

Retinopatia da prematuridade e corticoterapia

Retinopathy of prematurity and corticosteroid therapy

Vitória Melaré Caran¹, Larissa Nardy Balote¹, Dayane Santos de Melo¹, Rachel Castrillon Leiva Rolim¹, Mariana Nadais Aidar², Eric Pinheiro de Andrade^{1,2}

1 - Centro Universitário São Camilo

2 - Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

A retinopatia da prematuridade é uma doença vasoproliferativa presente em prematuros de baixo peso, sendo ocasionada pelo desenvolvimento inadequado da retina. É uma doença progressiva e é classificada segundo a *International Classification of Retinopathy of Prematurity* a qual caracteriza a doença de acordo com a localização, gravidade, extensão e presença ou não, de doença plus e pré plus. Dentre os principais fatores de risco para a doença encontra-se a prematuridade, a sepse, baixa idade gestacional, baixo peso ao nascer, gravidade da doença cumulativa, terapia com surfactante, alto volume de transfusão sanguínea, baixa ingestão calórica, insulino terapia, hiperglicemia e ventilação mecânica por mais de uma semana. O objetivo do trabalho foi agrupar informações sobre o uso dos corticosteróides, administrados tanto intrauterino quanto no pós-natal, e avaliar sua associação com a incidência e a gravidade da afecção. O diagnóstico é de grande importância e deve ser realizado com rapidez e precisão por oftalmologistas visando reduzir sua gravidade e sua evolução para cegueira, instituindo tratamento apropriado precoce. A relação entre a corticoterapia e a retinopatia da prematuridade ainda é discutível na literatura. O uso de corticoterapia pré-natal foi mais associado como fator de proteção à retinopatia da prematuridade, enquanto a corticoterapia pós-natal obteve resultados mais discordantes. Há a necessidade de maiores estudos sobre o caso, em especial ensaios clínicos que possam sedimentar melhor o conhecimento do tema, possibilitar a existência de programas de triagem cada vez mais específicos e tornar o cuidado perinatal de melhor qualidade e mais individualizado.

Descritores: Recém-Nascido prematuro; retinopatia da prematuridade; corticosteróides.

ABSTRACT

Retinopathy of Prematurity is a vasoproliferative disease present in low birth weight preterm infants, caused by inadequate retinal development. Is a progressive disease and is classified according to the International Classification of Retinopathy of Prematurity which characterizes the disease according to the location, severity, extent and presence or absence of plus and pre plus disease. Among the main risk factors for the disease are prematurity, sepsis, low gestational age, low birth weight, cumulative disease severity, surfactant therapy, high volume of blood transfusion, low caloric intake, insulin therapy, hyperglycemia, mechanical ventilation for more than one week. The aim of this study was to gather information on the use of corticosteroids, administered both intrauterinely and postnatally, and to assess their association with the incidence and severity of disease. The diagnosis is of great importance and must be performed quickly and accurately by ophthalmologists in order to reduce its severity, its evolution to blindness, instituting appropriate early treatment. The relationship between corticosteroid therapy and retinopathy of prematurity is still debatable in the literature. The use of prenatal corticosteroids was more associated as a protective factor against retinopathy of prematurity, while postnatal corticosteroids had more discordant results. There is a need for further studies on the case, especially clinical trials that can better consolidate knowledge on the subject, enable the existence of increasingly specific screening programs and make perinatal care of better quality and more individualized.

Keywords: Infant, Premature; retinopathy of prematurity; corticosteroids.

Correspondência:

Vitória Melaré Caran
E-mail: vitoria.melare@hotmail.com
Data de submissão: 10/01/2022
Data de aceite: 01/06/2022

Trabalho realizado:

Centro Universitário São Camilo
Endereço: R. Raul Pompeia, 144 - Vila Pompeia São Paulo - SP
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil. Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 11º andar - Vila Clementino, São Paulo.

