, e a maioria deles agrega fatores de risco neonatais e pós-natais para o desenvolvimento de ROP.

O modelo *Safety-Index*, desenvolvido por Meier-Gibbons e colaboradores (88) em 1991 e validado em 1996, por Schalijs-Delfos e colaboradores, propunha um índice de segurança (S) baseado nos fatores de risco PN e IG calculado a partir da equação: $S = \log \text{PN (kg)} + \log \text{IG} - \log (1 + \text{n}^\circ \text{ de dias de oxigênio})$. Segundo os autores, o modelo ajudaria a reduzir em 45% os exames de rastreio, mas não identificaria 23 casos de ROP dos 312 incluídos no estudo, sendo um de ROP grave. Em função destes resultados iniciais, eles modificaram o modelo, estratificando os neonatos em dois grupos: de alto risco (índice S negativo no 35º dia de IPC, ou índice S positivo, mas ainda necessitando de oxigênio no dia 35) e, de baixo risco (índice S positivo não requerendo oxigênio no dia 35). Os de alto risco deveriam ser triados com exames seriados e os de baixo risco uma única vez. Com esta logística o modelo reduziria o número de exames em 10% e não perderia nenhum caso de ROP (88-89).

O modelo Termote foi proposto em 2005, desenvolvido e testado retrospectivamente em 275 RNPT. Os fatores de riscos significativos para demonstrar qualquer estágio da ROP foram PN, IG e número de transfusões de eritrócitos. A partir deles, os autores desenvolveram uma fórmula para triar os prematuros de risco para ROP, estipulando que: se $\text{PN} + 2 \times (\text{IG} - 20) - 6 \times \text{número de transfusões nas primeiras quatro semanas de vida}$, fosse maior ou igual a 34, então a triagem não seria necessária. A sensibilidade foi de 100% e a especificidade de 24,5% para detectar ROP grave 23% dos neonatos poderiam ter sido excluídos do rastreamento sem perda de casos de ROP

grave. (90)

O WINROP 1 foi desenvolvido em 2006, considerando PN, IG, Ganho de Peso semanal e níveis séricos periódicos de IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) e IGFBP-3 (*Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3*) (91). Em função do custo das dosagens hormonais, os autores propuseram em 2009 uma versão simplificada do modelo avaliando somente IG, PN e ganho de peso semanal, denominada WINROP 2.

Atualmente ele é um dos modelos mais utilizados, porém a logística para a obtenção dos resultados é complicada, dificultando a sua utilização na prática clínica: a inscrição no site oficial do modelo (www.winrop.com), que pertence à Universidade de Gothenburg – Suécia, o cadastro e inserção dos dados dos pré-termos no banco de dados do *software*, a necessidade de medidas semanais de peso e cálculos complexos realizados pelo *software* sem acesso do pesquisador (92). Além disso, alguns estudos mostraram que o WINROP 2 perde sensibilidade em neonatos com IG maior, o que o torna pouco efetivo em países em desenvolvimento como o Brasil, onde crianças mais maduras também desenvolvem ROP (93).

Yang e Donovan, em 2009 publicaram um estudo descrevendo um modelo de risco multivariado testado em 357 pacientes dos Estados Unidos da América. As variáveis preditivas utilizadas foram PN, IG, ganho de peso, gestação múltipla, raça e gênero e os resultados mostraram que o modelo reduziu o número de exames em 13%, mas deixou de identificar nove casos de ROP grave (94).

Binenbaum e colaboradores estabeleceram um modelo de predição em 2011, avaliando neonatos com alto risco de desenvolvimento de ROP (PN<1000g), considerando PN, IG e ganho de peso pós-natal como fatores de risco; que conseguiu identificar todos os neonatos que precisaram de terapia a laser. Este modelo, segundo os autores poderia também reduzir o número de exames em 30% (95).

Mais recentemente, o modelo CO-ROP (96) foi desenvolvido numa coorte retrospectiva nos Estados Unidos da América, estudando neonatos com IG \leq 30 semanas, PN \leq 1500 g e ganho de peso \leq 650 gramas em quatro semanas, apresentando bons resultados (sensibilidade de 100% para ROP 1 e 2 e 96.4% para qualquer estágio de ROP).

Outro modelo americano é o CHOP-ROP. Ele se baseia no PN $<$ 1501g ou IG \leq 30 semanas e ganho de peso semanal a partir da segunda semana de vida. Foi validado por um estudo retrospectivo na Itália com alta sensibilidade (97).

Em 2013, van Sorge e colaboradores publicaram um estudo descrevendo um modelo de risco multivariado desenvolvido e testado retrospectivamente em 1380 pacientes do Países Baixos. NEDROP (*Netherlands Retinopathy of Prematurity Study Model*), incluindo RNPT com IG $<$ 30 semanas, e/ou PN $<$ 1250 g, ou, IG de 30 a 32 semanas, e/ou PN de 1250 a 1500 g, com um ou mais destes fatores de risco: ventilação mecânica, enterocolite necrosante, sepse, glicocorticóides pós-natal. Este modelo teria reduzido o número de bebês que necessitavam exames oftalmológicos em 20% (98).

Em 2015, Ying e colaboradores propuseram o modelo e-ROP (*Telemedicine Approaches to Evaluating Acute-Phase Retinopathy of Prematurity*) a partir de uma coorte de 979 crianças americanas. As variáveis preditivas usadas foram sexo, raça ou etnia, PN, IG, número de quadrantes da doença pré-plus, estágio da ROP, presença de hemorragia retiniana, grau de suporte respiratório e ganho de peso. Segundo os autores, a ROP estágio 2 com pré-plus, a presença de hemorragia retiniana, e o uso de O₂ sob ventilação mecânica, são fortes preditores independentes da ROP severa (99).

1.7.1. ROPScore

A primeira vez que o termo ROPScore (*The Retinopathy of Prematurity Score*) foi utilizado na literatura foi no estudo de Kennedy e colaboradores, que avaliou os fatores de risco das primeiras quatro semanas de vida de crianças prematuras. Segundo

os autores, o ROPScore ajudaria a identificar quais crianças pré-termo teriam risco de desenvolver ROP antes do primeiro exame oftalmológico (100).

Em 2012, Eckert e colaboradores publicaram um estudo descrevendo um modelo de risco multivariado desenvolvido prospectivamente numa coorte em 474 neonatos pré-termos na região Sul do Brasil. As variáveis utilizadas no modelo foram IG, PN, história de transfusão sanguínea, utilização de oxigênio em ventilação mecânica até sexta semana de vida e ganho de peso proporcional das seis primeiras semanas de vida (33). Os autores concluíram que o ROPScore, por ser um sistema de pontuação baseado em fatores de risco acumulados, seria potencialmente mais preciso do que fatores de risco isolados, como o PN e a IG para prever qualquer fase da ROP ou a ROP grave em prematuros (33).

O sistema de pontuação é bastante simples, podendo ser utilizado rotineiramente por oftalmologistas no exame de triagem para a detecção da ROP. O escore é calculado por uma planilha Excel (Microsoft®) e deve ser aplicado no primeiro exame oftalmológico, dando ao médico condições de decidir se o recém-nascido precisará de mais ou menos reavaliações nas semanas seguintes. Os pontos de corte do escore identificam os bebês de risco para ROP leve e grave (33).

O único estudo que avaliou o ROPscore fora do Brasil foi o de Piermarocchi e colaboradores na Itália, onde o escore foi aplicado retrospectivamente, com dados de 445 RNPT, e apresentou sensibilidade de 100% para detecção de ROP (101). No Brasil, Lucio e colaboradores validaram o ROPScore numa coorte prospectiva com 220 RNPT do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, no interior do estado de São Paulo, sendo que a sensibilidade do algoritmo para detectar ROP grave foi de 95,4% (102). Os resultados destes estudos indicaram que o ROPScore é um instrumento promissor de triagem da ROP, podendo reduzir o número de exames necessários para a detecção da doença e possibilitar uma atitude pró-ativa para com os

neonatos com maior risco de evoluir para cegueira.

1.8. Justificativa

O ROPScore foi proposto por Eckert e colaboradores para ser aplicado na sexta semana de vida e já teve a sua validação externa em populações de prematuros na Itália e no Brasil. (33,101,102). No entanto, foram identificadas algumas limitações na sua utilização na prática clínica, pelo estudo de Lúcio e colaboradores. Como a aferição proposta pelo estudo original é realizada na sexta semana de vida, os neonatos prematuros de alto risco nascidos com IG entre 28 a 32 semanas, que venham a desenvolver ROP zona I ou a forma posterior agressiva, podem não ser detectados e tratados no momento correto. Portanto, a sexta semana não seria o momento adequado para a realização de triagem preditiva para ROP em todos os neonatos de risco.

Por outro lado, existem evidências científicas de que a falta de ganho de peso na segunda semana de vida pode ser um preditor de ROP grave (103) e os resultados de um estudo feito pelos mesmos autores que propuseram o ROPScore na sexta semana, ainda não publicado, também indicam que o ROPScore pode ser efetivo quando aplicado a partir da segunda semana de vida (104).

Diante do exposto nos propusemos a realizar este estudo, continuando a coorte de Lúcio e colaboradores, visando contribuir para adaptar este escore na população brasileira e constatar se o ROPScore é útil como preditor de ROP, quando aferido mais precocemente: ao final da segunda semana de vida.

Objetivo

2. Objetivo

Este estudo teve como objetivo avaliar e comparar a acurácia do ROPScore como preditor da Retinopatia da Prematuridade em qualquer estágio e na sua forma grave, em recém-nascidos pré-termo, quando aferido na segunda e na sexta semanas de vida.

Casuística e Métodos

3. Casuística e Métodos

3.1 Desenho do Estudo

Foi realizado um estudo coorte mista.

3.2. Local do estudo

O estudo foi conduzido no Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP e na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB) – UNESP.

3.3 Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa

Este estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP: processo nº 4051/2011.

3.4 População do estudo e Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo todos os recém-nascidos pré-termos admitidos na UTI neonatal do HCFMB – UNESP, de novembro de 2012 a dezembro de 2017, com idade gestacional (IG) de 32 semanas ou menos e/ou com peso ao nascimento (PN) de 1500g ou menos, independente do sexo e raça, que sobreviveram até o final da 45ª semana de idade gestacional corrigida, cujos pais ou responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Em função do presente estudo ser uma extensão da coorte de Lúcio e colaboradores, dados dos RNPT oriundos dela foram incluídos na população estudada.

3.4.1 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os recém-nascidos pré-termo que morreram antes de completar seis semanas de vida, ou antes de 45 semanas de idade gestacional corrigida. Não foram utilizados outros critérios de exclusão.

3.5. Avaliação Clínica

A triagem para detecção e tratamento da ROP foi feita por meio de avaliação clínica oftalmológica, que consistiu de oftalmoscopia binocular indireta entre a 4ª e a 6ª semanas de vida em todos os pré-termos incluídos no estudo. Os exames foram repetidos conforme os achados iniciais, com a periodicidade determinada pelas diretrizes brasileiras (55), até a 45ª semana de idade gestacional (IG) corrigida, com a retina completamente vascularizada ou até a regressão total da ROP. Todos os exames foram realizados na UTI Neonatal e, após a alta, no ambulatório de oftalmologia do HCFMB - UNESP. Todos os RNPT incluídos no estudo foram pesados na 2ª e na 6ª semanas de vida.

3.6. Desfechos clínicos avaliados

Os desfechos clínicos avaliados foram: ocorrência da ROP em qualquer estadiamento e o desenvolvimento da ROP grave, que necessita de tratamento (doença pré-limiar 1, doença limiar e doença posterior agressiva). A ROP foi categorizada de acordo com a Classificação Internacional de Retinopatia da Prematuridade Revisada (58), sendo considerado sempre o estágio mais avançado encontrado no seguimento dos pacientes. As indicações para o tratamento foram baseadas nos critérios do estudo *Early Treatment for Retinopathy of Prematurity* (EIROP) (57).

3.7. Procedimentos que foram utilizados para a coleta de dados

3.7.1. Oftalmoscopia Binocular Indireta

O exame fundoscópico foi realizado com oftalmoscópio binocular indireto, modelo H-OI (*Neitz Instruments Co., Ltd.*, Tóquio, Japão) e lente de 28 dioptrias (*Nikon Corporation*, Tóquio, Japão), com o recém-nascido pré-termo em decúbito dorsal e pupilas dilatadas. Para facilitar o exame utilizamos um blefarostato Barraquer modelo aramado para recém-nascido (*Odous Instrumentos Ltda*, Contagem, Minas Gerais), após instilação de uma gota de colírio anestésico (*Anestésico®*, *Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda*, São Paulo, Brasil).

3.7.2. Técnica de dilatação das pupilas

Para a realização do exame fundoscópico os pré-termos foram submetidos à dilatação pupilar com três instilações, espaçadas de cinco minutos, de uma gota dos colírios tropicamida a 0,5% (*Mydriacyl®* 0,5%, *Alcon Laboratórios do Brasil Ltda.*, São Paulo, Brasil) e cloridrato de fenilefrina a 2,5% (*Fenilefrina®* 2,5%, *Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda*, São Paulo, Brasil), aproximadamente uma hora antes do exame.

3.7.3. Pesagem

A pesagem dos recém-nascidos pré-termo foi realizada na 2ª e na 6ª semana de vida utilizando-se balança digital da UTI neonatal ou do ambulatório de oftalmologia quando a alta foi precoce (antes da sexta semana de vida).

