

Retinopatia da Prematuridade numa Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais: Experiência de Oito Anos

Retinopathy of Prematurity in a Neonatal Intensive Care Unit: Experience of Eight Years

Rita Moinho¹, Sofia Morais², Madalena Monteiro³, Gabriela Mimoso²

1. Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

2. Maternidade Bissaya Barreto, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

3. Serviço de Oftalmologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Acta Pediatr Port 2015;46:198-204

Resumo

Introdução: A retinopatia da prematuridade ocorre por inadequada vascularização da retina dos recém-nascidos prematuros. É uma doença multifatorial, com risco inversamente proporcional à idade gestacional e ao peso de nascimento. Neste trabalho pretendeu-se caracterizar uma amostra de prematuros com critérios de observação oftalmológica e identificar os principais fatores de risco de retinopatia da prematuridade.

Métodos: Estudo observacional de caso-controlo em recém-nascidos prematuros com critérios de observação oftalmológica e comparação de dois grupos - com e sem retinopatia. Consulta retrospectiva dos processos dos prematuros internados entre 2005-2012 com critérios de observação oftalmológica. Colheita de dados demográficos, fatores de risco, observação oftalmológica, estadios da retinopatia e tratamento.

Resultados: Foram identificados 343 prematuros, 54% do sexo masculino. A frequência de retinopatia foi 15,5%, grave em 2,6%. O grupo com retinopatia teve média de idade gestacional de $27,5 \pm 1,9$ semanas e peso de nascimento de 937 ± 264 gramas e o grupo sem retinopatia teve, respetivamente, $29,8 \pm 1,9$ semanas e 1216 ± 277 gramas ($p < 0,001$). Os fatores com diferença entre os dois grupos foram a oxigenoterapia ($p < 0,001$), ventilação invasiva ($p = 0,003$) e sua duração ($p < 0,001$), surfatante ($p < 0,001$), dificuldade respiratória ($p < 0,001$), sépsis tardia ($p = 0,019$), persistência do canal arterial ($p < 0,001$) e seu tratamento médico ($p < 0,001$). A regressão logística mostrou que a idade gestacional é o fator de risco com maior repercussão na ocorrência de retinopatia (*odds ratio* 0,542). O grau máximo de retinopatia foi 3 com doença *plus*, tendo oito prematuros sido submetidos a cirurgia.

Discussão: A frequência de retinopatia foi inferior à de outros estudos. Confirma-se a importância de alguns fatores de risco, sendo a idade gestacional o fator mais determinante.

Palavras-chave: Retinopatia da Prematuridade; Prematuro; Fatores de Risco

Abstract

Introduction: Retinopathy of prematurity occurs due to an inadequate vascularization of the retina of the preterm. It is a multifactorial disease and it is inversely related to gestational age and birth weight. This study aimed to characterize a sample of premature infants with ophthalmologic observation criteria and to identify the main risk factors of retinopathy of prematurity.

Methods: Observational case-control study in preterm infants with ophthalmological observation criteria. Comparison of two groups: with and without retinopathy. Retrospective data collection of preterm newborn with ophthalmology observation criteria admitted from 2005 to 2012. Registration of: demographic data, risk factors, ophthalmological observation, retinopathy stage and treatment.

Results: There were 343 newborn, 54% of which were male. Retinopathy frequency was 15.5%, 2.3% being severe. The group with retinopathy had a mean gesta-

tional age of 27.5 ± 1.9 weeks and a birth weight of 937 ± 264 grams and the group without retinopathy had respectively 29.8 ± 1.9 weeks and 1216 ± 277 grams ($p < 0.001$). Both groups showed differences in: oxygen ($p < 0.001$), invasive ventilation ($p = 0.003$) and its duration ($p < 0.001$), surfactant ($p < 0.001$), respiratory distress ($p < 0.001$), late sepsis ($p = 0.019$), patent ductus arteriosus ($p < 0.001$) and its medical treatment ($p < 0.001$). Logistic regression showed that gestational age is the risk factor with the greatest impact on the occurrence of retinopathy (OR: 0.542). The maximum degree of retinopathy was 3 with plus disease and 8 preterm newborn were submitted to surgery.

