

Angiografia Fluoresceínica na Retinopatia da Prematuridade: um Ano de Experiência

Joana Roque¹; Susana Henriques¹; Ana Sofia Lopes¹; Mafalda Mota²; Graça Pires³; Susana Teixeira³; Isabel Prieto⁴

¹ Interna de Formação Específica do Serviço de Oftalmologia do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE

² Assistente Hospitalar do Serviço de Oftalmologia do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE

³ Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Oftalmologia do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE

⁴ Directora do Serviço de Oftalmologia do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE

RESUMO

Objectivo: Avaliar o papel da angiografia fluoresceínica (AF) no diagnóstico e seguimento de prematuros com Retinopatia da Prematuridade (ROP) com necessidade de tratamento (ROP grave).

Materiais e métodos: Revisão retrospectiva das imagens de retinografia e AF obtidas com RetCam dos casos de ROP grave estudados com estas modalidades diagnósticas no nosso hospital, entre Agosto de 2018 e Agosto de 2019.

Resultados: Realizou-se AF em 26 olhos de 13 prematuros com ROP grave. Em 7 prematuros (54%), a angiografia foi realizada no dia do tratamento (laserterapia: n=12; injeção anti-VEGF: n=1). Este exame evidenciou profundas alterações vasculares retinianas, sobretudo na interface retina vascular-avascular, sendo evidente a exsudação a partir de zonas de neovascularização.

Nas restantes 6 crianças (46%), a AF foi realizada durante o período de *follow-up* (idades: 6 meses a 9 anos), após o tratamento da ROP com fotocoagulação LASER (n=5), vitrectomia+LASER (n=1) ou injeção de bevacizumab (n=6). Dos olhos tratados com injeção intravítrea, 2 desenvolveram recidiva da doença com evidente exsudação periférica na AF, e foram conseqüentemente submetidos a ablação LASER da retina avascular; nos restantes, a doença não recidivou, evidenciando-se angiograficamente extensas áreas de retina periférica avascular.

De modo global, a AF mostrou grande variedade nos padrões de circulação retiniana e de preenchimento coroideu, sendo os achados mais frequentes: a ramificação anómala ao nível das pequenas arteríolas (100%) e os *shunts* arteriovenosos (69%).

Conclusão: A AF permitiu uma melhor caracterização e documentação das anomalias vasculares nos diferentes casos de ROP, apesar de não ter contribuído de forma determinante para a decisão terapêutica tomada.

Palavras-chave: Retinopatia da prematuridade, angiografia, RetCam, fotocoagulação LASER, anti-VEGF

ABSTRACT

Objective: To assess the role of fluorescein angiography (FA) in the diagnosis and follow-up of premature infants with Retinopathy of Prematurity (ROP) with need for treatment (severe ROP).

Materials and methods: Retrospective analysis of color fundus photographs and FA images captured with RetCam from prematures with severe ROP studied with these diagnostic modalities at our hospital between August 2018 and August 2019.

Results: FA was performed in 26 eyes of 13 preterm infants with severe ROP. In 7 infants (54%), angiography was performed at the day of treatment (laser photocoagulation: n=12; bevacizumab injection: n=1). FA showed profound retinal vascular changes especially at the vascular-avascular junction, with remarkable exudation from neovascularization areas.

In the remaining children (46%), angiography was performed during follow-up period (ages 6 months to 9 years-old) after laser photocoagulation (n=5), vitrectomy+laser (n=1) or bevacizumab injection (n=6). Among the eyes treated with intravitreal injection, 2 developed recurrent disease, also evidenced by peripheral exudation on FA, and consequently underwent LASER avascular retinal ablation; the remaining eyes did not show recurrence of the disease but revealed extensive areas of avascular peripheral retina on FA.

Overall, FA showed a wide variety in retinal circulation and choroidal filling patterns, the most frequent findings being anomalous branching at the level of small arterioles (100%) and arteriovenous shunts (69%).

Conclusion: FA allowed better characterization and documentation of vascular anomalies found in ROP in this case series, although it did not contribute decisively to the therapeutic decision.

Keywords: Retinopathy of Prematurity, angiography, RetCam, laser photocoagulation, anti-VEGF

INTRODUÇÃO

A Retinopatia da Prematuridade (ROP) é uma doença vasoproliferativa que ocorre na retina parcialmente desenvolvida dos recém-nascidos prematuros. Representa ainda uma das principais causas de cegueira infantil sobretudo nos países em desenvolvimento, mas também nos países desenvolvidos,¹ onde os enormes avanços nos Cuidados Neonatais têm salvo bebés pré-termo cada vez mais imaturos.

