

Avaliação do Efeito da Prematuridade na Espessura da Camada de Fibras Nervosas Peripapilar

Pedro Coelho¹; Ágata Mota²; Rita Gonçalves¹; José Lemos²; M. Isabel Ferreira³; Isabel Ribeiro²; Paula Tenedório⁴

¹ Interno Complementar do Serviço de Oftalmologia do Hospital Pedro Hispano

² Assistente Hospitalar do Serviço de Oftalmologia do Hospital Pedro Hispano

³ Ortopista do Serviço de Oftalmologia do Hospital Pedro Hispano

⁴ Diretora do Serviço de Oftalmologia do Hospital Pedro Hispano

RESUMO

Objetivos: Comparar a espessura da camada de fibras nervosas peripapilar (CFNp) e complexo de células ganglionares (CCG) em crianças com antecedentes de prematuridade (AP), sem história de retinopatia da prematuridade (ROP) tratada, e comparar com um grupo controlo de crianças com gestação de termo.

Material e métodos: Realizámos um estudo observacional transversal no qual quantificámos a CFNp e CCG através da realização de tomografia de coerência ótica *spectral-domain* (OCT-SD) em 28 crianças com AP, com idade gestacional (IG) ≤ 32 semanas, e 25 crianças com gestação de termo (IG >37 semanas) e peso normal ao nascimento (PN ≥ 2500 g). Os grupos foram ajustados para a idade, género e equivalente esférico (EE).

Resultados: Foram incluídas 53 crianças na análise, com uma média de idades de $8,9 \pm 0,7$ anos no grupo com AP (IG e PN médio, de 29,0 semanas e de 1175 gramas, respetivamente) e $8,3 \pm 1,4$ anos no grupo controlo. Apenas 12% (n=3) das crianças no grupo em estudo desenvolveram ROP, sem necessidade de tratamento.

Relativamente à espessura da CFNp e CCG, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas tanto no valor médio (CFNp AP $102,4 \pm 10,7 \mu\text{m}$, controlos $103,8 \pm 10,1 \mu\text{m}$; $p=0,728$; CCG AP: $97 \pm 6,5 \mu\text{m}$; controlos $96 \pm 5,4 \mu\text{m}$; $p=0,247$), assim como na análise por quadrantes.

Conclusões: Na ausência de ROP, as crianças com AP apresentam uma espessura de CFNp idêntica às crianças de termo.

Palavras-chave: prematuridade, disco ótico, camada fibras nervosas peripapilar, tomografia de coerência ótica

ABSTRACT

Purpose: To compare retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness and ganglionar cell complex (GCC) profiles between preterm children without history of ROP treatment and full-term children.

Methods: 53 children (28 premature and 25 full-term controls) were studied with SD-OCT optic disc and macular scans. Both groups were adjusted to age, gender and spherical equivalent. Only 3 patients (12% had history of previous ROP, with spontaneous regression).

Results: Regarding RNFL thickness, no statistically significant difference were found between groups (premature $102,4 \pm 10,7 \mu\text{m}$, controls $103,8 \pm 10,1 \mu\text{m}$; $p=0,728$); Similar results were obtained in GCC analysis (premature: $97 \pm 6,5 \mu\text{m}$; controlos $96 \pm 5,4 \mu\text{m}$; $p=0,247$)

Conclusion: In the absence of ROP, premature infants have a CFNp thickness profile similar to full-term children.

Key-words: prematurity, optic disc, retinal nerve fiber layer, optical coherence tomography

INTRODUÇÃO

A prematuridade, definida pela OMS como o nascimento de um nado vivo com IG inferior a 37 semanas, tem apresentado uma tendência crescente nos últimos 20 anos, resultante de uma idade materna mais avançada e evolução dos cuidados de saúde neonatais¹. A prematuridade encontra-se associada ao risco de desenvolvimento de múltiplas patologias, tais como diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, síndrome metabólica e anormalidades no desenvolvimento neurológico. O sistema visual na criança prematura apresenta também um risco acrescido de desenvolver algum grau de disfunção. A patologia ocular mais grave associada à prematuridade é a ROP, responsável pela maioria dos casos de cegueira em idade pediátrica nesta população². Estas crianças apresentam também uma prevalência superior de erro refrativo e estrabismo³.

