

Relação entre a Progressão Ponderal dos Prematuros nas primeiras semanas de vida e o desenvolvimento de Retinopatia da Prematuridade Grave

Mafalda Mota, Inês Coutinho, Catarina Pedrosa, Mário Ramalho, Graça Pires, Susana Teixeira, Isabel Prieto
Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, EPE

RESUMO

Introdução: A Retinopatia da prematuridade (ROP) é uma doença vasoproliferativa que afecta crianças prematuras. Têm sido desenvolvidos vários algoritmos para tentar identificar o risco dos prematuros desenvolverem ROP com necessidade de tratamento (ROP grave), como o algoritmo WINROP, baseado na relação entre a má progressão ponderal e os baixos níveis de IGF-1.

Objectivo: Avaliar se o ganho de peso nas primeiras 6 semanas após o nascimento, em crianças prematuras com ROP, influencia o desenvolvimento de ROP grave.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo, com revisão dos processos de todos os prematuros com diagnóstico de ROP, nascidos no Hospital Professor Dr. Fernando Fonseca, entre Janeiro de 2005 e 2015. Foi registado o peso dos prematuros semanalmente e analisado o ganho de peso às 2, 4 e 6 semanas, assim como a incidência de ROP, estadio e tipo de tratamento efectuado.

Resultados: Foram incluídos 150 olhos, dos quais 38 tiveram ROP grave (112 com regressão espontânea da retinopatia). O peso ao nascer foi significativamente mais baixo nos prematuros que desenvolveram ROP grave ($p=0,008$). O ganho de peso às 2^a, 4^a e 6^a semanas não foi diferente entre os dois grupos analisados ($p=0,057$, $p=0,201$ e $p=0,169$, respectivamente), sendo inclusivamente maior nos prematuros com ROP grave na 2^a e 4^a semanas.

Conclusão: Contrariamente a outros estudos, não se observaram diferenças no ganho de peso nas primeiras semanas de vida entre os dois grupos estudados. Assim, o algoritmo WINROP, já validado para a população sueca e americana, poderá não se adequar perfeitamente à população portuguesa.

Palavras chave: ROP, WINROP, IGF-1

INTRODUÇÃO

A Retinopatia da prematuridade (ROP) é uma doença vasoproliferativa que afecta a retina de crianças prematuras, sendo uma das causas mais comuns de cegueira na infância, sobretudo em países em desenvolvimento.^{1,2} Na maioria dos casos, esta é uma doença que regride espontaneamente, no entanto, nos casos mais graves poderá mesmo provocar descolamento de retina com perda de visão permanente.^{1,3} Assim, a detecção e tratamento precoce desta doença é o ponto chave na prevenção de estadios mais avançados e irreversíveis da doença.^{3,4}

Dada a gravidade da ROP, tem havido um aumento da investigação da fisiopatologia e dos factores associados a esta doença. Sabe-se hoje que a hipóxia fisiológica a que a retina dos prematuros é sujeita favorece a libertação de VEGF (*vascular endothelial growth factor*).^{1,5-10} No entanto, a sua acção na angiogénese é regulada pelo IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*), modulando a actuação do VEGF na fase vasoproliferativa da ROP.⁵⁻¹⁰ Assim, baixos níveis de IGF-1 estão associados a ROP mais grave.⁵⁻¹⁰

O rastreio da ROP é actualmente aconselhado para todas as crianças prematuras com idade gestacional <32 semanas e com muito baixo peso ao nascer (<1500 gramas).⁴ Este rastreio tem por base a identificação das crianças com ROP grave que necessitarão de tratamento, como terapêutica laser, crioterapia ou, mais recentemente e ainda *off-label*, com injeções intra-vítreas de anti-angiogénicos.³⁻⁵ São então necessárias múltiplas observações a um grupo vasto de recém nascidos, no entanto apenas uma pequena percentagem destas crianças (<10%) desenvolverá ROP com necessidade de tratamento.^{3,6} Assim, todos os prematuros são submetidos a múltiplas avaliações indutoras de grande *stress*, é também necessário um grande investimento em recursos humanos, neste caso oftalmologistas experientes na área.³ Por este motivo, são necessários programas mais efectivos para o rastreio da ROP, quer para diminuição dos custos do mesmo, como para diminuição das múltiplas observações a prematuros que não irão desenvolver ROP grave, ou seja, com ROP de baixo risco.³

