



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

Kellen Cristiane do Vale Lucio

**Avaliação do ROPScore como preditor de
retinopatia da prematuridade em neonatos prematuros
de muito baixo peso: Estudo Coorte**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Câmpus
de Botucatu, para obtenção do título
de Mestre(a) em Bases Gerais da
Cirurgia.

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Eliane Chaves Jorge
Coorientador(a): Prof(a). Dr(a). Regina Helena Garcia Martins

**Botucatu
2017**

Kellen Cristiane do Vale Lucio

Avaliação do ROPScore como preditor de
retinopatia da prematuridade em neonatos
prematuros de muito baixo peso: Estudo Coorte

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho",
Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de
Mestre(a) em Bases Gerais da
Cirurgia.

Orientador (a): Prof(a).Dr(a).Eliane Chaves Jorge
Coorientador(a):Prof(a).Dr(a). Regina Helena Garcia Martins

Botucatu
2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Lucio, Kellen Cristiane do Vale.

Avaliação do ROPScore como preditor de retinopatia da prematuridade em neonatos prematuros de muito baixo peso : estudo coorte / Kellen Cristiane do Vale Lucio. - Botucatu, 2017

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

Orientador: Eliane Chaves Jorge

Coorientador: Regina Helena Garcia Martins

Capes: 40101177

1. Retinopatia da prematuridade - Prevenção. 2. Fatores de risco. 3. Predição (Logica). 4. Estudos de coortes.

Palavras-chave: Escore de predição; Fatores de risco; ROPScore; Retinopatia da prematuridade.

Dedicatória:

Aos meus queridos pais, Valdevino e Evaldice, por terem me dado a vida, continuarem sempre ao meu lado e serem o meu porto seguro.

Ao meu amado marido Alexandre, meu companheiro de todas as horas, por ter despertado minha paixão pela oftalmologia e, principalmente, por sempre me incentivar a seguir em frente.

Ao meu irmão Kleber, que sempre foi meu melhor amigo e que me ensinou que gentileza é fundamental na vida.

Ao meu avô Leontino (in memorian) que tenho certeza que ficaria muito feliz com esta conquista.

À minha Tia Eunides, que foi a primeira pessoa a pensar que eu defenderia um título de pós-graduação, antes mesmo de eu ter iniciado a graduação.

À Prof. Dra Eliane, minha orientadora querida. Sem dúvida alguma, sem ela não teria conseguido chegar até aqui. Sempre me orientando e me ajudando com muito carinho.

Agradecimentos:

À Prof. Dra Eliane Chaves Jorge, o meu maior agradecimento, por todo suporte durante esta caminhada, por ter acreditado em mim e ter me dado o privilégio de ser sua primeira orientanda da pós-graduação.

À minha querida amiga Taísa Bertoco Carregal Toscano por ter iniciado a pesquisa que resultou nesta dissertação.

Ao Prof. Adjunto José Eduardo Corrente, que me auxiliou a navegar no mundo complicado da estatística e que teve muita paciência ao responder minhas dúvidas e questionamentos.

Aos residentes de oftalmologia e pediatria por terem preenchido adequadamente os prontuários, onde pude buscar informações valiosas.

Aos recém-nascidos pré-termo e aos seus pais ou responsáveis que permitiram que utilizasse os dados de seus exames oftalmológicos.

A razão cardeal de toda superioridade humana é, sem dúvida, a vontade. O poder nasce do querer. Sempre que um homem aplica a veemência e a perseverante energia de sua alma a um fim, ele vencerá os obstáculos, e se não atingir o alvo, fará pelo menos coisas admiráveis.

José de Alencar

Sumário

Lista de Figuras	
Lista de Tabelas	
Lista de Abreviaturas e Siglas	
Resumo	1
Abstract	3
1. Introdução e Revisão da Literatura	6
1.1. Prematuridade	6
1.2. Retinopatia da Prematuridade	7
1.2.1 Epidemiologia	8
1.2.2 Patogênese e Fatores de Risco	9
1.2.3 Classificação e Estadiamento	11
1.2.4 <i>Screening</i> e Diagnóstico	18
1.2.5 Tratamento	19
1.2.6 Escores de Predição	20
1.2.7 ROPScore	23
1.2.8 Justificativa	24
2. Objetivos	25
3. Casuística e Métodos	28
3.1 Desenho do Estudo	28
3.2 Local do Estudo	28
3.3 Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa	28
3.4 População e Critérios de Inclusão	28
3.5 Critérios de Exclusão	29
3.6 Avaliação Clínica	29

3.7 Desfechos Clínicos Avaliados	29
3.8 Procedimentos utilizados para coleta de dados	30
3.8.1 Oftalmoscopia Binocular Indireta	30
3.8.2 Técnica de Dilatação das Pupilas	30
3.8.3 Pesagem	31
3.9 ROPScore – Exame de Acurácia	31
3.10 Análise Estatística	31
4. Resultados	34
4.1. Caracterização Geral da Amostra	34
4.1.1 Dados Demográficos	34
4.1.2 Avaliação Clínica	37
5. Discussão	41
5.1. Caracterização Geral da Amostra	42
5.1.1 Dados Demográficos	42
5.1.2 Avaliação Clínica	44
6. Conclusões	49
7. Referências Bibliográficas	51
8. Apêndice	57
9. Artigo	73

Lista de Figuras

Figuras		Páginas
1	Mapa para classificação da ROP em zonas de envolvimento da retina.	12
2	Classificação atualizada da ROP e indicações de tratamento	13
3	Estágio 1 – Linha de demarcação	14
4	Estágio 2 – Crista	14
5	Estágio 3 – Proliferação fibrovascular	15
6	Estágio 4A – Descolamento parcial não envolvendo a fóvea	15
7	Estágio 4B - Descolamento parcial com acometimento macular	16
8	Estágio 5 - descolamento total da retina com formação de tecido fibroso ou retrolental	16
9	AP-ROP – Retinopatia posterior agressiva	17
10	Doença Plus - importante dilatação e tortuosidade dos vasos retinianos	17
11	Nomograma utilizado pelo modelo CHOP-ROP	22
12	Planilha ROPScore	31
13	Distribuição dos 32 pré-termos com ROP de acordo com a IG.	35
14	Distribuição dos 32 pré-termos com ROP de acordo com o PN	36
15	Curva ROC para qualquer estágio de ROP	39
16	Curva ROC para ROP grave	40

Lista de Tabelas

Tabelas		Págs
1	Características dos 181 pré-termos incluídos no estudo. (HCFMB – UNESP, Botucatu, 2017).	35
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).	38
3	Áreas sob a curva ROC do ROPScore para a ROP em qualquer estágio e para a ROP grave, seus respectivos. (HCFMB – UNESP, Botucatu, 2017).	38
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).	39

Lista de abreviaturas e siglas

AP-ROP	<i>Aggressive Posterior – ROP</i>
CRYO-	<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
CID-10	Classificação Internacional de Doenças
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

Introdução e Objetivo: A Retinopatia da prematuridade (ROP) é a principal causa de deficiência visual permanente na infância. A identificação precoce da forma grave da ROP pode prevenir a cegueira. O ROPScore é um sistema de pontuação desenvolvido para otimizar a triagem e calcular o risco de ROP em neonatos pré-termo. Este estudo objetivou avaliar a acurácia deste algoritmo como preditor de ROP em uma coorte brasileira.

Métodos: Realizou-se um estudo coorte prospectivo de 220 neonatos pré-termo com $PN \leq 1500$ g e / ou $IG \leq 32$ semanas. O ROPScore foi aplicado na 6ª semana de vida nas 181 crianças que sobreviveram até a 45ª semana de idade gestacional corrigida. Cada criança foi classificada como Sem-ROP, ROP em qualquer estágio ou ROP grave. Curvas ROC foram utilizadas para determinar os melhores valores de sensibilidade e especificidade do escore na população estudada.

Resultados: A média de PN foi de $1271,6g \pm 354,6$ e a IG média foi de $29,2 \pm 2,26$ semanas. Dos 181 prematuros estudados, 32 (17,6%) desenvolveram ROP. O melhor ponto de corte do ROPscore para sensibilidade e especificidade foi 16,0 para ROP em qualquer estágio e 16,6 para ROP grave. A área sob a curva ROC para prever ROP em qualquer estágio foi 0,937 (IC 95%: 0,888-0,986; $P < 0,0001$), e para prever ROP grave, 0,962 (IC 95% 0,931-0,993; $P < 0,0001$). A sensibilidade para ROP em qualquer estágio foi 87,5% e para ROP grave foi 95,4%. Utilizando o ROPscore, 130 pré-termos não precisariam ser avaliados com a mesma frequência, diminuindo em 71,8% o número total de exames necessários para detectar ROP.

Conclusão: O ROPScore foi um método auxiliar útil para a triagem de ROP, otimizou os exames e teve precisão para identificar ROP grave.

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

Abstract

Abstract

Background and Objective: Retinopathy of prematurity (ROP) is the leading cause of childhood permanent visual impairment. Early identification of severe form of ROP can prevent blindness. The ROPScore is a scoring system, developed to optimize the screening and calculate risk of ROP in preterm infants. This study aimed to evaluate the accuracy of this algorithm as predictor of ROP in a Brazilian cohort.

Methods: A prospective cohort of 220 preterm infants with BW ≤ 1500 g and/or GA ≤ 32 weeks was conducted. The ROPScore was applied in the 6th week of life in 181 infants that survived who survived until the 45th week of corrected gestational age. Each infant was categorized as having no-ROP, any stage ROP or severe ROP. Receivers operating characteristic (ROC) curves were used to determine the best sensitivity and specificity values of the score in the population studied.

Results: Mean BW was $1271,6 \pm 354.6$ and the mean GA was $29,2 \pm 2,2$ weeks. Of 181 studied preterm, 32 (17,6%) developed ROP. The best cutoff point for sensitivity and specificity was established as 16.0 for any stage ROP and 16.6 for severe ROP. The area under the ROC curve to predict ROP at any stage was 0,937 (95% CI: 0,888 to 0,986; $P < 0,0001$), and to predict severe ROP, 0,962 (95% CI 0,931 to 0,993; $P < 0,0001$). The sensitivity for any stage ROP was 87,5% and for severe ROP was 95,4%. Using ROPscore, 130 pre-terms did not need to be evaluated at the same frequency, reducing the total number of examinations required to detect ROP by 71,8%.

Conclusion: The ROPScore was a useful adjunct screening tool for ROP, optimized the examinations and had accuracy for identify severe ROP.

Keywords: retinopathy of prematurity, risk factors, prediction score, ROPScore.

Introdução e Revisão da Literatura

1. Introdução e Revisão da Literatura

1.1. Prematuridade

Os avanços crescentes da neonatologia e da terapia intensiva têm propiciado a sobrevivência de bebês cada vez mais prematuros, com pesos ao nascimento (PN) e idades gestacionais (IG) progressivamente menores (1). As implicações do nascimento precoce ultrapassam o período neonatal. Os neonatos pré-termo requerem cuidados especiais pelo risco aumentado de morte e de comorbidades graves, incluindo paralisia cerebral, deficiência intelectual, doença pulmonar crônica, perda auditiva e visual. A dimensão adicional de incapacidade vitalícia destas crianças impacta suas famílias e comunidades (2).

Estima-se que 15 milhões de bebês prematuros nascem todos os anos, e as taxas de natalidade pré-termo estão aumentando globalmente (3). O Brasil está entre os 10 países com o maior número de partos prematuros no mundo (4) e existe uma tendência de evolução de nascimentos pré-termo no país. Estudo coorte nacional recente que estudou óbito neonatal, revelou uma taxa de prematuridade que atingiu 11,5% dos nascidos vivos em 2011, (5, 6) nível bem mais elevado do que o de países europeus, que apresentam taxas em torno de 7% (7), mas similar aos níveis encontrados nos Estados Unidos da América, onde a taxa de prematuridade em 2008 foi de 12,7% (8).

A primeira Assembléia Mundial da Saúde, em 1948, propôs a definição internacional de bebê prematuro ou imaturo, como um bebê nascido vivo com peso ao nascimento de 2500 g ou menos independente da idade gestacional (9). Beckwith & Rodning, em 1991, sugeriram uma subdivisão do grupo de nascidos pré-termo com peso abaixo de 2500g, denominando recém-nascidos de muito baixo peso, aqueles que pesam

abaixo de 1500g, e recém-nascidos de extremo baixo peso aqueles que pesam abaixo de 1000g, que só foi reconhecida pela Organização Mundial da Saúde em 1997, por ocasião da revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) (10, 11).

Quanto à idade gestacional, a OMS define atualmente como prematuro todo nascimento que ocorre com IG inferior a 37 semanas (mais de 196, porém menos de 259 dias completos de gestação) (10).

Entretanto, dentro do grupo dos pré-termos de muito baixo peso, estão inclusos tanto os com IG no limite de viabilidade quanto os tardios, ou os de termo com baixo crescimento intrauterino, (12) que apresentam características clínicas e de morbimortalidade muito diferentes; justificando uma subclassificação, de acordo com a IG em: Pré-termo extremo (nascido antes de 28 semanas completas); pré-termo moderado (nascido entre 28 semanas e menos de 34 semanas); e pré-termo tardio (nascido entre 34 semanas e 36 semanas e 6 dias) (12).

As crianças pré-termo podem apresentar diversas alterações oculares no seu desenvolvimento, sendo a retinopatia da prematuridade (ROP) a mais grave delas (13).

1.2. Retinopatia da prematuridade

A retinopatia da prematuridade (ROP) é uma doença multifatorial, de etiologia vasoproliferativa, que acomete a retina de pacientes prematuros (13). Foi descrita pela primeira vez por Terry em 1942 (14, 15) com o nome de fibroplasia retrolental, devido ao crescimento anormal de tecido fibrovascular atrás do cristalino, causando cegueira bilateral em pacientes pré-termos. (15). Nos anos seguintes, a incidência da doença aumentou, tendo Terry (15) descrito outros 117 casos semelhantes aos iniciais. Na década de 50, a fibroplasia retrolental se tornou a maior causa de cegueira infantil em países

desenvolvidos. O termo retinopatia da prematuridade foi introduzido por Health em 1951 (16) por ser mais adequado ao estado de imaturidade da criança pré-termo.

Os primeiros autores a associarem o uso do oxigênio com o desenvolvimento da ROP foram Campbell em 1951(17) e Crosse e Evans em 1952 (18). Após estes relatos, houve um período de controle restrito do emprego do oxigênio que produziu uma redução na prevalência da doença, porém aumentou a mortalidade e a morbidade dos pré-termos. Nos anos seguintes a oxigenoterapia foi ajustada para níveis adequados à manutenção da vida dos neonatos, porém, após os anos 80, com o desenvolvimento da neonatologia e o aumento da sobrevivência de pré-termos extremos, a prevalência de ROP aumentou novamente, tornando-a hoje a maior causa de cegueira infantil no mundo (19).

1.2.1 Epidemiologia

A ROP, uma das principais morbidades associadas ao nascimento prematuro, tornou-se uma causa significativa de cegueira em crianças de países de renda média na Ásia, Europa Oriental e América Latina (13, 20, 21), sendo uma prioridade para o VISION 2020, programa de erradicação da cegueira até o ano 2020, da Organização Mundial da Saúde. (22). Blencowe et al. (23) estimou que 32 000 recém-nascidos prematuros tornam-se cegos ou deficientes visuais graves por ROP a cada ano.

A ROP ocorre no mundo todo, exceto em países com taxas muito altas de mortalidade infantil, nos quais os bebês pré-termos não sobrevivem; como em alguns países da África. A incidência de cegueira por ROP varia muito conforme o país, em função do nível socioeconômico e do acesso e qualidade dos cuidados neonatais (21). No Brasil existem poucos dados sobre a prevalência da ROP. Estudos demonstram que a prevalência de ROP varia conforme a região do país. Na cidade de São Paulo, Graziano et al. (24), em 1997,

encontraram 29,9% de ROP em prematuros com peso ao nascimento menor de 1500g. No Rio de Janeiro, em 2010, Portes et al. (25) encontraram 27,81% de ROP em qualquer estágio. Na região Sul, Fortes Filho et al. (26), em 2004, encontraram prevalência de 28,5% em pretermos >1000g. Em outro estudo no mesmo hospital, eles encontraram prevalência de 48,6% em pré-termos com peso < que 1000 g (27). Estima-se que 13.500 prematuros pesando menos que 1500g necessitem de triagem com exames oftalmológicos a cada ano no país e que aproximadamente 1000 deles necessitem de tratamento (28) .