Estudos recentes com OCT demonstraram o aumento da espessura macular resultante da migração incompleta das camadas internas da retina na região foveal das crianças com AP, bem como sugerem uma associação entre prematuridade e uma diminuição da CFNp^{4,5}. A maioria

destes estudos inclui na sua análise crianças com ROP, e demonstraram que o seu desenvolvimento parece estar associado a uma diminuição da CFNp^{5,6}. No entanto, é sabido que a fotoablação laser do tecido retiniano isquémico induz uma diminuição iatrogénica da CFN da retina, o que poderá ser uma variável de confusão^{7,8}.

No nosso estudo, propusemo-nos a avaliar quantitativamente a CFNp num grupo de crianças com AP, sem história de ROP tratada, e comparar com um grupo controlo de crianças com antecedentes de gestação de termo.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizámos um estudo observacional transversal no serviço de Oftalmologia do Hospital Pedro Hispano (durante o período de Junho a Agosto de 2016), com a aprovação da Comissão de Ética do hospital e de acordo com as orientações da declaração de Helsínquia. O consentimento informado foi obtido junto dos encarregados de educação de todos os participantes.

População do estudo

Foi feita a consulta do processo clínico informático das crianças com AP nascidas no Hospital Pedro Hispano entre Janeiro de 2006 e Dezembro de 2007. As crianças com IG < 32 semanas e sem registo clínico de ROP tratada foram convocadas por via telefónica para observação em consulta. Das 37 crianças elegíveis para estudo, 28 obtiveram autorização parental para participar no mesmo.

O grupo controlo foi obtido em consulta de Oftalmologia Pediátrica após referenciação pelos Cuidados de Saúde Primários, na sua maioria por suspeita de erro refrativo. O grupo controlo foi ajustado ao género, idade e EE, e incluiu crianças com IG >37 semanas, PN \geq 2500g e exame oftalmológico normal.

A existência de patologia do segmento anterior, posterior, ambliopia ou estrabismo serviram como critério de exclusão. De forma a evitar o erro de medição da CFNp em olhos com comprimento axial elevado, e de reduzir o efeito do erro refrativo na espessura da CFN e CCG, nomeadamente a miopia⁸, apenas foram incluídas na análise crianças com EE entre \pm 4D. Todos os participantes foram submetidos à avaliação da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) em monocularidade, a uma distância de 6 metros, pela tabela de otótipos de Snellen (escala decimal), refração sob cicloplegia (ciclopentolato a 1%) com registo do erro refrativo em EE, biomicroscopia do segmento anterior e fundoscopia (oftalmoscopia indirecta, Volk® 90D). O comprimento axial foi obtido por biometria ótica com o IOL Master 500 (Zeiss®, Germany). A análise morfológica do disco ótico bem como da CFNp foi obtida pelo OCT-SD RTVue XR 100 Avanti (OptoVue® CA, USA).

Os dados sobre a IG, PN, história de ROP, bem como intercorrências no período pós-parto foram obtidos através da consulta do processo clínico. A classificação da ROP seguiu os critérios da Classificação Internacional da Retinopatia da Prematuridade¹⁰. Não se verificou, no grupo em estudo, história de exposição intra-uterina ao álcool.

Os parâmetros avaliados por OCT-SD foram: área do disco ótico e do anel neuroretiniano, espessura média e setorial da CNFp, espessura média do CCG. Adicionalmente, avaliámos a espessura central de retina (ECR).

No total, foram avaliadas 56 crianças caucasianas, das quais 3 foram excluídas do estudo pela qualidade insuficiente do exame por OCT-SD (grupo prematuro n= 28; grupo controlo n= 25).