3.8. ROPScore – Exame de acurácia

A aplicação do ROPScore foi realizada na 2ª e 6ª semanas de vida de cada pré-termo, utilizando a planilha Excel (Microsoft®) proposta por Eckert e colaboradores (34), inserindo-se os seguintes dados: peso ao nascimento, idade gestacional, presença ou ausência de transfusão sanguínea, uso ou não de oxigênio por ventilação mecânica e peso com duas e seis semanas completas. (Figura 10 - a e b)

BW (birth weight) in grams	1000	Use the birth weight in grams
GA (gestational age) in weeks	28	Use the gestational age in weeks
BLOOD TRANSFUSION (up to 6th week of life)	1	Use 0 for none or 1 for yes if the baby underwent any blood transfusion
OXYGEN IN MECHANICAL VENTILATION (up to 6th week of life)	1	Use 0 for none or 1 for yes if the baby underwent oxygen-therapy
WEIGHT AT COMPLETED 6 WEEKS OF LIFE	1400	Use the weight in grams measured at completed the 6th week of life
PROPORTIONAL WEIGHT GAIN	0,40	Automatic Calculation / Do not fill in
ROPScore	16,9	Automatic Calculation / Do not fill in

Figura 10a. Planilha ROPScore para inserção de dados dos recém-nascidos pré-termo com seis semanas de vida (Eckert e colaboradores. 2012) (33).

BW (birth weight) in grams	1000	Use the birth weight in grams
GA (gestational age) in weeks	28	Use the gestational age in weeks
BLOOD TRANSFUSION	1	Use 0 for none or 1 for yes if the baby underwent any blood transfusion
OXYGEN IN MECHANICAL VENTILATION	1	Use 0 for none or 1 for yes if the baby underwent oxygen-therapy
WEIGHT AT COMPLETED 2 WEEKS OF LIFE	1200	Use the weight in grams measured at completed the 6th week of life
PROPORTIONAL WEIGHT GAIN	0,20	Automatic Calculation / Do not fill in
ROPScore	17,1	Automatic Calculation / Do not fill in

Figura 10b. Planilha ROPScore para inserção de dados dos recém-nascidos pré-termo com duas semanas de vida (Eckert e colaboradores. 2012) (33).

3.9. Análise Estatística

A análise foi realizada utilizando o software estatístico SAS® (versão 9.3, SAS, Inc.) e o software estatístico IBM® SPSS® (versão 2.1). A acurácia dos valores contínuos do escore para o surgimento da ROP em qualquer estadiamento ou da ROP grave foi avaliada por curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC) com os respectivos pontos de corte de sensibilidade, especificidade e seus valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VPN). A seguir, foi feita análise descritiva das variáveis quantitativas por média e desvio padrão e, das variáveis categorizadas, foram obtidas frequências e percentuais. A presença de ROP em qualquer estágio e de ROP grave foi considerada como variável resposta binária obtida pelos pontos de corte da curva ROC, utilizando-se como desfecho a presença ou não de retinopatia da prematuridade, sendo modelada por uma regressão logística, considerando as variáveis quantitativas como explanatórias.

O VPP no presente estudo refere-se à probabilidade de um pré-termo com um escore acima do melhor ponto de corte vir a desenvolver a ROP ou sua forma grave, enquanto o VPN corresponde à probabilidade de um pré-termo com escore abaixo do melhor ponto de corte não desenvolver a ROP em qualquer estadiamento ou de não desenvolver as formas graves da ROP. Os pontos de corte do ROPScore foram ajustados para a nossa população de pré-termos. Em todos os testes foi fixado o nível de significância (p) de 5%.

Assumindo um poder estatístico de 90% e um valor de p de 0,05%, calculamos um tamanho amostral de 140 participantes no estudo para detectar diferenças entre os grupos.

Resultados

4. Resultados

4.1. Caracterização Geral da Amostra

4.1.1. Dados Demográficos

Foram estudados nesta coorte 343 recém-nascidos pré-termos (RNPT) que preencheram os critérios de inclusão, sendo que 61 deles morreram antes da segunda ou sexta semana de vida, e 282 completaram o estudo. Cento e oitenta e um oriundos do estudo de Lúcio e colaboradores (102) tiveram o ROPScore da segunda semana calculado retrospectivamente e 101 foram seguidos prospectivamente.

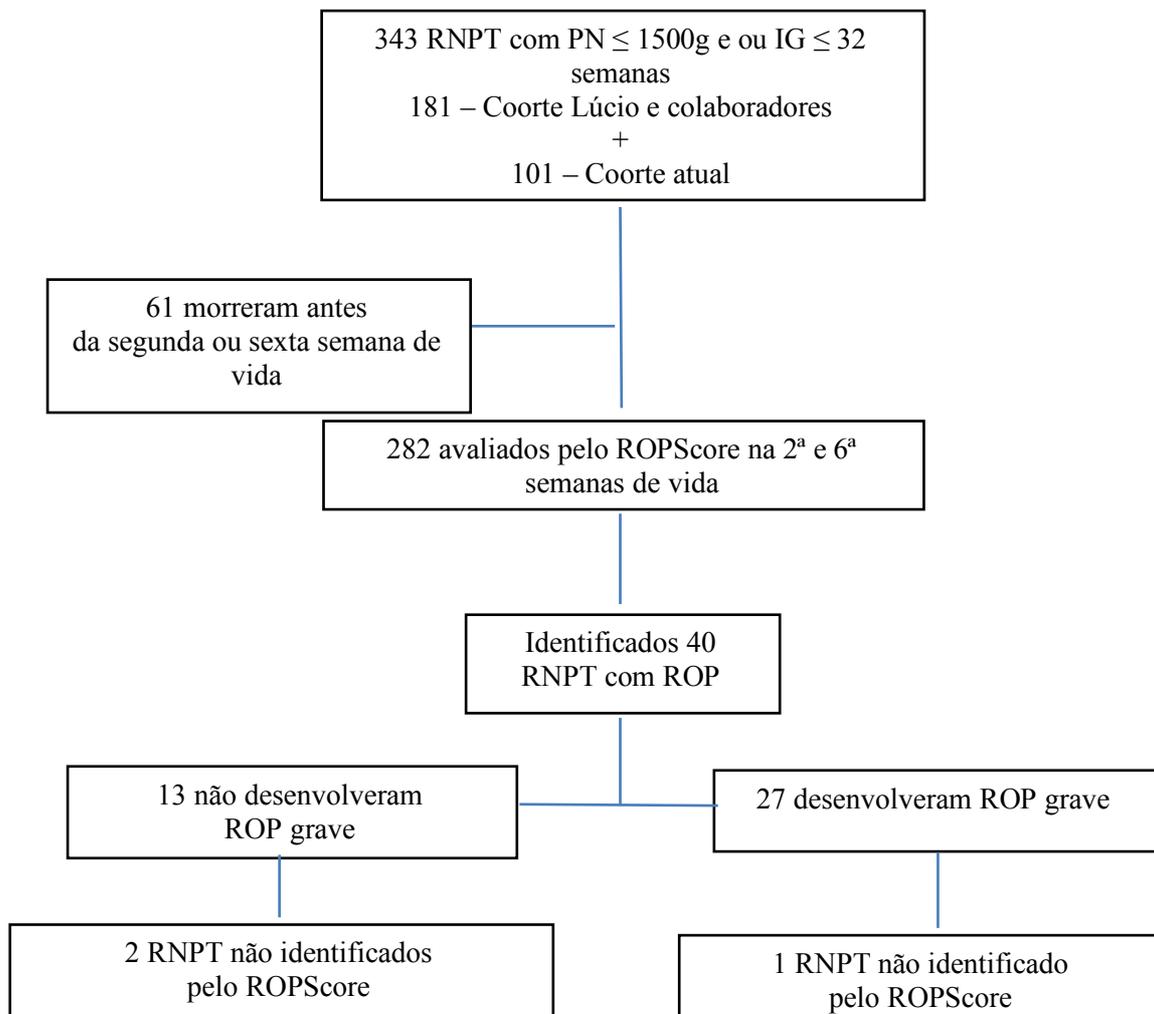


Figura 11. Fluxograma da população do estudo.

PN: peso ao nascimento; IG: idade gestacional; RNPT: recém-nascido pré-termo; ROP:

retinopatia da prematuridade.

Cento e trinta e sete dos duzentos e oitenta e dois RNPT eram do sexo masculino (48,58%). A idade gestacional em toda coorte variou entre 23 a 35 semanas com média e desvio padrão de $29,38 \pm 2,32$. O peso ao nascimento variou de 500 a 2200 g com média e desvio padrão de $1259,75 \text{ g} \pm 355,20$. A média de ganho de peso na segunda semana de vida foi de $49,38 \text{ g} \pm 118,68$, e na sexta semana $626,43 \text{ g} \pm 255,31$.

A incidência de ROP em qualquer estágio na nossa população foi de 40/282 RNPT (14,2%). A incidência de ROP grave, que necessitou de tratamento, neste estudo foi 27/282 RNPT (9,5%).

Os dados demográficos dos 282 recém-nascidos que completaram o estudo se encontram na Tabela 1. As figuras 12 e 13 mostram a distribuição dos RNPT com ROP de acordo com a IG e o PN.

Os dados individualizados completos, referentes à identificação, sexo, IG, PN, peso na segunda e sexta semanas, uso de O₂ por ventilação mecânica, transfusão sanguínea, valores de ROPScore, presença ou não de ROP em qualquer estágio e presença ou não de ROP grave são apresentados no apêndice.

Tabela 1. Características dos 282 pré-terms incluídos no estudo. (HCFMB – UNESP, Botucatu, 2018)

	Toda a Coorte	ROP em qualquer estágio	ROP grave
Nº de pacientes	282	40	27
Sexo M	137 (48,58%)	13/40 (32,5%)	8/27 (29,6)
Sexo F	145 (51,42%)	27/40 (67,5%)	19/27 (70,4)
Média do PN (g) *	1259,75±355,20	853,55±238,11	780,00 ±171,31
Média da IG (sem) *	29,38±2,32	26,24±1,71	25,81 ±1,33
Média do GP na 2ª sem de vida (g) *	49,38±118,68	-2,75±77,79	5,37 ± 64,58
Média do GP na 6ª sem de vida (g) *	626,43±255,31	417,80±205,34	403,78 ±165,34
ROPScore 2 sem range (média ± DP)	7,60-20,20 (14,29± 3,02)	12,80-20,20 (18,22±1,68)	15,50-20,20 (18,59±1,17)
ROPScore 6 sem range (média ± DP)	7,20-19,60 (13,63± 2,97)	12,00-19,60 (17,58±1,66)	14,71-19,60 (17,97 ± 1,17)

*Dados apresentados em média ± desvio-padrão; ROP: retinopatia da prematuridade; M: masculino; F: feminino; PN: peso de nascimento; IG: idade gestacional; GP: ganho ponderal; sem: semana; g: grama; DP: desvio-padrão.

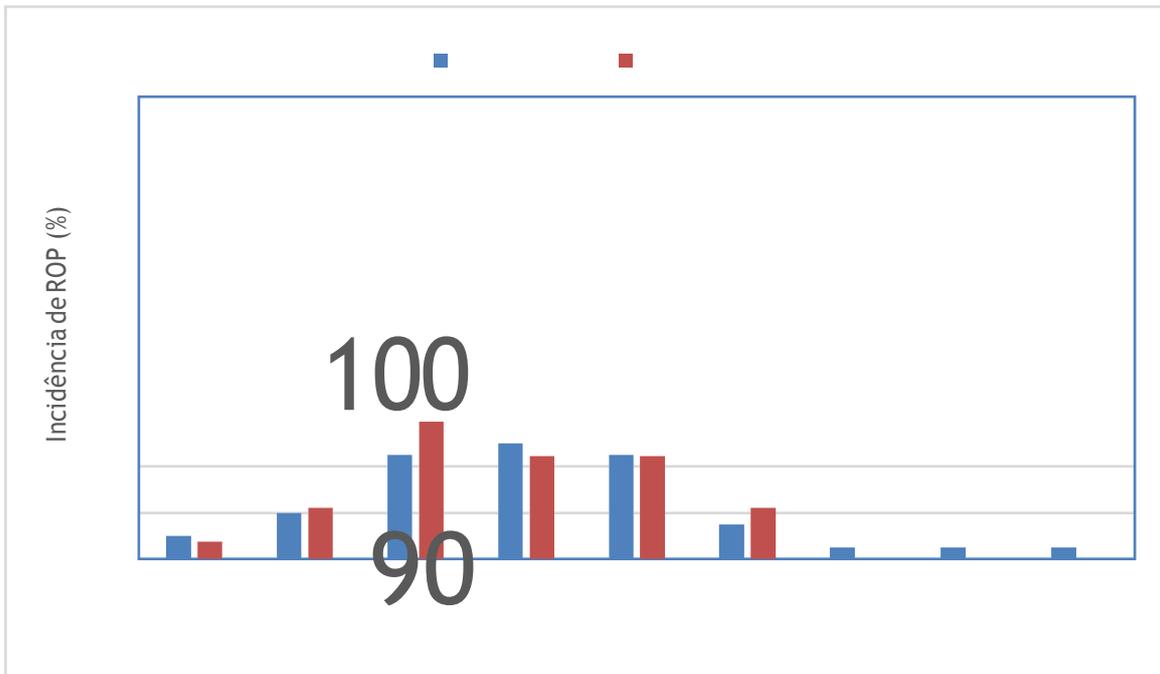


Figura 12. Distribuição dos RNPT com ROP de acordo com a IG. RNPT: recém-nascidos pré-termo, ROP: retinopatia da prematuridade, IG: idade gestacional, sem: semanas. (HCFMB – UNESP, Botucatu, 2018).