1.2.2 Patogênese e fatores de risco

O processo da vasculogênese retiniana se inicia na 16ª semana de gestação, a partir do disco óptico, atingindo a ora serrata por volta da 36ª semana (29). As células fusiformes do cone pré-papilar se transformam em uma rede de capilares e se diferenciam em vasos sanguíneos maduros de forma centrífuga até a ora serrata nasal. No lado temporal, a vascularização se completa ao redor da 40ª semana de gestação, por ocasião do nascimento a termo (30, 31).

A ROP surge quando ocorre uma interrupção na vasculogênese natural retiniana, em função do nascimento prematuro. A exposição da retina imatura ao oxigênio induz à vasoconstrição que, se mantida, produz áreas de oclusões vasculares. Estudos experimentais em gatos prematuros submetidos à exposição prolongada ao oxigênio (32) demonstraram que o calibre dos vasos retinianos é reduzido em 50%, após poucos minutos de exposição ao oxigênio e em 80%, após quatro a seis horas de exposição, havendo oclusão irreversível de vasos periféricos após 15 horas. Depois da remoção do ambiente de hiperóxia nos animais, foi observada acentuada proliferação endotelial a partir dos capilares adjacentes, ocluídos durante o período de hiperóxia, com crescimento de neovasos em direção ao vítreo (33, 34,

35).

Destas descrições, a partir de modelos experimentais de retinopatia induzida por oxigênio, surgiu a hipótese da existência de duas fases de efeitos decorrentes da exposição a altas taxas de oxigênio sobre o desenvolvimento vascular retiniano. Estudos posteriores demonstraram que o tempo de exposição ao oxigênio e a forma de administração, por ventilação mecânica também eram importantes no desenvolvimento da ROP (24, 36).

Sabe-se hoje que a patogênese da ROP é semelhante à das doenças vasoproliferativas, em que a neovascularização retiniana inicia-se após estímulo isquêmico (29). O aparecimento da ROP é regulado pelo oxigênio e está relacionado com o fator de crescimento do endotélio vascular (*vascular endothelial grown fator*- VEGF), e com outros fatores de crescimento como o *insulin-like I* (IGF-I) (29). Estes fatores induzem às duas fases da doença: a hipóxica e a proliferativa. Inicialmente a supressão do VEGF e do IGF –I pela hiperóxia e a perda da interação materno fetal leva à interrupção do processo de vascularização normal. Com a melhora das atividades metabólicas e a diminuição da oxigenoterapia, há hipóxia retiniana, estímulo à produção de VEGF, neovascularização e descolamento da retina (12).

Atualmente, os fatores de risco bem estabelecidos para o desenvolvimento da ROP, além da oxigenoterapia, são o peso ao nascimento e a idade gestacional. (37). Outros fatores associados à comorbidades dos pré-termos e mais estudados são: transfusão sanguínea, hemorragia intraventricular, uso pré-natal de esteróides e beta-bloqueadores, infecção e sepse (38, 39, 40). Estudos recentes apontam o ganho de peso pós-natal como forte preditor de ROP (41,42). Após o nascimento, é esperado que os nascidos pré-termo percam peso, recuperando-o a partir da segunda semana de vida (43). Na sexta semana, o ganho de peso esperado para o pré-termo é de pelo menos de 50% do seu peso ao nascimento. Neonatos mais imaturos, com menor peso ao nascimento e menor idade gestacional e portadores de

maiores comorbidades, ganham menos peso num intervalo de tempo maior, e tem maior risco de desenvolver a ROP (43). Alterações metabólicas (38), mudança nos níveis de IGF-I (44), hiperglicemia, nutrição enteral e infecções também podem colaborar para o baixo ganho ponderal dos pré-termos (45).

Hall et al. (46) associaram baixo ganho de peso com a severidade da ROP. Wallace et al. (42) 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. Allegaert et al. (47) mostraram que pré-termos pequenos para a idade gestacional (PN<percentil 10 para a IG) tiveram risco aumentado para desenvolver ROP grave. Lofqvist et al, (48) propuseram a utilização da variação do ganho de peso pós-natal, junto com a dosagem sérica do fator IGF-I como marcadores definitivos e precoces de risco para ROP. Fortes Filho et al. (42) num coorte nacional, concluíram que o ganho de peso nas primeiras seis semanas de vida é um fator de risco independente para ROP grave. Binenbaum et al. (41) propuseram um modelo de ganho de peso pós-natal numa população de pré-termos com peso ao nascimento < 1000g com alta sensibilidade para prever ROP grave.

1.2.3. Classificação e estadiamento

Em 1984, foi proposta uma Classificação internacional para a ROP pelo *The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity* (TCROP) (49). Esta classificação teve como objetivo especificar a localização, a extensão da doença e estabelecer quatro estágios evolutivos. Um mapa da retina foi esquematizado, dividindo o fundo de olho em três zonas concêntricas, centradas na papila óptica e progredindo para a periferia:

- Zona I: polo posterior - caracteriza-se pelo dobro da distância disco optico e 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).

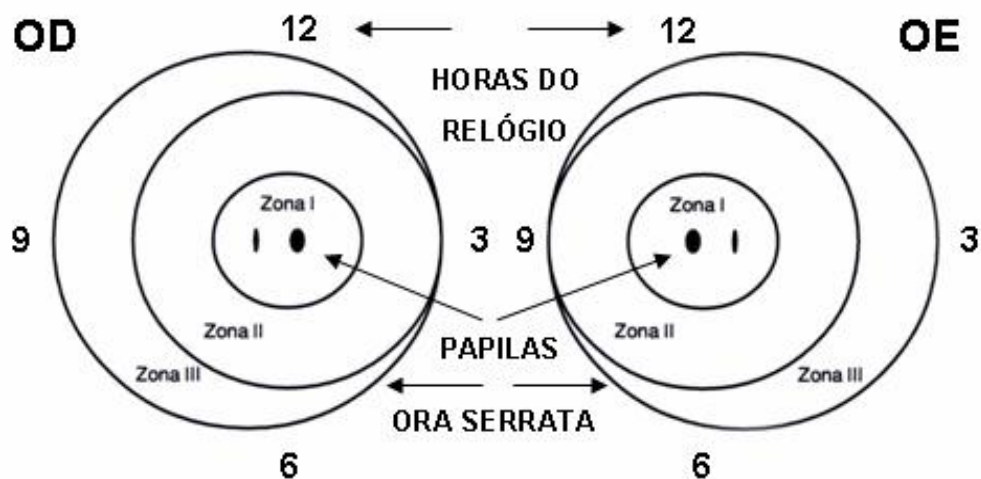


Figura 1. Mapa para classificação da ROP em zonas de envolvimento da retina. Zin et al. 2007.

De acordo com o estágio evolutivo, a doença foi caracterizada em quatro estágios e houve a definição da doença plus (importante dilatação e tortuosidade dos vasos retinianos):

- Estágio 1- linha demarcatória delimitando a retina vascularizada da parte avascular;
- Estágio 2- alargamento da linha e formação de crista_elevada no limite da zona avascular;
- Estágio 3- proliferação fibrovascular retiniana ou extra retiniana sobre a crista;
- Estágio 4- descolamento tracional parcial da retina.

Em 1987, o TCROP reformulou o estágio 4, (50) dividindo-o em: A (descolamento parcial sem acometer a mácula) e B (descolamento parcial com acometimento macular) e criando o estágio 5 (descolamento total da retina com formação de tecido fibroso ou retrolental).

Em 2005, nova classificação introduziu a doença agressiva posterior (*aggressive posterior ROP – APROP*) e o conceito de doença pré-plus (51).

Tabela 1. Classificação da retinopatia da prematuridade	
Estágio 1	Linha branca e plana que separa a retina vascular da avascular
Estágio 2	Crista elevada
Estágio 3	Proliferação fibrovascular a partir da crista
Estágio 4	A proliferação pode provocar um descolamento de retina subtotal, (4a, extrafoveal; 4b, descolamento total, incluindo fóvea)
Estágio 5	Descolamento total de retina (funil aberto ou fechado)
Doença limiar (definido pelo CRYO-ROP) (se não tratada pode apresentar resultados anatômicos ruins em 50% dos casos)	Retinopatia estágio 3, em zona I ou II, com pelo menos 5 horas de extensão contínuas ou 8 horas intercaladas, na presença de doença “plus” (dilatação arteriolar e venodilatação)
Doença pré-limiar tipo 1 (definido pelo ET-ROP)	Qualquer ROP em zona I com plus (doença posterior agressiva) Estágio 3, zona I, sem plus Estágio 2 ou 3 em zona II, com plus
Doença pré-limiar tipo 2 (definido pelo ET-ROP)	Estágio 1 ou 2, zona I, sem plus Estágio 3, zona 2, sem plus

Figura 2. Classificação atualizada da ROP e indicações de tratamento. Zin et al.2007.

As figuras 3 a 10 mostram os estágios 1 a 5, a doença plus e a AP-ROP.

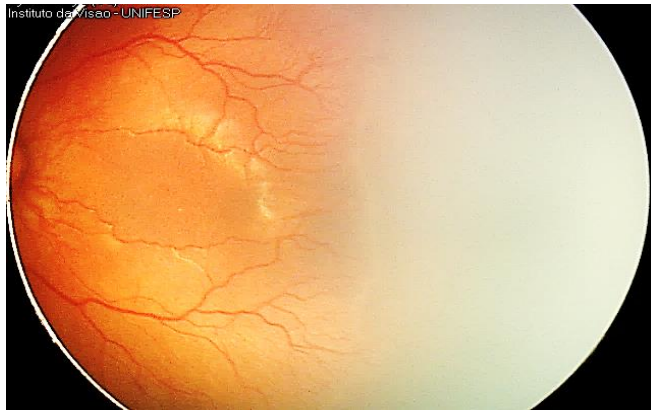


Figura 3. Estágio 1 – Linha de demarcação. Fonte: Dra Nilva Moraes. UNIFESP.



Figura 4. Estágio 2 - Crista. Fonte: Dra Nilva Moraes. UNIFESP.

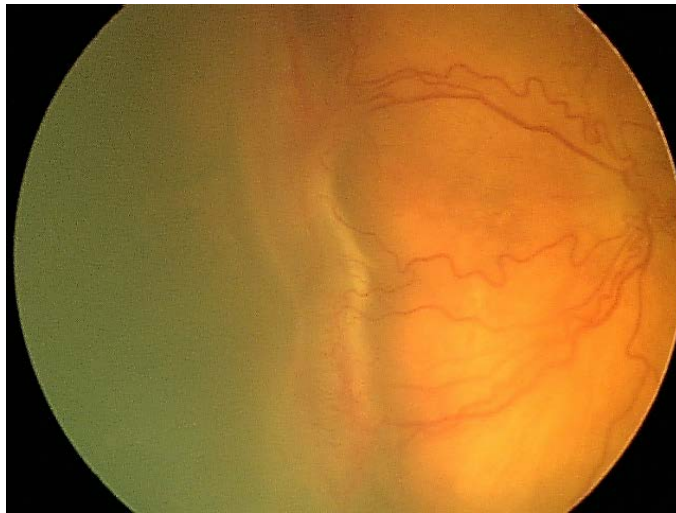


Figura 5. Estágio 3 – Proliferação fibrovascular. Fonte: Dra Nilva Moraes. UNIFESP.

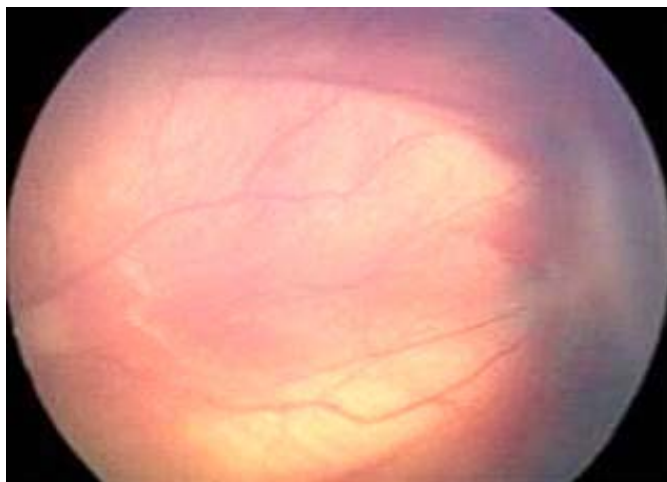


Figura 6. Estágio 4A – Descolamento parcial não envolvendo a fóvea. Fonte: Paul Chan & Michael F. Chiang, <https://www.aao.org/topic-detail/retinopathy-of-prematurity--latin-america#figure16>.

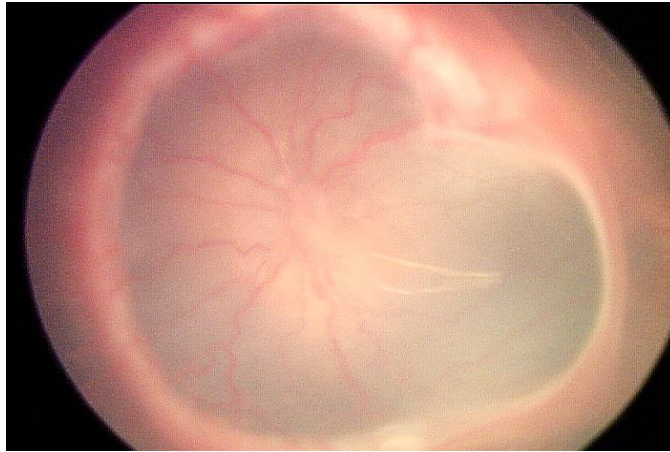


Figura 7. Estágio 4B - Descolamento parcial com acometimento macular. Fonte: Dra Nilva Moraes. UNIFESP.



Figura 8. Estágio 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 9. AP-ROP – Retinopatia posterior agressiva. Fonte: Dra Nilva Moraes. UNIFESP.



Figura 10. Doença Plus - importante dilatação e tortuosidade dos vasos retinianos. Fonte: Dra Nilva Moraes. UNIFESP.

1.2.4. Screening e Diagnóstico

Os programas de triagem oftalmológica para detecção da ROP são a melhor forma de prevenir a cegueira pela doença. No mundo, os critérios de inclusão dos prematuros em grupos de risco para desenvolvimento da ROP variam conforme o índice de desenvolvimento do país e se baseiam no peso ao nascimento e na idade gestacional (20).

No Brasil, não havia consenso sobre a melhor forma de triar as crianças com risco de ROP até que em 2002, especialistas (oftalmologistas e neonatologistas) de 17 centros nacionais se reuniram para estabelecer critérios para um programa de triagem neonatal. Neste encontro foram definidas as Diretrizes Brasileiras, que preconiza exames fundoscópicos em todas as crianças pré-termos nascidas com PN ≤ 1.500 g e/ou IG ≤ 32 semanas de gestação, e ainda, inclui na triagem todos os bebês com maior peso ou com maior idade gestacional com condições clínicas desfavoráveis ou outros fatores de risco de desenvolver a doença, quando solicitado pelo neonatologista responsável (52).

O diagnóstico da ROP é feito por meio de exame fundoscópico com oftalmoscópio binocular indireto, sob midríase pupilar. O primeiro exame é realizado entre a 4ª e a 6ª semana de vida e repetido dependendo dos achados encontrados no exame inicial, em intervalos definidos pelas Diretrizes Brasileiras para Detecção e Tratamento da ROP (52), até a completa vascularização da retina ou até a total regressão da ROP, como descrito a seguir:

- a. Retina madura (vascularização completa): seguimento com 6 meses com avaliação do desenvolvimento visual funcional, estrabismo e ametropias.
- b. Retina imatura (vascularização não completa) ou presença de ROP < pré-limiar: avaliação de 2/2 semanas;
- c. Retinopatia em regressão: avaliação de 2/2 semanas;

- d. Retina imatura, zona I: exames semanais;
- e. ROP, pré-limiar tipo 2: exames 3-7 dias;
- f. ROP pré-limiar tipo 1 (zona 1, qualquer estágio com plus; zona I, estágio 3; zona II, estágio 2 ou 3 plus (11) e limiar: tratamento em até 72 horas;
- g. Os exames podem ser suspensos quando a vascularização da retina estiver completa, idade gestacional corrigida de 45 semanas e ausência de ROP pré-limiar, ROP completamente regredida;

Atualmente, é possível utilizar a telemedicina para captar as imagens da retina e enviar para análise de um especialista em ROP à distância. Essa alternativa de triagem torna-se muito importante em países onde há dificuldade de acesso a programas de triagem neonatal, facilitando a detecção da doença e o tratamento adequado (53).

