



Artigo de revisão

Fatores de risco maternos para ocorrência de retinopatia da prematuridade: uma revisão integrativa

Alana Gonçalves Souza¹  e David Kennedy Martins Pereira¹ 

¹Centro Universitário do Norte de Minas, Montes Claros, Minas Gerais, Brasil.

Introdução

A Retinopatia da Prematuridade (ROP) é uma condição ocular em que há um crescimento inadequado dos vasos sanguíneos na retina, afetando recém-nascidos (RN) prematuros (ZIN *et al.*, 2007). Isso ocorre porque a transição do feto para a ventilação pulmonar após o nascimento causa uma oxigenação tecidual maior do que a intrauterina em uma retina ainda imatura (CARROLL; OWEN, 2020). Primeiramente, ocorre uma regulação negativa de fatores de crescimento, resultando em avascularidade da retina, que pode ser potencializada pelo uso de oxigênio suplementar. Em seguida, a partir de 32 a 34 semanas, há um aumento da produção dos fatores de crescimento, gerando neovascularização proliferativa desorganizada, com crescimento em direção ao vítreo, podendo resultar em descolamento tracional da retina e cegueira irreversível (CARROLL; OWEN, 2020).

A ROP pode ser classificada através da *International Classification of Retinopathy of Prematurity*, utilizando a localização da doença (zonas I a III), a gravidade (estágios 1 a 5), extensão circunferencial em horas (1 a 12 horas) e se possui ou não Doença Plus, ou seja, pela presença ou ausência de dilatação e tortuosidade dos vasos retinianos (CHIANG *et al.*, 2021).

Essa afecção se destaca na atualidade por ser uma das principais causas de cegueira infantil evitável em países desenvolvidos e em desenvolvimento, com estimativa de cerca de 50.000 crianças cegas em todo o mundo pela doença. Está associada também à maior incidência de astigmatismo, alta miopia e descolamento de retina a longo prazo, o que gera uma necessidade de acompanhamento constante desses pacientes (GILBERT, 2008; TSANG; LIU; LO, 2019).

Além disso, é uma doença de etiologia multifatorial, sendo possível observar uma vasta quantidade de estudos sobre os fatores de risco relacionados aos recém-nascidos, ao contrário dos fatores maternos, ainda não devidamente explorados em literatura científica. Dentre os fatores maternos há comorbidades prévias, características sociodemográficas e alterações durante a gestação que podem cursar com diversas complicações para os recém-nascidos (STRAWBRIDGE *et al.*,

Autor correspondente: Alana Gonçalves Souza | alanag@hotmail.com.br

Recebido em: 15 | 05 | 2023. **Aprovado em:** 01 | 08 | 2023.



Souza AG, Pereira DKM.

2023). Por isso, a importância da abordagem da relação entre os fatores de risco maternos e ROP se dá pela possibilidade de auxiliar na identificação de bebês com alto risco para essa afecção que é potencialmente evitável.

Diante disso, objetivou-se analisar publicações científicas sobre a relevância dos fatores de risco maternos para a predisposição ao desenvolvimento de ROP em recém-nascidos prematuros.

Materiais e Métodos

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada através de busca e avaliação criteriosa de estudos científicos publicados. A pergunta norteadora definida para a investigação foi: “Quais são os fatores de risco maternos associados ao desenvolvimento da retinopatia da prematuridade?”.

A busca dos artigos científicos ocorreu através das bases de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e PubMed (*U.S. National Library of Medicine*), aplicando-se os descritores “*Retinopathy of Prematurity*” AND “*Risk Factors*”; e através da base *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) aplicando-se “*Retinopathy of Prematurity*” AND “*Risk*”. Foram incluídos os artigos científicos publicados nos últimos cinco anos disponíveis como texto completo e, especialmente na BVS, foi aplicado o filtro “Retinopatia da Prematuridade” no tópico “Assunto principal” e “Fatores de risco” para o tópico “Tipo de estudo”.