A retinopatia pode regredir espontaneamente, com normal vascularização de toda a retina, ou agravar progressivamente, levando eventualmente a descolamento

de retina e perda de visão permanente. O seu rastreio e tratamento atempados têm sido essenciais na melhoria do prognóstico visual destas crianças.

A fisiopatologia não está ainda completamente estabelecida.^{2,3} Relaciona-se, em parte, com o estímulo angiogénico promovido pela libertação factor de crescimento vascular endotelial (VEGF) a partir da retina não vascularizada e hipóxica.⁴ O tratamento da doença assenta precisamente na premissa de eliminar este estímulo angiogénico: ou pela ablação LASER da retina avascular periférica,⁵ ou pela injeção intravítrea de fármacos inibidores do VEGF (maioritariamente bevacizumab).^{6,7} A cirurgia vítreo-retiniana fica reservada

para os estadios mais avançados da doença, associados a descolamento de retina.

Apesar do valor crescente da imagem digital na abordagem da ROP,^{8,9} a oftalmoscopia binocular indirecta mantém-se actualmente o *gold-standard* para o diagnóstico, classificação e seguimento destas crianças, de acordo com os estudos *International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP)*¹⁰ (Tabela 1) e *Early Treatment of Retinopathy of Prematurity Randomized Trial (ETROP)*.⁵

Tabela 1- *International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP)*

Estadio	Localização	Extensão
Estadio 1- Linha de demarcação plana	Zona I- Área circular centrada no disco	Extensão em horas. Exemplo olho direito:
Estadio 2- Prega entre a retina vascularizada- não vascularizada	óptico com raio do dobro da distância do disco ao centro da mácula	
Estadio 3- Prega com proliferação fibrovascular extra-retiniana	Zona II- Desde o final da Zona I até à ora serrata nasal	
Estadio 4- descolamento parcial da retina	Zona III- Corresponde ao crescente temporal	
Estadio 5- descolamento total da retina	remanescente	
Doença pré-plus	Anomalias vasculares do polo posterior ainda não suficientes para o diagnóstico de doença plus	
Doença plus (+)	Dilatação e tortuosidade das arteríolas no polo posterior. Pode aparecer em qualquer estadio da doença	
ROP agressiva posterior	Proeminente dilatação e tortuosidade vascular nos 4 quadrantes do polo posterior desproporcional relativamente aos vasos periféricos, que se apresentam mais finos e subtis- forma rara mas muito grave	

O interesse na angiografia fluoresceínica (AF) como ferramenta para melhor entender e caracterizar as alterações vasculares que ocorrem na ROP tem crescido exponencialmente desde o início do século XXI.¹¹ A segurança da realização deste exame com contraste em bebés recém-nascidos está bem estabelecida desde 2006.¹² As alterações que a FA revela na ROP também estão bem descritas na literature;^{13,14} no entanto, não existe ainda um consenso para o papel deste exame diagnóstico nestes prematuros. A AF tem sido útil a identificar características da circulação retiniana e coroideia na ROP que não são visíveis

clínicamente.^{12,15,16} Além disso, alguns autores defendem que a excelente qualidade das imagens obtidas permite uma avaliação mais objectiva do estadio e da zona da doença.^{12,17} Poderá mesmo melhorar a sensibilidade para o diagnóstico da ROP, sobretudo do estadio 3, quando comparada a fotografias do fundo ocular.¹⁸ Nos casos de ROP tratados com injeção intravítrea de anti-VEGF, a AF evidencia numa percentagem significativa de olhos a manutenção de extensas áreas de retina avascular periférica, mesmo vários anos após o tratamento e regressão da doença posterior.¹⁹⁻²¹ Vários investigadores demonstraram haver por vezes leakage persistente na retina vascular ou na interface com a retina avascular.^{19,20,22,23} Estes achados implicam um *follow-up* atento das crianças mas não se têm relacionado com o desenvolvimento de reactivação da doença.²²

Noutra perspectiva, a escassez de oftalmologistas especializados em ROP em todo o mundo tem suscitado o interesse para um papel da AF na telemedicina.