O algoritmo WINROP (*weight, IGF-1, neonatal ROP*), desenvolvido na Suécia, tem como objectivo colmatar esta falha no rastreio/seguimento dos prematuros em risco de desenvolver ROP grave, de modo a diminuir as observações a prematuros de baixo risco.⁵ Este é um algoritmo computadorizado complexo onde é avaliado semanalmente o

peso dos recém-nascidos comparando-o com uma curva expectável de ganho de peso, em crianças sem ou com ROP ligeira.^{5,6} O risco para ROP grave é calculado tendo por base o ganho de peso semanal, mas também o peso ao nascer (PN) e a idade gestacional (IG), indicando quais os prematuros que necessitam de ser observados pela Oftalmologia.⁵ A construção deste algoritmo baseou-se na relação já observada entre a má progressão ponderal e os baixos níveis de IGF-1, nos prematuros com ROP.^{5,6} Dada a medição de IGF-1 ser um método invasivo de rastreio, com grandes custos inerentes, e tendo como base a associação anteriormente descrita, o WINROP seria então uma forma rápida, não invasiva e de baixo custo para calcular o risco de desenvolver ROP e, deste modo, evitar observações desnecessárias à maioria dos prematuros.^{3,5-7}

Este algoritmo já foi validado em vários países. Na Suécia, primeiro país a validá-lo, observou-se uma sensibilidade de 100% e especificidade de 54% na detecção de prematuros com ROP grave.^{3,5,7} Nos EUA a sensibilidade foi de 100% e a especificidade de 76%.^{3,5,7} Contudo, noutros países, como o Brasil e o México, os resultados não foram tão brilhantes: Brasil - sensibilidade de 90,5% e especificidade 55%; México - sensibilidade 85% para crianças com IG <32 semanas e de 5% para as com maior IG.^{5,6}

Assim, este estudo retrospectivo tem como objectivo avaliar se o ganho de peso nas primeiras 6 semanas após o nascimento, em crianças prematuras com ROP, influencia o desenvolvimento de ROP com necessidade de tratamento (ROP grave), na nossa população.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo de uma amostra não aleatória (n=150), obtida através da revisão dos processos de todos os prematuros com o diagnóstico de ROP, nascidos no Hospital Professor Dr. Fernando Fonseca (HFF), entre Janeiro de 2005 e 2015.

A primeira observação oftalmológica foi realizada 4 a 6 semanas após o nascimento, o seguimento posterior foi efectuado de acordo com as *guidelines* conjuntas da Academia Americana de Oftalmologia, Academia Americana de Pediatria e Associação Americana para a Oftalmologia Pediátrica e Estrabismo.⁴ O estadio da ROP foi definido com base nos critérios internacionais para a classificação da ROP.⁸ Foi critério para tratamento a

presença de doença tipo 1 de acordo com o *early treatment* ROP (ET-ROP): doença em zona 1, qualquer estadio de ROP com doença plus; doença em zona 1, ROP estadio 3 com ou sem doença plus; doença em zona II, ROP estadio 2 ou 3 com doença plus.^{1,11}

Excluimos deste estudo todos os prematuros com processos incompletos e todos os que foram tratados no HFF mas nasceram noutra Hospital, dado não conseguirmos obter a avaliação semanal do peso. Foi registado o peso dos prematuros semanalmente e analisado depois o ganho de peso às 2, 4 e 6 semanas. A pesagem dos prematuros foi realizada no Serviço de Neonatologia do HFF, pela equipa de enfermagem deste hospital. Foram também registadas outras variáveis como: idade gestacional (IG), peso ao nascer (PN), estadio da doença e tratamento efectuado. Depois de registadas todas as variáveis, os prematuros foram divididos em dois grupos: a) Grupo com ROP grave, constituído pelos prematuros que necessitaram de tratamento (n=38); b) Grupo sem ROP grave, constituído pelos prematuros cuja doença regrediu espontaneamente, sem necessidade de tratamento (n=112).

