

Resultados de 12 anos de rastreio da retinopatia da prematuridade no Hospital Pedro Hispano

Bruna Cardoso Vieira¹, Marta Nascimento², Isabel Ribeiro³, Rui Carvalho³, João Neves Martins⁴

¹Interno complementar de Oftalmologia

²Interno complementar de Pediatria

³Assistente Hospitalar de Oftalmologia

⁴Chefe de Serviço de Oftalmologia

RESUMO

Introdução: A retinopatia da prematuridade (RP) é uma doença vasoproliferativa do olho que nas formas mais graves pode conduzir a baixa visão e mesmo cegueira. Os autores avaliam a incidência desta patologia nos prematuros, com fatores de risco, nascidos no Hospital Pedro Hispano entre Janeiro de 1999 e Junho de 2012.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo dos rastreios de RP efetuados neste período (por oftalmoscopia indireta e a partir de 2012 com o auxílio da RetCam®). Foram registados fatores pré e perinatais que têm sido associados a risco aumentado de RP. Para a análise estatística foi usado o *software* SPSS® 20.0.

Resultados: Rastrearam-se 267 recém-nascidos de raça caucasiana, 50,6% do sexo feminino, com idade gestacional (IG) média de 29 +/- 2 semanas e peso ao nascimento (PN) médio de 1193 +/- 307 gramas. 112 olhos (21,0%) apresentaram RP, com necessidade de tratamento em 26 olhos: 12 crioterapia, 12 laser e 2 crioterapia e laser. Os fatores associados a aumento de risco da RP foram a IG, o PN, o compromisso hemodinâmico, a hemorragia intraventricular, a doença de membranas hialinas e recurso a ventilação, oxigenoterapia, transfusões, surfactante ou eritropoietina.

Conclusão: Observou-se uma incidência da doença e fatores de risco semelhantes aos outros estudos internacionais em países desenvolvidos. São necessários mais estudos para esclarecimento da importância destes e de outros fatores etiológicos.

Palavras-chave

Retinopatia, prematuridade, idade gestacional, peso, nascimento, transfusão.

ABSTRACT

Introduction: The retinopathy of prematurity (RP) is a vasoproliferative eye disease that can lead to low vision and blindness in the most serious cases. The authors evaluate its incidence in the pre-terms babies, with risk factors, that were born at Hospital Pedro Hispano between January of 1999 and June of 2012.

Material and methods: Retrospective study of the retinopathy of prematurity screening in that period (with indirect ophthalmoscopy until 2011 and then with the help of RetCam3®). Pre and perinatal variables that have been associated with RP were registered. For the statistical analysis we used software SPSS® 20.0.

Results: 267 caucasian infants were studied, 50.6% females, with mean gestational age of 29 +/- 2 weeks and mean birth weigh of 1193 +/- 307 g. RP was present in 112 eyes (21,0%), with treatment needed in 26 : 12 cryotherapy, 12 laser fotocoagulation and 2 both. The variables associated with increased RP risk were gestational age, birth weight, hemodynamic compromise, intraventricular hemorrhage, hyaline membrane disease and resource to ventilation, oxygenotherapy, blood transfusion, surfactant or erythropoietin.

Conclusions: We obtained incidence and risk factors similar to other international studies in developed countries. Further studies are needed to clarify the importance of this and other etiological factors.

Key-words

Retinopathy, prematurity, gestacional age, birth weihg, blood tranfusion.

1. INTRODUÇÃO

A retinopatia da prematuridade (RP) é uma causa importante e evitável de baixa visão e cegueira nas crianças, que de momento é alvo de estudo em diferentes partes do mundo. Acredita-se que seja responsável por 6 a 18% de cegueira infantil nos países desenvolvidos⁷.

Trata-se de uma doença vasoproliferativa do olho, trazida à luz na década de 40²⁷ - na altura designada fibroplasia retrolenticular - aquando da introdução de unidades de neonatologia melhoradas que permitiram o aumento da taxa de sobrevivência dos recém-nascidos prematuros.