Tomografia de coerência ótica

O OCT-SD RTVue XR 100 Avanti (Optovue®) utiliza luz com um comprimento de onda de 840nm e permite uma aquisição de imagens com uma velocidade de 70,000 scans/segundo e resolução ótica axial de 5 μ m. A análise da CFNp é efetuada de forma circular até 5mm de diâmetro centrado ao disco ótico, com a realização de 13 scans circulares entre 1,3 – 4,9 mm de diâmetro e 12 linhas radiais. Apenas o olho direito foi incluído na análise. A segmentação automática da CFNp realizada pelo *software* do fabricante foi inspecionada e, em caso de erro, ajustada manualmente por um único operador de forma mascarada para o grupo em questão. O índice de qualidade mínimo recomendado pelo fabricante na análise da CFNp, baseado na intensidade da luz refletida durante a aquisição da imagem (*Signal Strength Index*, SSI, < 29), foi respeitado. A análise do CCG é realizada através de 15 linhas verticais na região macular, com uma área de análise de 7mm².

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o programa SPSS (versão 21.0). Após verificação do tipo de distribuição das variáveis contínuas da amostra com o teste de Kolmogorov-Smirnov, utilizámos testes não paramétricos na comparação de médias dos parâmetros do OCT-SD, nomeadamente o Teste U de *Mann-Whitney* para amostras independentes. Um valor de p<0,05 foi assumido para a existência de significância estatística. Os dados demográficos e da análise do OCT-SD foram apresentados como média e desvio padrão (DP).

RESULTADOS

Na tabela 1 encontram-se em resumo as características demográficas e do exame oftalmológico geral. A proporção de géneros foi semelhante entre os dois grupos. O grupo com AP, constituído por 11 crianças do sexo masculino e 17 do sexo feminino apresentou uma média de IG de 29 \pm 1.8 semanas e PN de 1174 \pm 283g. Apenas uma criança (3,65%) apresentou complicações neurológicas no período pós-parto, nomeadamente hemorragia cerebral. A nível oftalmológico, a MAVC foi de 0,98 \pm 0,05, o EE de 0,56 \pm 0,71 e um comprimento axial 22,2 \pm 0,65 mm. Três crianças (12%) desenvolveram ROP (n=2 estágio 2; n=1 estágio 3) com regressão espontânea.

A qualidade de aquisição das imagens foi a adequada, com um índice de qualidade semelhante entre os dois grupos (SSI médio \pm DP: AP 76,3 \pm 10,5; controlos 73,0 \pm 11,3 p=0,242)

Tabela 1 - Características gerais dos grupos em estudo. IG= idade gestacional; PN= peso ao nascimento; MAVC = melhor acuidade visual corrigida; EF = equivalente esférico; D = dioptrias; CA = comprimento axial em mm

VARIÁVEIS	PREMATURO n=28 (media \pm DP)	CONTROLO n=25 (media \pm DP)	Valor de p
IG (semanas)	29.0 \pm 1.8	>37.00	---
PN (grama)	1174 \pm 283	3254 \pm 546	---
Idade	8,9 \pm 0,78	8,3 \pm 1,38	0,062
Género	11 ♂ / 17♀	11 ♂ / 14 ♀	0,73
ROP	3 (12%)	----	----
PARÂMETROS OFTALMOLÓGICOS			
MAVC	0.98 \pm 0.05	0.95 \pm 0.09	0.389
EF (D)	0.56 \pm 0.71	0,7 \pm 1,8	0.90
CA (mm)	22.2 \pm 0.65	22.9 \pm 0.65	0.004

Tabela 2 - Análise comparativa dos parâmetros por SD-OCT dos grupos com antecedentes de prematuridade e controlo; (CFNp – camada de fibras nervosas peripapilar)

VARIÁVEIS	PREMATURO n=28 (media \pm DP)	CONTROLO n=25 (media \pm DP)	Valor de p
CAMADA DE FIBRAS NERVOSAS PERIPAPILAR			
CFNp média	102,4 \pm 10,7	103,8 \pm 10,1 μ m	0,73
CFNp inferior	128,1 \pm 16,0	127,8 \pm 14,8	0,97
CFNp superior	127,7 \pm 15,2	130,4 \pm 16,5	0,55
CFNp nasal	80,1 \pm 13,2	77,7 \pm 9,7	0,301
CFNp temporal	74,3 \pm 8,1	78,9 \pm 9,4	0,112
PARÂMETROS MORFOLÓGICOS DO DISCO ÓPTICO			
Área (mm ²)	2,34 \pm 0,35	2,35 \pm 0,48	0,92
Área anel neuroretiniano (mm ²)	1,76 \pm 0,36	1,96 \pm 0,42	0,08
COMPLEXO CÉLULAS GANGLIONARES			
Espessura média (μ m)	97 \pm 6,5	96 \pm 5,4	0,247