A análise estatística foi realizada utilizando o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS®) versão 22

(SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Foi realizado o tratamento descritivo dos dados, que depois foram analisados através do teste não-paramétrico de Mann-Whitney U. Os resultados foram considerados significativos para um nível de significância de $\alpha=0,05$.

RESULTADOS

Foram observados 150 olhos de prematuros, dos quais 38 tiveram ROP grave (25,33%). A análise descritiva dos dados é apresentada nas tabelas 1, 2 e 3.

Apesar da maioria da nossa amostra ser do sexo feminino (n=83; 55,33%), houve uma predominância de ROP grave no sexo masculino (n=22; 57,89%). Destacamos que, nos doentes com ROP grave, a IG mínima foi de 24 semanas e um dia e a máxima de 31 semanas e 5 dias, com uma mediana de 26 semanas e 2 dias, sendo semelhante aos prematuros que não tiveram ROP grave (mínimo 24 semanas e 3 dias; máximo 31 semanas e 5 dias).

Tabela 1 – Dados demográficos

ROP grave		Idade gestacional	Peso ao nascer	Peso semana 2	Peso semana 4	Peso semana 6
Sim	N	38	38	38	38	38
	Média	26,713	811,24	43,0000	220,3947	395,6842
	Desvio Padrão	1,7996	172,003	87,09113	95,18021	164,69055
	Mediana	26,200	737,50	35,0000	227,5000	376,5000
	Mínimo	24,1	600	-110,00	45,00	83,00
	Máximo	31,5	1150	245,00	400,00	745,00
Não	N	112	112	112	112	112
	Média	27,210	911,44	9,0982	204,4821	438,6071
	Desvio Padrão	1,7850	231,577	73,73363	136,47651	185,95327
	Mediana	27,000	910,00	-2,5000	188,0000	430,0000
	Mínimo	24,3	460	-150,00	-40,00	77,00
	Máximo	31,5	1495	250,00	625,00	895,00
Total	N	150	150	150	150	150
	Média	27,084	886,05	17,6867	208,5133	427,7333
	Desvio Padrão	1,7957	221,832	78,43769	127,17492	181,23461
	Mediana	26,800	900,00	15,0000	190,0000	415,0000
	Mínimo	24,1	460	-150,00	-40,00	77,00
	Máximo	31,5	1495	250,00	625,00	895,00

Legenda: Idade gestacional em semanas. Peso na 2ª, 4ª e 6ª semanas em gramas.

Tabela 2 – Dados demográficos

		Olho		Total
		OD	OE	
ROP grave	Sim	17	21	38
	Não	56	56	112
Total		73	77	150

Tabela 3 – Dados demográficos, por sexo

		Sexo		Total
		Masc	Fem	
ROP grave	Sim	22	18	40
	Não	45	65	110
Total		67	83	150

Na maioria destas crianças, o tratamento foi realizado com fotocoagulação da retina avascular, em 25 como primeira opção terapêutica e em 2 casos como segundo tratamento após recidiva da doença que tinha sido tratada primeiro com anti-VEGF. Em 13 olhos, o primeiro tratamento foi realizado com injeção de anti-VEGF, em um caso foram realizadas 2 injeções no mesmo olho, por recidiva da doença. Em 3 crianças um olho foi tratado com fotocoagulação e o outro com injeção intra-vítrea de anti-VEGF.

Observámos que, em 4 dos casos com ROP grave, apenas foi necessário tratamento para um dos olhos do recém-nascido. Registaram-se 3 casos de recidiva da doença após tratamento, um dos quais resolvido com uma segunda injeção intra-vítrea de anti-VEGF e os outros dois casos com fotocoagulação da retina avascular, após o primeiro tratamento com injeção de anti-VEGF ter falhado.

Quando analisámos os dados constatámos que, o peso ao nascer, foi significativamente mais baixo nos prematuros que desenvolveram ROP grave ($p=0,008$). Na nossa amostra não observámos diferenças com significado estatístico na IG entre os dois grupos ($p=0,092$). Quanto ao ganho de peso nas primeiras semanas de vida, também não encontramos diferenças com significado estatístico entre os dois grupos analisados (2ª semana $p=0,057$; 4ª semana $p=0,201$; 6ª semana $p=0,169$), sendo inclusivamente maior o ganho de peso nos prematuros com ROP grave na 2ª (43 gr versus 9,1 gr) e 4ª semanas (220,1 gr versus 204,48 gr), como é possível observar na tabela 1. À 6ª semana, o ganho

de peso já foi menor no grupo com ROP grave (395,68 gr versus 438,61 gr).