Na biografia da retinopatia da prematuridade salientam-se dois eventos epidémicos nos últimos 60 anos, o primeiro com início na descoberta da patologia. Em 1951 *Campbell*⁴ introduziu a oxigenoterapia como factor de risco para o desenvolvimento da RP, levando a um maior controlo no recurso a este suplemento e à consequente diminuição da sua incidência (diminuição de cegueira devido a RP nos EUA de 50% em 1950 para 4% em 1945)¹⁵. Contudo este decréscimo foi acompanhado de um previsível aumento de mortalidade. O segundo evento deu-se nas décadas de 70 /80¹², neste caso relacionado apenas com o aumento da sobrevivência de grandes prematuros, por si só já sujeitos a um risco acrescido de RP.

De há alguns anos a esta parte regista-se declínio na incidência e gravidade da RP nos países desenvolvidos. Porém tem-se notado o aumento de ambos os indicadores nos países em desenvolvimento, que experimentam agora condições de prestação de cuidados neonatais semelhantes às dos primeiros numa fase inicial.

Têm sido associados diversos fatores ao desenvolvimento desta patologia, atribuindo-se à idade gestacional, peso ao nascimento e tratamento com O₂ lugares de relevo²⁰. A investigação etiológica dirige-se para a pesquisa

de variáveis oxigénio-independentes com o IGF-1¹⁹ e para o terreno genético, já com alguns suspeitos como o gene *NPDP* classicamente associada à doença de Norrie⁶.

Os autores pretendem avaliar a incidência da RP no Hospital Pedro Hispano e factores que a ela possam estar associados.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo, com cooperação entre os serviços de Neonatologia e Pediatria do Hospital Pedro Hispano, baseado na consulta de processos de todas as crianças submetidas a rastreio de RP, no período compreendido entre Janeiro de 1999 e Junho de 2012. Os critérios de rastreio foram: idade gestacional \leq 32 semanas, peso ao nascimento \leq 1500 g e/ou curso clínico complicado. Até Dezembro de 2012 o rastreio foi feito por oftalmoscopia indireta, após dilatação, com lente panfundoscópica e, desde 2003, com auxílio de um clip modificado para permitir indentação. A partir de Janeiro de 2012 recorreu-se à RetCam3[®] para fundoscopia após dilatação.

Seguindo as recomendações internacionais¹³, a primeira avaliação foi efetuada às 32 semanas ou 4 semanas após o nascimento, com preferência pela data mais tardia. Foram reavaliados de acordo com a presença ou não de patologia, na maioria dos casos 1 vez por semana ou quinzenalmente até morte, alta ou vascularização retiniana completa.

Foi usada a classificação internacional da RP^{1,2} que descreve a sua localização em relação ao nervo óptico (zonas), o estadiamento progressivo de 1 a 5 e a extensão da vasculatura em desenvolvimento. A zona 1 é definida como um círculo, com centro no disco óptico e raio com o dobro da distância deste à fôvea; a zona 2 é a área do bordo anterior da zona 1 até 1 diâmetro de disco nasalmente e o equador anatómico

temporalmente, a zona 3 é a restante região temporal. O estágio 1 refere-se à presença de uma linha de demarcação pálida e plana na junção da retina vascular com avascular, no estágio 2 esta linha transforma-se numa crista rosada e a proliferação fibrovascular desta caracteriza o estágio 3. A proliferação contínua e contração pode conduzir a descolamento de retina parcial traccional que é característica do estágio 4 (A sem envolvimento foveal, B com envolvimento foveal). No estágio 5 há um descolamento de retina total. Um conceito a ter em conta é o de doença *plus*, que se refere à presença de dilatação e tortuosidade vascular no pólo posterior. É um marco de progressão e gravidade que pode surgir em qualquer estágio e reflete o aumento de fluxo sanguíneo na retina. O estudo ETROP¹³ introduziu uma classificação orientada para o tratamento: RP tipo 1 – atingimento de zona 1 com doença *plus*, em qualquer estágio; atingimento de zona 1, estágio 3 sem doença *plus*; atingimento de zona 2, estágio 2 ou 3 com doença *plus*- e RP tipo 2 – zona 1 estágio 1 ou 2 e zona 2 estágio 3, ambas sem doença *plus*. Segundo os autores a primeira carece de tratamento, enquanto que a segunda deve ser seguida periódica e cuidadosamente, distanciando-se do preconizado no estudo CRYO-ROP³, com abordagem mais conservadora, que aconselhava tratamento na doença limiar (RP estágio 3 em zona 1 ou 2, ocupando pelo menos 5 horas contíguas ou 8 não contíguas).