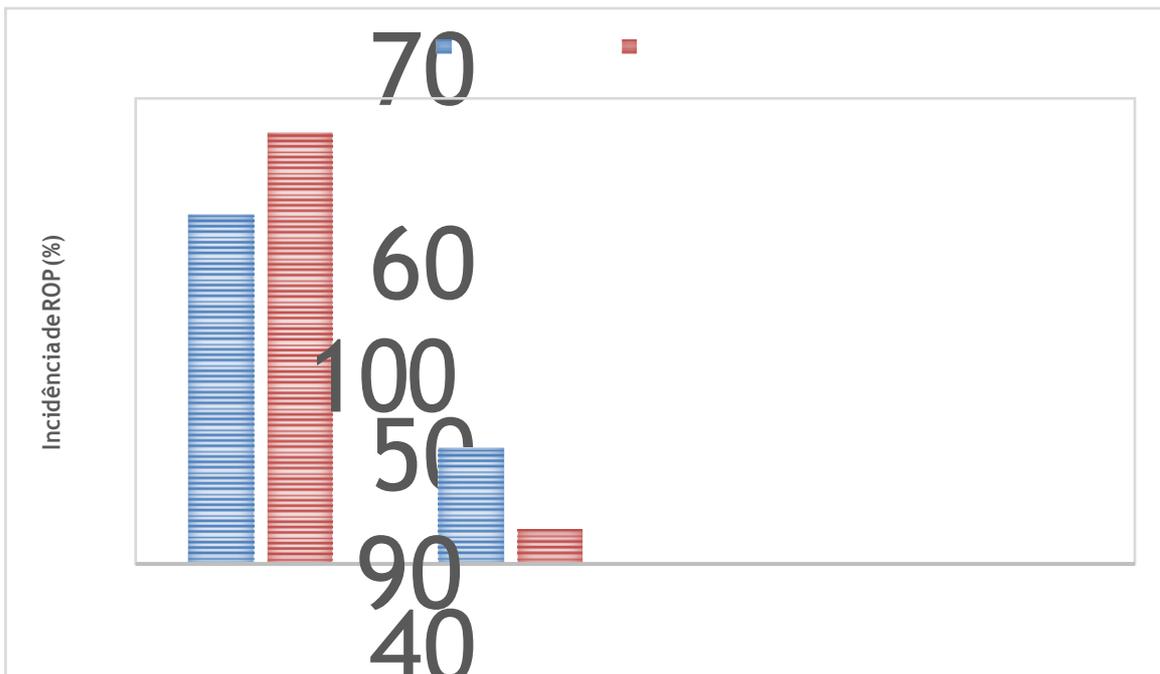


Figura 13. Distribuição dos RNPT com ROP de acordo com o PN. RNPT: recém-nascidos pré-termo, ROP: retinopatia da prematuridade, g: gramas. (HCFMB – UNESP, Botucatu, 2018).

4.1.2. Avaliação Clínica

A acúrcia do ROPScore em detectar o surgimento da ROP na nossa população foi determinada por curva ROC e os pontos de corte para sensibilidade e especificidade foram obtidos dos valores contínuos do escore e ajustados para a presente coorte. Os valores de ROPScore em toda a coorte variaram de 7,20 a 20,20. Na aferição na 2ª semana de vida variaram de 7,60 a 20,20 e na 6ª semana de 7,20 a 19,6 (Tabela 1).

Os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo são apresentados na Tabela 2. O ponto de corte para ROP em qualquer estadiamento e ROP grave, na aferição na sexta semana de vida foi de 15,7 e 15,9. Na aferição na segunda semana, os pontos de corte foram 16 e 16,6.

O ROPScore ajustado identificou corretamente 37 de 40 RNPT que desenvolveram ROP em qualquer estágio. Dois não foram identificados no grupo que desenvolveu ROP leve e somente um no grupo com ROP grave.

Aferindo o ROPScore na 6ª semana, 199 RNPT não precisariam ser avaliados com a mesma frequência, diminuindo em 70,56% o número total de exames necessários para detectar ROP.

Utilizando o ROPScore na 2ª semana, 191 RNPT não precisariam ser avaliados, diminuindo em 67,30% o número total de exames.

Tabela 2. Acurácia final do ROPScore para qualquer estadiamento de ROP e para ROP grave. Valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e seus respectivos intervalos de confiança a 95% (HCFMB – UNESP, Botucatu, 2018).

	Para qualquer estadiamento de ROP	Para ROP grave
	ROPScore 2 sem: $\geq 16,0$	ROPScore 2 sem: $\geq 16,6$
Sensibilidade	92,5 % (76%-98,9%)	92,6 % (86,7%-100%)
Especificidade	77,7% (81,9%-92,6%)	79,2 % (77,9%-89,4%)
VPP	40,7% (45,5%-73,6%)	32,0 % (30,5%-58,9%)
VPN	98,4% (94,1%-99,9%)	99,0% (97,8%-100%)

ROP: retinopatia da prematuridade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

	Para qualquer estadiamento de ROP	Para ROP grave
	ROPScore 6 sem: $\geq 15,7$	ROPScore 6 sem: $\geq 15,9$
Sensibilidade	90,0 % (76%-98,9%)	92,6 % (86,7%-100%)
Especificidade	80,6 % (81,9%-92,6%)	76,6 % (77,9%-89,4%)
VPP	43,4% (45,5%-73,6%)	32,5 % (30,5%-58,9%)
VPN	98,0% (94,1%-99,9%)	99,0% (97,8%-100%)

ROP: retinopatia da prematuridade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

Na tabela 3 e nas figuras 14 e 15 estão descritos e representados graficamente os valores da área sob a curva ROC do ROPScore, para prever ROP em qualquer estágio e ROP grave, na 2ª semana.

Na tabela 4 e figuras 16 e 17 estão descritos e representados graficamente os valores da área sob a curva ROC do ROPScore para prever ROP em qualquer estágio e ROP grave, na 6ª semana.

Tabela 3. Área sob a curva ROC do ROPScore na 2ª semana para a ROP em qualquer estadiamento e para a ROP grave e seus respectivos intervalos de confiança. (HCFMB – UNESP, Botucatu, 2018).

	Área sob a curva	P	IC 95%
ROPScore para ROP	0,928	P<0,0001	0,883 a 0,973
ROPScore para ROP grave	0,944	P<0,0001	0,912 a 0,976

ROP: retinopatia da prematuridade; ROC: *Receiver Operating Characteristic*.

Nível de confiança < 0,05.

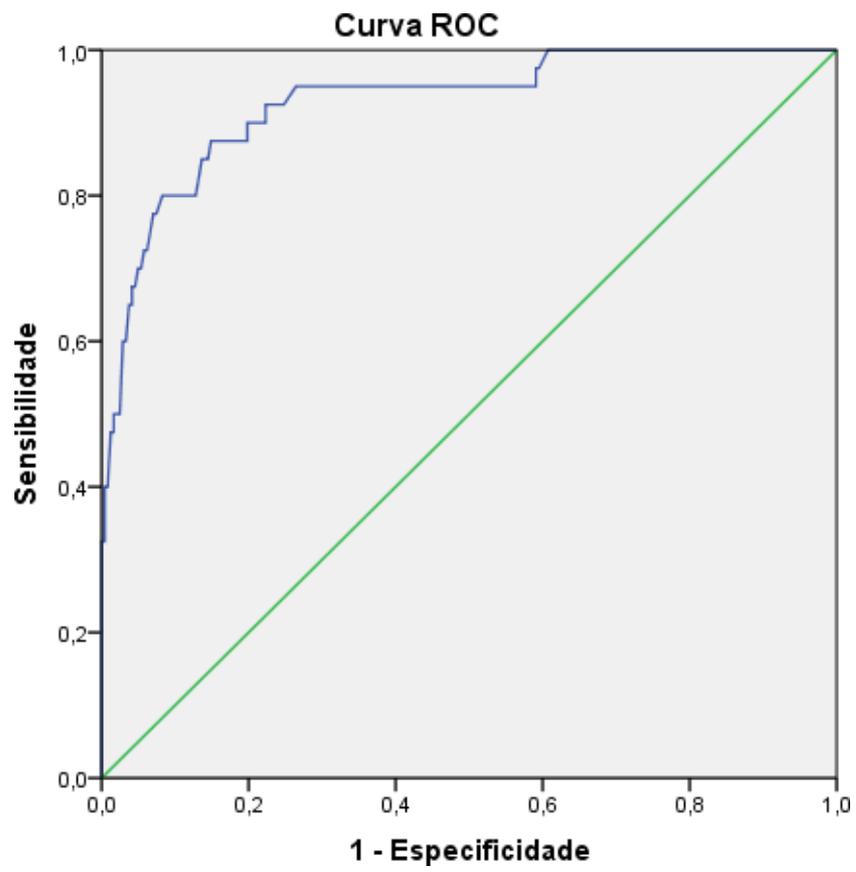


Figura 14. Curva ROC do ROPScore na 2ª semana para qualquer estadiamento de ROP.

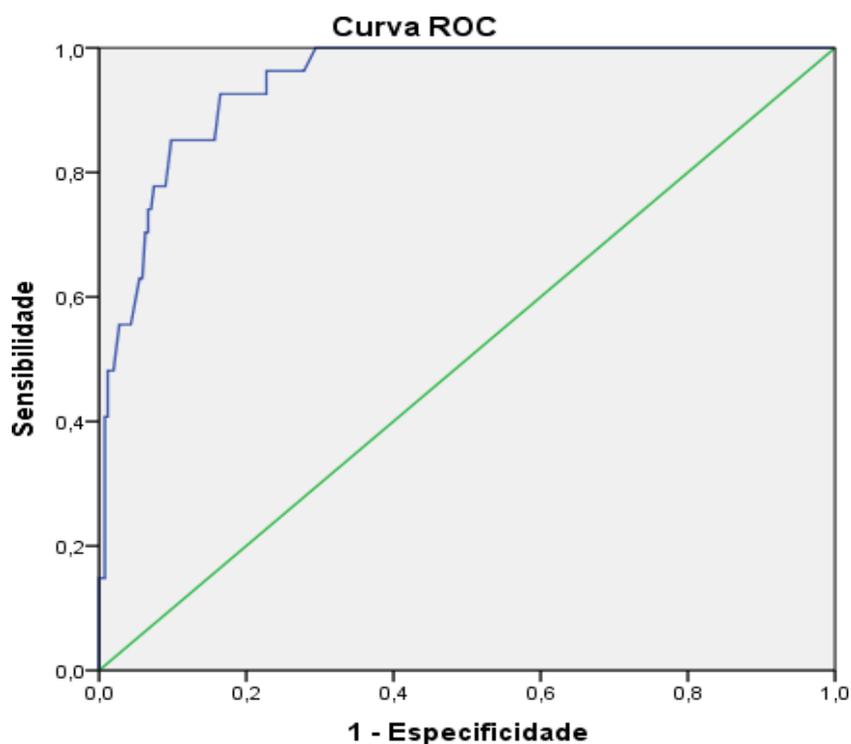


Figura 15. Curva ROC do ROPScore na 2ª semana para ROP grave.

Tabela 4. Áreas sob a curva ROC do ROPScore na 6ª semana para a ROP em qualquer estadiamento e para a ROP grave, seus respectivos intervalos de confiança. (HCFMB – UNESP, Botucatu, 2018).

	Área sob a curva	P	IC 95%
ROPScore para ROP	0,932	P<0,0001	0,889 a 0,975
ROPScore para ROP grave	0,947	P<0,0001	0,915 a 0,980

ROP: retinopatia da prematuridade; ROC: *Receiver Operating Characteristic*, IC: intervalo de confiança, P: poder estatístico. Nível de confiança < 0,05.

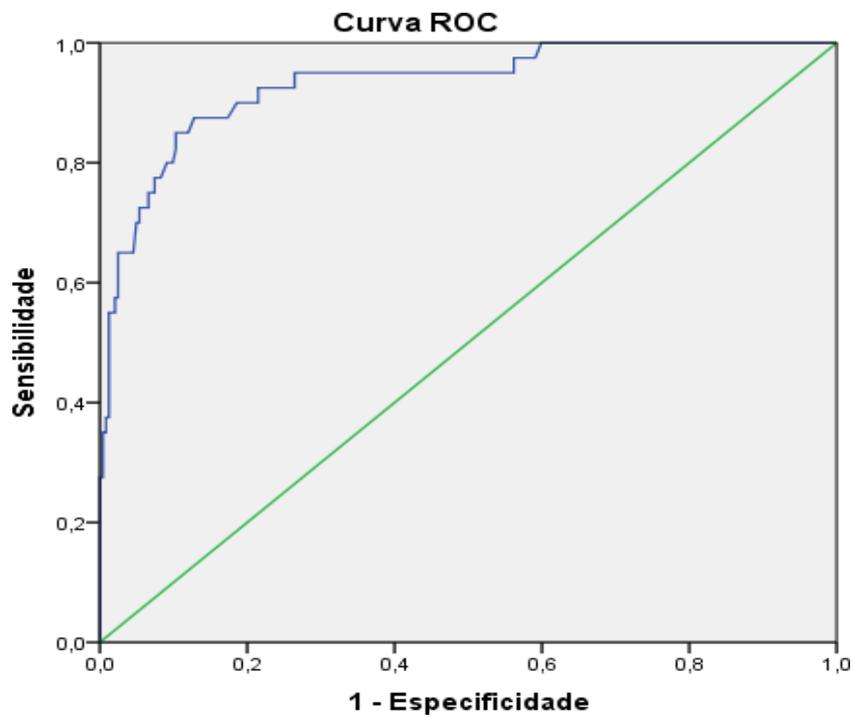


Figura 16. Curva ROC do ROPScore na 6ª semana para qualquer estadiamento de ROP.