1.2.5. Tratamento

O tratamento da ROP é indicado quando a doença atinge um estágio, a partir do qual, se não tratada, pode apresentar resultados anatômicos e funcionais desfavoráveis, a chamada doença Limiar ou ROP grave. O conceito de doença Limiar (ROP estágio 3, em zonas I ou II, com pelo menos 5 horas de extensão contínuas ou 8 horas intercaladas, na presença de doença plus), indicação clássica de tratamento a partir do estudo multicêntrico *Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity - CRYO-ROP* (54) , deu lugar à doença Pré-Limiar Tipo 1, a partir de 2003, quando a classificação foi atualizada pelo estudo ET-ROP (55).

A nova indicação preconiza o tratamento mais precoce, em que pacientes com qualquer estadiamento da ROP em zona I com plus, ROP estágio 3, zona I sem plus e ROP estágio 2 ou 3 em zona II com plus sejam tratados. Uma nova classificação foi

estabelecida em 2005, com a introdução da doença Pré-Limiar Tipo 2, que indica o acompanhamento mais cuidadoso de pacientes com ROP estágio 1 ou 2 em zona I sem plus e ROP estágio 3, zona 2 sem plus (56). A Doença Agressiva Posterior (*agressive posterior* ROP ou AP-ROP), forma grave da doença, de rápida progressão para descolamento da retina, é de difícil controle e deve ser tratada assim que diagnosticada (57).

A crioterapia da retina avascular periférica foi o tratamento padrão para a ROP classificada como doença Limiar, a partir de 1988, em função dos resultados do estudo CRYO-ROP, que confirmou que esse tratamento prevenia a progressão da ROP (54). A fotocoagulação transpupilar com laser diodo é o tratamento de escolha atualmente, em substituição à crioterapia pela segurança do procedimento, praticidade e eficácia dos resultados (58).

O uso de antiangiogênicos para tratamento da ROP é recente e está indicado como terapia adjunta quando há falha do tratamento com laser; em casos de ROP grave em zona 1, quando há necessidade de preservar a mácula, quando o pré-termo não apresenta condições clínicas favoráveis para um procedimento anestésico, quando há opacidade de meios impedindo a visão da retina ou quando não há dilatação pupilar adequada (59). Estudos recentes mostram evidências de que a terapia anti-VEGF pode ser mais eficiente que a fotocoagulação em casos de ROP zona 1, e AP-ROP, mas ainda são necessários mais estudos de seguimento a longo prazo para confirmar a segurança do uso dessas drogas em prematuros (60).

1.2.6. Escores de predição

A triagem adequada dos recém-nascidos com risco de ROP é dispendiosa e exige grande carga de trabalho dos profissionais envolvidos. Os exames oftalmológicos repetidos podem levar a stress e instabilidade cardiorrespiratória nos neonatos, que já têm

outras comorbidades sistêmicas (61). Quanto menor o peso ao nascimento (PN) e menor a idade gestacional (IG), mais cedo a ROP se manifesta, aumentando o período e o número de exames oftalmológicos necessários para a detecção da doença. Para diminuir o número de exames e identificar precocemente quais recém-nascidos tem maior risco de desenvolver a forma grave da ROP, foram desenvolvidos alguns escores de predição, modelos matemáticos utilizados na neonatologia, considerando os principais fatores de riscos envolvidos no desenvolvimento da ROP (62, 63). Os modelos de predição mais utilizados em ROP em ordem cronológica de desenvolvimento são: o WINROP 1 (*Weight, Insulin-like Growth Factor-1, Neonatal, Retinopathy of Prematurity*) (48), WINROP 2 (64), o CHOP (*Children's Hospital Of Philadelphia*)-ROP (65), o ROPScore (28) e o CO (*Colorado*)-ROP (66).

WINROP: O WINROP 1 foi desenvolvido por Löfqvist et al. (48) na Suécia em 2006, sendo idealizado como um *software* de computador para ser usado em pré-termos com IG menor que 32 semanas, considerando também o peso ao nascimento, o ganho de peso semanal e níveis séricos periódicos de IGF-1 e IGFBP-3. O modelo foi validado por estudo prospectivo com boa acurácia (63, 67). Em função do custo das dosagens hormonais, os autores suecos propuseram em 2009, uma versão simplificada do modelo avaliando somente IG, PN e ganho de peso semanal, denominada WINROP 2. (64)

O WINROP 2 atualmente é um dos modelos mais utilizados e tem sido validado em muitos países por estudos coortes diferentes, inclusive no Brasil (68). No entanto, algumas exigências burocráticas dificultam 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.

Além disso, alguns estudos mostraram que o WINROP 2 perde sensibilidade em pré-
termos com peso ao nascimento maior que 1000g, o que não o torna muito efetivo em países
em desenvolvimento, onde crianças mais maduras desenvolvem ROP (69).

CHOP-ROP: O CHOP - ROP foi desenvolvido numa coorte retrospectiva americana,
e originalmente desenhado para identificar ROP grave (65). Ele se originou do PINT-ROP
(41), que levava em conta o PN, IG e medidas longitudinais diárias do ganho de peso. Ele se
baseia no peso ao nascimento (<1501g) ou idade gestacional ≤ 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 (70).

Na figura 11 podemos ver um exemplo de nomograma para prever o risco de ROP
grave baseado no modelo CHOP-ROP (65). Uma linha reta é desenhada entre os valores para
peso ao nascer e taxa diária de ganho de peso. A intersecção desta linha com o eixo auxiliar
cinzento é então ligada ao valor para idade gestacional. A intersecção desta segunda linha
com a linha de probabilidade fornece a probabilidade de ROP severa. Se o risco for superior
a 0,014 os exames oftalmológicos são indicados.

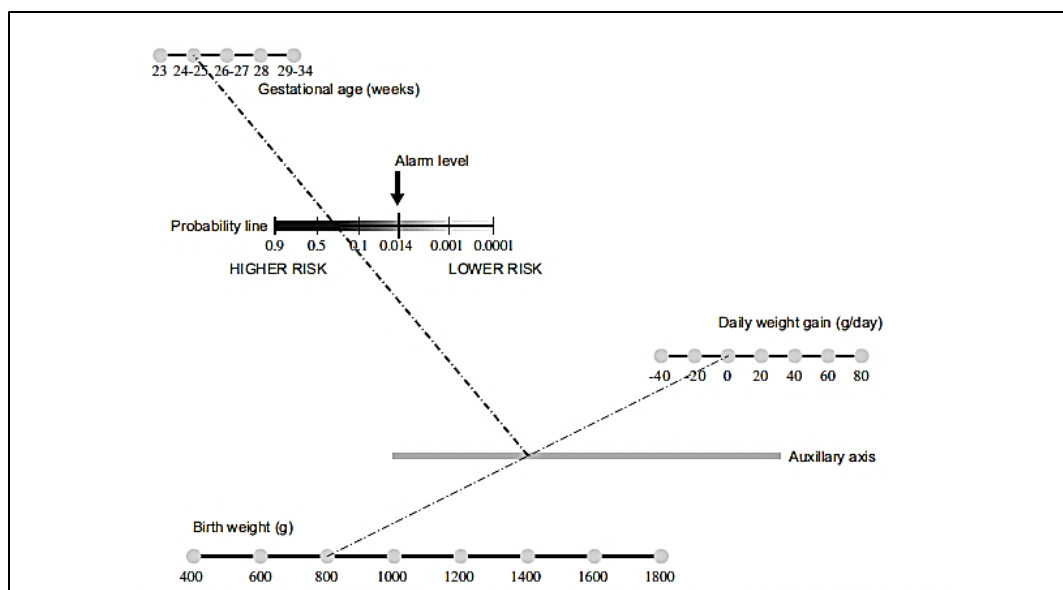


Figura 11. Nomograma utilizado pelo modelo CHOP-ROP. Binenbaum et al. 2012.

CO-ROP: Este modelo recentemente publicado (66) foi desenvolvido numa coorte retrospectiva no estado do Colorado (Estados Unidos da America), utilizando idade gestacional ≤ 30 semanas, peso ao nascimento ≤ 1500 g e ganho de peso ≤ 650 gramas em quatro semanas. Ele apresentou bons resultados (sensibilidade de 100% para ROP 1 e 2 e 96.4% para qualquer estágio de ROP) porém ainda precisa ser validado em outras populações.

1.2.7 ROPScore

O termo ROPScore (The Retinopathy of Prematurity Score) foi proposto pela primeira vez na literatura por Kennedy et al (71) em um estudo com crianças prematuras, avaliando os fatores de risco das primeiras quatro semanas de vida. Segundo Kenned et al, o ROPScore ajudaria a identificar quais crianças pré-termo teriam risco de desenvolver ROP antes do primeiro exame oftalmológico.

O ROPScore proposto por Eckert et al. em 2012 numa coorte de 474 crianças pré-termo é um sistema de pontuação baseado em fatores de risco acumulados que pretendia ser 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. O sistema de pontuação é bastante simples, podendo ser utilizado rotineiramente por oftalmologistas no exame de triagem para a detecção da ROP(28) .

O ROPScore foi desenvolvido baseado nos principais fatores de risco para ROP (PN e IG) e inclui também de ganho de peso proporcional ao PN nas seis primeiras semanas de vida. Além destas três variáveis, o ROPScore inclui dois outros fatores de risco de ROP, o uso do oxigênio com ventilação mecânica e a necessidade de transfusão sanguínea (28).

O escore é calculado por uma planilha Excel (Microsoft) e deve ser utilizado no primeiro exame oftalmológico, dando ao médico condições de decidir se o recém-nascido precisará de mais ou menos reavaliações nas semanas seguintes. Altos índices de escores indicam necessidade de mais exames porque estes bebês terão risco maior de desenvolver a ROP do que os com baixos escores. Os resultados de Eckert et al. (28) indicam que o ROPScore é um instrumento promissor que auxilia o oftalmologista durante a triagem de casos de ROP, diminuindo o número de exames e possibilitando uma atitude pró-ativa para com os neonatos com maior risco. O ROPScore foi validado por uma coorte retrospectiva na Itália, que incluiu 445 crianças prematuras, com bons resultados (70).

1.2.8 Justificativa

Em função da falta de estudos nacionais utilizando o ROPScore em populações diferentes da que foi avaliada na coorte que levou ao desenvolvimento do modelo de predição e do fato de que o único estudo que validou o escore foi retrospectivo, nos propusemos a desenvolver uma coorte prospectiva para avaliar o ROPScore como modelo preditor de ROP na nossa população de pré-termos, e o seu desempenho na prática clínica, contribuindo para o processo de validação do escore.

Objetivos

2. Objetivos:

Este estudo teve como objetivos:

Avaliar a utilização do ROPScore como preditor da Retinopatia da Prematuridade em qualquer estágio e na sua forma grave, em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso e/ou idade gestacional ≤ 32 semanas e a contribuição do ROPScore na redução do número de exames oftalmológicos necessários para a detecção da ROP.

Casuística e Métodos

3.Casuística e Métodos

3.1 Desenho do Estudo

Foi realizado um estudo coorte prospectivo.

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

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 julho de 2014, 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).

3.5. 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.

3.6. 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-terms incluídos no estudo. Os exames foram repetidos conforme os achados iniciais, com a periodicidade determinada pelas diretrizes brasileiras (52), 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 pré-terms incluídos no estudo foram pesados na 6ª semana de vida.

3.7. Desfechos clínicos avaliados

Os desfechos clínicos avaliados foram a ocorrência da ROP em qualquer estadiamento e o desenvolvimento da ROP grave, que necessita de tratamento (doença pré-límiar 1, doença límiar e doença posterior agressiva). A ROP foi categorizada de acordo com a Classificação Internacional de Retinopatia da Prematuridade Revisada (55), 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* (ETROP) (55).

3.8. Procedimentos que foram utilizados para a coleta de dados

3.8.1. 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).

3.8.2. 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.

3.8.3. Pesagem

A pesagem dos recém-nascidos pré-termo foi realizada 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).

3.9. ROPScore – Exame de acurácia

A aplicação do ROPScore foi realizada na 6ª semana de vida de cada pré-termo, utilizando a planilha Excel (Microsoft®) proposta por Eckert et al. (28), inserindo-se os seguintes dados: peso ao nascimento, idade gestacional, presença ou ausência de transfusão sanguínea nas primeiras seis semanas de vida, uso ou não de oxigênio por ventilação mecânica nas primeiras seis semanas de vida e peso com seis semanas. (Figura 12).

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

Higher the ROPScore = Higher the risk for developing ROP

Cutoff point for any stage ROP = 11 and for severe ROP = 14.5

NPV (Negative predictive values) = 93% of not developing any stage of ROP and 99% of not developing severe ROP

NPV = probability of a patient with ROPScore below 11 of not developing any stage ROP

NPV = probability of a patient with ROPScore below 14.5 of not developing severe ROP

Figura 12. Planilha ROPScore. Eckert et al. 2012.

3.10. 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-terms. 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 (72).

Resultados

4. Resultados

4.1. Caracterização Geral da Amostra

4.1.1. Dados Demográficos

Foram estudados nesta coorte 220 pré-termos que preencheram os critérios de inclusão, sendo que 38 deles morreram antes da sexta semana de vida, um durante o seguimento e 181 completaram o estudo. Oitenta e seis pré-termos eram do sexo masculino (47,5%).

A idade gestacional em toda coorte variou entre 23 a 33 semanas com média e desvio padrão de $29,2 \pm 2,2$. O peso ao nascimento variou entre 500 e 2230g com média e desvio padrão de $1.271,6g \pm 354,6$. A média de ganho de peso na sexta semana de vida foi de $596,9g \pm 248,0$.

A prevalência de ROP em qualquer estágio na nossa população foi de 32/181 RNPT (17,6%). A incidência de ROP grave, que necessitou de tratamento, neste estudo foi de 22/181 RNPT (12,1%).

Os dados demográficos dos 181 recém-nascidos sem ROP, com ROP em qualquer estágio e com ROP grave, que completaram o estudo se encontram na tabela 1.

As figuras 13 e 14 mostram a distribuição dos 32 pré-termos com ROP de acordo com a IG e o PN.

Os dados individualizados completos, referentes à identificação, sexo, IG, PN, peso na sexta semana, 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 181 pré-termos incluídos no estudo. (HCFMB – UNESP, Botucatu, 2017).

	Toda a Coorte	Pacientes com ROP em qualquer estadiamento	Pacientes com ROP grave
Número de pacientes	181	32	22
Sexo Masculino	86 (47,5%)	5/32	6/22
Sexo Feminino	95 (52,4%)	27/32	16/22
Média do PN (g) *	1.271,6 ± 354,6	884,0 ± 250,0	763,1 ± 186,8
Média da IG (sem) *	29,23 ± 2,2	26,45 ± 1,6	25,9 ± 1,2
Média do GP na 6ª semana de vida (g) *	596,9 ± 248,0	407,4 ± 190,8	390,7 ± 162,8
ROPScore range (média ± DP)	7,2-19,6 (13,5 ± 3,0)	12-19,6 (16,0 ± 2,3)	14,7-19,6 (17,9 ± 1,0)

*Dados apresentados em média ± desvio-padrão; ROP: retinopatia da prematuridade; PN: peso de nascimento; IG: idade gestacional; GP: ganho ponderal do nascimento até a 6ª semana de vida; DP: desvio-padrão.