Deste modo, os critérios para tratamento foram sendo alterados de acordo com o estado da arte: até ao conhecimento dos resultados do estudo ETROP foram tratados os recém-nascidos com doença limiar, posteriormente foram também abrangidos os bebés com doença pré-limiar tipo 1.

Foram registados diferentes fatores perinatais que são frequentemente associados a esta patologia: idade gestacional, peso ao nascimento, tipo de parto, gravidez múltipla, presença de doença das membranas hialinas e hemorragia intraventricular, necessidade de recurso a corticoterapia, ventilação, oxigenoterapia e duração e intensidade da mesma e transfusões sanguíneas. O surfactante e a eritropoietina foram acrescentados aos registos em 2008. Para análise dos resultados recorreu-se ao *software* “Statistical Package for the Social Sciences” - SPSS 20.0[®]. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos para $p < 0,05$.

Quadro 2 | Descrição da classificação

	Estádio 1	Estádio 2	Estádio 3	Estádio 4	Estádio 5
Zona	1	0	8	2	-
	2	17	20	0	-
	3	40	3	0	-
	Doença Plus	0	9	9	2

RESULTADOS

Rastrearam-se 267 recém-nascidos de raça caucasiana no período exposto, 50,6% do sexo feminino e 49,4% do sexo masculino, com idade gestacional (IG) média de 29 +/- 2 semanas e peso ao nascimento (PN) médio de 1193 +/- 307 gramas (Quadro 1).

Quadro 1 | Características demográficas

Sexo masculino	50,6%
Sexo feminino	49,4%
Idade gestacional	29 +/- 2 semanas
Peso ao nascimento médio	1193 +/-307 g
Parto por cesariana	74,2%
Parto eutócico	25,8%
Parto múltiplo	27%

Destes, 112 olhos (21,0%) apresentaram RP, 57 olhos (50,9%) no estágio 1, 25 (22,3%) no estágio 2, 28 (25%) no estágio 3 e 2 (1,8%) no estágio 4B. Não foi encontrada nenhuma criança no estágio 5. Foi observada doença *plus* em 20 olhos (17,8%) (Quadro 2). 6 crianças tinham doença assimétrica. Em 8 crianças a observação foi dificultada pela manutenção do vítreo hiperplásico primário.

Como esperado, encontrou-se assimetria no PN e IG entre as crianças com e sem RP ($p < 0,01$): 1254 +/-287 gramas e 30 +/- 2 semanas na ausência de RP e 965 +/- 271 gramas e 28 +/- 2 semanas na sua presença.

Os fatores associados a aumento de risco da RP foram a baixa IG, o baixo PN, o compromisso hemodinâmico na primeira semana, a hemorragia intraventricular, a doença de membranas hialinas e recurso a ventilação, oxigenoterapia, transfusões, surfactante ou eritropoietina. O tipo de parto, nascimento múltiplo, corticoterapia e convulsões não demonstraram qualquer associação (Quadro 3). Após regressão logística concluímos que destas o peso ao nascimento e a submissão a transfusão sanguínea são os fatores preditivos mais importantes. Apenas 7,6 % das crianças que não foram sujeitas a transfusão desenvolveram RP, com aumento desta

Quadro 3 | Factores de risco para RP

Variáveis	Coefficiente de correlação	OR (IC 95%)	Valor p
Idade gestacional	-	-	<0,001
Peso ao nascimento *	-	-	<0,001
Nascimento (singular/múltiplo)	2,2	0,7 (0,5-1,1)	NS
Tipo de parto	0,2	1,1 (0,7-1,8)	NS
Corticoides	1,2	0,7 (0,4-1,3)	NS
Compromisso hemodinâmico	27,2	2,0 (3,0-4,7)	<0,001
Hemorragia intraventricular	16,15	2,9 (1,7-4,9)	<0,001
Doença das membranas hialinas	31,1	3,5 (2,2-5,6)	<0,001
Tratamento com O ₂	24,5	15,3 (3,7 -63,27)	<0,001
Ventilação mecânica	23,3	3,2 (1,9-5,1)	<0,001
Transfusão sanguínea *	73,1	7,4 (4,5-12,2)	<0,001
Surfactante	25,9	4,7 (2,5-8,7)	<0,001
Eritropoietina	10,3	2,7 (1,5-5,1)	0,001
Convulsões	1,1	0,9 (0,9-1,0)	NS

percentagem de acordo com o aumento do número de transfusões efectuadas (Gráfico 1). Apenas 4 crianças com mais de 1500 g desenvolveram RP. O quadro 4 demonstra a incidência de RP para diferentes escalões de PN.