Foram encontrados 338 artigos na BVS, 17 artigos na SciELO e 285 no PubMed. Excluíram-se aqueles de revisão de literatura, carta ao editor, dissertações e teses. Em seguida, foi realizada uma triagem a partir da análise do título, resumo e palavras-chave, avaliando sua relação com a temática, tendo sido selecionados 24 estudos para análise complementar (BVS [14], SciELO [1] e PubMed [9]). Foram excluídos os artigos em duplicidade e que não possuíam acesso à leitura. Após, foi feita a análise integral dos trabalhos, tendo sido selecionados 10 artigos (BVS [7], SciELO [1] e PubMed [2]) para a amostra final por terem resultados abordando a temática estudada.

Foi utilizado um formulário de coleta de dados para análise crítica dos estudos, composto pelas informações: título; autores; ano; local de execução do estudo; amostra; objetivo; delineamento e principais resultados (PINHEIRO *et al.*, 2021).

Resultados

Observou-se predominância do delineamento coorte retrospectivo (n=6), seguido de estudos caso-controle (n=3) e série de casos (n=1); apenas um estudo não utilizou dados de prontuários. A

amostra escolhida pelos estudos foram RN prematuros com idade gestacional (IG) ao nascimento variando de 32 a 37 semanas.

Parte dos artigos (n=5) foi publicada em 2021. Os estudos foram realizados no continente asiático (n= 6), América do Norte (n=2), Europa (n=1) e África (n=1). Todas as pesquisas ocorreram em ambiente hospitalar, tendo em comum a abordagem de fatores relacionados aos recém-nascidos, mas também de fatores maternos, que consiste no foco deste estudo de revisão.

Em relação aos fatores de risco maternos, houve destaque da correlação entre comorbidades das mães e o desenvolvimento de ROP, mas também foram abordados fatores nutricionais e sociodemográficos.

Quadro 1 – Características dos estudos selecionados. (n=10).

Autor e ano	Delineamento	Amostra e Cenário	Objetivo	Principais resultados
Neamah <i>et al.</i> , 2022	Estudo de coorte retrospectivo	247 neonatos nascidos com menos de 30 semanas, menos de 1500g ou com complicações médicas da <i>Screening Clinic at Al Zahraa Teaching Hospital</i> em Al Najaf Al Ashraf City, Iraque, entre janeiro de 2018 e dezembro de 2019.	Avaliar a incidência de retinopatia da prematuridade, identificar os fatores de risco e avaliar o desempenho da triagem na população avaliada.	A maior idade materna está relacionada com maior risco para retinopatia da prematuridade (p=0,028), assim como ruptura prematura de membrana (p= 0,01).
Boskabadi <i>et al.</i> , 2022.	Estudo de caso-controle	154 lactentes com muito baixo peso ao nascer internados em unidade de terapia intensiva do <i>Ghaen Hospital</i> , em Mashhad, no Irã, no período de 2016 a 2019.	Avaliar a relação entre níveis séricos de vitamina D em neonatos e retinopatia da prematuridade.	A deficiência de vitamina D materna demonstrou associação significativa com a maior incidência de retinopatia da prematuridade (p=0,015). Quanto maior a deficiência, maior o grau de retinopatia da prematuridade.
Agrawal <i>et al.</i> , 2021.	Estudo de caso-controle	256 recém-nascidos prematuros nascidos com menos de 37 semanas e menos de 1700g da unidade neonatal de um instituto de atendimento terciário no noroeste da Índia, de janeiro de 2014 a dezembro de 2014.	Investigar e validar a hipótese de que o estresse oxidativo fetal e as deficiências de micronutrientes contribuem para maior incidência de retinopatia da prematuridade.	Os maiores níveis de malondialdeído no cordão umbilical e menores níveis de Vitamina A no cordão umbilical foram fatores de risco significativos (p<0.001 cada).
Celik <i>et al.</i> , 2020.	Estudo de coorte retrospectivo	46 recém-nascidos com nascimento antes de 32 semanas, submetidos a exames de retinopatia da	Investigação de parâmetros hematológicos, como indicadores	A contagem de leucócitos maternos foi considerada fator de risco.