DISCUSSÃO

Nos últimos anos, a ROP é cada vez mais uma preocupação conjunta dos Serviços de Neonatologia e de Oftalmologia, tendo-se adoptado medidas para tentar diminuir o risco de desenvolver ROP, como o controlo rigoroso do oxigénio nas incubadoras, entre outras. Assim, apesar da nossa percentagem de ROP grave (25,33%) ter sido mais alta que em outros estudos, isto deve-se a esta amostra contemplar casos desde há 10 anos atrás, altura em que estas medidas ainda não estavam tão amplamente difundidas.⁶ No entanto, sabe-se que quanto mais baixa for a IG tanto maior é a prevalência de ROP grave, podendo chegar aos 20% em prematuros com IG < 27 semanas.⁷

No nosso estudo não observámos diferenças com significância estatística no ganho de peso nas primeiras semanas de vida, entre os prematuros com ROP que regrediu espontaneamente e os que necessitaram de tratamento (2ª semana $p=0,057$; 4ª semana $p=0,201$; 6ª semana $p=0,169$). Observou-se inclusivamente um maior ganho de peso nos prematuros com ROP grave na 2ª (43 gr versus 9,1 gr) e na 4ª semanas (220,1 gr versus 204,48 gr). À 6ª semana o ganho de peso já foi menor no grupo com ROP grave (395,68 gr versus 438,61 gr), embora os resultados não tenham sido estatisticamente diferentes. Estes resultados são contrários aos de alguns estudos recentes que demonstraram que, na ROP grave, existe um menor ganho de peso, quando comparados com os casos de ROP ligeira.^{1,5-10} No entanto, estes resultados são de estudos realizados no norte da Europa e nos EUA, sendo este o primeiro estudo realizado na população portuguesa. Nestes países, nos prematuros com ROP grave, existe uma relação entre o baixo ganho de peso nas primeiras semanas de vida e os níveis mais baixos de IGF-1, sendo esta relação a base do algoritmo WINROP, como já explicado (vide Introdução).⁵⁻¹⁰ Assim, os nossos resultados podem dever-se quer a diferenças entre a nossa população e a dos países referidos, quer a diferenças nos cuidados de saúde nas Unidades Neonatais. Logo, o algoritmo WINROP poderá não se adaptar às características da nossa população e do nosso Sistema de Saúde. Além disso, no estudo de validação do algoritmo WINROP na população sueca, nenhum recém-nascido incluído desenvolveu ROP grave

com IG \geq 28 semanas.^{6,7} Na nossa amostra, pelo contrário, houve 11 casos (28,95%) de ROP grave com IG superior à referida.

O algoritmo WINROP, baseado na relação entre o ganho de peso e o desenvolvimento de ROP grave, também não obteve os resultados expectáveis na população brasileira e mexicana, o que nos leva a acreditar que a nossa população possa de facto ter características mais semelhantes à destes países, um dos quais uma antiga colónia portuguesa.^{5,6} Gil Binenbaum relata mesmo que os níveis de IGF-1 endógeno são maiores nestas crianças do que o observado nas dos países do norte da Europa.⁵ Logo, o IGF-1 poderá ter um papel menos preponderante nestas populações, nas quais existe ainda ROP em IG mais altas, o que explica os resultados encontrados pelos grupos do Brasil e do México e que poderá também explicar os nossos resultados.⁵ Apesar de não termos medido o IGF-1, podemos assumir que a nossa população seja mais parecida com a população destes países, do que a população do norte da Europa e dos EUA.⁵ Além disso, devido ao grande fluxo migratório na região abrangida pelo nosso Hospital, nem todos os prematuros tinham ascendência portuguesa, havendo muitos prematuros de ascendência africana, população ainda não caracterizada no que respeita a esta doença.