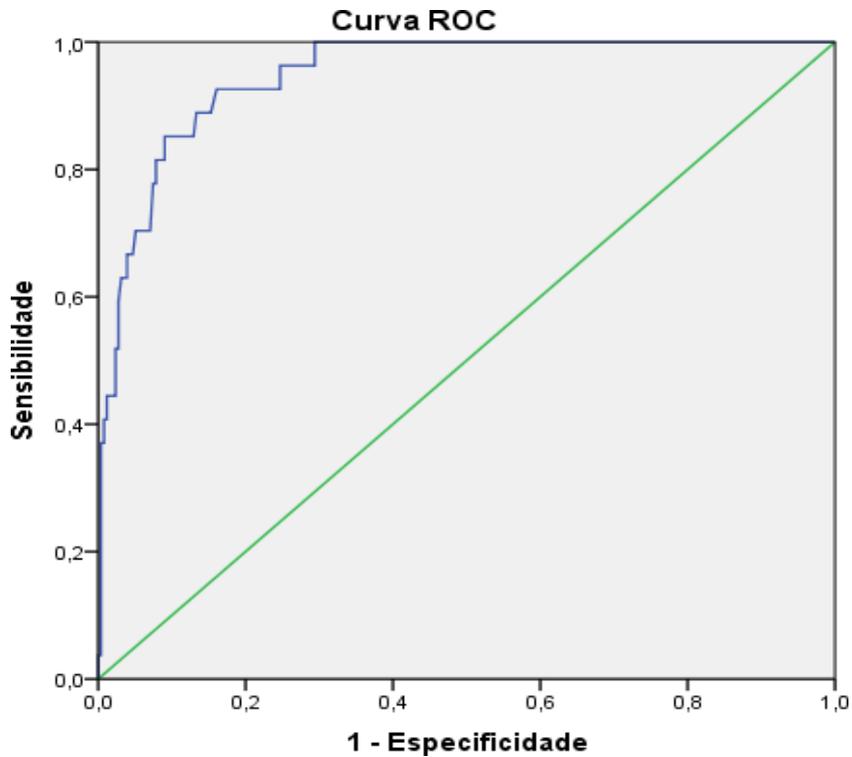


Figura 17. Curva ROC do ROPScore na 6ª semana para ROP grave.

Discussão

5. Discussão

5.1. Caracterização Geral da Amostra

Pela caracterização da amostra foi possível conhecer a população de neonatos estudados e acompanhar o seu desenvolvimento ponderal até o desenvolvimento ou não de ROP em qualquer estágio e de ROP grave.

5.1.1. Dados Demográficos

A população estudada nesta coorte foi homogênea em relação ao sexo, com leve predominância do sexo feminino (51,42%). Entretanto entre os RNPT que desenvolveram ROP, a predominância do sexo feminino foi acentuada, tanto no grupo de todos os que desenvolveram a doença (67,5%) como quando analisamos o grupo que desenvolveu ROP grave (70,4%). (105)

O efeito do gênero na retinopatia da prematuridade na literatura internacional ainda é controverso. Alguns autores têm implicado o gênero masculino como fator de risco para a doença (106, 107), porém outros estudos relatam uma maior incidência de ROP em meninas (108-110). Três grandes ensaios clínicos multicêntricos realizados nos Estados Unidos da América, CRYO-ROP (111) Light-ROP (112), e STOP-ROP (113), e alguns estudos mais recentes do continente asiático, não indicaram efeito de gênero na incidência ou na gravidade da ROP (114-115).

No Brasil, alguns estudos nacionais encontraram resultados semelhantes aos desta coorte como os de Lermann e colaboradores (116) (67,7% de meninas) e Eckert e colaboradores (33) (67,5%) no sul do país e os de Florêncio e colaboradores (117) (60,1%) e Machado (118) (62,97%) no nordeste brasileiro, que podem ser

relacionados a características populacionais regionais ou traduzir uma relação entre sexo feminino e ROP na população brasileira. Novos estudos, porém, são necessários para que esta associação seja confirmada (33, 116-118).

Os estudos nacionais que avaliaram o ROPScore como preditor de ROP são o de Eckert e colaboradores (33), Fortes Filho e colaboradores (104), Cagliari (119) e, Lúcio e colaboradores (102). Os dois primeiros são dos mesmos autores que propuseram a utilização do ROPScore em 2012 e são coortes prospectivas da mesma instituição do Sul do Brasil, sendo que o de Fortes Filho ainda não foi publicado, mas teve os resultados apresentados num importante congresso de oftalmologia em 2014, em São Paulo (104). O estudo de Cagliari foi retrospectivo e os seus resultados foram apresentados numa dissertação de mestrado na Universidade de Joinville em 2017. O estudo de Lúcio e colaboradores, foi prospectivo e avaliou RNPT oriundos da mesma população abrangida pela presente coorte (119,102).

As médias do PN e da IG dos RNPT incluídos na presente coorte foram de similares à dos outros estudos nacionais (33, 102, 104, 119). Entre os pré-termos que desenvolveram ROP e a sua forma grave, houve uma diminuição progressiva das médias de PN e IG e ganho de peso. Estes resultados indicam uma relação positiva entre o grau de imaturidade do RNPT e o aumento de risco para o desenvolvimento de ROP, como é consenso na literatura (12, 42). Na presente coorte, porém, a média de PN e IG dos RNPT que desenvolveram ROP e ROP grave caiu de forma mais acentuada que na da coorte de Eckert e colaboradores. Nos estudos de Cagliari (119) e Fortes Filho não há registro destes valores.

Com relação ao ganho de peso até a segunda semana de vida nos RNPT que desenvolveram ROP e ROP grave, a média foi muito pequena (49 g), sendo que nos RNPT que desenvolveram ROP, ela foi negativa (-2,75g), ou seja, a perda de peso foi a regra. E, singularmente menor até do que a média dos que fizeram ROP

grave (5,37g), em função de um neonate pré-termo que perdeu 250g nos primeiros dias de vida e baixou o valor médio do GP. Como este estudo é o primeiro a avaliar o ROPScore na segunda semana, não temos como comparar nossos valores com os de outras coortes, mas estes resultados são compatíveis com a curva de crescimento pós-natal, que mostra perda de peso nos primeiros dias de vida em função da contração dos fluídos extra-celulares. Os mecanismos deste fenômeno fisiológico não são conhecidos, mas ele está associado com aumento da diurese, e perda de peso, especialmente em prematuros (120).

Na sexta semana de vida, o ganho de peso dos RNPT que desenvolveram ROP e ROP grave foi bem menor que o do grupo sem ROP, sendo os valores deste estudo semelhantes aos encontrados nas coortes nacionais (33, 102).

No entanto, os valores de ganho de peso do grupo de ROP em qualquer estadiamento e os dos RNPT com ROP grave foram muito semelhantes, revelando uma característica da população estudada nesta coorte; que os RNPT que desenvolveram ROP não ganharam peso e eram mais susceptíveis a desenvolver a forma grave da doença.

O baixo ganho de peso pós-natal precoce tem sido sugerido como um dos mais fortes indicadores de ROP durante as primeiras semanas de vida, podendo estar associado com o desenvolvimento de morbidades relacionadas ao desenvolvimento da doença, tais como sepse, hemorragia intraventricular, displasia bronco-pulmonar e enterocolite necrosante (103). Wallace et colaboradores. (121) e Allegaert e colaboradores (122) relataram associação entre o ganho de peso pós-natal absoluto (g/dia) com seis semanas de vida e gravidade da ROP. Fortes Filho e colaboradores. (123) relataram que a baixa proporção de ganho de peso (peso corporal medido com seis semanas de vida menos o PN, dividido por PN) seria um fator de risco importante e independente para o desenvolvimento de ROP grave.

Já Kim e colaboradores (103) avaliaram o ganho de peso relativo (g / kg / dia) como preditor de ROP, por julgarem ser mais apropriado para refletir o verdadeiro GP em RNPT e sugeriram que o baixo ganho de peso pós-natal nas primeiras duas semanas de vida é um risco importante e independente fator para a ROP grave. No entanto, os autores advertem que este fator não pode ser considerado isoladamente, mas pode ajudar a identificar os RNPT com maior risco.

A incidência de ROP em qualquer estadiamento na nossa população foi de 14,2% e a de RNPT tratados 9,5%. No Brasil as incidências variam conforme a região, o nível de cuidado neonatal e acesso a programas de triagem oftalmológica. Alguns trabalhos encontraram valores maiores que as do presente estudo, como os de Graziano: 29,1% (124), Eckert e colaboradores: 23,2% (33), Fortes Filho: 25,5% (123), Torigoe 28,19%, (125) e Shinsato: 35,71% (126).

Uma diferença, porém, entre a nossa população e a de outros estudos nacionais é que apesar da incidência de ROP em qualquer estadiamento ter sido relativamente baixa, demonstrando que a assistência neonatal conferida aos RNPT incluídos no estudo foi adequada, a incidência da ROP grave foi alta. Dos 40 pré-termos com ROP, 27 tiveram a ROP grave (67,5%). Nas coortes de Eckert e colaboradores (33) e de Cagliari (118), 23,2% desenvolveram ROP e somente 5% foram tratados, reforçando que na presente coorte, quando a doença se manifestou, atingiu neonatos com maior risco de desenvolver ROP grave. Os casos de ROP que evoluíram para a forma grave foram submetidos a tratamento com fotocoagulação retiniana com laser diodo, e alguns casos de ROP zona I e APROP, forma tratados com terapia antiangiogênica. Nenhum dos RNPT evoluiu para cegueira.

5.2. Avaliação Clínica

O reconhecimento precoce dos RNPT com maior risco de desenvolver ROP é vital para evitar a cegueira, pois possibilita o direcionamento dos esforços para os neonatos que precisam de mais exames e atenção quanto ao aparecimento dos primeiros sinais da doença. O número excessivo de exames oftalmológicos pode causar estresse, apnéia e desestabilização hemodinâmica nos RNPT, levando a alteração da frequência cardíaca e da saturação de oxigênio (127-131). Outro fator de risco envolvido no exame de fundoscopia é o uso de colírios para dilatação pupilar, que podem se absorvidos, causar assístolia, apnéia, alterações do estado mental, além de potencialmente causar hipertensão arterial e bradicardia por reflexo vagal (132).

A utilização dos algoritmos ou escores de predição na triagem de ROP está mudando a logística de seguimento dos RNPT (133). O ROPScore é sem dúvida, o modelo mais simples e prático, requerendo somente uma aferição na sexta semana de vida, porém a possibilidade de perda de prematuros de alto risco com ROP precoce, encontrada no estudo de Lúcio e colaboradores, indicava a necessidade de um teste com aferição mais precoce.

Os resultados obtidos na presente coorte indicam que o desempenho do ROPScore aferido ao final da segunda semana de vida é muito semelhante ao da proposta original, na sexta semana.

Os valores de corte estabelecidos por Eckert e colaboradores (33), na coorte original no Sul do país, foram 11 para ROP em qualquer estágio e 14,5 para ROP grave. Na coorte de Lúcio e colaboradores, que originou o presente estudo, os valores de corte foram mais altos (16 e 16,6), respectivamente.

Na coorte atual, também ajustamos os pontos de corte do ROPScore para as duas aferições. Na segunda semana, eles foram semelhantes aos da sexta semana, de Lúcio e colaboradores: 16 para qualquer estadiamento de ROP com 92,5% de sensibilidade e 77,7% de especificidade e 16,6 para ROP grave (92,6% de sensibilidade e 79,2% de

especificidade). Na sexta semana, os pontos de corte deste estudo foram um pouco mais baixos: 15,7 (90% de sensibilidade e 80,6 de especificidade) para qualquer estadiamento de ROP e 15,9 para ROP grave (92,6% de sensibilidade e 76,6% de especificidade). A elevação dos pontos de corte desta população em relação a da coorte original evidencia as diferenças entre as diversas populações de prematuros, sendo que a ora estudada, provavelmente apresentou um conjunto de fatores de risco maior. Destaca-se que a sensibilidade do ROPScore foi maior na aferição ao final da segunda semana do que a da sexta semana de vida, mostrando a equivalência da acurácia.

O ROPScore ajustado identificou corretamente 37 de 40 RNPT que desenvolveram ROP em qualquer estágio (2 foram perdidos no grupo de ROP qualquer estágio e somente 1 no grupo de ROP grave). O VPN alto do ROPScore tanto na segunda como na sexta semanas, significa pouco risco de resultados falso negativos, que associado a uma sensibilidade alta, como ocorreu neste estudo, aumenta a acurácia do algoritmo em predizer ROP, com menor número de exames de triagem. Utilizando o ROPScore, na 2ª semana, 191 RNPT não precisariam ser avaliados com muita frequência, diminuindo em 67,30% o número total de exames necessários para detectar ROP. Na 6ª semana, 199 não precisariam ser avaliados diminuindo em 70,56% o número total de exames.

Os resultados obtidos neste estudo reforçam a utilidade do ROPScore, na prática clínica, que não visa substituir as atuais diretrizes de triagem de ROP, e sim ajudar a direcionar quais RNPT deverão receber mais reavaliações oftalmológicas após a aferição do escore. O fato da acurácia do ROPScore se manter na aferição ao final de duas semanas de vida, o qualifica para ser utilizado precocemente, dentro da fase proliferativa da doença, que ocorre entre a 32ª e a 34ª semanas de vida pós conceptual, quando os RNPT de maior risco desenvolvem a forma grave e agressiva. No modelo original, proposto por Eckert e colaboradores (33), com aferição somente na sexta

semana de vida, estes casos não seriam detectados a tempo de serem tratados, podendo evoluir para cegueira.

Em conclusão, com os resultados obtidos neste estudo, o ROPScore se mostrou um método promissor de predição de ROP, prático e de boa acurácia (alta sensibilidade e alto valor preditivo negativo); para auxiliar na logística da triagem de ROP, diminuindo a carga de exames e podendo ser utilizado na prática clínica a partir do final da segunda semana de vida.