Neste estudo, avaliamos o potencial papel da angiografia no diagnóstico e seguimento de uma série de casos de prematuros com ROP submetidos a tratamento.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo observacional e retrospectivo que analisou os processos clínicos das crianças com ROP que realizaram AF no Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca entre Agosto de 2018 (altura em que este exame ficou disponível no hospital) e Agosto de 2019. As imagens de retinografia e de AF *wide-field* obtidas com RetCam 3 (Clarity, Medical Systems Inc., USA) foram analisadas por dois observadores, de modo a melhor classificar as alterações identificadas em cada exame.

O exame angiográfico foi sempre realizado na Unidade de Cuidados Intensivos Especiais de Neonatologia, com colaboração da equipa da mesma. Após instilação de midriáticos e anestésico tópicos, e sob sedação analgésica, procedeu-se à injeção endovenosa de bolus de fluoresceína a 10% (0,05 ou 0,1 mL/Kg, consoante o peso da criança ≤ ou > a 3 Kg, respectivamente) seguida de *flush* de solução isotónica salina. As imagens de ambos os olhos dos prematuros foram capturadas pelo sistema RetCam 3, com o uso de fonte de luz de excitação azul e de filtro verde-amarelo. Este procedimento implicou sempre a preparação de fármacos e de material para o pronto tratamento de eventual reacção anafiláctica. Porém, não foram registadas quaisquer

complicações durante o procedimento em nenhuma das crianças.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o período estudado, realizou-se AF em 26 olhos de 13 prematuros com ROP (5 eram do sexo feminino). Apresentavam uma idade gestacional média de $26,4 \pm 2,4$ semanas e uma média de peso ao nascer de 881 ± 360 gramas.

A AF foi realizada em dois tipos de contextos: em 7 crianças (62%), foi realizada no dia da instituição do tratamento da ROP- grupo 1; os restantes 6 casos (38%)

tratavam-se de crianças já previamente tratadas, em que a angiografia foi realizada como complemento ao seu *follow-up* com fundoscopia- grupo 2.

No grupo 1 (Tabela 2), grupo em que a angiografia foi realizada quando se realizou o tratamento da ROP, a idade média à data do exame era $12,1 \pm 2,7$ semanas de idade cronológica e $38,7 \pm 2,9$ semanas de idade gestacional corrigida. Seis prematuros (12 olhos) apresentavam ROP estadio 3+ zona II e foram submetidos a fotocoagulação LASER da retina avascular periférica. Um prematuro apresentava ROP estadio 3 zona II no olho direito, sujeito a injeção intravítrea de bevacizumab, e ROP estadio 2 zona II no olho esquerdo, não submetido a tratamento.

Tabela 2 - Caracterização dos casos do grupo 1.

Caso nº	IG	PN	IGC à data da AF	Olho	Doença	Tratamento instituído	Achados na AF
1	25 sem.	600 g	38 sem.	OD	ROP estadio 3+ zona II	LASER	Ramificação anómala ao nível das pequenas e grandes arteríolas, tufo capilares, áreas de perda de capilares, leakage na interface
				OE	ROP estadio 3+ zona II	LASER	
2	32 sem.	1606 g	39 sem.	OD	ROP estadio 3+ zona II	LASER	Ramificação anómala ao nível das pequenas e grandes arteríolas, shunts arteriovenosos, tufo capilares, áreas de perda de capilares, leakage interface
				OE	ROP estadio 3+ zona II	LASER	
3	29 sem.	1390 g	45 sem.	OD	ROP estadio 3+ zona II	LASER	Ramificação anómala ao nível das pequenas e grandes arteríolas, shunts arteriovenosos, tufo capilares, áreas de perda de capilares, leakage interface, hemorragia vítrea sobre a crista no OD
				OE	ROP estadio 3+ zona II	LASER	
4	26 sem.	990 g	36 sem.	OD	ROP estadio 3+ zona II	LASER	Ramificação anómala ao nível das pequenas arteríolas, shunts arteriovenosos, popcorns, tufo capilares, leakage, defeitos do preenchimento coroideu
				OE	ROP estadio 3+ zona II	LASER	
5	24 sem.	744 g	37 sem.	OD	ROP estadio 3+ zona II	LASER	Ramificação anómala ao nível das pequenas e grandes arteríolas, shunts arteriovenosos, popcorns, tufo capilares, áreas de perda de capilares, leakage interface, preenchimento coroideu irregular
				OE	ROP estadio 3+ zona II	LASER	
6	26 sem.	650 g	39 sem.	OD	ROP estadio 3+ zona II	LASER	Ramificação anómala ao nível das pequenas e grandes arteríolas, popcorns, tufo capilares, áreas de perda de capilares, leakage interface
				OE	ROP estadio 3+ zona II	LASER	
7	24 sem.	600 g	37 sem.	OD	ROP estadio 3 zona II	Injeção bevacizumab	Ramificação anómala ao nível das pequenas e grandes arteríolas, tufo capilares, áreas de perda de capilares, leakage interface, preenchimento coroideu irregular
				OE	ROP estadio 2 zona II	n.a.	Ramificação anómala ao nível das pequenas arteríolas, tufo capilares, Ø leakage