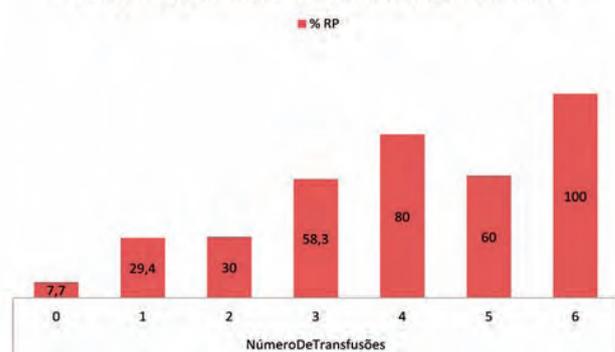
Quadro 4 | Incidência de RP em função do PN

PN	Incidência de RP
< 800 g	56,9% (33/58 olhos)
< 1000 g	48,5% (67/138 olhos)
< 1250 g	40,4 % (88/218 olhos)

Relativamente à oxigenoterapia, fez-se uma divisão em 3 grupos de acordo com o FiO₂ máximo administrado, notando-se aumento da percentagem de RP com o aumento deste: com 21 a 30% de FiO₂ – 13,9 %, com 30-40% de FiO₂ – 21,3 % e com > 40% de FiO₂ 64% desenvolveram RP. As crianças sem RP necessitaram em média de 16,5 dias de tratamento, ao passo que as com patologia de 46,1 dias.

Houve necessidade de tratamento em 26 olhos: 12 foram submetidos a crioterapia, 12 a laser e 2 a crioterapia e laser. Todos os olhos apresentaram regressão com o tratamento, excepto a criança com estágio 4 que apesar dos esforços terapêuticos (fotocoagulação laser e crioterapia) desenvolveu descolamento de retina subtotal em ambos olhos e foi orientada para cirurgia em outro centro hospitalar. Nos casos sem tratamento ocorreu regressão espontânea.

Relação de número de transfusões com %RP



Graf. 1 | Relação de número de transfusões com %RP

DISCUSSÃO

Registamos uma incidência de RP de 21% o que vai de encontro não só a resultados anteriores (2006) neste Hospital em que se descreveu uma incidência de 20%²², bem como a outros estudos publicados recentemente. É bastante inferior ao estudo CRYO-ROP³ com 66% de incidência de RP em crianças com peso <1250g. Países como o Canadá¹⁷, Brasil²³, Paquistão²⁶, Irão¹¹, Singapura²⁴, Índia^{21,25} e Egípto¹⁴ descrevem respectivamente 64,7%, 53,4%, 32,4%, 32%, 29,2%, 24%/19,7% e 19.2% de incidência. Os estudos canadianos e de Singapura incluíram apenas recém-nascidos com IG <27 semanas e muito baixo peso o que ajuda a

justificar a discrepância de valores. Para bebés com peso inferior a 1250g obtivemos uma incidência de RP de 40,4%, que se coaduna mais com estes resultados. Em 2005 *Karna*¹⁸ registou 36,6% de RP num estudo realizado nos EUA, contudo refere-se a um período anterior (1993-2000) ao deste trabalho. Acrescendo às diferenças metodológicas e de padrões de cuidados neonatais, a vasta maioria dos dados epidemiológicos recentes dos países desenvolvidos refere-se a grupos de estudo restritos, com muito baixo peso ou idade gestacional inferior à que selecionamos para rastreio, pelo que se torna difícil fazer a comparação global.