Discussion: The frequency of retinopathy was lower than in other studies. This study confirms the importance of some risk factors, with gestational age being the main factor.

Keywords: Retinopathy of Prematurity; Infant; Premature; Risk Factors

Introdução

A retinopatia da prematuridade (ROP) ocorre devido a um desenvolvimento vascular anormal da retina em recém-nascidos (RN) prematuros.^{1,2} Trata-se da doença ocular mais frequente em neonatologia³ e uma causa importante de cegueira em crianças,^{1,2} estimando-se que mundialmente seja responsável por 50000 casos de cegueira, com aproximadamente 10% das crianças cegas em países desenvolvidos.⁴⁻⁷

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a ROP é a principal causa de cegueira evitável nos países desenvolvidos e a segunda nos países em via de desenvolvimento.⁸ Nos últimos anos, a crescente sobrevivência de prematuros de muito baixo peso e idades gestacionais mais baixas tem-se acompanhado por um aumento na incidência de ROP.^{1,2,9} Estudos epidemiológicos apresentam taxas variáveis de ROP em diferentes países, consoante a idade gestacional incluída, taxas de sobrevivência e tratamentos utilizados.¹

A ROP evolui em duas fases:

- A fase I, logo após o nascimento, com paragem no crescimento vascular da retina devido a um ambiente hiperóxico (comparando com o intra-uterino), que inibe os fatores angiogénicos.^{1,3,9,10}

- A fase II inicia-se quando a vasculatura pobre da retina não consegue suprir as necessidades metabólicas do crescimento, levando à produção de fatores de crescimento angiogénicos e, posteriormente, a um processo de neovascularização.^{1,9-11}

A transição entre a fase I e II depende da idade pós-menstrual, ocorrendo a partir das 30 semanas (época ideal para iniciar observação oftalmológica).¹ Os neovasos formados na fase II perfundem mal a retina e proliferam para o vítreo, levando à formação de tecido cicatricial que, se proliferar demasiado, pode evoluir para descolamento da retina e cegueira.^{1,3,10} A ROP classifica-se de acordo com a classificação internacional de retinopatia da prematuridade, que foi revista em 2005

e 2013 (Tabela 1).^{3,12,13} O limiar de ROP grave, definido pelo CRY-ROP Study,¹³ é cinco ou mais horas seguidas ou oito horas cumulativas de estadio 3.¹² Os estadios 4 e 5, a presença de doença *plus* (independentemente do estadio) ou de ROP agressiva posterior também são considerados formas graves de ROP.^{12,13}

A ROP tem etiologia multifatorial.^{1,3,14} O risco de retinopatia é tanto maior quanto menor a idade gestacional (IG) e menor o peso de nascimento (PN), o que se relaciona com o grau de imaturidade vasculo-neuronal da retina e sua vulnerabilidade ao insulto externo.¹¹ Os recém-nascidos leves para a idade gestacional e um insuficiente ganho ponderal pós-natal são considerados fatores de risco adicionais para a ROP.^{1,3,10,11} O oxigénio suplementar é um importante fator de risco; não existe consenso sobre um valor ideal de saturação periférica de oxigénio que minimize o risco de ROP, mas sabe-se que elevadas concentrações e/ou flutuações nas primeiras semanas pós-natais (coincidente com fase I), aumentam o risco desta patologia.^{1,3,10,11,15}

Outros fatores de risco conhecidos no desenvolvimento de ROP são a sépsis neonatal (particularmente infeções fúngicas, mas também bacteriemias), hemorragia intraventricular, instabilidade hemodinâmica, nutrição parenteral total, transfusões sanguíneas, ventilação mecânica e síndrome de dificuldade respiratória.^{1,3-6,14-16}

A maioria dos casos de ROP ligeira regride espontaneamente, sem necessidade de tratamento oftalmológico.^{1,3,17} Atualmente o tratamento de escolha é a ablação da retina avascular periférica por fotocoagulação a laser e está indicado em casos de ROP grave, com regressão na maioria dos casos.^{1-2,18} Estadios mais avançados de ROP, particularmente com descolamento da retina, têm maior risco de défice visual.¹⁸

Os objetivos deste estudo foram caracterizar uma amostra de recém-nascidos pré-termo com critérios de observação oftalmológica e identificar os principais fatores de risco na ocorrência de ROP.