Autor e ano	Delineamento	Amostra e Cenário	Objetivo	Principais resultados
		prematuridade e sem outras complicações da <i>Neonatal Clinic of Gazi Yasargil Training and Research Hospital</i> , em Anatólia, Turquia, de setembro de 2018 a setembro de 2019.	de resposta inflamatória aumentada ao nascimento e sua associação com retinopatia da prematuridade em prematuros extremos.	
ualHudalla, et al., 2021	Estudo de caso-controle retrospectivo	751 bebês nascidos < 32 semanas de gestação, entre 2001 e 2012 no <i>Heidelberg University Hospital</i> , localizado em Heidelberg, Alemanha.	Investigar o tabagismo materno durante a gravidez como fator de risco independente para o desenvolvimento de retinopatia da prematuridade grave em lactentes nascidos com menos de 32 semanas.	A variável fumar durante a gestação é um fator de risco para retinopatia da prematuridade (p=0.030), mas o parto cesariano não.
Opara et al., 2020	Estudo de coorte retrospectivo	883 bebês com peso ao nascer ≤ 1.500 g nascidos ou transferidos para o <i>John H Stroger, Hospital</i> do Condado de Cook, Chicago, Illinois, EUA, de janeiro de 2007 a dezembro de 2017.	Determinar se a diabetes mellitus materna é fator de risco independente para retinopatia da prematuridade clinicamente significativa em recém-nascidos com peso inferior a 1500g.	A diabetes materna causa risco 3,5 vezes maior para desenvolvimento de retinopatia da prematuridade grave no lactente (p<0,01). Idade e hipertensão materna não foram significativos como fatores de risco.
Onyango et al., 2018	Estudo de coorte retrospectivo	103 lactentes prematuros (nascidos com menos de 37 semanas), rastreados para retinopatia da prematuridade entre janeiro de 2010 e dezembro de 2015, na unidade neonatal e ambulatório de oftalmologia do <i>Nairobi Hospital</i> , em Nairobi, Quênia.	Determinar a prevalência de retinopatia da prematuridade em um hospital com cuidados neonatais avançados na área urbana do Quênia.	O principal fator de risco materno identificado foi a eclâmpsia/pré-eclâmpsia, pois estava presente em 12/43 (27,9%) dos lactentes com retinopatia da prematuridade; entretanto, não foi realizada análise estatística desse dado.
Berumen et al., 2021	Estudo de coorte observacional, descritivo, transversal e retrospectivo	148 recém-nascidos com menos de 32 semanas ou menos de 1.750g ao nascer, de janeiro de 2016 a dezembro de 2017, revisados pelo serviço de oftalmologia e	Demonstrar que a incidência de retinopatia da prematuridade grau I na unidade de terapia intensiva neonatal é menor	Nenhuma variável avaliada foi um fator de risco: patologia materna na gravidez, estado hipertensivo da gravidez, idade materna, idade