IG- idade gestacional; PN- peso ao nascer; IGC- idade gestacional corrigida; OD- olho direito; OE- olho esquerdo; n.d.- não disponível; n.a.- não aplicável

No grupo 1, a angiografia evidenciou profundas alterações vasculares retinianas, sobretudo na interface retina vascular-avascular, com exsudação a partir das estruturas neovasculares neste nível. Foram também

evidentes outras alterações menos aparentes nas imagens de retinografia colorida, nomeadamente a presença de shunts arteriovenosos, tufo capilares e áreas periarteriolares de perda de capilares- Figuras 1 a 3.

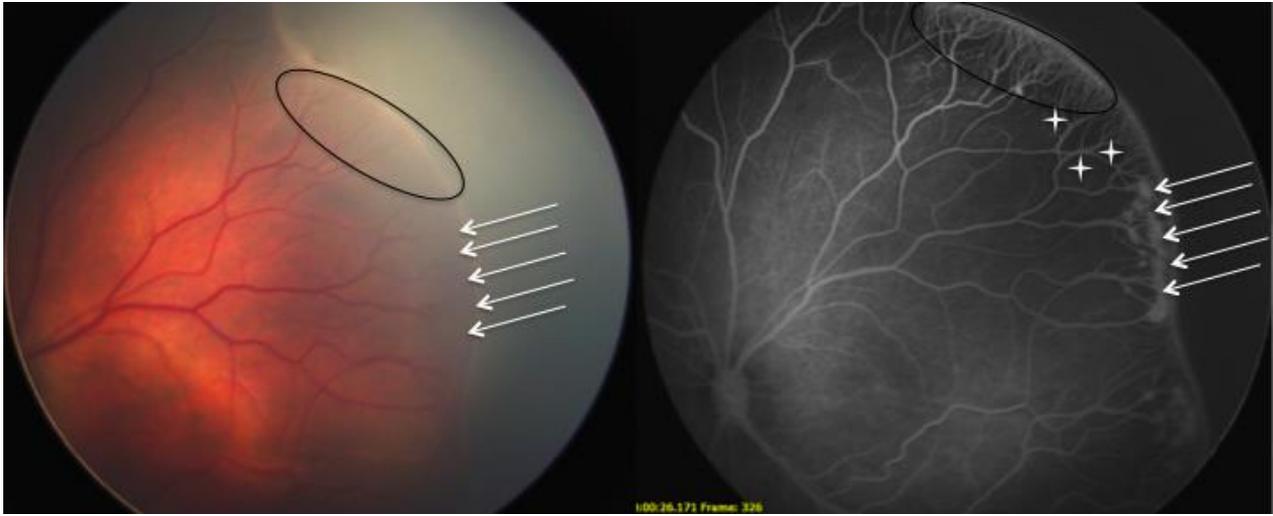


Figura 1 - (caso nº 1- OE)- A imagem de AF evidencia a presença de lesões hiperfluorescentes tipo *popcorns* (setas brancas), não identificáveis na imagem de retinografia. Também as ramificações anômalas ao nível das pequenas arteríolas (circunferência preta) são mais evidentes na AF. Na angiografia observa-se também várias áreas de perda de capilares periarteriolas (cruzes brancas).