Tabela 1. Estadios da retinopatia da prematuridade segundo a classificação internacional

Estadio 1	Presença de linha de demarcação a separar a retina posterior vascularizada da anterior avascular
Estadio 2	Presença de linha de demarcação mais espessa (prega) que se mantém intra-retiniana
Estadio 3	Prega com proliferação fibrovascular extra retiniana
Estadio 4	Descolamento parcial da retina
Estadio 5	Descolamento total da retina
Doença <i>plus</i>	Dilatação progressiva e tortuosidade vascular
Doença <i>pre-plus</i>	Anomalias vasculares no polo posterior que não se definem por doença <i>plus</i> , mas são mais acentuadas do que o normal
Agressiva posterior	Forma rara de retinopatia, rapidamente progressiva, de localização posterior Se não for tratada, habitualmente evolui para o estadio 5

Métodos

Realizou-se um estudo observacional de caso-controlo. A população-alvo do estudo foram os RN prematuros com critérios de observação oftalmológica e foram comparados dois grupos - com ROP (GR) e sem ROP (GSR). Obteve-se uma amostra de conveniência composta pelos recém-nascidos internados numa unidade de cuidados intensivos neonatais desde janeiro de 2005 a dezembro de 2012. A colheita de dados foi feita de forma retrospectiva, pela consulta dos processos clínicos dos elementos da amostra obtida.

A observação oftalmológica realizou-se nos RN com IG \leq 32 semanas ou PN < 1500 gramas ou ainda nos casos de evolução clínica instável com suporte cardiorespiratório, apesar de PN 1500-2000 gramas ou IG > 32 semanas. A primeira observação oftalmológica dos RN ocorreu às 31 semanas de idade pós-menstrual na unidade de cuidados intensivos neonatais nos que tinham IG \leq 27 semanas e às 4 semanas de idade cronológica nos RN com IG > 27 semanas. As observações subsequentes foram determinadas caso a caso, conforme o que o exame de cada RN revelasse relativamente a existência, zona e gravidade da ROP. A midríase era obtida antes de cada observação pela aplicação de davanefrina a 1% e cicloplegicodol a 0,2%, de 30 em 30 minutos nas duas horas prévias, segundo o protocolo local. A observação oftalmológica foi sempre realizada pela mesma equipa de oftalmologistas qualificados para o rastreio de ROP.

A definição e estadios de ROP neste estudo baseou-se na classificação internacional da ROP e CRY-ROP Study. Considerou-se ROP grave como um estadio 3 durante cinco ou mais horas seguidas ou oito horas cumulativas, estadio \geq 4, presença de doença *plus* ou de ROP agressiva posterior. A partir da consulta de cada processo clínico recolheram-se dados demográficos, fatores de risco pré e perinatais, morbidade durante o internamento, observação oftalmológica, grau de ROP e tratamento oftalmológico efetuado.

A análise estatística foi realizada com o programa SPSS® versão 21. As variáveis quantitativas são apresentadas em média \pm desvio-padrão e as categóricas em valor absoluto e percentagem. Para análise das variáveis contínuas entre casos e controlos, utilizaram-se os testes t-Student ou U de Mann-Whitney, dependendo do tipo de distribuição das mesmas. Analisaram-se as variáveis categóricas pelo teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Fez-se uma análise multivariada, utilizando a regressão logística com *odds ratio* (OR) ajustado (intervalo de confiança 95%) nas variáveis estatisticamente significativas (na análise univariada). Considerou-se um nível de significância estatística de $p < 0,05$.