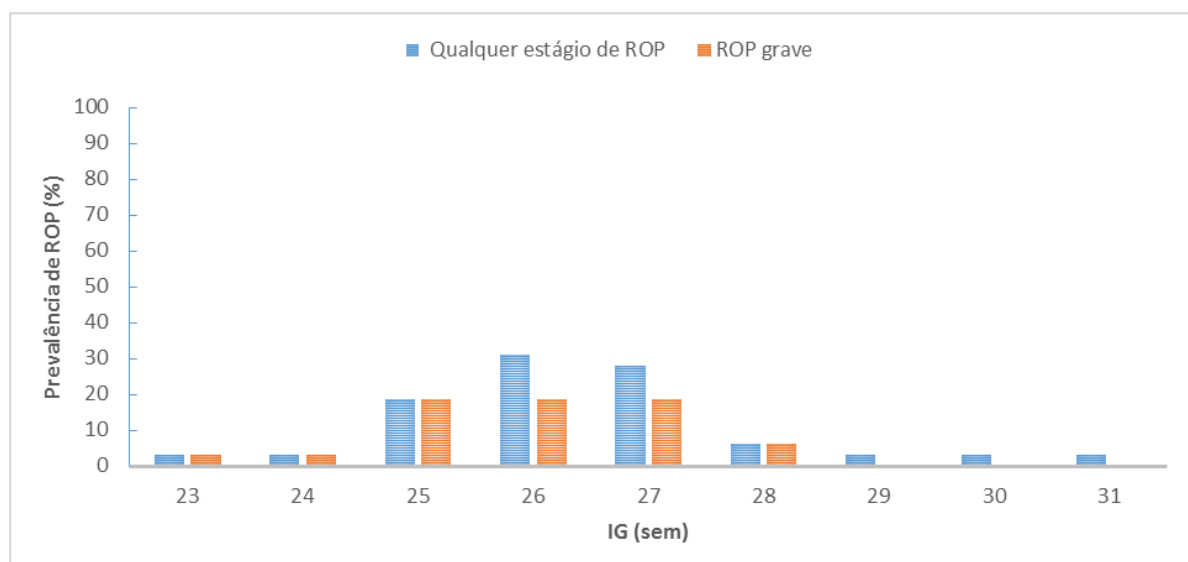


Figura 13. Distribuição dos 32 pré-termos com ROP de acordo com a IG. (HCFMB – UNESP, Botucatu, 2017).

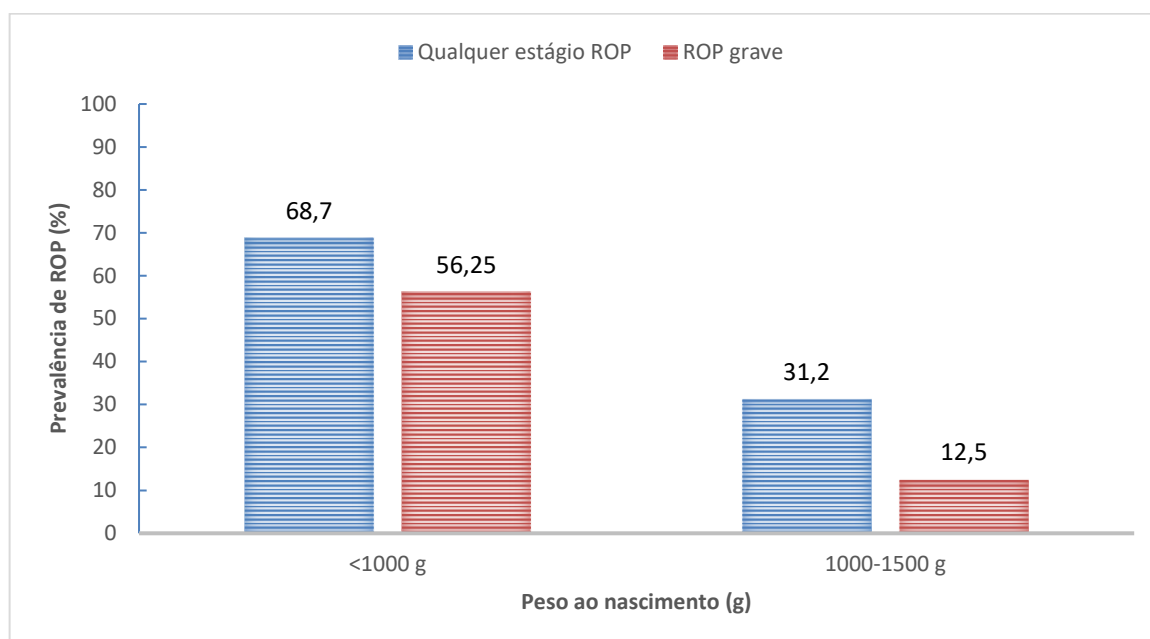


Figura 14. Distribuição dos 32 pré-terms com ROP de acordo com o PN. (HCFMB – UNESP, Botucatu, 2017).

4.1.2. Avaliação Clínica

A acúrcia do ROPScore no 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. Os valores de ROPScore em toda a coorte variaram de 7,2-19,6. O ponto de corte de 16 foi estabelecido para ROP em qualquer estágio e 16,6 para ROP grave.

Os valores de sensibilidade para o ROPScore na população estudada foram altos, principalmente para ROP grave (87,5% para ROP em qualquer estágio e 95,4% para ROP grave). A especificidade para ROP em qualquer estágio foi de 87,2% e para ROP grave foi de 83,6% (Tabela 2).

Os valores preditivos positivos para ROP em qualquer estágio e ROP grave foram baixos (59,5% e 44,7% respectivamente), enquanto que os valores preditivos negativos foram altos, tanto para ROP em qualquer estágio, 97,1%, como para ROP grave, 99,2% (Tabela 2).

Dos 181 pré-termos incluídos no trabalho, 130 obtiveram ROPScore < 16 e portanto não precisariam ser reavaliados com a mesma frequência, diminuindo o número de pré-termos que seriam reexaminados em 71,8%.

Tabela 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).

	Para qualquer estágio ROP	Para ROP grave
	ROPScore: ≥ 16	ROPScore: $\geq 16,6$
Sensibilidade	87,5% (76%-98,9%)	95,4% (86,7%-100%)
Especificidade	87,2% (81,9%-92,6%)	83,6% (77,9%-89,4%)
VPP	59,5% (45,5%-73,6%)	44,7% (30,5%-58,9%)
VPN	97,1% (94,1%-99,9%)	99,2% (97,8%-100%)

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

A área sob a curva ROC para prever ROP em qualquer estágio foi 0,937 (IC 95%: 0,888-0,986; $P < 0,0001$), e para prever ROP grave, 0,962 (IC 95% 0,931-0,993; $P < 0,0001$) (Tabela 3 e Figuras 13 e 14).

A tabela 4 mostra a análise de chance de ocorrência de ROP associada aos fatores de risco utilizados no ROPScore (IG, PN e GP). Os valores de ventilação mecânica e transfusão sanguínea não foram representados na tabela por serem muito baixos.

Tabela 3. Áreas sob a curva ROC do ROPScore para a ROP em qualquer estágio e para a ROP grave, seus respectivos. (HCFMB – UNESP, Botucatu, 2017).

	Área sob a curva	P	IC
ROPScore para ROP	0,937	$P < 0,0001$	0,888 a 0,986
ROPScore para ROP grave	0,962	$P < 0,0001$	0,931 a 0,993

ROP: retinopatia da prematuridade; ROC: *Receiver Operating Characteristic*.
Nível de confiança $< 0,05$.

Tabela 4. Razão de Chances (*Odds Ratio*) de ocorrência de ROP em qualquer estágio e de ROP grave nas comparações dos fatores de risco que foram significativos pelo modelo de regressão logística. (HCFMB – UNESP, Botucatu, 2017).

ROP qualquer estágio	<i>Odds Ratio</i>	IC 95%	<i>p</i>
PN	0,996	0,993-0,999	<0,0001
GP 6 semana	0,997	0,994-1,000	<0,0001
IG	0,580	0,382-0,879	<0,0001
Para ROP grave			
PN	0,992	0,987-0,997	<0,0001
GP 6 semana	0,998	0,994-1,001	<0,0001
IG	0,495	0,262-0,936	<0,0001

ROP: retinopatia da prematuridade; PN: peso ao nascimento; IG: idade gestacional; IC: intervalo de confiança; GP: ganho de peso.

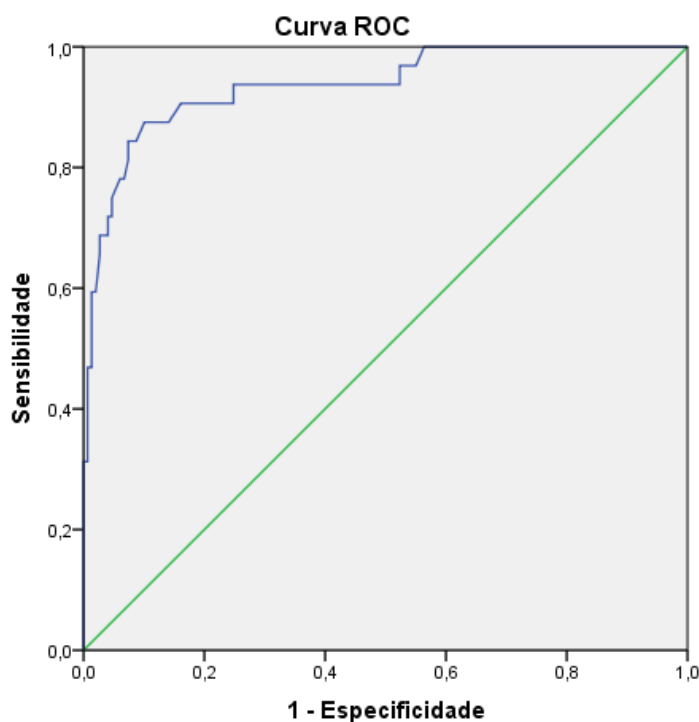


Figura 15. Curva ROC do ROPScore para ROP em qualquer estadiamento.

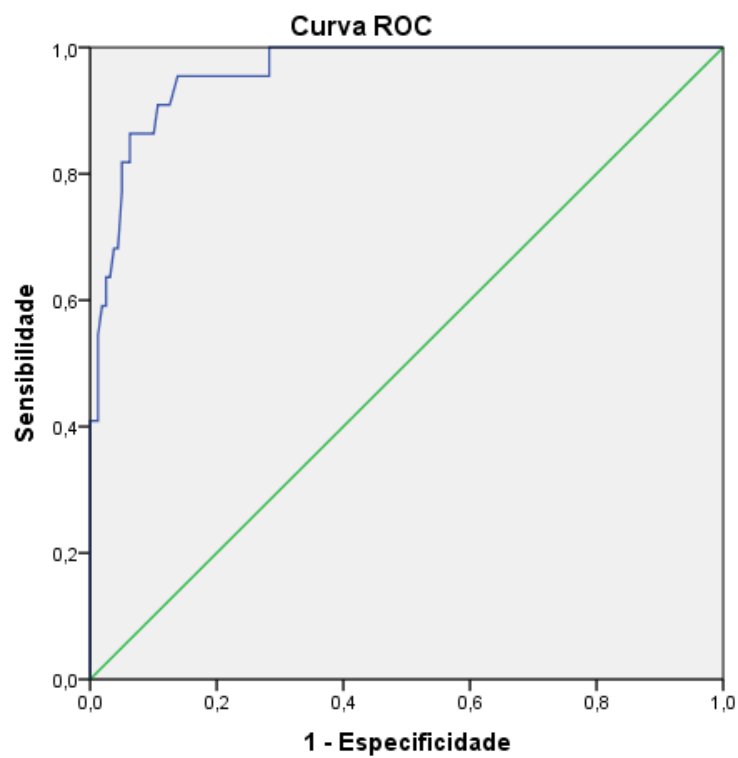


Figura 16. Curva ROC do ROPScore para ROP grave.

Discussão

5. Discussão

5.1. Caracterização Geral da Amostra

A caracterização da amostra nos permitiu conhecer e acompanhar os pré-termos estudados e atestar se eles desenvolveram ou não ROP em qualquer estágio e ROP grave.

5.1.1. Dados Demográficos

Quanto ao sexo, entre os pré-termos sem ROP, as porcentagens de sexo feminino e masculino foram próximas, com leve predominância do sexo feminino (52,5%) contra 47,5% do sexo masculino. Já entre pré-termos que apresentaram ROP, houve uma porcentagem bem maior do sexo feminino (84,3%), que se manteve entre o grupo com ROP grave (72,7% *versus* 27,2%). A predominância do sexo feminino na literatura nacional não é destacada, porém alguns estudos encontraram resultados semelhantes aos da presente coorte. Lermann et al. (72) encontraram no sul do país 67,7% de meninas entre os pré-termos com ROP. Florêncio et al. (73) e Machado (74), estudando o perfil de pré-termos com ROP no estado de Pernambuco e do Ceará respectivamente, encontraram 60,1% e 62,97% de sexo feminino.

O efeito do gênero na retinopatia é controverso na literatura mundial. Alguns estudos têm implicado o gênero masculino como fator de risco para retinopatia da prematuridade (ROP) (75, 76). Outros estudos relatam uma maior incidência de ROP em mulheres (77, 78, 79). Fatores como as diferenças de gênero e de idade na expressão de receptores de estrogênio estariam envolvidos. Três grandes ensaios clínicos multicêntricos nos Estados Unidos, CRYO-ROP (80) Light-ROP (81), e STOPROP (82), porém, não mostraram efeito de gênero na incidência ou na gravidade da ROP.

As médias do PN e da IG de todos os pacientes incluídos na presente coorte foram de $1.271,6g \pm 354,6$ e $29,2 \pm 2,2$ semanas, similares à de outros estudos nacionais e de

países latino-americanos (83). Entre os pré-termos que desenvolveram ROP e a sua forma grave, houve uma diminuição progressiva das médias de PN ($884,2g \pm 246,0$) e ($763,1g \pm 186,8$) para ROP grave. O mesmo aconteceu com as médias de IG, ($26,4 \text{ sem} \pm 1,6$) para qualquer estágio de ROP e ($25,9 \text{ sem} \pm 1,2$) para ROP grave; e médias de ganho de peso ($391,0g \pm 209,6$ e $390,7g \pm 162,8$). Estes resultados indicam uma relação positiva entre o grau de imaturidade do pré-termo de muito baixo peso e o aumento de risco para o desenvolvimento de ROP, como é consenso na literatura (12, 42).

Eckert et al (28), no estudo que propôs o ROPScore, apresentou no grupo que não desenvolveu ROP, médias de PN e IG ($1217,3 \pm 272$ e $30,3 \pm 2,2 \text{ sem}$), semelhantes às da nossa população, porém no grupo que desenvolveu ROP em qualquer estágio e ROP grave, as médias de PN ($1.057,8g \pm 271,2$ e $908,7g \pm 232,6$ respectivamente) e de IG ($29,1 \text{ sem} \pm 2,2$ e $27,9 \text{ sem} \pm 2,2$) foram mais elevadas que as da população ora estudada. A média de ganho de peso nas primeiras seis semanas de vida na coorte de Eckert et al. (28) também foi maior que a nossa. Essas diferenças talvez sejam decorrentes das características sócio econômicas da população de pré-termos da região Sul do Brasil, onde foi realizada a referida coorte.

A prevalência de ROP em qualquer estágio, na nossa população foi de 17,6%. Estudo de Carrion et al. (83) que avaliou estudos de prevalência de ROP realizados na América Latina encontrou valores que variaram de 6.6% a 82% de ROP em qualquer estágio e de 1,2 a 25% de ROP grave. No Brasil as prevalências variam conforme a região, o nível de cuidado neonatal e acesso a programas de triagem oftalmológica. Alguns trabalhos encontraram prevalências maiores que as do presente estudo, como os de Graziano: 29,1% (24), Fortes Filho: 25,5% (42), Lermann: 27,2% (73) e Shinsato: 35,71% (84).

Na coorte de Eckert et al.(28), a prevalência da ROP foi de 23,2%, porém somente 5% dos pré-termos naquela população desenvolveram a ROP grave. Na nossa coorte,

12,1% dos casos de ROP evoluíram para a forma grave, e foram submetidos a tratamento com fotocoagulação retiniana, e em alguns casos terapia antiangiogênica.

Uma diferença entre a nossa população e a de outros estudos nacionais é que apesar da prevalência de ROP em qualquer estágio ter sido relativamente baixa, demonstrando que a assistência neonatal é comparável à de países desenvolvidos (85), a prevalência da ROP grave foi alta. Dos 32 pré-termos com ROP, 22 tiveram ROP grave.