Autor e ano	Delineamento	Amostra e Cenário	Objetivo	Principais resultados
		nascidos em uma unidade de terapia intensiva neonatal no Hospital <i>Angeles del Pedregal</i> , localizado na Cidade do México, México.	do que a relatada na literatura mexicana e identificar fatores de risco para o aparecimento de retinopatia da prematuridade.	materna avançada e gravidez múltipla.
Badeeb <i>et al.</i> , 2021.	Estudo de coorte retrospectivo	Prontuários dos pacientes da unidade de terapia intensiva neonatal, de novembro de 2013 a dezembro de 2018, em um hospital terciário na Arábia Saudita, com idade gestacional ≤ 32 semanas e/ou peso ao nascer ≤ 1500 g e que foram rastreados para retinopatia da prematuridade.	Identificar possíveis fatores de risco materno para qualquer estágio e para o tipo 1 da retinopatia da prematuridade.	Nenhum fator de risco avaliado foi significativo estatisticamente: parto vaginal, diabetes gestacional ou crônica, eclâmpsia e pré-eclâmpsia também não foram significativos.
Fekri <i>et al.</i> , 2021.	Estudo de série de casos	400 bebês prematuros encaminhados à clínica oftalmológica do Hospital Alavi, Índia, de outubro de 2018 a outubro de 2019, com idade gestacional inferior a 34 semanas ou peso ao nascer de 2.000 g ou menos.	Avaliar a frequência e os fatores de risco da retinopatia de bebês prematuros encaminhados ao hospital Alavi, em Hyderabad, Índia, entre outubro de 2018 e outubro de 2019.	Apenas o casamento consanguíneo foi significativo como fator de risco ($P = 0,008$).

Discussão

Os dados foram organizados e divididos nas seguintes categorias de fatores de risco maternos:

a) Características sociodemográficas; b) Comorbidades e complicações durante a gravidez; e c) Fatores hematológicos e micronutricionais.

Características sociodemográficas

A influência da idade materna no desenvolvimento da ROP foi claramente o fator de risco mais discutido entre os estudos; contudo, a maioria das investigações não apresentaram significância estatística (CELIK *et al.*, 2020; HUDALLA *et al.*, 2020; OPARA *et al.*, 2020; BERUMEN *et al.*, 2021; FEKRI *et al.*, 2021). Apenas um estudo apresentou significância estatística nessa relação,

porém não houve delimitação da faixa etária (NEAMAH *et al.*, 2022). As incongruências entre as referências podem ter ocorrido devido ao longo intervalo entre as idades das mães selecionadas nos estudos, com quantidade considerável de mães com idade materna avançada, de forma que a menor idade materna discutida por alguns estudos tenha sido, na verdade, representada por uma menor amostra.

O casamento consanguíneo foi um fator de risco avaliado em uma investigação (FEKRI *et al.*, 2021), que se apresentou significativo com aumento em 3,2 vezes do risco para ROP. A falta de outros estudos sobre esse tema pode estar relacionada ao fato de não ser uma prática comum e legalizada na maioria dos países ocidentais e gera reflexão sobre a necessidade de mais estudos sobre a influência de componentes genéticos.

O tabagismo materno foi um fator de risco com significância para o desenvolvimento de ROP grave em um estudo (HUDALLA *et al.*, 2021). O mesmo estudo não encontrou relação dose-efeito para o número de cigarros consumidos por dia e o desenvolvimento de ROP. Entretanto, em outra pesquisa, o tabagismo materno não foi um fator com significância (NEAMAH *et al.*, 2022). A falta de consenso sobre esse fator de risco provavelmente se deve às dificuldades na correlação das diferentes alterações geradas pelo tabagismo com a fisiopatologia da doença estudada, além de pequenas populações em ambos os estudos.

Comorbidades e complicações durante a gravidez

A hipertensão crônica, eclâmpsia e a pré-eclâmpsia, em sua maioria, não foram fatores de risco para a ocorrência de ROP (BADEEB *et al.*, 2021; BERUMEN *et al.*, 2019; NEAMAH *et al.*, 2022; OPARA *et al.*, 2020), com apenas uma referência apontando essa associação (ONYANGO *et al.*, 2018). Embora as alterações hipertensivas e a ROP estejam relacionadas a alterações vasculares, seus mecanismos fisiopatológicos distintos podem ser a explicação para a não conexão entre elas.

A diabetes mellitus materna foi um fator de risco significativo para a ocorrência de ROP grave nos lactentes avaliados por um estudo (OPARA *et al.*, 2020); entretanto, esse resultado foi divergente em outros dois estudos (BADEEB *et al.*, 2021; NEAMAH *et al.*, 2022). As diferenças observadas podem estar relacionadas às diferenças nas amostras dos trabalhos, já que no primeiro a população estudada é cerca de três vezes maior do que a média da amostra dos outros dois.