INTRODUÇÃO

A Retinopatia da Prematuridade (ROP) é uma doença vasoproliferativa presente em prematuros de baixo peso, sendo ocasionada pelo desenvolvimento inadequado da retina ¹.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, no ano de 2010, estimou-se que 32.200 bebês tiveram perda visual em decorrência da ROP. Dentre os nascidos com menos de 32 semanas de gestação e que sobreviveram aos cuidados neonatais, 10 a 47% desenvolveram ROP. Ao passo que nos Estados Unidos da América 153.706 neonatos com tempo de internação maior que 28 dias, presentes na base de dados *Kids' Inpatient Database* (KID) e restringiu-se aos anos de 2000, 2003, 2006, 2009 e 2012 a incidência de ROP encontrada foi de 17,9%. Dentre os principais fatores de risco estão a prematuridade, a sepse, baixa idade gestacional, baixo peso ao nascer, gravidade da doença cumulativa, terapia com surfactante, alto volume de transfusão sanguínea, baixa ingestão calórica, insulino-terapia, hiperglicemia, ventilação mecânica por mais de uma semana ²⁻⁴.

A ROP é uma doença progressiva, e é classificada segundo a *International Classification of Retinopathy* (ICROP), que caracteriza a doença de acordo com a localização (zonas I a III), gravidade (estadiamento de 1 a 5 ou ROP leve, ROP moderada, ROP grave, descolamento parcial da retina e descolamento total da retina), extensão (em horas, de 1h a 12h) e presença ou não de doença plus (tortuosidade arteriolar e engurgitamento venoso) e pré-plus (tortuosidade e dilatação arteriolar). Além disso, a *Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group* (CRYO-ROP) fez uma descrição para definir o tratamento de acordo com as características apresentadas pelo ICROP; que foi o conceito de doença limiar (retinopatia estágio 3, em zona I ou II, com pelo

menos 5 horas de extensão contínua ou 8 horas intercaladas, na presença de doença plus) ¹.

O estudo *Early Treatment for Retinopathy of Prematurity* (ETROP) realizado em 2003, também visando melhorias no tratamento, criou a definição conhecida como pré-limiar, subdividida em tipo 1 (qualquer ROP em zona I com doença plus; ou estágio 3, zona I sem plus; ou estágio 2 ou 3, em zona II com plus) e tipo 2 (estágio 1 ou 2, zona I, sem plus; ou estágio 3, zona II, sem plus) ¹.

Fisiopatologicamente, quando ocorre o nascimento de um bebê prematuro com idade gestacional entre 22 e 30 semanas, a retina em desenvolvimento, com a presença de oxigênio, fica hiperóxica em relação à quantidade de oxigênio presente no ambiente intrauterino, o que ocasiona aumento da tensão do oxigênio na retina e por consequência diminuição da produção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), o que ocasiona à interrupção do crescimento dos vasos sanguíneos ¹.

Clinicamente, essas crianças apresentam alterações oftalmológicas graves como baixa acuidade visual, reduzida estereopsia e ambliopia, além de diferença na curvatura das córneas, espessura do cristalino, profundidade da câmara anterior e comprimento axial. Outros achados são estrabismos, a miopia, descolamento de retina, desalinhamento ocular, cegueira e alterações neurológicas como o atraso do desenvolvimento neuropsicomotor ⁵⁻⁶.

Tendo como base a ICROP, o tratamento é indicado quando há presença de ROP tipo I ou doença mais grave, deve ser iniciado assim que possível até 72 horas após o diagnóstico. Dentre as terapias disponíveis encontram-se injeção intravítrea de agente anti-fator de crescimento endotelial vascular (Anti-VEGF) ou terapia

ablative retiniana (com uso de fotocoagulação a laser). A escolha do tratamento depende da preferência e experiência do oftalmologista responsável e dos cuidadores. No entanto, apesar dos tratamentos, 15 a 20 por cento dos pacientes com ROP evoluem para descolamento de retina⁷.

Os corticosteróides frequentemente administrados no fim da gestação para auxiliar na maturação pulmonar do feto, além de prevenir, trata doenças pulmonares crônicas e a síndrome do desconforto respiratório⁵, mas possui efeito controverso com relação à ROP.

A presente revisão da literatura visa agrupar informações sobre o uso dos corticosteroides, administrados tanto intrauterino quanto no pós-natal, e avaliar sua associação com a incidência e a gravidade da ROP.

MÉTODOS

Foi realizada revisão da literatura, incluindo estudos observacionais (coorte, caso-controle, transversais), que avaliaram a relação entre o uso da corticoterapia e o desenvolvimento da retinopatia da prematuridade. Os desfechos analisados foram o uso do corticóide peri e pós-

concepcional, a idade fetal, a idade gestacional e o peso ao nascimento.