Para entendermos melhor os fatores envolvidos no aparecimento da ROP na nossa população de pré-termos, realizamos uma análise de estimativa de chance (*Odds Ratio*) com as variáveis utilizadas pelo ROPscore: PN, a IG, o ganho de peso, transfusão sanguínea e oxigenoterapia por ventilação mecânica. A variável que mostrou maior efeito protetor em relação ao aparecimento da ROP foi a IG (para cada semana a mais de gestação, houve uma diminuição de 42% na chance de surgir ROP em qualquer estágio, e de 50,5% na chance de desenvolvimento de ROP grave). O ganho de peso foi o fator que menos influenciou, na nossa população de pré-termos. Com relação à ventilação mecânica e transfusão sanguínea, ambos apresentaram valores muito baixos e, portanto, forneceram uma contribuição muito pequena.

5.2. Avaliação Clínica

A triagem oftalmológica adequada e na época correta é essencial para prevenir a cegueira pela ROP (52). As diretrizes atuais utilizadas na triagem dos pré-termos com risco de desenvolver ROP representam um modelo de risco simples, consistindo de dois fatores dicotomizados, peso ao nascimento (PN) e idade gestacional (IG). Os pontos de corte do PN e da IG podem variar conforme as características populacionais e a qualidade dos cuidados neonatais (70). Vários são os critérios adotados mundialmente na seleção de pacientes para o exame oftalmológico, sendo os mais conhecidos os da Academia Americana de Pediatria e Academia

Americana de Oftalmologia (86), que consideram (PN) <1.500 gramas ou idade gestacional (IG) <30 semanas, os do *Royal College* de Oftalmologia e Associação Britânica de Medicina Perinatal, (87) que consideram PN <1.500 gramas ou IG <31 semanas e os da Associação Canadense de Oftalmologia Pediátrica que adota PN $\leq$ 1.500 gramas, IG $\leq$ 30 semanas (88). No Brasil, as diretrizes brasileiras (52) estipulam PN $\leq$ 1500 gramas e/ou IG $\leq$ 32 semanas.

A triagem da ROP exige um número excessivo de exames oftalmológicos, que são desconfortáveis, e podem causar estresse e desestabilização hemodinâmica nos pré-termos, principalmente nos de muito baixo peso (64). Estudos mostraram que o exame fundoscópico com depressão escleral pode induzir alterações na frequência cardíaca e na saturação de oxigênio (89, 90). Outros autores encontraram maior incidência de vômitos, e apnéia, enterocolite necrotizante, resíduos gástricos e hemorragia digestiva alta (91, 92).

Outro risco envolvido nos exames oftalmológicos de triagem neonatal é o uso de colírios para dilatação pupilar. A absorção sistêmica dos colírios de tropicamida e fenilefrina pode causar assístolia, apnéia e alterações do estado mental, além de potencialmente poderem causar hipertensão arterial, bradicardia por reflexo vagal (93). Agrawal et al (94) relataram um caso de parada cardiorrespiratória seguida de morte em pré-termo com risco de ROP, após instilação de colírios de tropicamida e fenilefrina para exame oftalmológico. No presente estudo utilizamos drogas com concentração compatível com o peso dos pré-termos a fim de evitar efeitos colaterais graves.

A utilização de algoritmos de predição na triagem de ROP, com o intuito de diminuir o número de exames oftalmológicos, é recente. O ROPscore foi desenvolvido no Brasil (28) e foi escolhido para ser testado na nossa população por ser simples, prático e necessitar de somente uma tomada de peso para ser aferido.

Os valores do ROPScore demonstraram uma distribuição paramétrica variando entre 7,2 e 19,6. A média do ROPscore em toda a coorte foi de $(13,5 \pm 3,0)$, nos pré-termos que

desenvolveram ROP em qualquer estágio ($16,0 \pm 2,3$), e nos com ROP grave, subiu para ($17,9 \pm 1,0$).

A acurácia do ROPScore para prever o aparecimento da retinopatia em qualquer estágio ou da ROP grave, foi determinado pela curva ROC e os respectivos pontos de corte de sensibilidade e especificidade pelos valores contínuos do escore. Quanto maior o valor obtido no escore, maior o risco estatístico de desenvolvimento da ROP.

O ponto de corte para ROP em qualquer estágio, na nossa população, foi de 16 (87,5% de sensibilidade e 87,2% de especificidade) e de 16,6 para ROP grave (95,4% de sensibilidade e 83,6% de especificidade). Os pontos de corte estabelecidos para a população do estudo de Eckert et al. (28), foram mais baixos (11 para ROP em qualquer estágio e 14,5 para ROP grave). Piemarocchi et al, (70) avaliaram o ROPScore numa coorte retrospectiva e ajustaram somente o ponto de corte para ROP grave, que passou de 14,5 para 15,8.

O valor preditivo negativo (VPN), neste estudo, expressou que a probabilidade de um pré-termo com um ROPScore abaixo de 16 não desenvolver qualquer estágio de ROP foi de 97,1% e de não desenvolver a forma grave da doença foi de 99,2%. O ROPScore ajustado identificou corretamente 28 de 32 pré-termos que desenvolveram ROP em qualquer estágio e 21 dos 22 que tiveram ROP grave. Esse único pré-termo que escapou do alarme do ponto de corte de 16,6, nasceu com 28 semanas de IG, PN de 1000g, usou O₂, não fez transfusão e teve um GP de 500 g. O ROPscore dele foi 14,7. Destaca-se o fato de que ele entraria no grupo de risco de ROP grave pelo ponto de corte de Eckert, o que pode significar que o ROPScore não precise ser adaptado na nossa população.

Apesar deste caso que não seria identificado, o ROPScore ajustado mostrou um VPN elevado, que associado a uma sensibilidade alta, evidenciou que ele foi uma ferramenta útil para identificar pré-termos com maior risco e portanto, diminuiria o número de exames na prática clínica. Utilizando o ROPscore, 130 pré-termos do nosso estudo não precisariam ser avaliados

com a mesma frequência, diminuindo em 71,8% o número total de exames necessários para detectar ROP.

Embora a introdução dos algoritmos ainda esteja em fase preliminar e o objetivo não seja substituir as atuais diretrizes de triagem, eles podem ajudar a reduzir o número de diagnósticos perdidos em ROP. Com relação a este aspecto da função dos algoritmos, uma dificuldade que encontramos na utilização do ROPScore foi a necessidade de aferir o peso do pré-termo somente na sexta semana de vida. Alguns pré-termos de alto risco, que iniciam a ROP agressiva posterior antes da medida de peso e evoluem rapidamente, não são detectados (70). A alta hospitalar precoce em pré-termos que evoluem bem, é outro fator que contribui para a perda da pesagem no dia correto e perda do escore.

Os modelos de predição que têm sido testados em ROP atualmente, além do ROPScore (28), também apresentam limitações. O WINROP2 (64) é o mais utilizado, porém além de pouco prático, por exigir medidas semanais de peso e cálculos complexos, feitos à distância por um software sueco, foi planejado para ser usado somente em pré-termos com IG < 32 semanas. Por isso, alguns estudos mostraram que o WINROP não tem bom desempenho em países subdesenvolvidos, onde pré-termos moderados e tardios também desenvolvem ROP (95, 96). Estudo de Ko et al. (95) concluiu que o WINROP é efetivo especialmente em pré-termos com PN<1000g ou IG<28 semanas e não detectou 6 neonatos com ROP grave. Hard et al. (68) no Brasil, relatou também perda de casos com ROP grave, usando WINROP e sugeriu que haja uma reformulação do algoritmo a partir de dados de países em desenvolvimento, para torná-lo de uso universal.

O CHOP-ROP (65) é um modelo simples, porém também limita a IG em <30 semanas e exige pesagem diária, restringindo o seu uso na prática clínica. O CO-ROP foi proposto recentemente (66) e ainda está em processo de validação.

Em conclusão, com os resultados obtidos na nossa população de pré-termos, o ROPScore se mostrou um método promissor, não invasivo, com alta sensibilidade como preditor de ROP.

A validação de um escore é um processo dinâmico. Novos estudos precisam ser conduzidos, visando aumentar a sensibilidade do ROPscore, aperfeiçoar a triagem neonatal, diminuir a quantidade de exames e prevenir a cegueira pela ROP.

Novas perspectivas se abrem a partir deste estudo. Estamos conduzindo uma nova etapa desta pesquisa, aferindo o ganho de peso mais precocemente, a partir da segunda semana de vida, e comparando com os resultados da aferição na sexta semana, e pretendemos analisar todas as possíveis variáveis de risco na nossa população, para ajustar o algoritmo à nossa realidade.

Conclusões

6. Conclusões

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

- O ROPScore se mostrou um método promissor para ser utilizado como preditor de ROP em qualquer estágio e de ROP grave.
- O ROPScore diminuiria em 71,8% o número de exames oftalmológicos necessários para a detecção da ROP em qualquer estágio e da ROP grave.

Referências Bibliográficas

Referências Bibliográficas

1. Procianoy RS, Guinsburg R. Avanços no manejo do recém-nascido prematuro extremo. *J Pediatr*. 2005;81(1 Supl):S1-S2.
2. Institute of Medicine: Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. Washington, D.C.: National Academy Press; 2007.
3. Cardoso-Demartini AA, Bagatin AC, Silva RPGVC, et al. Crescimento de crianças nascidas prematuras. Growth of preterm-born children. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011;55(8): 534-40.
4. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M et al. National, regional and worldwide estimates of preterm birth. *The Lancet* 2012; 9, 379(9832):2162-72.
5. Pereira APE, Leal MC, Gama SGN et al. Determinação da idade gestacional com base em informações do estudo Nascer no Brasil. *Cad Saúde Pública* 2014; 30 Suppl: S 59-70.
6. Lansky S, Friche AA L, Silva A A M. Pesquisa Nascer no Brasil: perfil da mortalidade neonatal e avaliação da assistência à gestante e ao recém-nascido. *Cad. Saúde Pública*. 2014; 30 Sup:S192-S207.
7. Howson CP, Kinney MV, McDougall L. Born Too Soon: Preterm birth matters. *Reproductive Health* 2013, 10(Suppl 1):S1 1-9.
8. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD et al. Births: final data for 2008. *Natl Vital Stat Rep*. 2010; 59:1-72
9. Drillien C.M. The low-birth-weight infants. F. Cockburn, C.M. Drillien (Eds.), *Neonatal Medicine*, Blackwell Scientific Publications, Osney Mead, Australia (1974), pp. 51-61.
10. Beckwith, L. & Rodning, C. (1991). Intellectual functioning in children born preterm: recent research. In: L. Okagaki & R.J. Sternberg (Orgs.), *Directors of development influences on the development of the children's thinking* (pp. 25-58). Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates.
11. World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases (ICD) 10. Available at: <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>.
12. Oshiro CGS & Naufel HG. Avaliação Física e Classificação. In: Aguiar CR, Costa H de PF, Rugulo LMS de S. *O recém-nascido de muito baixo peso*. 2ª Ed. São Paulo, Editora Atheneu. 2010, p.23-34.
13. Zin A, Glen A, Gole Z, Andrea. Retinopathy of Prematurity- Incidence Today. *Clinics in Perinatology*. 2013; 40(2):185-200.
14. Terry TL. Retrolental Fibroplasia in the Premature Infant: V. Further Studies on Fibroplastic Overgrowth of the Persistent Tunica Vasculosa Lentis. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1944;42:383-96.
15. Terry TL. Fibroblastic Overgrowth of Persistent Tunica Vasculosa Lentis in Infants Born Prematurely. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1942;40:262-84.
16. Heath P. Pathology of the retinopathy of prematurity: retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol*. setembro de 1951;34(9):1249-59.
17. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia: a clinical approach. *Med J Aust*. 1951; 2(2): 48-50.
18. Crosse VM, Evans PJ. Prevention of retrolental fibroplasia. *AMA Arch Ophthalmol*. 1952; 48(1): 83-7.
19. Valentine PH, Jackson JC, Kalina RE, Woodrum DE. Increased survival of low birth weight infants: impact on the incidence of retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 1989;84(3):442-5.

20. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, et al. International NO-ROP Group(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.
21. Kong L, Fry M, Al-Samarraie M et al. An update on progress and the changing epidemiology of causes of childhood blindness worldwide. *J AAPOS* . 2012;16:501-507.
22. World Health Organization. Prevention of blindness and visual impairment. Priority eye diseases: childhood blindness [Internet]. Geneva: WHO; c2013. Available from: <http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index3.html> 23.
23. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res*. 2013;74 Suppl 1:35–49.
24. 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.
25. Portes ALF, Baraúna H, Jeveaux 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. Fortes Filho JB, Lermann VL, Costa MC, Procianoy RS. Prevalência da retinopatia da prematuridade no Centro de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Arq Bras Oftalmol* 2004;67(4 Supl):55.
27. Fortes Filho JB, Procianoy L, Innocente C. Prevalência e tratamento da Retinopatia da Prematuridade pela fotocoagulação com diodo-laser no Centro de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Arq Bras Oftalmol* 2005;68 (4 Supl):25.
28. 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.
29. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. abril de 2000;41(5):1217–28.
30. Alon T, Hemo I, Itin A, Pe'er J, Stone J, Keshet E. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med*. outubro de 1995;1(10):1024–8.
31. Witmer AN, Vrensen GFJM, Van Noorden CJF et al. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye diseases. *Retinal and Eye Research*. 2003;22: 1-29.
32. Tailoi CL, Gock B, Stone J. supplemental oxygen therapy. Basis for noninvasive treatment of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36(7):1215-30.
33. Ben Sira I, Nissenkorn I, Kremer I. Retinopathy of prematurity. *Surv Ophthalmol* 1988;33:1–16.
34. Ashton N, Ward, B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol*, 38 (7) (1954 Jul), pp. 397–432.
35. Patz, A., Eastham, A., Higginbotham, D.H., et al. Oxygen studies in retrolental fibroplasia. II. The production of the microscopic changes of retrolental fibroplasia in experimental animals. *American Journal of Ophthalmology*. 1953; 36 (11): 1511-22.
36. KINSEY, V. E; ARNOLD, H. J; KALINA, R. E et al. PaO2 levels and retrolental fibroplasia: a report of the cooperative study. *Pediatrics*, 1977; 60: 655-68.
37. Lundgren P, Kistner A, Andersson EM, Hansen Pupp I, Holmström G, Ley D, et al. Low Birth Weight Is a Risk Factor for Severe Retinopathy of Prematurity Depending on Gestational Age. *PLoS ONE* ; 2014;9(10).

38. Filho F, Borges J, Eckert GU, Valiatti FB, Costa MC da, Bonomo PP, et al. Prevalence and risk factors for retinopathy of prematurity: study with 450 very low birth weight preterm infants. *Rev Bras Oftalmol*. 2009;68(1):22–9.
39. Dani C, Reali MF, Bertini C et al. A hole of blood transfusions The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev*. 2001; 62(1):57-63.
40. Brennan R, Gnanaraj L, Cottrell DG. Retinopathy of prematurity in practice. I: screening for threshold disease. *Eye*. 2003; 17(2):183-8.
41. Binenbaum G, Ying G-s, Graham E et al. Clinical Prediction Model to Stratify Retinopathy of Prematurity Risk Using Postnatal Weight Gain. *Pediatrics*. 2011;127 (3): e607-14.
42. 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.
43. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1999;104(2 Pt 1):280-9.
44. Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E. et al. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2009; 127(5):622–7.
45. Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB et al. The influence of gestational age on the dynamic behavior of other risk factors associated with retinopathy of prematurity (ROP). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2010; 248(6):893–900.
46. Hall JG, Freedman SF, Kylstra JA. Clinical course and systemic correlates of retinopathy of prematurity in quintuplets. *Am J Ophthalmol*. 1995;119(5):658-60.
47. Allegaert K, Vanhole C, Casteels I. Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2003;7(1):34-7.
48. 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.
49. An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(8):1130-4.
50. 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.
51. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2005 ;123(7):991-9.
52. Zin A, Florêncio T, Filho F. Guidelines proposal for screening and treatment of retinopathy of prematurity (ROP). *Arq Bras Oftalmol*;70(5):875–83.
53. Fierson WM, Capone A, American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, American Association of Certified Orthoptists. Telemedicine for evaluation of retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2015;135(1):e238-254.
54. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Pediatrics*. 1988;81(5):697-706.
55. 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
56. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(7):991-9.