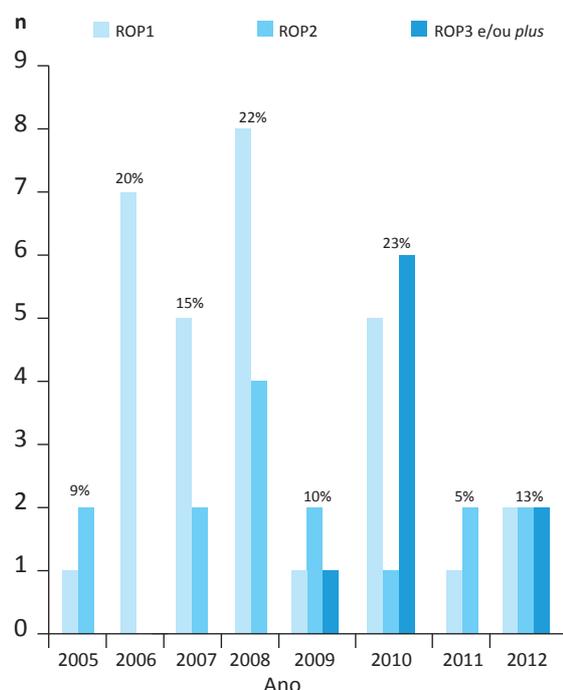
O levantamento e a consulta dos processos clínicos individuais foram feitos respeitando a confidencialidade de cada recém-nascido.

Resultados

Nos oito anos do estudo houve 478 RN com critérios de observação oftalmológica, tendo sido excluídos 135 (36 por óbito, 41 por transferência precoce para outros hospitais, 32 por critérios *borderline* e 26 sem registo de observação oftalmológica). A amostra final estudada foi de 343 RN, com rácio masculino : feminino de 1,2:1. A frequência de qualquer grau de ROP foi de 15,5% ($n = 53$), de ROP grave 2,6% ($n = 9$) e de ROP com necessidade de cirurgia (ROP limiar) de 2,3% ($n = 8$). Não se verificaram casos de ROP grau 4 ou 5.

A frequência dos diferentes estadios de ROP por ano de estudo está representada na Fig. 1.

Na amostra total de RN prematuros, a média de IG foi de $29,5 \pm 2,1$ semanas, com mínimo de 23 semanas e dois dias e máximo de 36 semanas. O PN médio foi de 1173 ± 293 gramas, com um mínimo de 440 e um máximo de 2000 gramas. O grupo com ROP (GR) teve uma IG média de $27,5 \pm 1,9$ semanas e um PN médio de 937 ± 264 gramas enquanto a IG média do grupo sem ROP (GSR) foi de $29,8 \pm 1,9$ semanas ($p < 0,001$) e o PN foi de 1216 ± 277 gramas ($p < 0,001$) (Tabela 2, Figs. 2 e 3).



ROP - retinopatia da prematuridade

Figura 1. Distribuição do número de casos (n) e frequência (%) de qualquer grau de retinopatia da prematuridade por ano de estudo.