A busca pelos estudos foi realizada nas bases de dados MEDLINE® (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), via Pubmed®, e LILACS® (*Latin American and Caribbean Health Sciences Literature*) (via Biblioteca Virtual em Saúde – BVS®). As estratégias de busca, apresentadas na tabela 1, foram elaboradas a partir do vocabulário oficial de cada uma das bases de dados utilizadas (*Mesh terms* e *Decs*) e seus respectivos sinônimos. Houve restrição de data, com estudos publicados nos últimos 10 anos, e idioma (inglês, português e espanhol). Além das bases de dados citadas, utilizou-se busca manual verificando as listas de referências bibliográficas dos estudos relevantes.

Foram excluídos estudos sem texto completo disponível, estudos envolvendo prematuros com outros fatores de risco que não associados ao uso de corticosteroides (baixo peso ao nascer, prematuridade, ventilação mecânica por mais de uma semana e insulino-terapia)⁴. Os textos foram lidos na íntegra por todos os pesquisadores envolvidos.

Tabela 1 - Estratégias de busca.

Base de dados	Estratégias de busca
MEDLINE® (via Pubmed®)	#1 "Retinopathy of Prematurity"[Mesh] OR (Prematurity Retinopathies) OR (Prematurity Retinopathy) OR (Retrolental Fibroplasia) OR (Retrolental Fibroplasia) OR (Fibroplasia, Retrolental) OR (Fibroplasias, Retrolental) OR (Retrolental Fibroplasias)
	#2 "Adrenal Cortex Hormones"[Mesh] OR (Hormones, Adrenal Cortex) OR (Adrenal Cortex Hormone) OR (Cortex Hormone, Adrenal) OR (Hormone, Adrenal Cortex) OR Corticosteroids OR Corticosteroid OR Corticoids OR Corticoid
	#3 #1 AND #2/ Filtro 2010 a 2020 (83)
LILACS® (via BVS®)	(Corticosteroides) AND ((Retinopatia da Prematuridade)) / Filtro 2010 a 2020 (0)

RESULTADOS

A busca na base de dados de 17 de dezembro de 2020 resultou em um total de 83 estudos, sendo elegíveis 18 artigos. As tabelas

2 e 3 apresentam as principais características dos estudos incluídos. Com relação à busca manual, de um total de 63 artigos, foram incluídos nove, totalizando 27 estudos.

Tabela 2 - Estudos com uso de corticoesteróides pré-natal.

Trabalho	Conclusão	Número pacientes
Kong X, et al. ⁸	O uso não causa ou piora a gravidade da ROP	1.662
Kim WJ, et al. ⁹	O uso não causa ou piora a gravidade da ROP	82
Travers CP, et al. ¹⁰	O uso protege contra a ROP	117.941
Lynch AM, et al. ¹¹	O uso protege contra a ROP	827
Melamed N, et al. ¹²	O uso não causa ou piora a gravidade da ROP	9.466
Ogata JF, et al. ¹³	O uso protege contra a ROP	-----
Sasaki Y, et al. ¹⁴	O uso protege contra a ROP	15.765
Smith PB, et al. ¹⁵	O uso protege contra a ROP	8.858
Bibbo C, et al. ¹⁶	O uso protege contra a ROP	144
Wang YC, et al. ¹⁷	O uso não causa ou piora a gravidade da ROP	256
Smith LM, et al. ¹⁸	O uso não causa ou piora a gravidade da ROP	147
Higgins RD, ¹⁹	O uso protege contra a ROP	87

Tabela 3 - Estudos com uso de corticoesteroides pós-natal.

Trabalho	Conclusão	Número pacientes
Movsas TZ, et al. ²⁰	O uso foi um fator indutor de ROP	1472
May CA, ²¹	O uso protege contra ROP em modelo murinho	-----
Park YJ, et al. ²²	O uso protege contra ROP em modelo murinho	-----
Chung I, et al. ²³	O uso protege contra ROP em modelo murino	-----
Parupia MH, et al. ²⁴	O uso é um fator de risco independente para o desenvolvimento de ROP grave	-----
Termote J, et al. ²⁵	Não houve associação entre ROP e o tratamento com corticóide	101
Yeh TF, et al. ²⁶	Não houve associação entre a ROP e o uso de corticoides	179

DISCUSSÃO

O Congresso Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) incentivou a administração de betametasona entre 34 e 36 semanas completas de gestações com risco iminente de parto prematuro em sete dias ⁹.