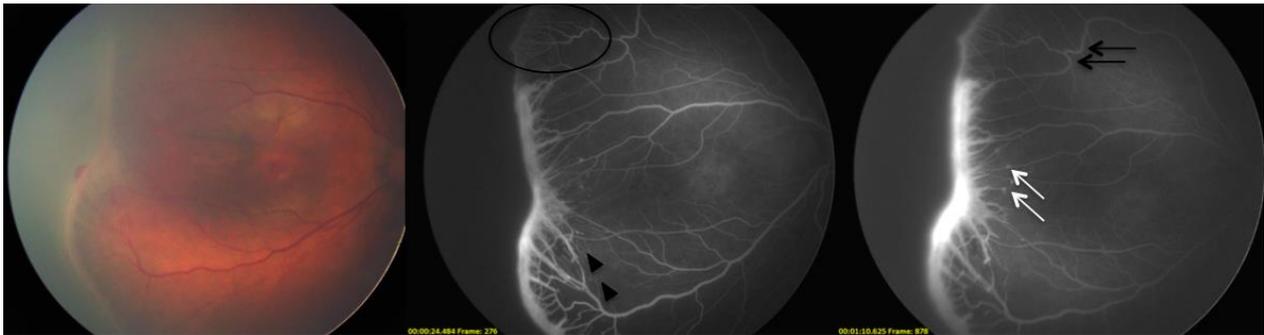


Figura 2 - (caso nº 5- OD)- As imagens de AF revelam *leakage* de fluoresceína a partir de neovascularização na junção retina vascular-avascular. Evidenciam-se ramificações anômalas ao nível das pequenas arteríolas (circunferência preta), discretas dilatações focais ao nível dos capilares (triângulos pretos), tufo capilares (setas brancas) e também *shunts* arteriovenosos (setas pretas).



Figura 3 - (caso nº 3- OD)- Tanto a imagem de retinografia como as angiografias demonstram importante neovascularização com significativa actividade exsudativa. A lesão hipofluorescente sobrejacente corresponde a hemorragia pré-retiniana. São evidentes também significativas alterações na ramificação das pequenas e grandes arteríolas.

No grupo 2 (Tabela 3), a angiografia foi realizada durante o período de *follow-up* das crianças (com idades compreendidas entre os 6 meses e os 9 anos; média $25,5 \pm 40,5$ meses).

Estas crianças foram previamente submetidas a tratamento da ROP: vitrectomia+LASER (n= 1 olho), fotocoagulação LASER (n= 5 olhos) ou injeção de bevacizumab apenas (n= 6 olhos). Todos os casos em que se

realizou ablação LASER da retina avascular periférica, comprovou-se a ausência de áreas de retina isquémica ou de pontos de leakage. Destaca-se apenas uma excepção: o caso de uma menina com uma forma atípica de ROP com grave proliferação fibrovascular nasal ao disco óptico, em eventual relação com quadro de Vitreoretinopatia Exsudativa Familiar (FEVR). Neste caso, a AF evidenciou pequenas áreas de retina não vascularizada, sem actividade exsudativa nesta interface, mantendo-se actualmente em vigilância.

Dos 6 olhos tratados com injeção intravítrea de bevacizumab, 2 desenvolveram recidiva da doença e foram consequentemente submetidos a ablação LASER da retina avascular. Nestes olhos, angiografia evidenciou a actividade exsudativa periférica da doença mas também significativas alterações do desenvolvimento da vasculatura retiniana. Nos restantes olhos, a doença não recidivou, evidenciando-se angiograficamente extensas áreas de retina periférica avascular e marcadas anomalias vasculares na sua interface, porém sem evidência de *leakage* de contraste.



Figura 4 - (caso nº 8- OD)- Neste caso a angiografia serviu para comprovar a ausência de *leakage* ou de áreas de retina isquémica. Observa-se impregnação do contraste nas áreas retina submetida a fotocoagulação LASER. São também evidentes significativas irregularidades do preenchimento coroideu.



Figura 5 - (caso nº 11- OE)- Recidiva de ROP após injeção de bevacizumab por ROP agressiva posterior, evidenciando-se marcada tortuosidade vascular em ambos os exames. As extensas anomalias na ramificação das arteríolas evidenciam uma “antiga” interface de retina vascular-avascular, mais posterior e com discreta actividade exsudativa, e uma “nova” interface, onde é possível observar a progressão da vascularização retiniana. O exame angiográfico permite ainda delimitar numerosas áreas de perda de capilares (algumas assinaladas com as cruzes brancas).