Conclusões

6. Conclusões

Na população estudada, nas condições do estudo clínico e de acordo com os resultados obtidos, podemos concluir que:

1. O ROPScore é uma excelente ferramenta, com alta sensibilidade para detectar ROP (em qualquer estadiamento e ROP grave).
2. A acurácia do ROPScore em detectar ROP foi semelhante quando ele foi aferido ao final da segunda e da sexta semanas de vida.
3. O ROPScore diminuiria em 67,3% o número de exames oftalmológicos necessários para a detecção da ROP quando aplicado na segunda semana de vida e em 70,56%, na sexta semana.

Referências

7. Referências Bibliográficas

1. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: epidemiology. *J Comm Eye Health*. 1997;10:22-4.
2. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. I -Preliminary report. *Am J Ophthalmol*. 1942; 25:203-4.
3. Terry TL. Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in premature infants. II – Report of cases -clinical aspects. *Arch Ophthalmol*. 1943; 29:36-53.
- 4 . Palmer EA, Patz A, Phelps DL, Spencer R. Retinopathy of prematurity. In: Ryan SJ. *Retina*. 2ed. St. Louis: Mosby; 1994. p.1473-98.
5. Health P. Pathology of the retinopathy of prematurity, retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol*. 1951; 34:249.
- 6 . Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia: a clinical approach. *Med J Aust*. 1951;2(2):48-50.
7. Crosse VM, Evans PJ. Prevention of retrolental fibroplasia. *AMA Arch Ophthalmol*. 1952; 48:(1):83-7.
8. Patz A, Hoeck LE, De La Cruz E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia: nursery observations. *Am J Ophthalmol* 1952; 35:1248.
9. James LS, Lanman JT. History of oxygen therapy and retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1976; 57: 591-635.
10. Gregory, G. A., Kitterman, J. A., Phibbs, R. H., Tooley, W. H., and Hamilton, W. K. Treatment of idiopathic respiratory distress syndrome with continuous positive airway pressure. *New England journal of Medicine*, 1971; 284, 1333.
11. Foster A, Gilbert C. Epidemiology of childhood blindness. *Eye*. 1992; 6:173-6.
- 12 Gilbert C. Worldwide causes of childhood blindness. In: Hartnett ME, Trese M, Capone Jr A, Keats BJB, Steidl SM, editors. *Pediatric retina*. 2005 ed. Philadelphia USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 315-29.
13. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *The Lancet* 1997;350:12-4.
14. WHO . Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness. WHO: Geneva; 2016. WHO/PBL/06.100 – 22p.
15. Wheatley CM, Dickinson JL, Mackey DA, Craig JE, Sale MM. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:696-700.
16. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin p, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics*. 2005;115:e518-25.

17. Gilbert C. Worldwide causes of childhood blindness. In: Hartnett ME, Trese M, Capone A Jr., Keats BJB, Steidl SM, editors. *Pediatric retina*. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 315-29.
9. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: epidemiology. *J Comm Eye Health*. 1997;10:22-4.
18. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, et al, on behalf of the International NO-ROP Group. Characteristics of babies with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate and high levels of development: implications for screening programmes. *Pediatrics* 2005;115:518–25. 2
19. Darlow BA, Hutchinson JL, Simpson JM, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Evans NJ. Variation in rates of severe retinopathy of prematurity among neonatal intensive care units in the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(12): 1592-6. Comment in: *Br J Ophthalmol*. 2005;89(12):1547.
20. Howson CP, Kinney MV, Lawnm JE, Eds. *March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. Geneva: World Health Organization, 2012.
21. Sundaram V, Chirila D, Panigrahy N, et al. Current status of NICUs in India: a nationwide survey and the way forward. *Indian J Pediatr* 2014;81:1198–204.
22. Moraes NSB, Bonomo PP, Almeida MFB. Retinopatia da prematuridade: estudo prospectivo de 1342 casos. *Arq Bras Oftalmol*. 1995;58(4 Supl):255
23. Graziano RM, Leone CR, Cunha SL, Pinheiro AC. Prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 1997;73(6):377–82.
24. Schumann RF, Barbosa AD, Valete CO. Incidence and severity of retinopathy of prematurity and its association with morbidity and treatments instituted at Hospital Antonio Pedro from Universidade Federal Fluminense, between 2003 and 2005. *Arq Bras Oftalmol*. 2010;73(1):47-51.
25. Portes ALF, Baraúna H, Jevaux G et al. Perfil clínico e epidemiológico de recém-natos prematuros com muito baixo peso no Rio de Janeiro: estudo de 152 pacientes Clinic and epidemiologic profile of preterm infants with very low birth weight in Rio de Janeiro: 152 patients study. *Rev Bras Oftalmol*. 2010; 69 (6): 389-94.
26. Pinheiro AM, Silva WA, Bessa CG, Cunha HM, Ferreira MA, Gomes AH. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in University Hospital Onofre Lopes, Natal (RN)-Brazil. *Arq Bras Oftalmol*. 2009;72(4):451-6.
27. Bonotto LB, Moreira AT, Carvalho DS. Prevalence of retinopathy of prematurity in premature babies examined during the period 1992-1999, Joinville (SC): evaluation of associated risks-screening. *Arq Bras Oftalmol*. 2007;70(1):55-61.
28. Fortes Filho JB, Eckert GU, Procianoy L, Barros CK, Procianoy RS. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and in extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil. *Eye (Lond)* 2009;23(1):25-30.
29. Zin A, Florencio T, Fortes Filho JB, Nakanami CR, Gianini N, Graziano RM, et al. Brazilian guidelines proposal for screening and treatment of retinopathy of prematurity (ROP). *Arq Bras Oftalmol*. 2007;70(5):875-

83.

30. Lermann VL, Fortes Filho JB, Procianoy RS. The prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight newborn infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(1):27-32.
31. Fortes Filho JB, Barros CK, da Costa MC, Procianoy RS. Results of a program for the prevention of blindness caused by retinopathy of prematurity in southern Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(3):209-16.
32. Fortes Filho JB. Retinopatia da prematuridade [artigo de revisão]. *Rev Bras Oftalmol*. 2006;65(4):246-58.
33. Graziano RM, Leone CR. Frequent ophthalmologic problems and visual development of extremely preterm newborn infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(1 Suppl):S95-100
34. Eckert GU, Fortes Filho JB, Maia M, Procianoy RS. A predictive score for retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants. *Eye Lond Engl*. março de 2012;26(3):400–6.
35. Foster A, Gilbert C. Epidemiology of childhood blindness. *Eye*. 1992;6:173-6.
36. Fielder AR, Reynolds JD. Retinopathy of prematurity: clinical aspects. *Semin Neonatol*. 2001;6(6):461-75.
37. Engstrom E, Niklasson A, Wikland KA, Ewald U, Hellstrom A. The role of maternal factors, postnatal nutrition, weight gain, and gender in regulation of serum IGF-I among preterm infants. *Pediatr Res [Internet]*. 2005; 57(4):605-10.
38. Hellstrom A, Engstrom E, Hard AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics [Internet]*. 2003; 112(5):1016-20.
39. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin Neonatol*. 2003;8(6):469-73.
40. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engstrom E, Hard AL, Liu JL, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]*. 2001[citado 2012 Jul 21];98(10):5804-8. Disponível em: <http://www.pnas.org/content/98/10/5804.long>
41. Cavallaro G, Filippi L, Bagnoli P, La Marca G, Cristofori G, Raffaelli G, Padrini L, Araimo G, Fumagalli M, Groppo M, Dal Monte M, Osnaghi S, Fiorini P, Mosca F. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge. *Acta Ophthalmol*. 2014 Feb;92(1):2-20.
42. Smith LE. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]*. 2008 [citado 2012 Jul 27];49(12):5177-82. Disponível em: <http://www.iovs.org/content/49/12/5177.long>
43. Fielder AR, Shaw DE, Robinson J, Ng YK. Natural history of retinopathy of prematurity: a prospective study. *Eye (Lond)*. 1992;6(Pt 3):233-42.

44. Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB, Santos PGB, Costa MV, Procianoy RS. The influence of gestational age on the dynamic behavior of other risk factors associated with retinopathy of prematurity (ROP). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248:893-900.
45. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. a multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica*. 2000;214(2):131-5.
46. Allergaert K, Vanhole C, Casteells L, Naulaers G, Debeer A, Cossey V, Devlieger H. Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity. *JAAPOS*, 7(1):34-37, 2003.
47. Fortes Filho JB, Bonomo PP, Maia M 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. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(6):831-6.
48. Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, Hall JG. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2000;4(6):343-7.
49. Kim TI, Sohn J, Pi SY, Yoon YH. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2004;18(2):130-4.
50. Christiansen SP, Fray KJ, Spencer T. Ocular outcomes in low birth weight premature infants with intraventricular hemorrhage. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2002;39(3):157-65.
51. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics*. 2005;115(4):990-6.
52. Fortes Filho JB, Costa MC, Eckert GU, Santos PG, Silveira RC, Procianoy RS. Maternal preeclampsia protects preterm infants against severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr*. 2011;158(3):372-6.
53. Hiraoka M, Shastry BS. Evaluation of the prothrombin gene polymorphism in patients with advanced retinopathy of prematurity. *Genet Test*. 2000;4(1):75-7.
54. An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(8):1130-4.
55. Zin A, Florêncio T, Filho F. Guidelines proposal for screening and treatment of retinopathy of prematurity (ROP). *Arq Bras Oftalmol*;70(5):875-83.
56. An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1987;105(7):906-12.
57. Early treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;12:1684-94

58. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2005 ;123(7):991-9.
59. Fortes Filho JB. Baixo ganho ponderal como preditor da retinopatia da prematuridade. 2009. 132 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2009.
60. Prost M. Possibilities of spontaneous regression in active phase of ROP. *Klin Oczna*, 105(1-2):57-9, 2003.
61. Azad RV, Sethi A, Kumar H. Management outcome in prethreshold retinopathy of prematurity. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*, 40(6):330-4, 2003.
62. Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2013;131(1):189-195.
63. Zin, A. A., Moreira, M. E., Bunce, C., Darlow, B. A., Gilbert, C. E., et al. (2010). Retinopathy of prematurity in 7 neonatal units in Rio de Janeiro: Screening criteria and workload implications. *Pediatrics*, 126, e410–e417.
64. Hutchinson AK, Saunders RA, O'Neil JW, Lovering A, Wilson ME. Timing of initial screening examinations for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(5):608-12.
65. Fierson WM, Saunders RA, Good W, et al American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2013;131:189-95.
- 66 Wilkinson AR, Haines L, Head K, et al. UK retinopathy of prematurity guideline. *Eye (Lond)* 2009;23:2137–9.
67. Larsson E, Holmstrom G. Screening for retinopathy of prematurity: evaluation and modification of guidelines. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1399–402.
68. Schalijs-Delfos NE, Zijlmans BL, Wittebol-Post D, et al. Screening for retinopathy of prematurity: do former guidelines still apply? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1996;33:35–8.
69. Manejo de la Retinopatia del Recien Nacido Prematuro. Lineamiento Técnico. México [Internet]. 2010 [citado 2018 Junho 08] ISBN - 978-970-721-441-5. Disponível em: <http://www.v2020la.org/docs/lineamiento/Lineamiento-ROP-SSA-2007.pdf>.
70. Gilbert, C. E., Fielder, A., Gordillo, L., Quinn, G. E., Semiglia, R., Vinsintin, P., et al. (2005). Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high

levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics*, 115, e518–e525.

71. Diario Oficial de la Federacion, [Internet]. 2013 [citado 2018 Junho 08] Disponível em: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5285817&fecha=25/01/2013.

72. Houston SK, Wykoff CC, Berrocal AM, et al.. Laser treatment for retinopathy of prematurity. *Lasers Med Sci*. 2013;28(2):683-92.

73. Patel JR, Ranjan SS, Wasserman BN. Antivascular endothelial growth factor in the treatment of retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016 Sep;27(5):387-92.

74. SHAH, P. K. Retinopathy of prematurity: Past, present and future. *World Journal of Clinical Pediatrics*, v. 5, n. 1, p. 35, 2016

75. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Pediatrics*. 1988;81(5):697- 706.

76. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, BEATROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *New England Journal of Medicine* 2011;364(7):603–15.

77. Yetik H, Gunay M, Sirop S, Salihoglu Z. Intravitreal bevacizumab monotherapy for type-1 prethreshold, threshold, and aggressive posterior retinopathy of prematurity- 27 month follow-up results from Turkey. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253:1677.

78. Nicoara SD, Nascutzy C, Cristian C, Irimescu I, Stefanut AC, Zaharie G, et al. Outcomes and prognostic factors of intravitreal bevacizumab monotherapy in zone i stage 3+ and aggressive posterior retinopathy of prematurity. *J Ophthalmol*. 2015; 2015:102582.

79. Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, Lambert SR. Outcomes after intravitreal bevacizumab versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a 5-year retrospective analysis. *Ophthalmology*. 2015; 122:1008.

80. Arámbulo O, Dib G, Iturralde J, Duran F, Brito M, Fortes Filho JB. Intravitreal ranibizumab as a primary or a combined treatment for severe retinopathy of prematurity. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:2027-32.

81. Vinekar A, Jayadev C, Mangalesh S et al (2015) Comparing the outcome of single versus multiple session laser photoablation of flat neovascularization in zone 1 aggressive posterior retinopathy of prematurity: a prospective randomized study. *Retina* 35(10):2130–2136

82. Autrata R, Krejčíová I, Šenková K, Holoušová M, Doležel Z, Borek I. Intravitreal pegaptanib combined with diode laser therapy for stage 3+ retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II. *European Journal of Ophthalmology* 2012; 22(5):687–94.