Entre 2010 e 2012, ensaios em murinos concluíram a relação de fator protetivo à ROP. Segundo Park, et al (2010), a hipóxia é uma das principais causas dos danos comuns na ROP, nela, há aumento da permeabilidade vascular da retina, mudança nas células de Müller e degeneração das células neuronais, incluindo células ganglionares. Esse estudo investigou o efeito do acetato de triancinolona (TA) sobre a expressão retiniana gênica da decorina na retina de murinos, tendo como resultado a diminuição deste proteoglicano em resposta à isquemia, principal mecanismo da patogênese da ROP. Nestes murinos, demonstrou-se que o corticóide pós-natal recupera o dano retiniano isquêmico, e conseqüentemente, corrige a expressão da decorina. No mesmo sentido, o ensaio de Chung, et al (2010) investigaram os efeitos do TA, porém sobre a expressão e fosforilação da proteína associada ao crescimento 43 (GAP 43) na retina de ratos com retinopatia induzida por oxigênio. A proteína GAP 43 está quase ausente nas retinas normais, no entanto pode ser aumentada em vários tipos de danos, entre eles a isquemia. Concluiu-se que o tratamento com TA pós-natal não induz a expressão e fosforilação de GAP 43 nas retinas de ratos afetados, sendo fator protetor nas retinas relativamente hipóxicas desses animais. Dessa maneira, o TA previne o surgimento vascular e reduz a neovascularização em curso ²¹⁻²³.

Não houve diferença na maioria dos estudos que analisaram a corticoterapia pré-natal, concordando que o uso dos mesmos é fator de proteção para a ROP (tabela 1). No entanto, alguns estudos concluíram não haver relação entre ambos os fatores (Tabela 1) ⁸⁻¹⁹.

Kong, et al (2020) ⁸ avaliaram os efeitos da administração de corticosteroides (CTE) pré-natais na mortalidade e nas principais complicações neonatais no início da vida de gêmeos prematuros, demonstrando que não houve impactos relevantes sobre as morbidades de curto prazo, como a incidência de síndrome do desconforto respiratório (RDS), displasia broncopulmonar (BPD), hemorragia intraventricular (IVH), enterocolite necrosante (NEC) e ROP após a administração de CTE nessas gestações. Esse estudo comparou um grupo controle (752 neonatos) e um experimental (910 neonatos), observando-se que, após a administração de uma ou múltiplas doses de CTE pré-natal, não houve diferenças significativas quanto às morbidades estudadas entre ambos. No entanto, em prematuros com 25 a 27 semanas foi relatada uma incidência maior de ROP leve no grupo que havia feito uso da corticoterapia ⁸.

Ao contrário de Kong, et al. (2020) ⁸, o estudo de coorte prospectivo de Travers, et al. (2017) ¹⁰, avaliando 117.941 lactentes, dos quais 81.832 (69,4%) foram expostos a corticosteroides pré-natais, observaram que aqueles com menor período gestacional parecem se beneficiar mais com a exposição aos corticosteroides pré-natais. Bebês expostos a corticosteroides pré-natais também tiveram uma taxa menor de retinopatia grave de prematuridade ou morte do que bebês sem exposição na idade gestacional de 23 a 29 semanas.

Melamed, et al (2016) ¹², compararam a mortalidade e morbidade em 9.466 prematuros com idade gestacional entre 24 e 33 semanas. Do total, 2.516 eram gêmeos, desses, 1.758 receberam corticoterapia pré-natal e 758 não receberam. O outro grupo comparativo era dos não gemelares, totalizando 6.950 dentre os quais 4.638 receberam o tratamento pré-natal e 2.312 que não recebiam. Não houve diferença entre ambos os grupos quanto ao desfecho, ou

seja, as morbidades analisadas, como a ROP, não reduziram sua incidência após administração de corticoterapia em gêmeos e não gêmeos.

Ogata, et al (2015)¹³ ao analisarem os custos hospitalares com relação à eficácia da corticoterapia pré-natal em prematuros brasileiros com GA de 26 a 32 semanas, chegaram à conclusão de que seu uso diminuiu a incidência da ROP em 0,3%, no entanto, aumentou a probabilidade de sepse de início tardio em 2,5%, que será discutida mais adiante.