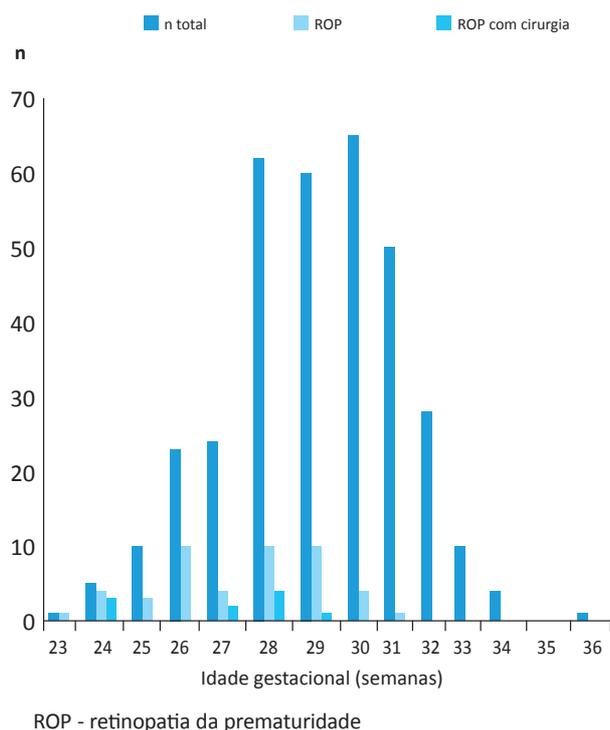


Figura 2. Distribuição do número total de casos, dos casos de retinopatia da prematuridade e dos casos de ROP com necessidade de cirurgia por idade gestacional.

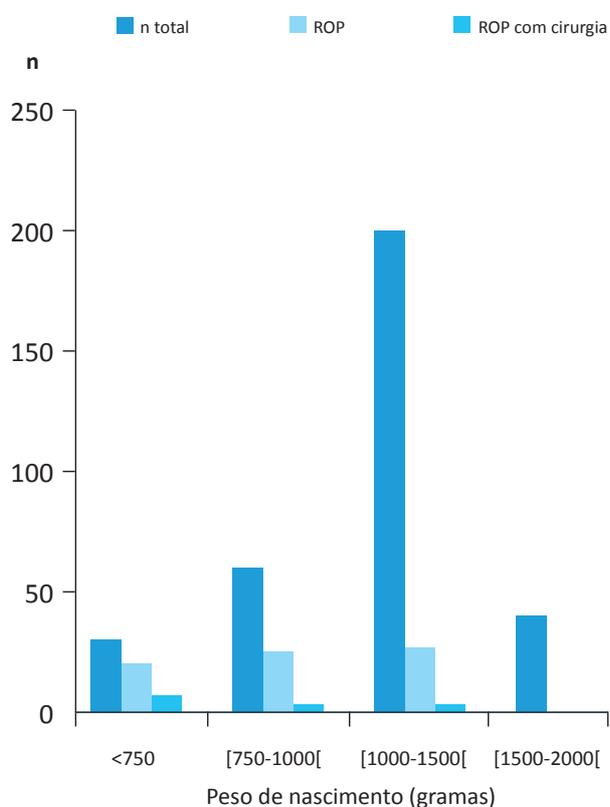


Figura 3. Distribuição do número total de casos, dos casos de retinopatia da prematuridade e dos casos de ROP com necessidade de cirurgia por peso de nascimento.

Além da IG e do PN, os fatores que estiveram associados a maior risco de ROP foram a oxigenoterapia, ventilação mecânica invasiva e sua duração, administração de surfatante por dificuldade respiratória (surfatante posterior), síndrome de dificuldade respiratória, sépsis tardia, persistência do canal arterial e seu tratamento médico com indometacina ou ibuprofeno (Tabela 2). O género, a gravidez gemelar ou com outras complicações, a realização de ciclo completo de corticoides pré-natal, o índice de Apgar ao quinto minuto, a realização de surfatante profilático, a sépsis precoce e a hemorragia peri-intraventricular não se mostraram associadas a maior risco de ROP (Tabela 2).

A regressão logística mostrou que a IG é a variável que, quando comparada com as restantes estatisticamente significativas, apresenta maior impacto na ocorrência de ROP (Tabela 3).

Os casos de ROP grave foram quatro de ROP 3 sem doença *plus* e cinco de ROP 3 com doença *plus*. Destes nove, oito RN foram submetidos a cirurgia por laser, tendo havido um caso de regressão do grau de ROP antes de ser operado. Em nenhum RN houve sequelas de ROP e todos eles mantiveram observação posterior em consulta de oftalmologia.