83. Lepore D, Quinn GE, Molle F, Baldascino A, Orazi L, Sammartino M, et al. Intravitreal bevacizumab versus laser treatment in type 1 retinopathy of prematurity: report on fluorescein angiographic findings. *Ophthalmology* 2014;121 (11):2212–9.

84. Sankar MJ, Sankar J, Mehta M, Bhat V, Srinivasan R. Anti-vascular endothelial growthfactor (VEGF) drugs for treatmentof retinopathy of prematurity. *CochraneDatabaseof Systematic Reviews* 2016, Issue 2. Art. No.: CD009734.
85. Jiang JB, Zhang ZW, Zhang JW. Systemic changes and adverse effects induced by retinopathy of prematurity screening. *Int J Ophthalmol.* 2016; 18;9(8):1148-55.
86. Hagadorn JI, Richardson DK, Schmid CH, Cole CH. Cumulative illness severity and progression from moderate to severe retinopathy of prematurity. *J Perinatol.* 2007 Aug;27(8):502-9.
87. Fortes Filho JB, Dill JC, Ishizaki A, Aguiar WW, Silveira RC, Procianoy RS. Score for neonatal acute physiology and perinatal extension II as a predictor of retinopathy of prematurity: study in 304 very-low-birth-weight preterm infants. *Ophthalmologica* 2009; 223(3): 177–182.
88. Binenbaum, G. Algorithms for the Prediction of Retinopathy of Prematurity Based on Postnatal Weight Gain. *Clinics in Perinatology.* 2013; 40(2): 261-70.
89. Hutchinson AK, Melia, M Yang. Clinical Models and Algorithms for the Prediction of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology* 2016; 123(4): 804-16.
90. Termote JU, Donders AR, Schalijs-Delfos NE, et al. Can screening for retinopathy of prematurity be reduced? *Biol Neonate* 2005;88:92–7.
91. Löfqvist C. Longitudinal Postnatal Weight and Insulin-like Growth Factor I Measurements in the Prediction of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(12):1711.
92. Hellström A, Hård AL, Engström E, et al. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics* 2009;123:e638–45.
93. Choi J-H, Löfqvist C, Hellström, Efficacy of the Screening Algorithm WINROP in a Korean Population of Preterm Infants. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(1):62-66.
94. Yang MB, Donovan EF. Risk analysis and an alternative protocol for reduction of screening for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2009;13:539–45.
95. Binenbaum G, Ying GS, Quinn GE, Dreiseitl S, Karp K, Roberts RS, Kirpalani H; Premature Infants in Need of Transfusion Study Group. A clinical prediction model to stratify retinopathy of prematurity risk using postnatal weight gain. *Pediatrics* 2011; 127: e607-e614
96. Cao J H, Wagner, BD, McCourt EA. The Colorado–retinopathy of prematurity model (CO-ROP): postnatal weight gain screening algorithm. *JAAPOS.* 2016; 20:19-24)
97. Binenbaum G, Ying G-S, Quinn GE et al. The CHOP postnatal weight gain, birth weight, and gestational age retinopathy of prematurity risk model. *Arch Ophthalmol* 2012;130(12):1560– 5.
98. van Sorge AJ, Schalijs-Delfos NE, Kerkhoff FT, et al. Reduction in screening for retinopathy of prematurity through risk factor adjusted inclusion criteria. *Br J Ophthalmol* 2013;97: 1143–7.

113. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, et al. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light reduction in retinopathy of prematurity (LIGHT-ROP) cooperative group. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1572–6.
114. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized controlled trial. I: Primary outcomes. *Pediatrics* 2000; 105: 295–310.
115. Shrestha JB, Yadav R, Shrestha, J K, Shrestha L, Sah R P. Risk factors associated with retinopathy of prematurity among neonates in a tertiary care hospital in Nepal *Journal of Kathmandu Medical College* Vol. 5, No. 1, Issue 15, Jan.-Mar., 2016, 28-33.
- 116 Alizadeh Y, Zarkesh Ma, Moghadam R S, Esfandiarpour B, Behboudi H, Karambin M-M, Heidarzade A Incidence and Risk Factors for Retinopathy of Prematurity in North of Iran. *J Ophthalmic Vis Res.* 2015 Oct-Dec; 10(4): 424–428.
- 117 Lermann VL Fortes Filho J B, Procianoy RS. Prevalência de retinopatia da prematuridade em recém-nascidos de muito baixo peso. *J Pediatr.* 2006; 82 (1):27-32.
118. Florêncio T, Gifoni A, Cantanhede M. Retinopatia da prematuridade: da detecção ao tratamento em centro de referência. *Rev Bras Oftalmol.* 2003; 62(2):120-5.
119. Machado KCB, Teixeira LL, Sá FE. Perfil clínico dos recém-nascidos com retinopatia da prematuridade em um hospital público do ceará. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde.* 2008, 21(1): 47-54.
120. Cagliari PZ. Validação de um escore capaz de prever a ocorrência da retinopatia da prematuridade em prematuros de baixo peso na cidade de Joinville. 2017; Tese mestrado. Joinville: UNIVILLE.
121. Oh W. Fluid and Electrolyte Management of Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics and Neonatology.* 2012; 53, 329-33.
122. Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, Hall JG. Poor postnatal weigh gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2000;4:343-7.
123. Allegaert K, Vanhole C, Casteels I, Naulaers G, Debeer A, Cossey V, et al. Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2003; 7:34-7.
124. Fortes Filho JB, Bonomo PP, Maia M, Procianoy RS. 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. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:831-6.
125. Graziano RM, Leone CR, Cunha SL, Pinheiro AC. Prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 1997;73(6):377–82.
- 126 Torigoe A M S. Retinopatia da Prematuridade : Incidência, detecção e fatores relacionados. Hospital de clínicas – UNICAMP. 2005. Tese doutorado. Campinas. 229p.
127. Shinsato R N Paccola L, Gonçalves W A. Frequência de retinopatia da prematuridade em recém-nascidos

no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. *Arq Bras Oftalmol.* 2010;73(1):60-5.

128. Larsson E, Holmström G. Screening for retinopathy of prematurity: evaluation and modification of guidelines. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(12):1399-402.

129. Hård AL, Engström E, et al. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics* 2009;123:e638–45.

130. Rush R, Rush S, Ighani F. The effects of comfort care on the pain response in preterm infants undergoing screening for retinopathy of prematurity. *Retina;* 2005; 25(1):59-62.

131. Sun X, Lemyre B, Barrowman N. Pain management during eye examinations for retinopathy of prematurity in preterm infants: a systematic review. *Acta Paediatr.* 2010;99(3):329-334.

132. Agrawal Y, Patri S, Kalavakunta JK et al. Retinopathy of prematurity screening leading to cardiopulmonary arrest: fatal complication of a benign procedure. *BMJ Case* 2016; Rep. Jul 28.

133. Ko CH, Kuo HK, Chen CC Using WINROP as an adjuvant screening tool for retinopathy of prematurity in southern Taiwan. *Am J Perinatol.* 2015; 30(2):149-54.

Apêndice

Apêndice 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

CONVIDADO, o Senhor (a), _____ responsável pelo menor _____ para participar do Projeto de Pesquisa intitulado “**Avaliação do ROPScore como preditor de retinopatia da prematuridade em neonatos prematuros. Estudo Comparativo**”, que será desenvolvido por mim **Dr. Heitor do Amaral Simões**, médico oftalmologista, com orientação da profissional médica oftalmologista e Professor (a) **Dra. Eliane Chaves Jorge** da Faculdade de Medicina de Botucatu –UNESP.

Estou estudando uma doença chamada **Retinopatia da Prematuridade**. Ela é uma doença que atinge **bebês prematuros**. Existe um teste chamado Ropscore que ajuda a identificar os bebês com risco de desenvolver a retinopatia da prematuridade e a prevenir a cegueira causada pela doença.

Caso o Senhor (a) autorize o menor sob sua responsabilidade, a participar do estudo, ele (a) passará pelos seguintes procedimentos:

1. **Exame oftalmológico de fundo de olho**. Este exame será repetido, se necessário, até que ele (a) esteja livre de risco de desenvolver a retinopatia da prematuridade. 2. **Pesagem** na 2ª e na 6ª semana de vida. Nestas ocasiões, utilizaremos dados do prontuário médico do menor sob sua responsabilidade para calcular o risco dele (a) desenvolver a doença utilizando o teste ROPScore. Por isso solicito o seu consentimento para levantar informações contidas no prontuário dele (a) como o peso ao nascimento, a idade gestacional, se ele(a) precisou de oxigênio durante a internação e se fez transfusão de sangue.

O benefício que o menor sob sua responsabilidade terá em participar do estudo será evitar que ele fique cego por causa da retinopatia da prematuridade, caso ela não seja diagnosticada a tempo.

Fique ciente, de que a participação do menor sob sua responsabilidade neste estudo pode ser interrompida a qualquer momento, mesmo após o Senhor (a) ter dado seu consentimento, sem qualquer prejuízo na continuidade do tratamento dele (a).

Os pesquisadores irão tratar a sua identidade e a do recém-nascido sob sua responsabilidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados dos exames realizados e da pesagem serão enviados para você, caso desejar. Seu nome e o do menor sob sua responsabilidade, ou o material que indique a participação dele não será liberado sem a sua permissão. O recém-nascido sob sua responsabilidade não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, sendo que 01 via será entregue ao Senhor (a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida por nós por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Se o Senhor (a) tiver qualquer dúvida adicional poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão descritos ao final:

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO que o menor sob minha responsabilidade participe deste estudo, estando ciente que todos os seus dados estarão resguardos através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas.

Botucatu, / / _____

Pesquisador

Responsável pelo Participante da Pesquisa

Nome (Pesquisador)

Endereço:

Telefone:

Email:

Nome (orientador)

Endereço:

Telefone:

Email:

Apêndice 2

Aprovação no Comitê de Ética

unesp  **Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu**

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811.6143
e-mail: secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail: coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Botucatu, 07 de novembro de 2011.

Of. 493/2011

Ilustríssima Senhora
Prof^ª. Dr^ª. Regina El Dib
Departamento de Cirurgia e Ortopedia da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Prof^ª. Regina,

De ordem do senhor coordenador deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa (Protocolo CEP 4051-2011) **Avaliação do ganho de peso como fator de risco para a retinopatia da prematuridade no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP**, a ser conduzido por Taisa Bertocco Carregal, orientada por Vossa Senhoria, Co-orientada pela Prof^ª Dr^ª Eliane Chaves Jorge recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 07/11/2011.

Situação do Projeto: **APROVADO**. Os pesquisadores deverão apresentar ao CEP ao final da execução do Projeto o "Relatório Final de Atividades".

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário CEP

Apêndice 3

Dados individualizados de todos os RNPT incluídos no estudo.

<u>RGHC</u>	<u>sexo</u>	<u>Peso Nasc</u>	<u>IG</u>	<u>O2 VM</u>	<u>transf</u>	<u>ROP</u>	<u>ROP grave</u>	<u>peso2s</u>	<u>ROPscore 2s</u>	<u>peso6s</u>	<u>ROPscore 6s</u>	<u>Ganho Peso 2s</u>	<u>GanhoPeso6s</u>
1041643	fem	1150	26,00	sim	sim	não	não	1100	17,36	1835	16,56	-50	685
1041692	fem	1010	30,00	sim	não	não	não	1255	14,53	1795	13,86	245	785
1044207	fem	1160	28,00	não	sim	não	não	1325	14,64	2195	13,70	165	1035
1044208	fem	1140	28,00	não	sim	não	não	1250	14,78	2100	13,84	110	960
1041696	masc	710	30,00	sim	sim	não	não	1035	17,40	1235	17,10	325	525
1044183	masc	1105	29,00	sim	sim	não	não	1185	16,60	2065	15,61	80	960
1047550	fem	855	29,00	sim	sim	não	não	875	17,67	1420	16,87	20	565
1047552	fem	790	29,00	sim	sim	não	não	795	17,95	1250	17,23	5	460
1045489	fem	1330	31,00	sim	sim	não	não	1535	15,08	2345	14,31	205	1015
1051892	fem	1095	31,00	sim	não	não	não	1325	13,97	1800	13,42	230	705
1053493	fem	1280	30,00	sim	não	não	não	1310	13,73	1860	13,19	30	580
1053711	fem	900	31,00	sim	sim	não	não	1010	16,84	1475	16,19	110	575
1055693	fem	1330	29,00	não	não	não	não	1430	11,81	1750	11,50	100	420
1055950	masc	1470	29,00	sim	sim	não	não	1570	15,15	2200	14,62	100	730
1055764	masc	760	25,00	sim	sim	sim	sim	870	18,95	1460	17,97	110	700
1055768	fem	780	25,00	sim	sim	sim	sim	680	19,21	1210	18,36	-100	430
1056431	masc	1035	27,00	sim	sim	não	não	1000	17,55	1635	16,78	-35	600
1056889	masc	1700	29,00	sim	sim	não	não	1750	14,28	2365	13,83	50	665
1058375	fem	1400	29,00	sim	não	não	não	1310	13,62	1880	13,11	-90	480
1058348	masc	1410	29,00	não	não	não	não	1295	11,68	2065	11,00	-115	655
1059329	masc	1050	27,00	sim	não	não	não	1050	15,47	1780	14,59	0	730
1060405	fem	830	28,00	sim	sim	não	não	1000	17,81	1105	17,65	170	275
1065560	fem	880	28,00	sim	sim	não	não	1050	17,62	1145	17,48	170	265
1061806	masc	1120	30,00	não	não	não	não	1240	12,34	2210	11,25	120	1090
1058741	masc	1350	31,00	sim	não	não	não	1540	13,04	2195	12,43	190	845