Smith PB, et al (2012)¹⁵ ao compararem os dados de Unidades de Terapia Neonatal (NICU) de diferentes hospitais, analisaram 8.858 prematuros entre 22 e 24 semanas de gestação e após 3 semanas da intervenção (corticoterapia pré-natal, reanimação e parto cesáreo) investigaram a mortalidade e morbidade, dentre elas a ROP. O cuidado mais agressivo fornecido por algumas das localidades, referido no estudo como frequência do uso de corticoide pré-natal, está associado a melhores resultados em recém nascidos mais maduros. Assim, concluiu-se que a maior frequência da corticoterapia em prematuros de 22 a 24 semanas, resultou em uma diminuição do risco de morte e morte ou ROP.

Estimando a eficácia da corticoterapia de resgate no pré-natal em 144 prematuros gemelares de GA de 24 a 34 semanas, Bibbo, et al (2012)¹⁶ compararam os resultados de um curso único de corticoides ao de resgate nesses indivíduos. Após a análise, observaram uma probabilidade diminuída do desenvolvimento de ROP naqueles que receberam curso de resgate, no entanto, essa descoberta foi divergente em estudos com o mesmo curso de resgate em gestações não gemelares, como exposto pelo autor em questão em suas análises.

Wang, et al (2012)¹⁷ buscando averiguar o desfecho de dose única ou doses múltiplas de corticoides neonatal, comparou 3 grupos (sem

corticoide, uma dose e múltiplas doses) de um total de 256 recém nascidos com muito baixo peso ao nascer. Respectivamente, o segundo e o terceiro grupo tinham taxas de sobrevivência aproximadamente 10% maiores que o primeiro, todavia, desfechos neonatais como ROP, não tiveram diferenças significativas entre os grupos.

Da mesma maneira, Smith LM, et al (2000)¹⁸, avaliaram e compararam 147 neonatos com menos de 30 semanas de gestação que receberam doses únicas ou múltiplas de corticoide. Com relação à ROP, não foram observadas diferenças na sua incidência nesse tipo de terapia, isso se atribui, provavelmente, ao fato de ser uma doença multifatorial e a terapia pré-natal pode não modificar seu desenvolvimento. Além disso, um único curso de corticoides está associado a melhores resultados neonatais em recém nascidos com essa GA, não havendo melhoras adicionais com administração de múltiplas doses.

Em contrapartida, Higgins (1998)¹⁹, buscando avaliar os fatores de risco associados ao desenvolvimento da ROP em uma população de 87 recém nascidos sobreviventes com peso ao nascer menor que 1250g, relatou que recém nascidos cujas mães receberam dexametasona pré-natal tiveram menor incidência de ROP estágio 2 ou superior (8,7%) do que bebês sem histórico de exposição pré-natal (35%).

Em relação aos artigos que analisaram a corticoterapia pós-natal, houve grande discrepância em relação às conclusões (Tabela 2). A maioria dividiu-se entre aqueles que defendem a corticoterapia como fator de proteção para a ROP e aqueles que não associam as variáveis. Por outro lado, apenas um artigo declarou que o uso de corticoesteroides induziria tal doença²⁰⁻²⁶.

Ao investigar a associação entre esteróides pós-natais e risco de ROP em 1472 neonatos prematuros com peso ao nascer menor que 500g, Movsas, et al (2016)²⁰, concluíram que a ROP foi mais comum em recém nascidos

expostos a corticosteróides pós-natais. Em sua análise multivariada, a probabilidade de estágio de ROP para bebês tratados com corticoesteróides foi de 1,6 vezes maior em comparação aos que não foram tratados dessa forma. Já a probabilidade de retinopatia da prematuridade avançada era de 1,7 vezes maior do que os não tratados. Além disso, também foi descrito um neurocomprometimento e sepse, ambos associados a maior incidência da doença estudada.

Semelhantemente, Parupia, et al (2001)²⁴, analisando recém nascidos com peso ao nascer menor que 1000g, uma vez que eles têm maior risco de ROP avançada, averiguaram o papel da dexametasona pós-natal e sepse fúngica no desenvolvimento de ROP grave. Os resultados mostraram uma associação significativa entre o uso de dexametasona pós-natal e o desfecho avaliado, de maneira dose-dependente. Além disso, correlacionou a candidemia com a sepse, sendo fator de risco independente para ROP.