Análise morfológica do disco óptico

O valor médio da área do disco óptico e do anel neuroretiniano no grupo AP e grupo controlo foi de 2,34 \pm 0,35 e 2,35 \pm 0,48 mm² (p=0,92), 1,76 \pm 0,36 e 1,96 \pm 0,42 mm² (p=0,084) respetivamente, pelo que não encontramos diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Espessura da Camada de Fibras Nervosas Peripapilar e Camada de Células Ganglionares

A espessura média da CFNp das crianças com AP (102,4 \pm 10,7 μ m) não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controlo (103,8 \pm 10,1 μ m) (p=0,73). Resultados idênticos foram obtidos na análise setorial da CFNp e em relação à espessura do CCG (AP 97 \pm 6,5 μ m e controlos 96 \pm 5,4 μ m) (p=0,247).

O peso médio do grupo com AP foi bastante inferior ao do grupo controlo. Na comparação da CFNp média por intervalo de PN (PN<1000 e PN>1000), não encontramos

diferenças estatisticamente significativas no grupo com AP ($101,5 \pm 9,0 \mu\text{m}$ e $103,8 \pm 10,2 \mu\text{m}$; $p=0,50$).

Análise adicional

O estudo macular demonstrou um aumento da ECR média no grupo AP ($276 \pm 22,7 \mu\text{m}$) em relação ao grupo controlo ($253 \pm 22,5 \mu\text{m}$) ($p=0,001$).

DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo passou pela análise da espessura da CFNp e análise morfológica do disco ótico num grupo de crianças com AP sem história de ROP tratada. Apenas 3 crianças (12%) com antecedentes de ROP com regressão espontânea foram incluídas no estudo. O ajuste à idade, EE, género e o facto de ambos os grupos apresentarem um comprimento axial bastante idêntico, permitem eliminar possíveis fontes de erro na análise das estruturas em questão por OCT-SD.

Estudos por OCT-SD em coorte de indivíduos com AP, incluem uma elevada percentagem com diferentes estádios de ROP com ou sem tratamento, o que não permite inferir diretamente acerca do efeito da prematuridade na CFNp. Sabe-se que a realização de fotoablação laser do tecido retiniano, como utilizado na retinopatia diabética, induz a longo prazo uma diminuição da CNFp. O mesmo efeito é de esperar no tratamento laser da ROP. Não obstante, os autores dão conta de uma relação inversa entre o desenvolvimento e a severidade da ROP e a espessura da CFNp^{5,6}. À semelhança do que se verifica na retinopatia diabética grave, sugerem a hipótese do dano na CFN induzido pela ROP severa.

Os nossos resultados demonstraram não existir diferença na CFNp em crianças com antecedentes de prematuridade sem ROP ou com ROP leve sem critérios de tratamento quando comparado com um grupo de crianças de termo. Akerblom et al (n=62) incluiu um subgrupo de crianças com AP (<32sem; n=20) sem antecedentes de ROP e demonstrou não existirem diferenças na espessura da CFNp média, o que vai de encontro aos nossos resultados. Apesar de termos incluído alguns casos com ROP, o baixo número de casos e a ausência de tratamento fotoablativo não se repercutiram na análise de CFNp.

Como era de esperar, o peso médio do nosso grupo com AP foi bastante inferior ao do grupo controlo, uma vez que existe uma forte associação entre a IG e PN. No grupo com

AP, a comparação da CFNp média por intervalo de PN (PN<1000g e PN>1000g) não encontramos diferenças estatisticamente significativas. Após o ajuste para a IG, o PN não se correlacionou com a espessura da CFNp. Akerblom et al concluíram que o baixo PN está associado a uma diminuição da CNFp. No entanto, o PN é claramente superior no grupo de crianças com AP sem ROP, do que nos grupos com ROP moderada e severa, o que pode representar apenas a sobreposição do efeito da ROP e do tratamento fotoablativo na espessura da CFNp. Tariq et al demonstraram que crianças com PN normal apresentavam uma maior espessura da CFNp do que crianças com baixo PN (<2500g)¹¹. No entanto, ao realizar a análise por IG (<32semanas) verificaram não existir diferença estatisticamente significativa.