<u>RGHC</u>	<u>sexo</u>	<u>Peso Nasc</u>	<u>IG</u>	<u>O2 VM</u>	<u>transf</u>	<u>ROP</u>	<u>ROP grave</u>	<u>peso2s</u>	<u>ROPscore 2s</u>	<u>peso6s</u>	<u>ROPscore 6s</u>	<u>Ganho Peso 2s</u>	<u>Ganho Peso 6s</u>
1041643	fem	1150	26,00	sim	sim	não	não	1100	17,36	1835	16,56	-50	685
1041692	fem	1010	30,00	sim	não	não	não	1255	14,53	1795	13,86	245	785
1044207	fem	1160	28,00	não	sim	não	não	1325	14,64	2195	13,70	165	1035
1044208	fem	1140	28,00	não	sim	não	não	1250	14,78	2100	13,84	110	960
1041696	masc	710	30,00	sim	sim	não	não	1035	17,40	1235	17,10	325	525
1044183	masc	1105	29,00	sim	sim	não	não	1185	16,60	2065	15,61	80	960
1047550	fem	855	29,00	sim	sim	não	não	875	17,67	1420	16,87	20	565
1047552	fem	790	29,00	sim	sim	não	não	795	17,95	1250	17,23	5	460
1045489	fem	1330	31,00	sim	sim	não	não	1535	15,08	2345	14,31	205	1015
1051892	fem	1095	31,00	sim	não	não	não	1325	13,97	1800	13,42	230	705
1053493	fem	1280	30,00	sim	não	não	não	1310	13,73	1860	13,19	30	580
1053711	fem	900	31,00	sim	sim	não	não	1010	16,84	1475	16,19	110	575
1055693	fem	1330	29,00	não	não	não	não	1430	11,81	1750	11,50	100	420
1055950	masc	1470	29,00	sim	sim	não	não	1570	15,15	2200	14,62	100	730
1055764	masc	760	25,00	sim	sim	sim	sim	870	18,95	1460	17,97	110	700
1055768	fem	780	25,00	sim	sim	sim	sim	680	19,21	1210	18,36	-100	430
1056431	masc	1035	27,00	sim	sim	não	não	1000	17,55	1635	16,78	-35	600
1056889	masc	1700	29,00	sim	sim	não	não	1750	14,28	2365	13,83	50	665
1058375	fem	1400	29,00	sim	não	não	não	1310	13,62	1880	13,11	-90	480
1058348	masc	1410	29,00	não	não	não	não	1295	11,68	2065	11,00	-115	655
1059329	masc	1050	27,00	sim	não	não	não	1050	15,47	1780	14,59	0	730

1060405	fem	830	28,00	sim	sim	não	não	1000	17,81	1105	17,65	170	275
1065560	fem	880	28,00	sim	sim	não	não	1050	17,62	1145	17,48	170	265
1061806	masc	1120	30,00	não	não	não	não	1240	12,34	2210	11,25	120	1090
1058741	masc	1350	31,00	sim	não	não	não	1540	13,04	2195	12,43	190	845
1061839	fem	820	27,00	sim	sim	não	não	970	18,14	1310	17,61	150	490
1065776	masc	800	29,00	sim	sim	não	não	915	17,74	1395	16,98	115	595
1069843	masc	1300	30,00	sim	não	não	não	1250	13,73	1945	13,05	-50	645
1074392	masc	1315	29,00	sim	não	não	não	1330	13,87	2045	13,18	15	730
1074393	fem	1300	29,00	sim	não	não	não	1360	13,88	2105	13,16	60	805
1078882	fem	740	28,00	sim	não	sim	sim	810	16,32	1330	15,44	70	590
1077691	fem	625	25,00	sim	sim	sim	nao	525	19,87	1460	17,99	-100	835
1081994	masc	1440	30,00	sim	não	não	não	1410	13,14	2085	12,55	-30	645
1081214	fem	1650	30,00	sim	sim	não	não	1630	14,27	2595	13,54	-20	945
1082282	masc	1430	30,00	sim	sim	não	não	1230	15,31	1630	14,96	-200	200
1083859	masc	1255	27,00	sim	sim	não	não	1120	16,76	2225	15,65	-135	970
1083148	masc	1000	26,00	sim	sim	não	não	910	18,02	1260	17,58	-90	260
1084122	fem	1040	28,00	sim	sim	não	não	1110	17,14	1760	16,35	70	720
1085974	masc	900	30,00	sim	sim	não	não	995	17,12	1590	16,29	95	690
1084975	fem	760	28,00	sim	sim	não	não	790	18,29	1250	17,53	30	490
1081847	fem	640	24,00	sim	sim	sim	sim	600	19,95	900	19,36	-40	260
1085200	masc	880	25,00	sim	sim	não	não	840	18,71	1180	18,22	-40	300
1074553	masc	1285	29,00	sim	sim	não	não	1300	15,97	2020	15,26	15	735
1070922	masc	595	24,00	sim	sim	sim	sim	610	20,02	920	19,37	15	325
1031855	masc	1410	31,00	não	não	não	não	1730	10,77	2515	10,07	320	1105
1019576	fem	1590	30,00	sim	não	não	não	1730	12,41	2600	11,72	140	1010
1019577	masc	1405	30,00	sim	não	não	não	1520	13,15	2195	12,55	115	790

1041248	fem	1625	31,00	sim	não	não	não	1590	12,14	2125	11,73	-35	500
1027934	fem	1435	31,00	sim	sim	não	não	1465	14,83	2335	14,07	30	900
1037935	fem	1650	31,00	sim	não	não	não	1475	12,15	2455	11,40	-175	805
1008635	fem	935	31,00	sim	sim	não	não	1150	16,56	1630	15,92	215	695
1020162	fem	935	31,00	sim	sim	não	não	950	16,83	1485	16,11	15	550
1042650	masc	1475	33,00	não	não	não	não	1690	10,08	2465	9,42	215	990
1041048	fem	1455	35,00	sim	não	não	não	1640	11,58	2210	11,09	185	755
1045338	masc	1610	31,00	não	não	não	não	1710	10,18	2010	9,94	100	400
1041658	fem	1130	30,00	sim	não	não	não	1070	14,42	1690	13,73	-60	560
1040723	masc	1715	32,00	sim	sim	não	não	1790	13,42	2525	12,88	75	810
1048382	fem	1470	33,00	não	sim	não	não	1590	12,17	2100	11,73	120	630
1047943	masc	1150	34,00	sim	não	não	não	1265	13,10	2115	12,17	115	965
1051420	fem	1925	32,00	sim	não	não	não	2000	10,60	2230	10,45	75	305
1053406	masc	1450	32,00	não	não	não	não	1620	10,48	2100	10,07	170	650
1053934	masc	1435	34,00	não	não	não	não	1605	10,02	3120	8,69	170	1685
1050063	masc	1470	30,00	sim	não	não	não	1570	12,91	1695	12,80	100	225
1055070	masc	1720	30,00	sim	não	não	não	1770	11,96	2250	11,61	50	530
1058619	masc	1495	30,00	sim	não	não	não	1550	12,85	2285	12,23	55	790
1053087	masc	1450	30,00	sim	não	não	não	1495	13,04	2175	12,45	45	725
1056636	masc	1895	31,00	não	não	não	não	1825	9,16	2475	8,73	-70	580
1059395	fem	1650	32,00	sim	sim	não	não	1650	13,73	2000	13,46	0	350
1062103	masc	1600	30,00	sim	não	não	não	1795	12,32	2420	11,83	195	820
1062098	fem	1295	30,00	não	não	não	não	1435	11,64	2160	10,94	140	865
1068060	masc	1665	32,00	não	não	não	não	1900	9,59	2910	8,83	235	1245
1056270	masc	1500	32,00	sim	não	não	não	1630	12,24	2395	11,60	130	895
1071126	masc	1930	32,00	não	não	não	não	2115	8,59	2920	8,07	185	990

1070439	fem	1290	31,00	não	não	não	não	1470	11,36	2365	10,49	180	1075
1069211	fem	1350	35,00	sim	não	não	não	1430	12,09	2220	11,35	80	870
1074624	masc	1260	32,00	sim	não	não	não	1240	13,33	2095	12,48	-20	835
1075227	masc	1110	31,00	sim	não	não	não	1200	14,07	1805	13,39	90	695
1079085	masc	1395	30,00	sim	não	não	não	1505	13,20	2040	12,72	110	645
1078485	masc	865	30,00	sim	não	não	não	965	15,27	1650	14,28	100	785
1079088	masc	1395	30,00	sim	não	não	não	1380	13,31	2475	12,32	-15	1080
1078486	masc	1400	30,00	não	não	não	não	1360	11,39	2410	10,45	-40	1010
1079623	masc	1050	31,00	não	não	não	não	1160	12,36	1770	11,63	110	720
1069793	fem	1915	32,00	sim	não	não	não	1840	10,74	2485	10,32	-75	570
1090692	fem	1030	30,00	sim	sim	não	não	1160	16,58	1895	15,68	130	865
1084885	fem	1090	28,00	sim	sim	não	não	1105	17,01	1575	16,46	15	485
1090049	fem	1200	31,00	sim	não	não	não	1345	13,66	1840	13,14	145	640
1089955	masc	1705	32,00	sim	não	não	não	1960	11,34	2345	11,06	255	640
1073114	masc	1940	32,00	não	não	não	não	1850	8,73	2480	8,32	-90	540
1083302	fem	2200	32,00	não	não	não	não	1930	7,79	2540	7,44	-270	340
1076219	masc	900	32,00	sim	sim	não	não	1065	16,50	1570	15,79	165	670
1083742	fem	1845	32,00	sim	não	não	não	1975	10,88	2235	10,71	130	390
1086320	masc	780	27,00	sim	sim	nao	nao	890	18,34	1220	17,81	110	440
1084975	fem	760	27,00	sim	sim	nao	nao	790	18,55	1250	17,79	30	490
1090107	fem	980	27,00	não	não	nao	nao	1030	13,76	1590	13,04	50	610
1090749	masc	1600	30,00	não	não	nao	nao	1340	10,76	2095	10,16	-260	495
1090692	fem	1030	30,00	não	não	nao	nao	1160	12,67	1895	11,78	130	865
1085974	masc	915	30,00	sim	não	nao	nao	995	15,10	1720	14,11	80	805
1096011	fem	1330	31,00	sim	sim	nao	nao	1465	15,14	2330	13,32	135	1000
1097624	fem	730	25,00	sim	sim	nao	nao	835	19,07	1225	18,39	105	495

1091518	fem	840	24,00	sim	sim	sim	nao	950	18,91	1350	18,31	110	510
1093684	masc	800	23,00	sim	sim	sim	nao	550	19,89	750	19,57	-250	-50
700955	masc	2285	32	sim	não	não	não	2200	9,3	3120	8,8	-85	835
701179	fem	1355	30	sim	não	não	não	1400	13,04	1950	12,9	45	595
701183	masc	1480	30	não	não	não	não	1560	11	2225	10,4	80	745
702311	masc	1575	32	não	não	não	não	1700	10	2120	9,7	125	545
702659	fem	1495	30	sim	sim	não	não	1460	14,9	2110	14,4	-35	615
703779	masc	1240	29	sim	não	não	não	1320	14,2	1740	13,7	80	500
704760	fem	890	26	sim	sim	sim	não	890	18,3	1210	17,9	0	320
705400	fem	1270	30	não	não	não	não	1490	11,7	2270	10,9	220	1000
709641	masc	2230	31	não	não	não	não	2240	7,8	3200	7,2	10	970
710110	masc	1590	32	sim	não	não	não	1570	12,1	2580	11,2	-20	990
710769	masc	850	29	sim	sim	não	não	800	17,8	1450	16,8	-50	600
713033	fem	2130	32	sim	sim	não	não	2270	11,7	2400	11,7	140	270
713801	masc	1910	32	não	não	não	não	1810	8,9	2550	8,4	-100	640
713759	masc	1300	33	sim	sim	não	não	1170	15	1600	14,6	-130	300
719626	fem	1465	30	não	não	não	não	1400	11,2	2030	10,6	-65	565
720456	fem	1300	31	sim	sim	não	não	1470	15,2	1905	14,8	170	605
720957	fem	900	29	sim	sim	não	não	1070	17,3	1690	16,4	170	790
722379	masc	1410	33	não	não	não	não	1500	10,4	2650	9,4	90	1240
724400	masc	1915	32	sim	não	não	não	1800	10,8	2160	10,5	-115	245
725225	masc	1790	31	não	não	não	não	1660	9,6	2200	9,2	-130	410
725541	fem	500	25	sim	sim	sim	sim	490	20,2	715	19,6	-10	215
726308	fem	975	27	não	sim	não	não	1470	15.1	1930	14,6	495	955
727455	masc	1535	28	não	sim	não	não	1590	13,2	2450	12,5	55	915
729040	masc	1155	29	não	sim	não	não	1270	14,4	1670	14	115	515