Com o objetivo de estudar a relação do uso da hidrocortisona e a incidência e gravidade de ROP, Termote, et al (2000)²⁵, realizaram um estudo retrospectivo comparando 101 bebês prematuros. Foram divididos em dois grupos (controle e com tratamento), sendo que a incidência de ROP geral foi de 62,7% no grupo com tratamento e de 21,3% no grupo controle. Já, a incidência de ROP grave (estágios 3 a 5), foi de 5% no grupo tratado e 0,4% no controle. O uso pós-natal de hidrocortisona não foi associado a um risco aumentado de ROP grave, exceto para

bebês que já sofrem de ROP, cujo tratamento prolongado com hidrocortisona aumentou o risco de ROP grave.

Estudando 179 bebês, Yeh, et al (1990)²⁶ objetivaram relacionar o uso da corticoterapia com o desenvolvimento pulmonar e não diretamente em relação a ROP. Mas, como desfecho secundário, observou que não havia relação entre a ROP e o uso de dexametasona pós-natal.

Alguns autores correlacionaram a ROP à sepse. Segundo Movsas, et al (2016) e Parupia, et al (2001), a corticoterapia pós-natal aumentaria a incidência de sepse tardia, que por sua vez, aumenta as ocorrências de ROP. Este mesmo autor, ainda destacou que a *Candida Albicans*, além de ser reconhecida por interagir com células endoteliais vasculares, é provável que algumas cepas produzam um tipo substância angiogênica que, em uma situação de septicemia fúngica, pode ser responsável pelo aumento na gravidade da ROP, no entanto, o mecanismo que explicaria tal fato é ainda desconhecido²⁰⁻²⁴.

How, et al (2001)²⁷, pesquisaram a relação da corticoterapia pré-natal com a incidência de sepse concluindo não haver relação entre ambos, uma vez que os fatores de risco associados a sepse neonatal tardia (ventilação prolongada, persistência do ducto arterial (PDA), acesso venoso prolongado, DBP e NEC) são controlados justamente pelo uso de CTE. Da mesma maneira, Kong et al (2020)⁸ relataram não haver aumento da incidência de sepse com a corticoterapia pré-natal.

CONCLUSÃO

A relação entre a corticoterapia e ROP ainda é discutível na literatura. O uso de corticoterapia pré-natal foi mais associado

como fator de proteção à ROP, enquanto a corticoterapia pós-natal obteve resultados mais discordantes.

REFERÊNCIAS

1. Bashinsky AL. Retinopathy of prematurity. N C Med J. 2017;78(2):124-28.
2. Gudlavalleti VS, Shukla R, Batchu T, Malladi BV,

Gilbert C. Public health system integration of avoidable blindness screening and management, India. Bull World Health Organ. 2018;96(10):705-15.