57. Sanghi G, Dogra MR, Katoch D. Aggressive posterior retinopathy of prematurity: risk factors for retinal detachment despite confluent laser photocoagulation. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(1):159-164.e2.
58. Houston SK, Wykoff CC, Berrocal AM, et al.. Laser treatment for retinopathy of prematurity. *Lasers Med Sci*. 2013;28(2):683-92.
59. 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.
60. Erol MK, Coban DT, Sari ES, Bilgin AB, Dogan B, Ozdemir O, et al. Comparison of intravitreal ranibizumab and bevacizumab treatment for retinopathy of prematurity. *Arq Bras Oftalmol*. dezembro de 2015;78(6):340–3.
61. 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.
62. Binenbaum, G. Algorithms for the Prediction of Retinopathy of Prematurity Based on Postnatal Weight Gain. *Clinics in Perinatology*. 2013; 40(2): 261-70.
63. Hutchinson AK, Melia, M Yang. Clinical Models and Algorithms for the Prediction of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology* 2016; 123(4): 804-16.
64. 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.
65. 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.
66. Cao J H, Wagner, BD, McCourt EA. The Colorado–retinopathy of prematurity model (COROP): postnatal weight gain screening algorithm. *JAAPOS*. 2016; 20:19-24)
67. Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E. et al. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol* 2009;127(5):622–7.
68. Hard A-L, Löfqvist C, Fortes Filho, J B. Predicting Proliferative Retinopathy in a Brazilian Population of Preterm Infants With the Screening Algorithm WINROP. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(11):1432-36.
69. 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.
70. Piermarocchi S, Bini S, Martini F, Berton M, Lavini A, Gusson E, et al. Predictive algorithms for early detection of retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2016; 20: 1-7.
71. Kennedy, JE, Todd, DA, John, E, et Al. The Retinopathy of Prematurity Score-Evaluation of ROP risk Factor. In: Reibaldi, M. Di Pietro, A. Scuderi, E.M. *Progress in Retinopathy of Prematurity*. New York: Kugler publications, 1997. 234p.
72. Enderlein, G. "Pocock, SJ: *Clinical Trials-a practical approach*. John Wiley & Sons, Chichester-New York-Brisbane-Toronto-Singapore 1983, 265 S.,£ 16.95." (1985): 634-634.
73. Lermann VL Fortes Filho J B, Procionoy RS. Prevalência de retinopatia da prematuridade em recém-nascidos de muito baixo peso. *J Pediatr*. 2006; 82 (1):27-32. 73. 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.
74. 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.
75. Yang MB, Donovan EF, Wagge BS. Race, Gender, and clinical risk index for babies (CRIB) score as predictors of severe retinopathy of prematurity. *JAAPOS*. 2006;10:253-61.
76. Rosenberg T, Flage T, Hansen E et al. Incidence of registered visual impairment in the Nordic child population. *Br. J. Ophthalmol*. 1996; 80: 49–53.

77. Seiberth V, Legler U, Knorz MC. [Retinopathy of prematurity: why are girls more frequently affected? *Fortschr. Ophthalmol.* 1991; 88: 151–3.
78. Smith J, Spurrier N, Goggin M. Retinopathy of prematurity in a south Australian neonatal intensive care unit. *Aust. N.Z. J. Ophthalmol.* 1995; 23: 49–54.
79. Higgins RD, Yan Y, Tadesse M et al.. Lack of effect of gender on retinopathy in the mouse. *Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2001; 29, 323–26.
80. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology.* 1991; 98: 1628–40.
81. 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.
82. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized controlled trial. I: Primary outcomes. *Pediatrics* 2000; 105: 295–310.
83. Carrion JZ, Fortes Filho JB, Tartarella MB. Prevalence of retinopathy of prematurity in Latin America. *Clin Ophthalmol.* 2011 30(5):1687-95.
84. 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
85. Larsson E, Holmström G. Screening for retinopathy of prematurity: evaluation and modification of guidelines. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(12):1399-402.
86. Section on Ophthalmology American Academy of Pediatrics; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2006;117(2):572-6. Erratum in: *Pediatrics.* 2006; 118(3):1324.
87. Retinopathy of prematurity: guidelines for screening and treatment. The report of a Joint Working Party of The Royal College of Ophthalmologists and the British Association of Perinatal Medicine. *Early Hum Dev.* 1996;46(3):239-58.
88. Guidelines for screening examinations for retinopathy of prematurity. Canadian Association of Pediatric Ophthalmologists Ad Hoc Committee on Standards of Screening Examination for Retinopathy of Prematurity. *Can J Ophthalmol.* 2000;35(5):251-2; discussion 253-4.
89. 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.
90. 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.
91. Belda S, Pallas CR, de la Cruz J. Screening for retinopathy of prematurity: Is it painful? *Biol Neotale* 2004; 86(3):195-200.
92. 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.
93. 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.
94. Lux AL, Mouriaux F, Guillois B. Serious adverse side effects after pupillary dilation in preterm infants. *J Fr Ophtalmol.* 2015;38(3):193-8.
95. 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.
96. Sun H, Kang W, Cheng X. The Use of the WINROP Screening Algorithm for the Prediction of Retinopathy of Prematurity in a Chinese Population. *Neonatology* 2013;104:127–132

Apêndice

1. Aprovações do Comitê de Ética:



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



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 07 de novembro de 2011.

Of. 493/2011

Ilustríssima Senhora
Profª. Drª. Regina El Dib
Departamento de Cirurgia e Ortopedia da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Profª. 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 Profª Drª 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



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.

CEP: 18.618-970

Fone: (14) 3880-1608 / 3880-1609

e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br

kleber@fmb.unesp.br

e-mail coordenadoria: smolina@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 10 de março de 2015

OF. 28/2015-CEP

Ilustríssima Senhora

Profª. Drª. Regina Helena Garcia Martins

Departamento de Oftalmo, Otorrino e CCP da

Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Prezada Profª. Regina,

Em relação ao Projeto de Pesquisa (Protocolo CEP 4051-2011) Avaliação do ROPScore como preditor de retinopatia de prematuridade em neonatos prematuros de muito baixo peso: Estudo coorte, aprovado pelo CEP em 07/11/2011, teve as seguintes alterações na composição da equipe:

Pesquisador Responsável: Kellen Cristiane do Vale Lúcio

Orientador: Profª. Drª. Regina Helena Garcia Martins

Coorientador: Profª. Drª. Eliane Chaves Jorge

Colaborador: Profª. Drª. Regina El Dib

Atenciosamente,


Profª. Drª. Silvana Andréa Molina Lima
Coordenadora do CEP

Ao
CEP/CEUA
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Faculdade de Medicina de Botucatu – Seção Técnica de Pós-graduação
Distrito de Rubião Júnior, s/n CEP 18618-970 Botucatu, São Paulo, Brasil
spq@fmb.unesp.br

Você está sendo convidado (a) como responsável pelo (a) recém-nascido (a) pré- termo -

voluntariamente, a autorizar a participação dele (a) na pesquisa: AVALIAÇÃO DO

GANHO OE PESO COMO FATOR DE RISCO PARA A RETINOPATIA DA PREMATURIDADE, que será executada pela Ora Taísa Bertocco Carregal, sob orientação da Profa. Ora Regina EI Dib, do Curso de Pós Graduação Bases Gerais da Cirurgia e Cirurgia Experimental e co-orientação da Profa Ora Eliane Chaves Jorge, do Departamento de Oftalmologia , Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina da UNESP de Botucatu.

A retinopatia da Prematuridade é uma doença que atinge bebês prematuros. O motivo que nos leva a estudar o ganho de peso como fator de risco no desenvolvimento da retinopatia da prematuridade é encontrar formas de prevenir a cegueira causada pela doença.

Os procedimentos do estudo serão os seguintes : Depois de incluído (a) no estudo , o

(a) recém-nascido (a) pré-termo (RNP}, nascido (a) com menos de 1500g e com idade gestacional menor que 32 semanas será submetido (a) a exame fundoscópico da retina entre a 4ª e a 6ª semana de vida e se preciso, seguido com exames periódicos até a completa vascularização da retina. A avaliação do ganho de peso será feita comparando-se o peso ao nascimento com o peso na 6ª semana de vida.

Em caso de dúvida adicional o responsável pelo RNP poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3811-6143 .

Desconfortos, riscos e benefícios: O exame fundoscópico não traz nenhum desconforto ou risco para o bebê e sim benefício para a sua saúde, uma vez que estará prevenindo a cegueira pela retinopatia da prematuridade .

Forma de acompanhamento e assistência: Se após os exames for encontrada alguma alteração decorrente da retinopatia da prematuridade que requeira tratamento , o responsável pelo RNP será orientado e convidado a autorizar o tratamento adequado no Hospital das Clínicas da FMB – UNESP.

Garantia de Esclarecimento, liberdade de recusa e garantia de sigilo: Você será esclarecido (a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar a participação do RNP sob sua responsabilidade, retirar seu consentimento ou interromper a participação dele (a) no estudo a qualquer momento. A autorização da participação do RNP é voluntária e a recusa em querer participar não irá acarretar qualquer penalidade O_!! perda de benefícios.

Os pesquisadores irão tratar a sua identidade e a do recém-nascido sob sua responsabilidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados dos exames e da pesagem serão enviados para você, caso desejar. Seu nome e do recém-nascido 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. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada pelos pesquisadores e outra será fornecida a você .

Custos da participação, ressarcimento e indenização por eventuais danos: A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira .

Os pesquisadores ..serão responsáveis pela guarda dos dados, os quais ficarão sob custódia por um prazo de cinco anos (Atendendo a Resolução 196/96).

DECLARAÇÃO DO RESPONSÁVEL PELO PARTICIPANTE:

Eu, _____ fui informado (a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim o desejar. O pesquisador certificou-me de que todos os dados pessoais serão confidenciais e qualquer dúvida adicional que eu tenha, poderei entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da FMB, através do fone: (14) 3811-6143 . Declaro que concordo que o recém-nascido sob minha responsabilidade participe desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Nome do responsável pelo	Assinatura	____/____/____ Data
-------------------------------------	-------------------	--------------------------------

Nome do Pesquisador	Assinatura	Data
----------------------------	-------------------	-------------

Pesquisador: Taísa Bertocco Carregal.

Endereço: Av. General Glicério 179. Jaboticabal SP Telefone: 16 32021389

Email: tcarregal@bol.com.br

Orientador: Regina EI Dib

Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP Telefone: 3811 6140 ramal 1144

Email: eldib@fmb.unesp.br

Dados individualizados dos 181 pré-termos incluídos no estudo.

RGHC	sexo	PN	IG	P6sem	O2VM	Transf	ROPscore	ROP	ROP grave
700955	masc	2285	32	3120	sim	não	8,8	não	não
701179	fem	1355	30	1950	sim	não	12,9	não	não
701183	masc	1480	30	2225	não	não	10,4	não	não
702311	masc	1575	32	2120	não	não	9,7	não	não
702659	fem	1495	30	2110	sim	sim	14,4	não	não
703779	masc	1240	29	1740	sim	não	13,7	não	não
704760	fem	890	26	1210	sim	sim	17,9	sim	não
705400	fem	1270	30	2270	não	não	10,9	não	não
709641	masc	2230	31	3200	não	não	7,2	não	não
710110	masc	1590	32	2580	sim	não	11,2	não	não
710769	masc	850	29	1450	sim	sim	16,8	não	não
713033	fem	2130	32	2400	sim	sim	11,7	não	não
713801	masc	1910	32	2550	não	não	8,4	não	não
713759	masc	1300	33	1600	sim	sim	14,6	não	não
719626	fem	1465	30	2030	não	não	10,6	não	não
720456	fem	1300	31	1905	sim	sim	14,8	não	não
720957	fem	900	29	1690	sim	sim	16,4	não	não
722379	masc	1410	33	2650	não	não	9,4	não	não
724400	masc	1915	32	2160	sim	não	10,5	não	não
725225	masc	1790	31	2200	não	não	9,2	não	não
725541	fem	500	25	715	sim	sim	19,6	sim	sim
726308	fem	975	27	1930	não	sim	14,6	não	não
727455	masc	1535	28	2450	não	sim	12,5	não	não
729040	masc	1155	29	1670	não	sim	14	não	não
732477	fem	900	31	1720	sim	sim	15,8	não	não
732639	masc	1330	30	2060	sim	sim	14,8	não	não
732911	masc	1985	29	2500	não	não	9	não	não
732959	masc	1420	30	1920	não	não	10,8	não	não
733428	fem	1195	28	1920	sim	sim	15,8	não	não
734388	fem	1460	29	2150	sim	sim	14,7	não	não
734451	fem	940	26	1460	sim	sim	17,5	não	não
734477	masc	810	25	890	sim	sim	18,8	sim	sim
734642	fem	2210	32	2580	não	não	7,4	não	não
734923	fem	1370	29	1740	sim	sim	15,3	não	não
735115	masc	935	28	1780	sim	não	14,5	não	não
735263	fem	1335	31	1950	sim	não	12,7	não	não
735303	masc	1270	28	1810	sim	sim	15,8	não	não
735876	masc	1850	30	2510	sim	sim	13,0	não	não
736617	fem	985	26	1800	não	sim	15,0	não	não
736858	fem	850	25	1490	sim	sim	17,8	sim	sim
738942	fem	770	23	1060	sim	sim	19,1	sim	sim
739562	fem	1165	31	1790	sim	sim	15,3	não	não
740858	masc	1075	26	1560	sim	sim	17,0	sim	não
741084	masc	1200	29	1390	sim	sim	16,1	não	não
741217	fem	1630	30	2330	não	não	9,9	não	não

741556	fem	1535	28	2370	não	sim	12,6	não	não
741557	fem	1395	28	2090	não	sim	13,3	não	não
742227	fem	890	26	1370	sim	sim	17,7	sim	não
742387	masc	1980	27	2510	sim	sim	13,4	não	não
745154	masc	1450	30	2440	sim	não	12,2	não	não
745162	masc	1140	30	1820	sim	sim	15,5	não	não
747941	masc	1340	34	1920	não	não	10,0	não	não
750964	fem	1185	28	1865	sim	sim	15,9	não	não
720456	masc	1300	30s	1950	sim	sim	15,0	não	não
646760	masc	1035	26	1300	sim	sim	17,4	sim	sim
639675	fem	1255	30	2230	não	não	11,0	não	não
639909	fem	1650	32	2310	sim	não	11,3	não	não
640183	masc	1330	30	2500	sim	sim	14,4	não	não
640590	fem	805	25	1085	não	sim	16,6	sim	sim
640591	fem	755	25	1500	sim	sim	18,6	sim	sim
640864	fem	1755	29	2500	não	não	9,7	não	não
744701	fem	1400	28	2130	não	não	11,2	não	não
616619	fem	845	27	1010	sim	sim	18,3	sim	sim
623609	fem	1000	26	1270	sim	sim	16,8	sim	não
624619	fem	1190	27	1955	não	não	12,2	não	não
624117	masc	825	27	1110	sim	sim	17,9	sim	sim
626675	masc	1500	31	1800	não	não	10,4	não	não
627307	masc	1260	29	1520	sim	sim	15,8	sim	não
726582	fem	1295	33	2200	não	não	10,1	não	não
728006	fem	1415	32	1800	não	não	10,4	não	não
728719	masc	1230	32	2500	não	não	9,4	não	não
746967	fem	1610	32	1930	não	não	9,7	não	não
746968	fem	1580	32	2100	não	não	9,7	não	não
750967	fem	525	28	1080	sim	sim	18	sim	sim
752629	masc	1500	33	2710	não	não	9,2	não	não
754086	masc	1500	32	2120	sim	não	11,8	não	não
755201	fem	2050	32	2525	sim	não	9,9	não	não
755412	fem	1615	32	2300	não	não	9,4	não	não
755427	fem	1500	32	2200	não	não	9,8	não	não
755703	fem	605	26	960	sim	sim	18,8	sim	sim
756205	masc	890	28	1380	sim	sim	17,1	não	não
758287	fem	1185	32	2185	não	não	10,6	não	não
759945	masc	1015	27	1685	sim	não	14,8	não	não
760386	masc	1590	30	2525	não	sim	11,8	não	não
761769	fem	1735	30	2330g	não	não	11,6	não	não
761787	masc	1130	30	1670	não	não	11,8	não	não
761979	masc	1190	27	1475	sim	sim	16,6	não	não
760068	fem	1015	27	1035	sim	sim	17,6	não	não
753594	masc	1530	28	1980	não	não	11	não	não
725544	fem	1995	32	2769	não	não	8	não	não
728187	masc	1785	31	2500	não	não	9,1	não	não
729296	masc	1575	31	2900	sim	não	11,3	não	não
751699	fem	1835	32	2190	não	não	8,8	não	não