Discussão

A ROP é uma causa evitável de cegueira, com uma variabilidade elevada entre diferentes pontos geográficos.¹ Em países desenvolvidos, a melhoria dos cuidados neonatais, o rastreio de retinopatia em prematuros e o tratamento dirigido mais eficaz têm reduzido a prevalência de sequelas de ROP (apesar do aumento do número de casos de ROP).¹⁸ O presente estudo revelou uma frequência de ROP (qualquer grau) de 15,5%, dos quais 2,6% se classificavam como ROP grave e 2,3% necessitaram de cirurgia. Um estudo português recente, com critérios de seleção semelhantes, apresentou uma frequência de ROP de 21%, superior aos resultados descritos.¹⁹ Num estudo norte-americano (1993-2000) que usou critérios de inclusão semelhantes, a incidência de ROP foi de 36,6% e a de ROP grave de 7,8%.¹⁴ No entanto, o facto de ser mais antigo, numa época em que os cuidados perinatais não eram tão rigorosos, pode explicar estas taxas superiores. Noutros países, com critérios de inclusão semelhantes aos usados, a incidência de ROP grave teve uma grande variação, sendo as taxas mais baixas comparáveis com as do presente estudo: 5,2% (Reino Unido, 1990-1999),²⁰ 5,9% (Brasil, 2002-2006),²¹ 6,4% (Arábia Saudita, 2009-2011),²² 14% (Croácia, 2003-2007),²³ 19% (Taiwan, 2005-2007),⁶ até 20,6% (Paquistão, 2003-2006).²⁴

Tabela 2. Distribuição dos casos com retinopatia da prematuridade e sem retinopatia da prematuridade pelos respetivos fatores de risco

	GR n = 53 (%)	GSR n = 290 (%)	P
Sexo masculino	29 (55%)	157 (54%)	ns
Gravidez gemelar	15 (28%)	78 (27%)	ns
Gravidez com complicações	30 (57%)	185 (64%)	ns
Ciclo completo corticoides pré-natal	30 (57%)	192 (66%)	ns
Idade gestacional média (semanas)	27,5 ± 1,9	29,8 ± 1,9	< 0,001*
Peso de nascimento médio (gramas)	937 ± 264	1216 ± 277	< 0,001†
Apgar quinto minuto <7	0	13 (4,5%)	ns
Surfactante inicial	5 (9%)	15 (5%)	ns
Surfactante posterior	35 (66%)	106 (37%)	< 0,001‡
Oxigenoterapia	47 (89%)	190 (66%)	< 0,001‡
Ventilação invasiva	36 (68%)	132 (45,5%)	0,003‡
Duração média da ventilação invasiva (dias)	6,5 ± 10,8	1,6 ± 3,6	< 0,001†
Síndrome de dificuldade respiratória	50 (94%)	184 (63%)	< 0,001‡
Sépsis precoce	2 (4%)	3 (1%)	ns
Sépsis tardia	19 (36%)	61 (21%)	0,019‡
Persistência do canal arterial	23 (44%)	51 (18%)	< 0,001‡
Ibuprofeno ou indometacina	15 (28%)	24 (8%)	< 0,001‡
Hemorragia peri-intra-ventricular (III/IV)	4 (7,5%)	12 (4%)	ns

GR - grupo com retinopatia da prematuridade; GSR - grupo sem retinopatia da prematuridade; ns - não significativo.

* Teste estatístico utilizado t-Student.

† Teste estatístico utilizado U de Mann-Whitney.

‡ Teste estatístico utilizado qui-quadrado / teste exato de Fisher.

Considerou-se um nível de significância estatística $p < 0,05$.

Tabela 3. Resultados da análise multivariada com utilização da regressão logística nas variáveis estatisticamente significativas para a ocorrência de ROP

Variável	p	Odds ratio	IC
Idade gestacional	< 0,001	0,542	0,452-0,649

IC - intervalo de confiança.

A frequência de ROP na presente série foi variável ao longo dos anos (Fig. 1), com um mínimo de 5% em 2011 e um máximo de 23% em 2010. Foi ainda possível constatar uma maior tendência para ROP grave com necessidade de cirurgia nos últimos quatro anos do estudo.