3. Ludwig CA, Chen TA, Hernandez-Boussard T, Moshfeghi AA, Moshfeghi DM. The Epidemiology of Retinopathy of Prematurity in the United States. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48(7):553-62.
4. Coats DK. Retinopathy of prematurity: pathogenesis, epidemiology, classification, and screening [Internet]. UpToDate; 2020 [cited 2022 Jul 15]. Available from: <<https://www.uptodate.com/contents/retinopathy-of-prematurity-pathogenesis-epidemiology-classification-and-screening>>.
5. Molloy CS, Anderson PJ, Anderson VA, Doyle LW. The long-term outcome of extremely preterm (<28 weeks' gestational age) infants with and without severe retinopathy of prematurity. *J Neuropsychol*. 2016;10(2):276-94.
6. Purdy IB, Smith L, Wileu D, Badr L. A psychoneuroimmunologic examination of cumulative perinatal steroid exposures and preterm infant behavioral follow-up. *Biol Res Nurs*. 2013;15(1):86-95.
7. Coats DK. Retinopathy of prematurity: treatment and prognosis [Internet]. UpToDate; 2020 [cited 2022 Jul 15]. Available from: <<https://www.uptodate.com/contents/retinopathy-of-prematurity-treatment-and-prognosis>>.
8. Kong X, Xu F, Wang Z, Zhang S, Feng Z. Antenatal corticosteroids administration on mortality and morbidity in premature twins born at 25~34 gestational weeks: a retrospective multi-center study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;253:259-65
9. Kim WJ, Han YS, Ko HS, Park IY, Shin JC, Wie JH. Antenatal corticosteroids and outcomes of preterm small-for-gestational-age neonates in a single medical center. *Obstet Gynecol Sci*. 2018;61(1):7-13.
10. Travers CP, Clark RH, Spitzer AR, Das A, Garite TJ, Carlo WA. Exposure to any antenatal corticosteroids and outcomes in preterm infants by gestational age: prospective cohort study. *BMJ*. 2017;356:j1039.
11. Lynch AM, Wagner BD, Hodges JK, Thevarajah TS, McCourt EA, Cerda AM, et al. The relationship of the subtypes of preterm birth with retinopathy of prematurity. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(3):354.e1-354.e8.
12. Melamed N, Shah J, Yoon EW, Pelausa E, Lee Sk, Shah PS, et al. The role of antenatal corticosteroids in twin pregnancies complicated by preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(4):482.e1-e9.
13. Ogata JF, Fonseca MC, Almeida MF, Guinsburg R. Antenatal corticosteroids: analytical decision model and economic analysis in a Brazilian cohort of preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(18):2973-79.
14. Sasaki Y, Ikeda T, Nishimura K, Katsuragi S, Sengoku K, Kusuda S, Fujimura M. Association of antenatal corticosteroids and the mode of delivery with the mortality and morbidity of infants weighing less than 1,500g at birth in Japan. *Neonatology*. 2014;106(2):81-86.
15. Smith PB, Ambalavanan N, Li L, Cotton CM, Laughon M, Walsh MC, et al. Approach to infants born at 22 to 24 weeks' gestation: relationship to outcomes of more-mature infants. *Pediatrics*. 2012;129(6):e1508-16.
16. Bibbo C, Deluca L, Gibbs K, Saltzman DH, Rebarber A, Green RS, Fox NS. Rescue corticosteroids in twin pregnancies and short-term neonatal outcomes. *BJOG*. 2012;120(1):58-63.
17. Wang YC, Tseng HI, Yang SN, Lu CC, Wu JR, Dai ZK, et al. Effects of antenatal corticosteroids on neonatal outcomes in very-low-birth-weight preterm newborns: a 10-year retrospective study in a medical center. *Pediatr Neonatol*. 2012;53(3):178-83.
18. Smith LM, Qureshi N, Chao CR. Effects of single and multiple courses of antenatal glucocorticoids in preterm newborns less than 30 weeks' gestation. *J Mater Fetal Med*. 2000;9(2):131-35.
19. Higgins RD, Mendelsohn AL, DeFeo MJ, Ussel R, Hendricks-Munoz KD. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(5):601-05.
20. Movsas TZ, Spitzer AR, Gewolb IH. Postnatal corticosteroids and risk of retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2016;20(4):348-52.
21. May CA. The influence of triamcinolone on endostatin-like proteins in oxygen-induced retinopathy of prematurity. *Exp Eye Res*. 2012;100:86-87.

22. Park YJ, Kim YH, Choi WS, Chung IY, Yoo JM. Treatment with triamcinolone acetonide prevents decreased retinal levels of decorin in a rat model of oxygen-induced retinopathy. *Curr Eye Res.* 2010;35(7):657-63.
23. Chung IY, Kim YH, Park JM, Seo SW, Choi WS, Cho GJ, Yoo JM. Protective effects of triamcinolone acetonide upon the upregulation and phosphorylation of GAP 43 in an animal model of retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol.* 2010;88(6):e217-21.
24. Parupia MH, Dhanireddy R. Association of postnatal dexamethasone use and fungal sepsis in the development of severe retinopathy of prematurity and progression to laser therapy in extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol.* 2001;21(4):242-47.
25. Termote J, Schalijs-Delfos NE, Donders AR, Cats BP. Do postnatal glucocorticoids and retinopathy of prematurity relate? *Am J Perinatol.* 2000;17(06):291-298.
26. Yeh TF, Torre JA, Rastogi A, Anyebuno MA, Pildes RS. Early postnatal dexamethasone therapy in premature infants with severe respiratory distress syndrome: a double-blind, controlled study. *J Pediatr.* 1990;117(2 Pt 1):273-82.
27. How HY, Sutler D, Khoury JC, Donovan EF, Siddiqi TA, Spinnato JA. Does the combined antenatal use of corticosteroids and antibiotics increase late-onset neonatal sepsis in the very low birth weight infant? *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(5):1081-85.