732477	fem	900	31	sim	sim	não	não	1050	16,8	1720	15,8	150	820
732639	masc	1330	30	sim	sim	não	não	1410	15,5	2060	14,8	80	730
732911	masc	1985	29	não	não	não	não	1900	9,3	2500	9	-85	515
732959	masc	1420	30	não	não	não	não	1260	11,4	1920	10,8	-160	500
733428	fem	1195	28	sim	sim	não	não	1270	16,5	1920	15,8	75	725
734388	fem	1460	29	sim	sim	não	não	1590	15,2	2150	14,7	130	690
734451	fem	940	26	sim	sim	não	não	925	18,2	1460	17,5	-15	520
734477	masc	810	25	sim	sim	sim	sim	720	19,1	890	18,8	-90	80
734642	fem	2210	32	não	não	não	não	2150	7,6	2580	7,4	-60	370
734923	fem	1370	29	sim	sim	não	não	1450	15,6	1740	15,3	80	370
735115	masc	935	28	sim	não	não	não	1100	15,5	1780	14,5	165	845
735263	fem	1335	31	sim	não	não	não	1430	13,2	1950	12,7	95	615
735303	masc	1270	28	sim	sim	não	não	1240	16,3	1810	15,8	-30	540
735876	masc	1850	30	sim	sim	não	não	1910	13,4	2510	13	60	660
736617	fem	985	26	não	sim	não	não	1070	15,9	1800	15	85	815
736858	fem	850	25	sim	sim	sim	sim	890	18,7	1490	17,8	40	640
738942	fem	770	23	sim	sim	sim	sim	835	19,5	1060	19,1	65	290
739562	fem	1165	31	sim	sim	não	não	1180	15,9	1790	15,3	15	625
740858	masc	1075	26	sim	sim	sim	não	1000	17,7	1560	17	-75	485
741084	masc	1200	29	sim	sim	não	não	1110	16,4	1390	16,1	-90	190
741217	fem	1630	30	não	não	não	não	1560	13,1	2330	9,9	-70	700
741556	fem	1535	28	não	sim	não	não	1380	13,4	2370	12,6	-155	835
741557	fem	1395	28	não	sim	não	não	1270	13,9	2090	13,3	-125	695
742227	fem	890	26	sim	sim	sim	não	770	18,5	1370	17,7	-120	480
742387	masc	1980	27	sim	sim	não	não	1780	13,9	2510	13,4	-200	530
745154	masc	1450	30	sim	não	não	não	1490	13,1	2440	12,2	40	990

745162	masc	1140	30	sim	sim	não	não	1160	16,3	1820	15,5	20	680
747941	masc	1340	34	não	não	não	não	1450	10,4	1920	10	110	580
750964	fem	1185	28	sim	sim	não	não	1120	16,7	1865	15,9	-65	680
720456	masc	1300	30	sim	sim	não	não	1440	15,5	1950	15	140	650
646760	masc	1035	26	sim	sim	sim	sim	1030	17,8	1300	17,4	-5	265
639675	fem	1255	30	não	não	não	não	1425	11,8	2230	11	170	975
639909	fem	1650	32	sim	não	não	não	1830	11,7	2310	11,3	180	660
640183	masc	1330	30	sim	sim	não	não	1470	15,4	2500	14,4	140	1170
640590	fem	805	25	não	sim	sim	sim	740	17,1	1085	16,6	-65	280
640591	fem	755	25	sim	sim	sim	sim	845	19	1500	18,6	90	745
640864	fem	1755	29	não	não	não	não	1805	10,2	2500	9,7	50	745
744701	fem	1400	28	não	não	não	não	1400	11,9	2130	11,2	0	730
616619	fem	845	27	sim	sim	sim	sim	845	18,3	1010	18,3	0	165
623609	fem	1000	26	sim	sim	sim	não	1040	17,9	1270	16,8	40	270
624619	fem	1190	27	não	não	não	não	1185	13	1955	12,2	-5	765
624117	masc	825	27	sim	sim	sim	sim	830	18,3	1110	17,9	5	285
626675	masc	1500	31	não	não	não	não	1860	10,4	1800	10,4	360	300
627307	masc	1260	29	sim	sim	sim	não	1230	16,1	1520	15,8	-30	260
726582	fem	1295	33	não	não	não	não	1690	10,6	2200	10,1	395	905
728006	fem	1415	32	não	não	não	não	1540	10,7	1800	10,4	125	385
728719	masc	1230	32	não	não	não	não	1810	10,9	2500	9,4	580	1270
746967	fem	1610	32	não	não	não	não	1550	10	1930	9,7	-60	320
746968	fem	1580	32	não	não	não	não	1690	10	2100	9,7	110	520
750967	fem	525	28	sim	sim	sim	sim	540	19,2	1080	18	15	555
752629	masc	1500	33	não	não	não	não	1810	9,9	2710	9,2	310	1210
754086	masc	1500	32	sim	não	não	não	1590	12,3	2120	11,8	90	620

755201	fem	2050	32	sim	não	não	não	1980	10,3	2525	9,9	-70	475
755412	fem	1615	32	não	não	não	não	1575	10	2300	9,4	-40	685
755427	fem	1500	32	não	não	não	não	1445	10,5	2200	9,8	-55	700
755703	fem	605	26	sim	sim	sim	sim	680	19,3	960	18,8	75	355
756205	masc	890	28	sim	sim	não	não	980	17,7	1380	17,1	90	490
758287	fem	1185	32	não	não	não	não	1540	11,3	2185	10,6	355	1000
759945	masc	1015	27	sim	não	não	não	1120	15,5	1685	14,8	105	670
760386	masc	1590	30	não	sim	não	não	1635	12,5	2525	11,8	45	935
761769	fem	1735	30	não	não	não	não	1620	10,1	2330	11,6	-115	595
761787	masc	1130	30	não	não	não	não	1170	12,4	1670	11,8	40	540
761979	masc	1190	27	sim	sim	não	não	1070	17	1475	16,6	-120	285
760068	fem	1015	27	sim	sim	não	não	1060	17,5	1035	17,6	45	20
753594	masc	1530	28	não	não	não	não	1390	11,5	1980	11	-140	450
725544	fem	1995	32	não	não	não	não	1920	8,5	2769	8	-75	774
728187	masc	1785	31	não	não	não	não	1910	9,5	2500	9,1	125	715
729296	masc	1575	31	sim	não	não	não	1610	12,3	2900	11,3	35	1325
751699	fem	1835	32	não	não	não	não	1830	9,1	2190	8,8	-5	355
755204	masc	1765	31	sim	não	não	não	1735	11,6	2200	11,2	-30	435
756614	fem	1760	32	sim	não	não	não	1930	11,2	2600	10,7	170	840
760541	masc	1690	30	não	não	não	não	1985	10	2200	9,8	295	510
763039	fem	1205	30	sim	não	não	não	1425	13,9	1895	13,3	220	690
763018	fem	1300	30	não	não	não	não	1410	11,7	1900	11,2	110	600
763242	fem	1000	26	sim	sim	não	não	1020	17,9	1450	17,3	20	450
764933	masc	1655	30	sim	não	não	não	1620	12,3	2250	11,8	-35	595
766075	masc	1225	29	sim	sim	não	não	1150	16,3	1760	16,5	-75	535
766187	masc	1520	32	não	não	não	não	1790	10,1	2360	9,7	270	840

766868	masc	1040	28	sim	sim	não	não	1045	17,2	1860	16,2	5	820
767125	masc	1215	27	sim	sim	não	não	1355	16,6	1960	16	140	745
789219	fem	1250	29	sim	não	não	não	1220	14,2	1094	14,3	-30	-156
800421	masc	1175	33	não	não	não	não	1275	11,4	1900	10,7	100	725
787824	fem	825	26	sim	sim	não	não	785	18,7	1110	18,17	-40	285
796489	masc	1195	27	sim	sim	sim	não	1145	16,9	1450	16,59	-50	255
798718	masc	1460	31	não	não	não	não	1650	10,7	1900	10,5	190	440
792480	fem	1040	27	sim	sim	não	não	880	17,7	1555	16,8	-160	515
789792	fem	830	27	sim	sim	sim	não	850	18,3	1220	17,73	20	390
791457	masc	1500	29	sim	não	não	não	1400	13,3	1730	12,9	-100	230
788507	fem	1485	30	não	não	não	não	1630	10,9	2265	10,4	145	780
794977	fem	1005	28	sim	não	não	não	1050	15,4	1560	14,68	45	555
794979	fem	1020	28	sim	não	não	não	1058	15,3	1605	14,6	38	585
794984	fem	945	28	sim	sim	não	não	1058	17,5	1585	16,75	113	640
789220	fem	1325	29	não	não	não	não	1330	11,9	1965	11,3	5	640
789219	fem	1250	29	não	não	não	não	1220	12,3	1940	11,5	-30	690
787872	masc	1420	28	não	não	não	não	1335	11,9	2135	11,2	-85	715
787871	fem	1300	28	não	não	não	não	1275	12,3	1920	11,7	-25	620
789716	fem	910	27	sim	sim	não	não	905	18	1495	15,21	-5	585
788435	masc	860	27	sim	sim	sim	sim	830	18,2	1050	17,92	-30	190
795097	fem	1350	29	sim	não	não	não	1250	13,9	2100	13	-100	750
792794	masc	1240	29	sim	não	não	não	1250	14,2	2035	13,4	10	795
784136	fem	1140	30	sim	sim	não	não	1195	16,2	1665	15,7	55	525
788462	masc	1150	27	sim	sim	sim	sim	1130	17,1	1715	16,4	-20	565
784287	fem	1425	31	sim	não	sim	não	1500	12,9	2030	12,4	75	605
779385	fem	1120	28	sim	não	não	não	1200	14,9	2090	13,8	80	970

784705	masc	1140	29	não	não	não	não	1255	12,5	2010	11,69	115	870
787912	masc	1045	30	não	sim	não	não	1130	14,6	1735	13,92	85	690
770743	fem	500	26	sim	sim	sim	sim	535	19,8	920	18,9	35	420
781030	fem	755	26	sim	sim	sim	sim	840	18,7	1225	18,1	85	470
781621	fem	890	27	sim	sim	sim	sim	940	18	1270	17,5	50	380
781620	fem	815	27	sim	sim	sim	sim	910	18,2	1260	17,7	95	445
784281	fem	1560	31	sim	não	não	não	1385	12,6	2180	11,9	-175	620
787859	fem	1885	32	não	não	não	não	1925	8,9	2900	8,2	40	1015
768983	fem	575	25	sim	sim	sim	sim	510	20	960	19	-65	385
783922	masc	1095	29	não	não	não	não	1140	12,8	1725	12,11	45	630
783921	masc	1265	29	sim	não	não	não	1285	14,1	1705	13,64	20	440
785125	masc	1275	32	sim	não	não	não	1375	13,2	2045	10,6	100	770
785463	fem	970	26	sim	sim	sim	sim	880	18,1	1400	17,5	-90	430
786660	fem	1350	33	não	não	não	não	1530	10,7	1950	10,2	180	600
780633	masc	1335	31	sim	não	não	não	1300	13,4	2020	10,7	-35	685
784099	fem	1400	32	sim	não	não	não	1500	12,7	1885	12,3	100	485
781504	fem	1300	30	sim	sim	não	não	1270	15,7	1990	15	-30	690
768916	masc	1055	26	sim	sim	sim	sim	960	17,8	1500	17,15	-95	445
773573	fem	1050	26	sim	sim	não	não	1010	17,8	1560	15,5	-40	510
772176	fem	955	31	sim	não	não	não	1070	14,7	1760	13,7	115	805
770324	fem	790	28	sim	sim	não	não	760	18,3	1380	17,3	-30	590
771396	masc	1370	30	sim	não	não	não	1335	13,5	1780	13	-35	410
767394	masc	1415	33	não	sim	não	não	1530	12,3	1955	12	115	540
763024	fem	1020	26	não	sim	não	não	1120	15,7	1640	15,1	100	620
797491	masc	965	26	sim	não	não	não	860	16,3	1022	16	-105	57
796130	fem	650	24	sim	sim	sim	sim	705	19,7	1092	18,97	55	442

801590	fem	1260	28	sim	sim	não	não	1305	16,3	2150	14,06	45	890
805307	fem	680	27	sim	sim	sim	não	700	18,7	1080	18,18	20	400
809374	masc	950	30	sim	não	não	não	1050	15	1670	14,1	100	720
809373	masc	865	30	sim	não	não	não	1045	15,2	1680	14,2	180	815
808447	fem	1000	28	sim	não	sim	sim	950	15,5	1550	14,71	-50	550
801588	masc	960	25	sim	sim	não	não	910	18,4	1315	17,86	-50	355
806769	fem	1115	32	sim	não	não	não	1200	13,9	1750	11,3	85	635
801079	fem	1190	28	sim	não	não	não	1260	14,6	1700	14,1	70	510
800999	masc	1550	29	sim	sim	não	não	1430	15	2080	14,48	-120	530
802819	masc	1370	32	sim	não	não	não	1540	12,8	1785	12,5	170	415
800421	fem	1175	33	não	não	não	não	1275	11,4	1900	10,7	100	725
815591	masc	1020	31	sim	não	não	não	1265	14,3	1540	13,89	245	520
814766	fem	1070	30	sim	não	não	não	1165	14,5	2005	13,23	95	935
814783	masc	1505	30	sim	não	não	não	1610	12,8	2555	12	105	1050
816852	masc	895	30	sim	não	não	não	980	15,2	1400	14,6	85	505
812618	masc	1020	28	sim	sim	não	não	1200	17,1	1710	16,5	180	690
814783	masc	1505	30	sim	não	sim	não	1610	12,8	2555	12	105	1050
814766	fem	1070	30	não	não	não	não	1165	12,06	2005	11,6	95	935
819109	masc	1580	30	não	não	não	não	1690	10,5	2070	10,2	110	490
816852	masc	895	31	sim	não	não	não	980	16,9	1660	15,9	85	765
828558	masc	1815	32	sim	sim	não	não	1815	13,1	1775	12,7	0	-40
814052	masc	1570	31	sim	sim	não	não	1570	13,8	2200	12,6	0	630
821231	fem	1040	28	sim	sim	não	não	1175	17,1	1725	16,4	135	685
832633	fem	1440	29	sim	não	não	não	1385	13,4	1956	12,9	-55	516
826127	masc	1265	31	sim	não	não	não	1280	13,5	1900	12,9	15	635
835964	masc	1850	30	sim	não	não	não	1850	11,5	2100	11,3	0	250

815591	masc	1040	31	sim	não	não	não	1265	14,2	1540	13,82	225	500
--------	------	------	----	-----	-----	-----	-----	------	------	------	-------	-----	-----