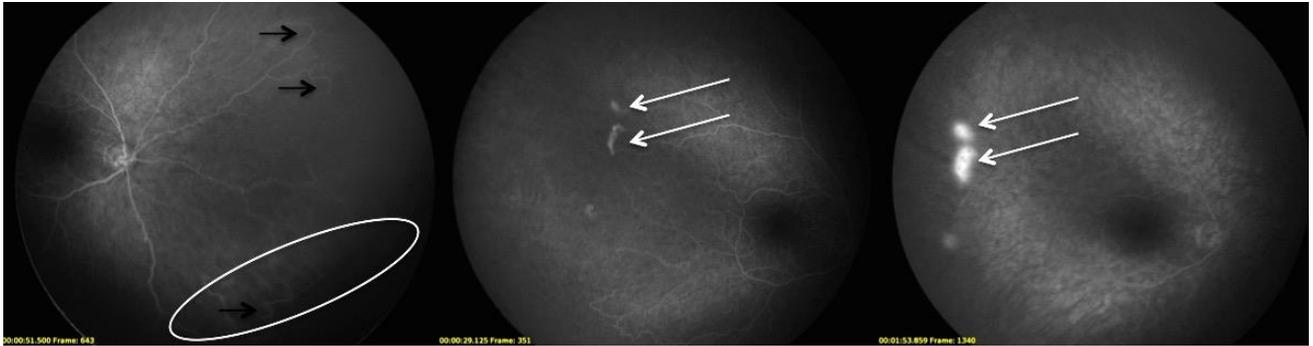


Figura 6 - (caso nº 12- OD)- Neste caso, 9 anos após o tratamento da ROP com injeção de bevacizumab, observa-se extensa área de retina avascular. Não existe actividade exsudativa na interface com a retina vascularizada (circunferência branca). Porém, são evidentes dois tufos vasculares isolados, correspondentes aos chamados *popcorns* (*setas brancas*). Observam-se também vários *shunts* arteriovenosos, numa conformação descrita como *finger-like* (*setas pretas*).

Tabela 3 - Caracterização dos casos do grupo 2.

Caso nº	IG	PN	Olho	Doença	Tratamento prévio (IGC)	Idade à data da AF	Achados da AF no follow-up
8	29 sem.	1360 g	OD	ROP estadio IV	Vitrectomia + LASER (n.d.)	6 meses	Ramificação anómala ao nível das pequenas arteríolas, Ø áreas de retina avascular, Ø leakage, preenchimento coróideu muito irregular
			OE	ROP estadio 3+ zona II	LASER (n.d.)		Ramificação anómala ao nível das pequenas arteríolas, Ø áreas de retina avascular, Ø leakage
9	27 sem.	480 g	OD	ROP estadio IV vs FEVR	LASER (44 sem.)	4 e 7 meses	Discreta ramificação anómala ao nível das pequenas arteríolas, pequenas áreas de isquemia retiniana periférica, Ø leakage
			OE	ROP estadio III vs FEVR	LASER (44 sem.)		Discreta ramificação anómala ao nível das pequenas arteríolas, pequenas áreas de isquemia retiniana periférica, proliferação fibrosa peridisco, Ø leakage
10	25 sem.	715 g	OD	ROP estadio 3+ zona II	LASER (n.d.)	15 meses	Discreta ramificação anómala ao nível das pequenas arteríolas, Ø áreas de retina avascular, Ø leakage
			OE	ROP estadio 3+ zona II	LASER (n.d.)		Discreta ramificação anómala ao nível das pequenas arteríolas, Ø áreas de retina avascular, ligeira impregnação de membranas periféricas mas Ø leakage
11	25 sem.	750 g	OD	ROP agressiva posterior	Injeção bevacizumab (34 sem.)	7 meses	Recidiva da doença, com tortuosidade vascular generalizada, leakage na interface vascular-avascular, ramificações anómalas das pequenas arteríolas nesta interface e também a nível mais posterior na “interface prévia”
			OE	ROP agressiva posterior	Injeção bevacizumab (34 sem.)		
12	n.d.	n.d.	OD	ROP estadio 3+ zona I	Injeção bevacizumab (n.d.)	9 anos	Ramificação anómala ao nível das pequenas e grandes arteríolas, <i>shunts</i> arteriovenosos, <i>popcorns</i> com leakage perivascular, retina da zona II toda avascular, Ø leakage na interface retina vascular-avascular
			OE	ROP estadio 3+ zona I	Injeção bevacizumab (n.d.)		
13	25 sem.	689 g	OD	n.d.	Injeção bevacizumab (n.d.)	6 meses	Ramificação anómala ao nível das pequenas e grandes arteríolas, <i>shunts</i> arteriovenosos, retina periférica avascular, Ø leakage
			OE	n.d.	Injeção bevacizumab (n.d.)		