755204	masc	1765	31	2200	sim	não	11,2	não	não
756614	fem	1760	32	2600	sim	não	10,7	não	não
760541	masc	1690	30	2200	não	não	9,8	não	não
763039	fem	1205	30	1895	sim	não	13,3	não	não
763018	fem	1300	30	1900	não	não	11,2	não	não
763242	fem	1000	26	1450	sim	sim	17,3	não	não
764933	masc	1655	30	2250	sim	não	11,8	não	não
766075	masc	1225	29	1760	sim	sim	16,5	não	não
766187	masc	1520	32	2360	não	não	9,7	não	não
766868	masc	1040	28	1860	sim	sim	16,2	não	não
767125	masc	1215	27	1960	sim	sim	16	não	não
789219	fem	1250	29	1094	sim	não	14,3	não	não
800421	masc	1175	33	1900	não	não	10,7	não	não
787824	fem	825	26	1110	sim	sim	18,17	não	não
796489	masc	1195	27	1450	sim	sim	16,59	sim	não
798718	masc	1460	31	1900	não	não	10,5	não	não
792480	fem	1040	27	1555	sim	sim	16,8	não	não
789792	fem	830	27	1220	sim	sim	17,73	sim	não
791457	masc	1500	29	1730	sim	não	12,9	não	não
788507	fem	1485	30	2265	não	não	10,4	não	não
794977	fem	1005	28	1560	sim	não	14,68	não	não
794979	fem	1020	28	1605	sim	não	14,6	não	não
794984	fem	945	28	1585	sim	sim	16,75	não	não
789220	fem	1325	29	1965	não	não	11,3	não	não
789219	fem	1250	29	1940	não	não	11,5	não	não
787872	masc	1420	28	2135	não	não	11,2	não	não
787871	fem	1300	28	1920	não	não	11,7	não	não
789716	fem	910	27	1495	sim	sim	15,21	não	não
788435	masc	860	27	1050	sim	sim	17,92	sim	sim
795097	fem	1350	29	2100	sim	não	13	não	não
792794	masc	1240	29	2035	sim	não	13,4	não	não
784136	fem	1140	30	1665	sim	sim	15,7	não	não
788462	masc	1150	27	1715	sim	sim	16,4	sim	sim
784287	fem	1425	31	2030	sim	não	12,4	sim	não
779385	fem	1120	28	2090	sim	não	13,8	não	não
784705	masc	1140	29	2010	não	não	11,69	não	não
787912	masc	1045	30	1735	não	sim	13,92	não	não
770743	fem	500	26	920	sim	sim	18,9	sim	sim
781030	fem	755	26	1225	sim	sim	18,1	sim	sim
781621	fem	890	27	1270	sim	sim	17,5	sim	sim
781620	fem	815	27	1260	sim	sim	17,7	sim	sim
784281	fem	1560	31	2180	sim	não	11,9	não	não
787859	fem	1885	32	2900	não	não	8,2	não	não
768983	fem	575	25	960	sim	sim	19	sim	sim
783922	masc	1095	29	1725	não	não	12,11	não	não
783921	masc	1265	29	1705	sim	não	13,64	não	não
785125	masc	1275	32	2045	sim	não	10,6	não	não
785463	fem	970	26	1400	sim	sim	17,5	sim	sim

786660	fem	1350	33	1950	não	não	10,2	não	não
780633	masc	1335	31	2020	sim	não	10,7	não	não
784099	fem	1400	32	1885	sim	não	12,3	não	não
781504	fem	1300	30	1990	sim	sim	15	não	não
768916	masc	1055	26	1500	sim	sim	17,15	sim	sim
773573	fem	1050	26	1560	sim	sim	15,5	não	não
772176	fem	955	31	1760	sim	não	13,7	não	não
770324	fem	790	28	1380	sim	sim	17,3	não	não
771396	masc	1370	30	1780	sim	não	13	não	não
767394	masc	1415	33	1955	não	sim	12	não	não
763024	fem	1020	26	1640	não	sim	15,1	não	não
797491	masc	965	26	1022	sim	não	16	não	não
796130	fem	650	24	1092	sim	sim	18,97	sim	sim
801590	fem	1260	28	2150	sim	sim	14,06	não	não
805307	fem	680	27	1080	sim	sim	18,18	sim	não
809374	masc	950	30	1670	sim	não	14,1	não	não
809373	masc	865	30	1680	sim	não	14,2	não	não
808447	fem	1000	28	1550	sim	não	14,71	sim	sim
801588	masc	960	25	1315	sim	sim	17,86	não	não
806769	fem	1115	32	1750	sim	não	11,3	não	não
801079	fem	1190	28	1700	sim	não	14,1	não	não
800999	masc	1550	29	2080	sim	sim	14,48	não	não
802819	masc	1370	32	1785	sim	não	12,5	não	não
800421	fem	1175	33	1900	não	não	10,7	não	não
815591	masc	1020	31	1540	sim	não	13,89	não	não
814766	fem	1070	30	2005	sim	não	13,23	não	não
814783	masc	1505	30	2555	sim	não	12	não	não
816852	masc	895	30	1400	sim	não	14,6	não	não
812618	masc	1020	28	1710	sim	sim	16,5	não	não
814783	masc	1505	30	2555	sim	não	12	sim	não
814766	fem	1070	30	2005	não	não	11,6	não	não
819109	masc	1580	30	2070	não	não	10,2	não	não
816852	masc	895	31	1660	sim	não	15,9	não	não
828558	masc	1815	32	1775	sim	sim	12,7	não	não
814052	masc	1570	31	2200	sim	sim	12,6	não	não
821231	fem	1040	28	1725	sim	sim	16,4	não	não
832633	fem	1440	29	1956	sim	não	12,9	não	não
826127	masc	1265	31	1900	sim	não	12,9	não	não
835964	masc	1850	30	2100	sim	não	11,3	não	não
815591	masc	1040	31	1540	sim	não	13,82	não	não

4. Coordenadas das Curvas ROC para determinação dos pontos de corte do ROPScore. ROP qualquer estágio.

Coordenadas da curva

Variável(eis) de resultado de teste: ROPscore

Positivo se maior ou igual a ^a	Sensibilid ade	1 - Especificidade
6,200	1,000	1,000
7,300	1,000	,993
7,700	1,000	,987
8,100	1,000	,980
8,300	1,000	,973
8,600	1,000	,966
8,900	1,000	,953
9,050	1,000	,946
9,150	1,000	,940
9,300	1,000	,926
9,550	1,000	,906
9,750	1,000	,872
9,850	1,000	,859
9,950	1,000	,846
10,050	1,000	,839
10,150	1,000	,832
10,300	1,000	,819
10,450	1,000	,792
10,550	1,000	,779
10,650	1,000	,758
10,750	1,000	,732
10,850	1,000	,725
10,950	1,000	,718
11,100	1,000	,705
11,250	1,000	,671
11,400	1,000	,638
11,550	1,000	,631
11,645	1,000	,617
11,695	1,000	,611
11,750	1,000	,597
11,850	1,000	,570
11,950	1,000	,564

12,055	,969	,550
12,155	,969	,544
12,250	,969	,530
12,350	,969	,523
12,450	,938	,523
12,550	,938	,510
12,650	,938	,497
12,800	,938	,483
12,950	,938	,456
13,115	,938	,436
13,265	,938	,430
13,350	,938	,416
13,520	,938	,403
13,670	,938	,396
13,750	,938	,383
13,810	,938	,376
13,855	,938	,369
13,905	,938	,362
13,960	,938	,356
14,030	,938	,349
14,080	,938	,342
14,150	,938	,329
14,250	,938	,322
14,350	,938	,315
14,440	,938	,302
14,490	,938	,295
14,550	,938	,289
14,640	,938	,262
14,690	,938	,255
14,705	,938	,248
14,755	,906	,248
14,900	,906	,228
15,050	,906	,208
15,155	,906	,201
15,255	,906	,195
15,400	,906	,181
15,600	,906	,168
15,750	,906	,161
15,850	,875	,141
15,950	,875	,128
16,050	,875	,114
16,150	,875	,107
16,300	,875	,101
16,450	,844	,087

16,545	,844	,074
16,595	,813	,074
16,675	,781	,067
16,775	,781	,060
16,900	,750	,047
17,050	,719	,047
17,125	,719	,040
17,225	,688	,040
17,350	,688	,027
17,450	,656	,027
17,550	,594	,020
17,650	,594	,013
17,715	,531	,013
17,765	,500	,013
17,830	,469	,013
17,880	,469	,007
17,910	,406	,007
17,960	,375	,007
18,050	,344	,007
18,135	,313	,007
18,175	,313	,000
18,240	,281	,000
18,450	,250	,000
18,700	,219	,000
18,850	,156	,000
18,935	,125	,000
18,985	,094	,000
19,050	,063	,000
19,350	,031	,000
20,600	,000	,000

Coordenadas das Curvas ROC para determinação dos pontos de corte do ROPScore. ROP grave

Coordenadas da curva

Variável(eis) de resultado de teste: ROPscore

Positivo se maior ou igual a ^a	Sensibilid ade	1 - Especificidade
6,200	1,000	1,000
7,300	1,000	,994
7,700	1,000	,987
8,100	1,000	,981
8,300	1,000	,975
8,600	1,000	,969
8,900	1,000	,956
9,050	1,000	,950
9,150	1,000	,943
9,300	1,000	,931
9,550	1,000	,912
9,750	1,000	,881
9,850	1,000	,868
9,950	1,000	,855
10,050	1,000	,849
10,150	1,000	,843
10,300	1,000	,830
10,450	1,000	,805
10,550	1,000	,792
10,650	1,000	,774
10,750	1,000	,748
10,850	1,000	,742
10,950	1,000	,736
11,100	1,000	,723
11,250	1,000	,692
11,400	1,000	,660
11,550	1,000	,654
11,645	1,000	,642
11,695	1,000	,635
11,750	1,000	,623
11,850	1,000	,597
11,950	1,000	,591
12,055	1,000	,572
12,155	1,000	,566
12,250	1,000	,553

12,350	1,000	,547
12,450	1,000	,541
12,550	1,000	,528
12,650	1,000	,516
12,800	1,000	,503
12,950	1,000	,478
13,115	1,000	,459
13,265	1,000	,453
13,350	1,000	,440
13,520	1,000	,428
13,670	1,000	,421
13,750	1,000	,409
13,810	1,000	,403
13,855	1,000	,396
13,905	1,000	,390
13,960	1,000	,384
14,030	1,000	,377
14,080	1,000	,371
14,150	1,000	,358
14,250	1,000	,352
14,350	1,000	,346
14,440	1,000	,333
14,490	1,000	,327
14,550	1,000	,321
14,640	1,000	,296
14,690	1,000	,289
14,705	1,000	,283
14,755	,955	,283
14,900	,955	,264
15,050	,955	,245
15,155	,955	,239
15,255	,955	,233
15,400	,955	,220
15,600	,955	,208
15,750	,955	,201
15,850	,955	,176
15,950	,955	,164
16,050	,955	,151
16,150	,955	,145
16,300	,955	,138
16,450	,909	,126
16,545	,909	,113
16,595	,909	,107
16,675	,864	,101

16,775	,864	,094
16,900	,864	,075
17,050	,864	,069
17,125	,864	,063
17,225	,818	,063
17,350	,818	,050
17,450	,773	,050
17,550	,682	,044
17,650	,682	,038
17,715	,636	,031
17,765	,636	,025
17,830	,591	,025
17,880	,591	,019
17,910	,545	,013
17,960	,500	,013
18,050	,455	,013
18,135	,409	,013
18,175	,409	,006
18,240	,409	,000
18,450	,364	,000
18,700	,318	,000
18,850	,227	,000
18,935	,182	,000
18,985	,136	,000
19,050	,091	,000
19,350	,045	,000
20,600	,000	,000

Artigo

Screening Algorithm ROPScore for the prediction of Retinopathy of Prematurity In a Brazilian Population

Kellen Cristiane do Vale Lucio^{a,b}, MD, Maria Regina Bentlin^{a,b}, MD, PhD, Ana Carolina de Lima Augustob, MD, José Eduardo Corrente^b, PhD, Eliane Chaves Jorge^{a,b}, MD, PhD.

Affiliations: ^aUniversity Hospital of the Botucatu Medical School, Botucatu, São Paulo; and ^bSão Paulo State University - UNESP, Botucatu, São Paulo.

Address correspondence to: Eliane Chaves Jorge, Department of Ophthalmology, Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, Distrito de Rubião Junior. s/nº, [elianej@fmb.unesp.br], CEP 18.618-970.

Short title: ROPScore for The Prediction of Retinopathy of Prematurity

Funding Source: All phases of this study were supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (2012/17742-7).

Financial Disclosure: The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to disclose.

Abbreviations:

ROP-retinopathy of prematurity
ROPScore-Retinopathy of prematurity, score
BW-birth weight
GA-gestational age
VEGF-vascular endothelial growth factor
CI-confidence interval
PMA- postmenstrual age
IGF-I- insulin-like growth factor-1
IGFBP-3- insulin-like growth factor-1 binding protein 3

What's known on This Subject

Timely screening of premature infants at risk of developing severe ROP is essential to prevent blindness. Predictive algorithms help reduce the examinations required for the detection of ROP. ROPScore is a promising tool for optimizing the screening of ROP.

What This Study Adds

This cohort study has confirmed that ROPScore is a simple and useful predictive score with sensitivity for predicting severe ROP of 95.45%, and contributed to the validation of this algorithm in the Brazilian population of preterm infants.

Contributors' Statements:

All authors contributed to the design and conception of study, data collection, analysis and interpretation of data, drafting of the initial manuscript, revision and approved the final version submitted for publication.

Background and Objective Retinopathy of prematurity (ROP) is the leading cause of permanent visual impairment in children. Early identification of severe form of ROP can prevent blindness. The ROPScore is a scoring system, developed to optimize the screening and calculate the risk of ROP in preterm infants. This study aimed to evaluate the accuracy of this score as a predictor of ROP in a Brazilian cohort.

Methods A prospective cohort of 220 preterm infants with BW ≤ 1500 g and/or GA ≤ 32 weeks was conducted. The ROPScore was applied in the sixth week of life in 181 infants that survived until the 45th PMA. Each infant was categorized as having no-ROP, any stage ROP, or severe ROP. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to determine the best sensitivity and specificity values of the score in the studied population.

Results Mean BW was 1271.6 ± 354.6 g and the mean GA was 29.2 ± 2.2 weeks. Of 181 preterm infants, 32 (17.6%) developed ROP. The best cut-off point for sensitivity and specificity was established as 16.0 for any stage ROP and 16.6 for severe ROP. The area under the ROC curve to predict ROP at any stage was 0.937 (95% CI: 0.888 to 0.986; $P < 0.0001$), and to predict severe ROP, 0.962 (95% CI 0.931 to 0.993; $P < 0.0001$). The sensitivity for any stage ROP was 87.5% and for severe ROP was 95.4%.

Conclusion: The ROPScore was a useful screening tool for ROP. The score may optimize the examinations, especially for identification of severe ROP.

Introduction

The great improvement in neonatal care in recent years enabled the increased survival of preterm infants with very low weight¹. This fact has increased the incidence of retinopathy of prematurity (ROP), a disease of the developing retinal vasculature that is the leading cause of preventable childhood blindness worldwide, especially in the developing countries². Timely detection of ROP is very important to protect the visual function of preterm infants³. The most important risk factors for ROP are birth weight (BW) and gestational age (GA); however there are others factors associated with postnatal morbidities such as length of oxygen-therapy, sepsis, blood transfusion, bronchopulmonary dysplasia, and hyperglycemia⁴⁻⁵. More recently, several studies have identified poor postnatal weigh gain as a strong predictor of ROP⁶⁻⁸.