O nosso estudo apresenta todas as limitações associadas a um estudo retrospectivo. Outra limitação é a dimensão da amostra no grupo com ROP grave, facto que tentámos colmatar com o grande número de doentes no grupo de controlo. Não considerámos também outras comorbilidades e doenças desenvolvidas pelos prematuros, tanto na gestação como no decorrer do internamento, o que poderá ser outro factor de viés no nosso estudo.

Outros modelos de predição de ROP grave, como o ROPScore, desenvolvido através de uma regressão logística, tendo como base parâmetros como: IG, peso ao nascer, peso à 6ª semana após o nascimento, transfusões de sangue e o uso de oxigénio na ventilação mecânica durante as primeiras 6 semanas de vida, obteve uma melhor resposta na população brasileira (especificidade de 98% e sensibilidade de 56%).⁵ Para este novo score ainda são necessários mais estudos e a sua validação.

Com base no já explicado, alguns autores sugerem mesmo que estes algoritmos sejam utilizados não para determinar o padrão de rastreio da ROP, mas sim para o seguimento da doença, de modo a diminuir a frequência da

realização do exame oftalmológico em crianças que apresentem baixo risco de desenvolver ROP grave.⁵

CONCLUSÃO

O algoritmo WINROP utilizado para previsão de ROP grave, já validado para a população sueca e americana, poderá não se adequar perfeitamente à população portuguesa, tal como já observado noutros países. Concluimos então que estes novos algoritmos para o seguimento da ROP precisam ainda de ser desenvolvidos, de modo a ser possível compreendermos de facto qual o seu papel nos protocolos de rastreio da ROP. É importante também ter em atenção que, apesar destes algoritmos estarem validados para outras populações, precisamos primeiro de conhecer e caracterizar a nossa população antes de tentarmos a aplicação dos mesmos.

BIBLIOGRAFIA

1. Kim J, Jin J, Kim S; Postnatal weight gain in the first two weeks as a predicting factor of severe retinopathy of prematurity requiring treatment; *Korean J Pediatr*; 58(2): 52-59 (2015)
2. Erol M, Ozdemir O, Coban D, Bilgin A, Dogan B, Sari E, Toslak D; Macular findings obtained by spectral domain optical coherence tomography in retinopathy of prematurity; *Journal of Ophthalmology*; Volume 2014; Article ID 468653 (2014)
3. Wu C, VanderVeen D, Hellstrom A, Lofqvist C, Smith L; Longitudinal postnatal weight measurements for the prediction of retinopathy of prematurity; *Arch Ophthalmol*. 2010 April; 128(4): 443-447 (2010)
4. 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*; 117: 572-576 (2006)
5. Binenbaum G; Algorithms for the prediction of retinopathy of prematurity based upon postnatal weight gain; *Clin Perinatol*. 2013 June; 40(2): 261-270 (2013)
6. Hard A, Lofqvist C, Filho J, Procianny R, Smith L, Hellstrom A; Predicting proliferative retinopathy in a brazilian population of preterm infants with the

- screening algorithm WINROP; *Arch Ophthalmology*; 128(11): 1432-1436 (2010)
7. Lundgren P, Sjoström E, Domellof M, Kallen K, Holmström G, Hard A, Smith L, Lofqvist C, Hellström A; WINROP identifies severe retinopathy of prematurity at an early stage in a nation-based cohort of extremely preterm infants; *PLoS ONE*; 8(9): e73256 (2013)
 8. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*; 123(7):991–999 (2005)
 9. Munuzuri A, Pico M, Souto A, Suárez O, Deus A, Teijeiro J, Lorenzo J, Bermúdez J; Preclinical screening for retinopathy of prematurity risk using IGF1 levels at 3 weeks post-partum; *PLoS ONE* 9(2): e88781 (2014)
 10. Allegaert K, Vanhole C, Casteels I, Naulaers G, Debeer A, Cossey V, Devlieger H; Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity; *Journal of AAPOS*; 7(2): 34-37 (2003)
 11. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*; 121(12):1684–1694 (2003)
 12. Banjac L, Bokan V; Retinopathy of prematurity and serum level of insulin-like growth factor-1; *Acta Clin Croat* 51: 209-213 (2012)
 13. Filho J, Bonomo P, Maia M, Procianoy R; 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; *Arch Clin Exp Ophthalmol* 247: 831-836 (2009)