IG- idade gestacional; PN- peso ao nascer; IGC- idade gestacional corrigida; OD- olho direito; OE- olho esquerdo; n.d.- não disponível; n.a.- não aplicável; FEVR- Vitreoretinopatia Exsudativa Familiar

Na globalidade dos casos estudados (Tabela 4), a angiografia mostrou uma grande variedade nos padrões de circulação retiniana e de preenchimento coróideu, tal como tem sido descrito na literature.^{13,24} Os dois achados mais

frequentemente encontrados foram a ramificação anómala ao nível das pequenas arteríolas (100%) e os *shunts* arteriovenosos (69%).

Tabela 4 - Principais alterações vasculares detectadas nas imagens de AF

Alterações vasculares detectadas	Número de olhos (total: n=26)	Percentagem
-Ramificação anómala ao nível das pequenas arteríolas	26	100%
-Ramificação anómala ao nível das grandes arteríolas	15	58%
-Shunts arteriovenosos	18	69%
-Popcorns (lesões hiperfluorescentes <i>cotton wool like</i>)	8	31%
- Tufos capilares, dilatações capilares focais	17	65%
- Áreas de perda de capilares periarteriolares	16	62%
- Leakage na interface retina vascular-avascular	17	65%
- Irregularidade do preenchimento coroideu	16	62%

As alterações angiográficas descritas neste estudo estão em concordância com a literatura existente,^{13,23} tanto em prematuros com ROP que ainda não foram intervencionados como naqueles já receberam tratamento. Neste aspecto, a AF tem tido especial importância no estudo da vascularização retiniana de prematuros tratados com injeção intravítrea de antiangiogénicos. Se por um lado este tratamento pode permitir a normal reperfusão de toda a retina; por outro, uma percentagem significativa das crianças manterá durante anos extensas áreas de retina avascular associadas a outras alterações da vascularização retiniana,^{19,23} tal como se observou no caso nº12 deste estudo.

Apesar de não haver ainda um consenso acerca do papel da angiografia na abordagem da ROP, esta tem sido uma mais valia nos Centros de rastreio e de tratamento da ROP. De facto, a realização da AF permitiu em todos os casos deste estudo uma melhor caracterização da ROP, quando comparada às imagens de retinografia.

CONCLUSÃO

Este estudo apresenta os primeiros dados sobre o uso da AF com RetCam nos prematuros com ROP em Portugal. Na nossa experiência, a AF permitiu uma melhor caracterização e documentação das anomalias vasculares nos diferentes casos de ROP, apesar de não ter contribuído de forma determinante para a decisão terapêutica tomada.

É necessário desenvolver critérios padronizados para categorizar os achados da FA em cada estadio da doença. Poderão então ser desenvolvidos novos algoritmos para o rastreio e seguimento da ROP, que incluam os dados angiográficos na decisão terapêutica.

AGRADECIMENTOS

Um especial agradecimento por todo o apoio e disponibilidade das equipas das Unidades de Cuidados Intensivos Especiais de Neonatologia e de Pediatria do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zin A, Gole GA. Retinopathy of prematurity-incidence today. Clin Perinatol 2013; 40:185-200.
2. Cavallaro G, Filippi L, Bagnoli P, La Marca G, Cristofori G, Raffaelli G, et al. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge. Acta Ophthalmol 2014; 92:2-20.
3. Chan-Ling T, Gole GA, Quinn GE, Adamson SJ, Darlow BA. Pathophysiology, screening and treatment of ROP: A multi-disciplinary perspective. Prog Retin Eye Res 2018; 62:77-119.
4. Kwinta P, Bik-Multanowski M, Mitkowska Z, Tomasik T, Pietrzyk JJ. The clinical role of vascular endothelial growth factor (VEGF) system in the pathogenesis of retinopathy of prematurity. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008; 246:1467-75.
5. Good WV. FINAL RESULTS OF THE EARLY TREATMENT FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY (ETROP) RANDOMIZED TRIAL. In: Trans Am Ophthalmol Soc; 2004. p. 233-50.
6. Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, Lambert SR. Outcomes after Intravitreal Bevacizumab versus Laser Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity: A 5-Year Retrospective Analysis. Ophthalmology 2015; 122:1008-15.
7. Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. In: Cochrane Database Syst Rev; 2018.
8. Richter GM, Williams SL, Starren J, Flynn JT, Chiang MF. Telemedicine for retinopathy of prematurity