Confirmou-se que alguns fatores associados à prematuridade foram significativamente mais frequentes no GR (Tabela 2), à semelhança do encontrado noutros estudos.^{4-6,14,15,17,21,25} A oxigenoterapia, a ventilação mecânica invasiva e sua duração, a administração de surfactante por dificuldade respiratória (surfactante posterior), a síndrome de dificuldade respiratória, a sépsis tardia, a persistência do canal arterial e seu

tratamento médico com indometacina ou ibuprofeno foram significativamente mais frequentes no grupo com ROP em relação ao GSR (Tabela 2). Não se demonstrou que a hemorragia peri-intra-ventricular, fator de risco demonstrado em outros estudos,^{4,6,21,25} fosse mais frequente nos recém-nascidos com ROP estudados neste trabalho.

O GR, tal como esperado, apresentava IG e PN médios significativamente inferiores ao GSR. A análise por regressão logística demonstrou que a IG foi o fator de risco que, comparado com os restantes, mostrou ter o valor preditivo mais relevante na frequência de ROP (*odds ratio* 0,542). Assim, por cada semana adicional de IG, a probabilidade de ter ROP diminuiu para metade (Tabela 3).

Recentemente, a American Academy of Pediatrics (AAP) publicou novas recomendações para o rastreio de ROP em prematuros de risco.² Nestas aconselha-se a observação de recém-nascidos com PN \leq 1500 gramas e/ou IG \leq 30 semanas ou em casos selecionados com PN 1500-2000 gramas ou IG $>$ 30 semanas com evolução instável, incluindo necessidade de suporte cardiorrespiratório. No presente estudo, não se registou nenhum caso de ROP em RN com PN $>$ 1500 gramas e houve apenas um caso de ROP ligeira (estadio 1), com regressão espontânea às 31 semanas, resultados que estão de acordo com as recomendações da AAP, na medida em que nenhum recém-nascido com ROP grave ficaria excluído de observação com os novos critérios. O objetivo do programa de rastreio da ROP é identificar os RN que poderão beneficiar de tratamento oftalmológico.²

Com critérios diferentes, o novo consenso nacional de neonatologia sobre retinopatia da prematuridade, publicado em 2014, considera como grupos de risco os recém-nascidos com IG $<$ 32 semanas ou PN $<$ 1500 gramas ou os recém-nascidos com PN $<$ 2000 gramas e que apresentaram necessidade prolongada de oxigénio suplementar ou recém-nascidos gravemente doentes.³ Com a aplicação deste consenso, nenhum dos casos identificados no presente estudo como tendo ROP ficaria excluído da observação oftalmológica.

Todos os casos de ROP tratados por cirurgia tiveram remissão de ROP, sem sequelas. Não houve nenhum caso de ROP grau 4 ou 5, que são os estadios mais avançados e com maior probabilidade de deixar sequelas visuais.¹⁸ É crucial o seguimento destes prematuros por oftalmologistas após a alta para o domicílio; após regressão e tratamento eficaz da ROP, estas crianças apresentam maior risco de outros distúrbios visuais como ambliopia, estrabismo e erros de refração.^{1-3,18}

A prevenção da ROP passa por vigilância e otimização dos fatores de risco, tais como controlo apertado da oxigenoterapia, com evicção de flutuações, nutrição adequada desde os primeiros dias de vida, cuidados de assepsia e evicção de hiperglicemias e do uso

de insulina.^{1,10,11} A identificação dos fatores de risco envolvidos na ROP é fundamental para neonatologistas e oftalmologistas, de forma a poder modificá-los e assim investir na prevenção desta patologia, o que parece mais eficaz do que o tratamento *per si*.^{1,9}

Este estudo reforça que quanto menor a IG, maior a ocorrência de ROP e, particularmente, de estadios mais avançados.

Salienta-se ainda a necessidade de identificar outros fatores de risco de ROP, a importância do exame oftalmológico nas idades-chave e o seguimento destes RN após a alta.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Apresentações e Prémios

Comunicação oral na Gala de Internos das XLII Jornadas Nacionais de Neonatologia, Lisboa, 14 a 16 de novembro de 2013.