Estudos em modelos animais demonstram a existência de plasticidade do sistema nervoso central no período pós-natal. O estímulo ambiental nesse período encontra-se associado a um aumento da expressão de genes que codificam para fatores neurotróficos, com consequente diminuição dos mecanismos pró-apoptóticos, aumento da neuroprotecção e neurogénese^{12,13}. A maturação acelerada do disco ótico poderá ser explicada pelo aumento da libertação do fator de crescimento semelhante à insulina e fator de crescimento fibroblástico tipo 2¹². Como tal, é atualmente questionado se o processo fisiológico de degeneração das células ganglionares da retina e dos axónios, durante o terceiro trimestre de gestação, se encontra atenuado pela estimulação visual precoce nas crianças com AP, o que pode explicar a ausência de diferenças na espessura da CFNp apesar do baixo PN¹¹.

Como limitações do estudo, há a ressaltar a pequena dimensão amostral em ambos os grupos, e o facto de se ter utilizado os valores do OCT-SD obtidos através de uma aquisição com um índice de qualidade elevado, em vez da média dos valores de múltiplas aquisições de forma a atenuar alguma variabilidade inter-análise.

No geral, podemos concluir que as crianças com AP sem antecedentes de ROP apresentam uma espessura da camada de fibras nervosas peripapilar idêntica às crianças de termo.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/es/ (2015, Novembro). Acedido em Setembro, 2016
2. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet*. 1997;350(9070):12-4.
3. Gonçalves R, Mota A, Ribeiro I, Menezes C., Lemos J., Coelho P., Evaluation of refractive status and optical components in eyes of school-aged children born prematurely. *Oftalmologia* 2016; 40:145-151
4. Wang J., Spencer R., Leffler J., Birch E., Characteristics Of Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer In Preterm Children. *Am J Ophthalmol* 2012;153:850–855
5. Park K-A., Oh SY. Retinal nerve fiber layer thickness in prematurity is correlated with stage of retinopathy of prematurity. *Eye* 2015; 29, 1594–1602
6. Åkerblom H., Holmström G., Eriksson U., Larsson E. Retinal nerve fibre layer thickness in school-aged prematurely-born children compared to children born at term. *Br J Ophthalmol* 2012; 96:956-960
7. Muqit M., Wakely L., Stanga PE., Henson DB., Ghanchi FD. Effects of conventional argon panretinal laser photocoagulation on retinal nerve fibre layer and driving visual fields in diabetic retinopathy. *Eye* 2010; 24: 1136–1142
8. Lee S., Kwag J., Lee H., Jo Y., Kim J., The Longitudinal Changes Of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness After Panretinal photocoagulation In Diabetic retinopathy Patients. *RETINA* 2013. 33:188–193
9. Dhama A., Dhasmana R., Nagpal R. Correlation of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Axial Length on Fourier Domain Optical Coherence Tomography *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016; 4: 15-17
10. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005; 123:991-9
11. Tariq YM, Pai A, Li H, et al. Association of birth parameters with OCT measured macular and retinal nerve fiber layer thickness. *Invest Ophthalmol* 2011; 52:1709-15
12. Young D., Lawlor P., Leone P., Dragunow M., During M., Environmental Enrichment Inhibits Spontaneous Apoptosis, Prevents Seizures And Is Neuroprotective. *NATURE MEDICINE* 1999; 4: 448-453
13. Horiquni-Barbosa E., Lachat J-J. Tactile stimulation during development alters the neuroanatomical organization of the optic nerve in normal rats. *Exp Brain Res* 2016; 234:1737–174

CONTACTO

Pedro Morais de Almeida Aguiar Coelho
Rua Teixeira de Pascoais, nº 157, rés-do-chão dto
4460-431 Matosinhos
E-mail: aguiarcoelho.pedro@gmail.com