- diagnosis: evaluation and challenges. *Surv Ophthalmol* 2009; 54:671-85.
9. Salcone EM, Johnston S, VanderVeen D. Review of the use of digital imaging in retinopathy of prematurity screening. *Semin Ophthalmol* 2010; 25:214-7.
 10. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:991-9.
 11. Schulenburg WE, Tsanaktsidis G. Variations in the morphology of retinopathy of prematurity in extremely low birthweight infants. *Br J Ophthalmol* 2004; 88:1500-3.
 12. Ng EY, Lanigan B, O'Keefe M. Fundus fluorescein angiography in the screening for and management of retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2006; 43:85-90.
 13. Lepore D, Molle F, Pagliara MM, Baldascino A, Angora C, Sammartino M, et al. Atlas of fluorescein angiographic findings in eyes undergoing laser for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2011; 118:168-75.
 14. Yokoi T, Hiraoka M, Miyamoto M, Kobayashi Y, Nishina S, Azuma N. Vascular abnormalities in aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fluorescein angiography. *Ophthalmology* 2009; 116:1377-82.
 15. Purcaro V, Baldascino A, Papacci P, Giannantonio C, Molisso A, Molle F, et al. Fluorescein angiography and retinal vascular development in premature infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25 Suppl 3:53-6.
 16. Zepeda-Romero LC, Oregon-Miranda AA, Lizarraga-Barron DS, Gutierrez-Camarena O, Meza-Anguiano A, Gutierrez-Padilla JA. Early retinopathy of prematurity findings identified with fluorescein angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251:2093-7.
 17. Patel SN, Klufas MA, Ryan MC, Jonas KE, Ostmo S, Martinez-Castellanos MA, et al. Color fundus photography versus fluorescein angiography in identification of the macular center and zone in retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2015; 159:950-7.e2.
 18. Klufas MA, Patel SN, Ryan MC, Patel Gupta M, Jonas KE, Ostmo S, et al. Influence of Fluorescein Angiography on the Diagnosis and Management of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology* 2015; 122:1601-8.
 19. Tahija SG, Hersetyati R, Lam GC, Kusaka S, McMenamin PG. Fluorescein angiographic observations of peripheral retinal vessel growth in infants after intravitreal injection of bevacizumab as sole therapy for zone I and posterior zone II retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2014; 98:507-12.
 20. Cheng Y, Liu TG, Li WY, Zhao MW, Liang JH. Fluorescein angiography of retinal vascular involution after intravitreal injection of ranibizumab for retinopathy of prematurity. In: *Int J Ophthalmol*; 2019. p. 79-82.
 21. Lepore D, Quinn GE, Molle F, Baldascino A, Orazi L, Sammartino M, et al. Intravitreal bevacizumab versus laser treatment in type 1 retinopathy of prematurity: report on fluorescein angiographic findings. *Ophthalmology* 2014; 121:2212-9.
 22. Henaine-Berra A, Garcia-Aguirre G, Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA. Retinal fluorescein angiographic changes following intravitreal anti-VEGF therapy. *J aapos* 2014; 18:120-3.
 23. Lepore D, Quinn GE, Molle F, Orazi L, Baldascino A, Ji MH, et al. Follow-up to Age 4 Years of Treatment of Type 1 Retinopathy of Prematurity Intravitreal Bevacizumab Injection versus Laser: Fluorescein Angiographic Findings. *Ophthalmology* 2018; 125:218-26.
 24. Vural A, Perente I, Onur IU, Eris E, Seymen Z, Hergunsel GO, et al. Efficacy of intravitreal aflibercept monotherapy in retinopathy of prematurity evaluated by periodic fluorescence angiography and optical coherence tomography. *Int Ophthalmol* 2019; 39:2161-9.

CONTACTO

Joana Roque
Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca IC19
2720-276 Amadora
E-mail: joana.roque@hff.min-saude.pt

Os autores do presente estudo declaram que não existiram quaisquer conflitos de interesse de natureza institucional, financeira ou comercial relacionados com a sua realização.