Correspondência

Rita Moinho
ritamoinho@gmail.com

Recebido: 29/09/2014

Aceite: 04/03/2015

Referências

1. Hellstrom A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet* 2013;382:1445-57.
2. Fierston WM. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2013;131:189-95.
3. Henriques G, Brito C, Teixeira S. Retinopatia da prematuridade. Consenso Clínico, Secção de Neonatologia, Sociedade Portuguesa de Pediatria 2014 [consultado em setembro de 2014]. Disponível em <http://www.lusoneonatologia.com/site/>

upload/consensos/2014-ROP.pdf

4. Hadi AM, Hamdy IS. Correlation between risk factors during neonatal period and appearance of retinopathy of prematurity in preterm infants in neonatal intensive care units in Alexandria, Egypt. *Clin Ophthalmol* 2013;7:831-7.
5. Akçakaya AA, Yaylali SA, Erbil HH, Sadigov F, Aybar A, Aydin N, et al. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary hospital in Istanbul: Incidence and risk factors. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2012;49:21-5.

6. Yang CY, Lien R, Yang PH, Chu SM, Hsu JF, Fu RH, et al. Analysis of incidence and risk factors of retinopathy of prematurity among very-low-birth-weight infants in North Taiwan. *Pediatr Neonatol* 2011;52:321-6.
7. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: A global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev* 2008;84:77-82.
8. World Health Organization. Vision 2020, the right to sight, global initiative for the elimination of avoidable blindness: Action plan 2006-2011. Geneva: WHO Press; 2007.
9. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin Neonatol* 2003;8:469-73.
10. Hård AL, Smith LE, Hellström A. Nutrition, insulin-like growth factor-1 and retinopathy of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013;18:136-42.
11. Smith LE, Hård AL, Hellström A. The biology of retinopathy of prematurity: how knowledge of pathogenesis guides treatment. *Clin Perinatol* 2013;40:201-14.
12. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-9.
13. Hardy RJ, Palmer EA, Dobson V, Summers CG, Phelps DL, Quinn GE, et al. Risk analysis of prethreshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1697-701.
14. Karna P, Muttineni J, Angell L, Karmaus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatr* 2005;5:18.
15. Hauspurg AK, Allred EN, Vanderveen DK, Chen M, Bednarek FJ, Cole C, et al. Blood gases and retinopathy of prematurity: The ELGAN study. *Neonatology* 2011;99:104-11.
16. Tolsma KW, Allred EN, Chen ML, Duker J, Leviton A, Dammann O. Neonatal bacteremia and retinopathy of prematurity: The ELGAN study. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1555-63.
17. Isaza G, Arora S. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in extremely premature infants. *Can J Ophthalmol* 2012;47:296-300.
18. Holmström G, Larsson E. Outcome of retinopathy of prematurity. *Clin Perinatol* 2013;40:311-21.
19. Vieira BC, Nascimento M, Ribeiro I, Carvalho R, Martins JN. Resultados de 12 anos de rastreio da retinopatia da prematuridade no Hospital Pedro Hispano. *Oftalmologia* 2013;37:199-204.
20. Brennan R, Gnanaraj L, Cottrell DG. Retinopathy of prematurity in practice. I: Screening for threshold disease. *Eye* 2003;17:183-8.
21. Fortes Filho JB, Eckert GU, Procianny L, Barros CK, Procianny RS. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and in extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil. *Eye* 2009;23:25-30.
22. Amer M, Jafri WH, Nizami AM, Shomrani AI, Al-Dabaan AA, Rashid K. Retinopathy of prematurity: are we missing any infant with retinopathy of prematurity? *Br J Ophthalmol* 2012;96:1052-5.
23. Prpić I, Mahulja-Stamenković V, Kovacević D, Skarpa-Prpić I. Prevalence of severe retinopathy of prematurity in a geographically defined population in Croatia. *Coll Antropol* 2011;35:69-72.
24. Taqui AM, Syed R, Chaudhry TA, Ahmad K, Salat MS. Retinopathy of prematurity: Frequency and risk factors in a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc* 2008;58:186-90.
25. Shah VA, Yeo CL, Ling YLF, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34:169-78.