Os conflitos nos resultados entre os estudos de Opara *et al.* (2020) e Neamah *et al.* (2022) se mantiveram quando avaliada a corioamnionite materna como um fator de risco para a ROP, uma vez que o primeiro observou essa associação com a patologia na forma grave, enquanto o segundo não

obteve a relação em nenhum estágio da doença. Apesar de possuírem metodologias semelhantes, o estudo com associação positiva avaliou e comparou a relação entre a doença grave e não grave, enquanto o outro não fez a especificação e, possivelmente, por isso, houve a divergência.

Fatores hematológicos e micronutricionais

Também foram avaliados os impactos dos micronutrientes antioxidantes, como cobre, zinco e vitamina A na ROP. Dentre esses, apenas a menor dosagem plasmática de vitamina A no cordão umbilical foi relevante como fator de risco (AGRAWAL *et al.*, 2021). Essa associação nutricional com o desenvolvimento de ROP provavelmente se deve a alterações consequentes na vascularização retiniana, em conformidade com a fisiopatologia da doença.

Os menores níveis de vitamina D no sangue materno também foram positivamente associados como fator de risco para ROP (BOSKABADI *et al.*, 2022). Possivelmente, essa molécula está relacionada à estabilidade endotelial vascular, o que, talvez, cause danos precoces aos vasos sanguíneos da retina, levando à ROP.

O processo de dano oxidativo é imperativo na fisiopatologia da ROP e, por isso, um estudo avaliou o malondialdeído (MDA) plasmático no cordão umbilical, pois este é um produto de peroxidação de ácidos graxos poli-insaturados conhecido como um biomarcador de danos oxidativos. Foi demonstrada sua associação como um fator de risco para ROP e para cada nmol por ml de aumento de MDA no plasma umbilical, as chances de desenvolver a patologia aumentaram 4,1 vezes (AGRAWAL *et al.*, 2021).

Com a intenção de buscar a associação entre fatores inflamatórios e a ocorrência de ROP, um estudo avaliou e relacionou diversos parâmetros hematológicos no sangue da mãe e identificou a maior contagem de leucócitos maternos como um fator de risco para a patologia estudada (CELIK *et al.*, 2020). Supõe-se que processos inflamatórios que elevem os níveis de leucócitos podem estar associados à predisposição à ROP.

Durante a realização do presente estudo, as principais limitações se deveram à escassa literatura sobre o tema. Destacam-se ainda as diferenças entre as populações incluídas nas amostras dos estudos, através de critérios que divergiam entre as características, idades gestacionais, comorbidades apresentadas e outros; além das diferenças étnicas e culturais que podem ter exercido interferência nos resultados apresentados nas triagens.

A relevância deste artigo em busca do esclarecimento dos fatores de risco maternos se deve ao benefício de se complementar o rastreamento das populações de risco para desenvolvimento de ROP ao

abordar as mães, permitindo um melhor aconselhamento pré-natal, além de detecção precoce da afecção.

Conclusão

As características, complicações, comorbidades e alterações ligadas ao feto/lactente, especialmente, baixo peso ao nascer e menor idade gestacional parecem ser mais relevantes para a ocorrência de ROP do que fatores associados à mãe; contudo, as alterações maternas não deixam de ser relevantes, epidemiologicamente, por serem apontadas pela literatura como fatores que aumentam o risco pré-natal e a ocorrência de outras patologias ao lactente.

Contribuições dos autores

Os autores aprovaram a versão final do manuscrito e se declararam responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

Conflito de interesses

Os autores declararam não haver conflitos de interesse.