Many screening guidelines have been proposed to identify preterm infants at risk of developing severe ROP based on BW and GA. These guidelines have been adapted to different population characteristics in several countries⁹⁻¹². The Brazilian guidelines for screening and treatment of ROP recommends that all the preterm infants with $GA \leq 32$ weeks and $BW \leq 1500g$ should be screened by fundus examination starting between the fourth and sixth weeks of life until complete retinal vascularization¹³.

Timely screening is costly and requires large workload of the health professionals involved¹⁴. Furthermore, the excessive number of examinations to identify the preterm infants that need treatment can lead to stress and cardiorespiratory instability in those patients that presented with other comorbidities¹⁵⁻¹⁶. The need to optimize the screening, directing efforts to preterm infants at higher risk for ROP, and reducing the burden of examinations on the neonates, has led to the development of predictive algorithms using BW and GA beyond weight gain as a measure of postnatal growth¹⁷.

The ROPScore is a simple scoring system proposed by Eckert et al.¹⁴ for the prediction of severe ROP. This algorithm uses BW, GA, proportional weigh gain at sixth week of life, history of blood transfusion, and use of oxygen in mechanical ventilation as predictive variables.

The score is calculated by an Excel spreadsheet, once per infant in the sixth week of life. High score values indicates high risk of severe ROP development.

Only one study has validated this screening tool in a retrospective study with an Italian population of 445 preterm infants⁹. The purpose of the present study was to evaluate the efficacy of ROPScore as a method for predicting severe ROP in a population of preterm infants in Brazil.

Patients and Methods

Design and Study Population

We performed a prospective cohort study including all preterm infants born with BW ≤ 1500 g and GA ≤ 32 weeks admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of the University Hospital of Botucatu Medical School - UNESP, Brazil, from November 2012 to July 2014. The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of the Botucatu Medical School – UNESP (nº 4051/2011) and parents/guardians of infants provided written consent to participate in the study. Infants that died before completing six weeks of life or before 45 weeks of postmenstrual age were excluded. No other exclusion criterion was used. ROP screening was performed between the fourth and sixth weeks after birth and repeated according to the findings of ophthalmologic examination at intervals determined by the Brazilian guidelines for detecting and treating ROP, until the retina was fully vascularized or until total regression of ROP¹³. Ophthalmologic examination consisted of binocular indirect ophthalmoscopy after pupillary dilatation with tropicamide, 0.5% and phenylephrine 2.5%, using a 28-diopter lens and an eye speculum. ROP was categorized according to the International Classification of Retinopathy of Prematurity Revised¹⁸. The clinical outcomes were defined as the onset of any stage ROP (requiring no treatment), or severe ROP that requires treatment. Each child was classified according to the most advanced ROP stage observed. The indications for treatment were based on the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study (ETROP) criteria¹⁹.

ROP Score Screening

The ROP Score was applied in the sixth week of life using a Microsoft® Excel spreadsheet proposed by Eckert et al.¹⁴, requiring BW, GA, weight at sixth week of life, presence or absence of blood transfusion up to the sixth week of life, and oxygen in mechanical ventilation (Figure 1).

Statistical analysis and Ethics

The analysis was performed using SAS® statistical software (version 9.3; SAS, Inc.) and IBM® SPSS® statistical software (version 2.1). Sensitivity, specificity, positive predictive values (PPV) and negative predictive value (NPV) of the ROP Score were assessed. The predictions of any ROP and severe ROP were calculated using the area of the receiver operating characteristic curve (ROC). The best cut-offs of the ROP Score were adjusted for our population of preterm infants. Tests with a p value of <0.05 were considered statistically significant.

Results

A total of 220 preterm infants met the inclusion criteria. Thirty eight died before the sixth week of life; thus, 181 patients (86 male and 95 female) completed the study. The prevalence of any stage ROP was 32/181 infants (17.6%). Ten preterm infants developed low-grade ROP and 22/181 severe ROP that requires treatment (12.1%). The baseline demographics and clinical characteristics for this cohort are shown in Table 1.

The accuracy of ROP Score for the onset of ROP in our population was determined by ROC curve and the cut-off points for sensitivity and specificity were obtained from continuous score values. The ROP Score values ranged from 7.2 to 19.6 (Table1). The best cut-off point established for any stage ROP was 16 (87.5% sensitivity and 87.2% specificity) and for severe ROP was 16.6 (95.4 sensitivity and 83.6% specificity). The positive and negative predictive values (PPV and NPV, respectively) for any stage ROP and severe ROP are depicted in Table 2.

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
Higher the ROPscore = Higher the risk for developing ROP		
Cutoff point for any stage ROP = 16 and for severe ROP = 16.6		

Figure 1. Excel spreadsheet (Microsoft) used to calculate the ROPscore. From Eckert et al., 2012.

Table 1. Characteristics of the all 181 premature infants included in the study.

Characteristics	Total Cohort	Any stage ROP	Severe ROP
Number of patients	181	32	22
Male	86/181	10/32	6/22
Mean BW (g)*	1271.6 ± 354.6	884.0 ± 250.0	763.1±186.8
Mean GA (weeks)*	29.2 ± 2.2	26.4±1.6	25.9±1.2
Mean WG at the sixth week of life (g)*	596.9 ±248.0	407.4±190.8	390.7±162.8
ROPscore range*	7.2 – 19.6 (13.5±3.0)	12 – 19.6 (16.0±2,3)	14.7 – 19.6 (17.9±1.0)

*Data expressed as mean ± SD; BW, birth weight; GA, gestational age; ROP, retinopathy of prematurity; SD, standard deviation; WG, weight gain from birth to 6 weeks of life.

Table 2. Accuracy of ROPScore in predicting the development of ROP.

	Any stage ROP	Severe ROP
	ROPScore: ≥ 16	ROPScore: ≥ 16.6
Sensitivity	87.5% (76%-98.9%)	95.4% (86.7%-100%)
Specificity	87.2% (81.9%-92.6%)	83.6% (77.9%-89.4%)
PPV	59.5% (45.5%-73.6%)	44.7% (30.5%-58.9%)
PNV	97.1% (94.1%-99.9%)	99.2% (97.8%-100%)

NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; ROP, retinopathy of prematurity.

Table 3. Area under the ROC curve for ROPScore values for any stage ROP and for severe ROP.

	Area under the ROC curve	P	95% IC
ROPScore for any stage ROP	0,937	P<0,0001	0,888 a 0,986
ROPScore for severe ROP	0,962	P<0,0001	0,931 a 0,993

ROP, retinopathy of prematurity; ROC, Receiver operating characteristic.

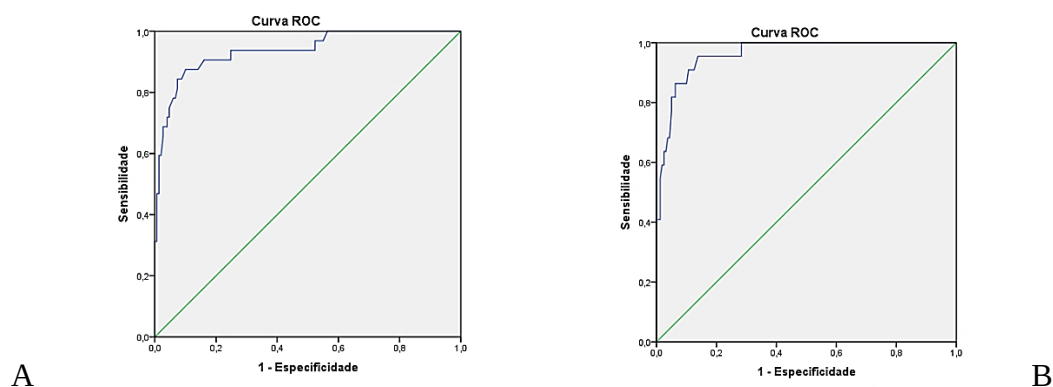


Figure2. Receiver operating characteristic (ROC) curves for detection of any stage of retinopathy of prematurity (ROP) (A) and of severe ROP (B), according to the ROPScore algorithm.

Discussion

In this Brazilian cohort, the prevalence of any stage ROP was 17.6%, and of severe ROP was 12.7%. In Brazil, the prevalence of ROP varies according to region, level of neonatal care, and access to ophthalmologic screening programs. The blindness caused by ROP can be preventable when there is timely screening²⁰. In the present study, the ROPScore was a useful and accurate method for predicting ROP.

Scores systems in neonatology have become widely used in neonatal intensive care helping the detection of comorbidities. The predictive algorithms have represented a promising and suitable tool to recognize preterm infants with risk of developing severe ROP and to reduce the excessive number of examinations per preterm infant.²¹

ROPScore was developed in Brazil¹⁴ and was chosen to be tested in our population for being simple, practical and requiring only one weight-taking to be measured.

The cut-off point for any stage ROP in this cohort was 16 (87.5% sensitivity and 87.2% specificity) and 16.6 for severe ROP (95.4% sensitivity and 83.6% specificity). The cut-off points established for the study population of Eckert et al.¹⁴ were lower (11 for ROP at any stage and 14.5 for severe ROP). Piemarocchi et al⁹ evaluated the ROPScore in a retrospective cohort and adjusted only the cut-off point for severe ROP, which increased from 14.5 to 15.8.

The negative predictive value (NPV) in this study showed that the probability of a preterm infant with a ROPScore below 16 not developing any stage of ROP was 97.1% and of not developing the severe form of the disease was 99.2%. The adjusted ROPScore correctly identified 28 of 32 pre-terms who developed ROP at any stage and 21 of 22 who had severe ROP. Setting the algorithm with the standard cut-offs (11 for any ROP and 14.5 for type 1 ROP),¹⁴ all preterm infants with ROP and severe ROP were identified, which might mean that the ROPScore does not need to be adapted to our population.

Despite one case of severe ROP that have not been identified, the adjusted ROPScore showed a high NPV, which associated with a high sensitivity, evidenced that it was a useful tool

to identify preterm infants with greater risk and, therefore, would reduce the number of exams in clinical practice. Using the ROPScore, 130 preterm infants from this cohort would not need to be evaluated in the same frequency, decreasing the total number of tests needed to detect ROP by 71.8%.

Although the introduction of algorithms is still in preliminary phase and the goal is not to replace the current screening guidelines, they can help reduce the number of lost diagnoses in ROP^{7,9}. Regardless this positive aspect of the function of the algorithms, there was limitations in their clinical use. First, ROPScore calculation uses the preterm weight only at the sixth week of life. In this manner, some high-risk preterm infants, who initiate aggressive posterior ROP prior to weight measurement and evolve rapidly, may be not detected⁹. Moreover, early hospital discharge of preterm infants that evolves well is another factor that contributes to the loss of the weighing on the correct day and missing of the score.

Accordingly, prediction models that have been tested in ROP currently, in addition to ROPScore, also have limitations. WINROP2²² was proposed for European population and validated by several studies with good effectiveness in the predicting of ROP. However, some studies have shown that this score does not perform well in underdeveloped countries, where moderate and late preterm also develop ROP²³⁻²⁶. A study by Ko et al.²⁴, concluded that WINROP is especially effective in preterm infants with PN <1000 g or IG <28 weeks and did not detect six neonates with severe ROP. In Brazil, Hard et al.²⁵, also reported loss of cases with severe ROP using WINROP, and suggested that the algorithm needed to be reformulated with data from developing countries.

CHOP-ROP is another simple model, but it also limits GA by <30 weeks and requires daily weighing, restricting its use in clinical practice.²⁶ CO-ROP was recently proposed and is still being validated.²⁷

In conclusion, ROPScore proved to be an effective, promising, and noninvasive screening tool for predicting ROP in a Brazilian population of preterm infants. The results of Eckert et al.¹⁴, were compatible with this cohort, in relation to the high score sensitivity and high

VPN. Regarding the ROPScore cut-off points, although we adjusted the values for our population (16 and 16.6), the values of the original cohort¹⁴ would have been sufficient to detect all preterm infants with severe ROP.

Finally, the validation of a score is a dynamic process. In the current study, we aimed to contribute to validate the actual usefulness of the score in Brazil. New prospective studies are need to be conducted to determine the impact of ROPScore in clinical practice in different populations.

References

1. Hartnett ME. Studies on the Pathogenesis of Avascular Retina and Neovascularization into the Vitreous in Peripheral Severe Retinopathy of Prematurity (An American Ophthalmological Society Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2010;108:96-119.
2. Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020: the right to sight. *Bull World Health Organ.* 2001;79(3):227-232.
3. Sun H, Kang W, Cheng X, et al. The use of the WINROP screening algorithm for the prediction of retinopathy of prematurity in a Chinese population. *Neonatology.* 2013;104(2):127 -132.
4. Kim T, Sohn J, Pi S-y. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity Paediatric and Perinatal Epidemiology. 2004, 18, 130-34.
5. Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB. 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(6):893-900.
6. Hellström A, Hård A-L, Engström E, et al. Early Weight Gain Predicts Retinopathy in Preterm Infants: New, Simple, Efficient Approach to Screening. *Pediatrics.* 2009;123(4):e638-e645.
7. Binenbaum G, Ying G-s, Graham E et al. Clinical Prediction Model to Stratify Retinopathy of Prematurity Risk Using Postnatal Weight Gain. *Pediatrics.* 2011;127 (3): e607-14.
8. 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.
9. Piermarocchi S, Bini S, Martini F, et al. Predictive algorithms for early detection of retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2016; 20: 1-7.

-
10. Retinopathy of prematurity: guidelines for screening and treatment. The report of a Joint Working Party of The Royal College of Ophthalmologists and the British Association of Perinatal Medicine. *Early Hum Dev.* 1996;46(3):239-58.
 11. Guidelines for screening examinations for retinopathy of prematurity. Canadian Association of Pediatric Ophthalmologists Ad Hoc Committee on Standards of Screening Examination for Retinopathy of Prematurity. *Can J Ophthalmol.* 2000;35(5):251-2; discussion 253-4.
 12. Section on Ophthalmology American Academy of Pediatrics; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2006;117(2):572-6. Erratum in: *Pediatrics.* 2006; 118(3):1324.
 13. Zin A, Florêncio T, Filho F, et al. Brazilian guidelines proposal for screening and treatment of retinopathy of prematurity (ROP). Brazilian Society of Pediatrics, Brazilian Council of Ophthalmology and Brazilian Society of Pediatric Ophthalmology. *Arq Bras Oftalmol.* 2007;70(5):875-883.
 14. Eckert GU, Fortes Filho JB, Maia M, Procianny RS. A predictive score for retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants. *Eye Lond Engl.* 2012;26(3): 400-406.
 15. Belda S, Pallas CR, de la Cruz J. Screening for retinopathy of prematurity: Is it painful? *Biol Neonat.* 2004; 86(3):195-200.
 16. 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.
 17. Binenbaum, G. Algorithms for the Prediction of Retinopathy of Prematurity Based on Postnatal Weight Gain. *Clinics in Perinatology.* 2013; 40(2): 261-70.
 18. An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(7):991-9.
 19. 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.
 20. Zin A, Glen A, Gole Z, Andrea. Retinopathy of Prematurity- Incidence Today. *Clinics in Perinatology.* 2013; 40(2):185-200.

-
21. Hutchinson AK, Melia, M Yang. Clinical Models and Algorithms for the Prediction of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology* 2016; 123(4): 804-16.
 22. 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):1560-1565. doi:10.1001/archophthalmol.2012.2524.
 23. 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.
 24. Sun H, Kang W, Cheng X. The Use of the WINROP Screening Algorithm for the Prediction of Retinopathy of Prematurity in a Chinese Population. *Neonatology* 2013;104:127–132.
 25. Hard A-L, Löfqvist C, Fortes Filho, J B. Predicting Proliferative Retinopathy in a Brazilian Population of Preterm Infants With the Screening Algorithm WINROP. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(11):1432-36.
 26. 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.
 27. 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.
 28. Cao JH, Wagner BD, McCourt E A. The Colorado–retinopathy of prematurity model (CO-ROP): postnatal weight gain screening algorithm. *JAAPOS.* 2016; 20:19 24.