Referências

AGRAWAL, G. *et al.* Fetal oxidative stress, micronutrient deficiency and risk of retinopathy of prematurity: a nested case-control study. **European Journal of Pediatrics**, v. 180, n. 5, p. 1487–1496, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03896-x>

BADEEB, N. *et al.* Retinopathy of prematurity in Saudi Arabia: Exploring maternal risk factors. **Taiwan Journal of Ophthalmology**, v. 11, n. 4, p. 359–366, 1 out. 2021. Disponível em: https://doi.org/10.4103/tjo.tjo_72_20

BERUMEN, L. E. *et al.* Incidencia de retinopatía del prematuro en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de un hospital privado. **Acta Médica Grupo Ángeles**, v. 17, n. 4, p. 345–349, 2019. Disponível em: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032019000400345&lng=es&nrm=iso

BOSKABADI, H. *et al.* Comparison of Vitamin D Levels in Premature Infants with and without Retinopathy of Prematurity. **Archives of Iranian Medicine**, v. 25, n. 4, p. 209–213, 1 abr. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.34172/aim.2022.36>

CARROLL, L.; OWEN, L. A. Current evidence and outcomes for retinopathy of prematurity prevention: insight into novel maternal and placental contributions. **Exploration of Medicine**, v. 1, n. 1, p. 4–26, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.37349/emed.2020.00002>

CELIK, K. *et al.* Can Hematological Parameters be a Indicator Risk Factor in the Development of Retinopathy of Prematurity? **Klinische Padiatrie**, v. 233, n. 5, p. 216–220, 1 set. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/a-1289-0105>

CHIANG, M. F. *et al.* International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. **Ophthalmology**, v. 128, n. 10, p. e51–e68, 1 out. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.05.031>

FEKRI, Y. *et al.* Retinopathy of prematurity in Ardabil, North West of Iran: Prevalence and risk factors. **European Journal of Translational Myology**, v. 31, n. 4, 28 dez. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.4081/ejtm.2021.10063>

GILBERT, C. Retinopathy of prematurity: A global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. **Early Human Development**, v. 84, n. 2, p. 77–82, fev. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2007.11.009>

HUDALLA, H. *et al.* Maternal smoking as an independent risk factor for the development of severe retinopathy of prematurity in very preterm infants. **Eye (Basingstoke)**, v. 35, n. 3, p. 799–804, 1 mar. 202. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41433-020-0963-4>

NEAMAH, G. T. *et al.* Retinopathy of prematurity, a two-year experience at the ROP screening unit from AL-Zahraa Teaching Hospital, AL-Najaf, Iraq. **Journal of Medicine and Life**, v. 2022, n. 11, p. 1431–1436, 1 nov. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.25122/jml-2022-0060>

ONYANGO, O. *et al.* Retinopathy of prematurity in Kenya: Prevalence and risk factors in a hospital with advanced neonatal care. **Pan African Medical Journal**, v. 29, 15 mar. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.29.152.14046>

OPARA, C. N. *et al.* Maternal diabetes mellitus as an independent risk factor for clinically significant retinopathy of prematurity severity in neonates less than 1500g. **PLoS ONE**, v. 15, n. 8, 1 ago. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236639>

PINHEIRO, M. L. A. *et al.* A evolução dos métodos de ensino da anatomia humana –uma revisão sistemática integrativa da literatura. **Revista Bionorte**, Montes Claros, v. 10, n. 2, p. 168-181, jul./dez. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.47822/bionorte.v10i2.279>

STRAWBRIDGE, J. *et al.* Prenatal maternal characteristics associated with retinopathy of prematurity. **Retina**. V. 43, n. 2, p. 230-237. fev. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000003674>

TSANG, J. K. W.; LIU, J.; LO, A. C. Y. Vascular and neuronal protection in the developing retina: Potential therapeutic targets for retinopathy of prematurity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 17, 1 set. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms20174321>

ZIN, A. *et al.* Proposta de diretrizes brasileiras do exame e tratamento de retinopatia da prematuridade (ROP). **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 70, n. 5, p. 875–883, out. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27492007000500028>