Obtivemos associação entre diversas variáveis e a RP: a IG, o PN, o compromisso hemodinâmico na primeira semana, a hemorragia intraventricular, a doença de membranas hialinas e recurso a ventilação, oxigenoterapia, transfusões, surfactante e eritropoietina. Na literatura encontram-se resultados divergentes para a grande maioria delas, com a IG e o PN consistentemente apontados como factores de risco major. Neste estudo, ao peso ao nascimento e à submissão a transfusão sanguínea foi atribuída uma importância preditiva maior. Relativamente à última acredita-se que decorre da substituição da hemoglobina fetal com alta afinidade pelo O² pela hemoglobina adulta que, devido a afinidade inferior, o liberta com mais facilidade. Por outro lado o prematuro possui baixa actividade da enzima que converte o ferro do estado ferroso para o férrico (ferroxidase), conduzindo a aumento do ferro livre que é um potente formador de espécies reactivas de oxigénio capazes de lesar os tecidos^{9,10,23}. O peso ao nascimento tem sido consistentemente associado ao desenvolvimento de RP, já que está intimamente relacionado com a idade gestacional e a maturidade da vascularização retiniana ao nascimento.

Todos os casos tratados, com excepção de um particularmente grave, terminaram em remissão. Ambas as abordagens, fotocoagulação a laser e crioterapia, demonstraram assim eficácia no tratamento desta patologia, apesar de se considerar a primeira a mais indicada^{7,8}. Os estudos mais recentes, baseados na teoria bifásica (oxigénio-dependente/oxigénio-independente) da etiopatogenia da RP, apostam em novas armas: controlo de IGF-1 numa primeira fase e o uso de anti-VEGF na segunda^{5,16}.

CONCLUSÃO

Neste trabalho observou-se uma incidência da doença e factores de risco semelhantes a outros estudos internacionais em países desenvolvidos. Na nossa opinião todas as variáveis expostas devem ser tidas em consideração na

abordagem dos prematuros de risco, no sentido de lhes proporcionar os melhores cuidados médicos com a menor taxa de complicações possível. São necessários mais estudos para esclarecimento da importância destes e de outros factores etiológicos.

BIBLIOGRAFIA

1. Committee for the classification of retinopathy of prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984; 106: 471-479.
2. International Committee for the Classification of Late Stages of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity II. The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1987;105: 906-912.
3. Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. 3 ½ year outcome- structure and function. *Arch Ophthalmol* 1993;111: 339-344.
4. Campbell, K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia: a clinical approach. *Med J Aust* 1951; 2: 48-50.
5. Chen J, S. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 2007;10(2): 133-140.
6. CL Wheatley, J. D., Mackey DA, Craig JE, Sale MM. "Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. *Br J Ophthalmol* 2002 86: 696-701.
7. Coats DK, A. M., Mohamed AH. . Involution of retinopathy of prematurity after laser treatment: factors associated with development of retinal detachment. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 214-222.
8. Cordelia C, A. F., Edmund A. Management of retinopathy of prematurity. *Currency Pediatr* 2005; 15: 99-105.
9. Dani C, Marteli E., Bertini G, Pezzati M, Rosseti M, Buonocore G, et al. Effect of blood transfusions on oxidative stress in preterm infants. *Child Fetal Neonatal* 2004; 89: 408-411.
10. Evans PJ, Evans R., Kovar IZ, Holton AF, Haliwell. Bleomycin-detectable iron in plasma of preterm and full-term neonates. *FEBS Lett* 1992; 303: 210-212.
11. Fegghi M, Altayeb S., Haghfi F, Kasiri A, Farahi F, Dehdashtyan M, et al. Incidence of retinopathy of prematurity and risk factors in the South-Western Region of Iran. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2012; 19(1): 101-106.
12. Gibson DL, Sheps SB, Schechter MT, Wiggins S, McCormick AQ . Retinopathy of prematurity: a new epidemic? *Pediatrics* 1989; 83: 486-492.

13. Good, W. V. Final results of the early treatment for retinopathy of prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2004; 102: 233-250.
14. Hakeem A, Mohamed G, Othman M. Retinopathy of prematurity: a study of prevalence and risk factors. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2012; 19(3): 289-294.
15. Hatfield, E. Blindness in infants and young children. *Sight Sav Rev* 1972 42: 69-89.
16. Heckmann. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Ophthalmologie* 2008;105(12): 1101-1107.
17. Isaza G, Arora S. "Incidence and severity of retinopathy of prematurity in extremely premature infants. *Can J Ophthalmol* 2012; 47(3): 296-300.
18. Karna P, Muttineni J, Angell L, Karmaus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatrics* 2005;5: 1-8.
19. Kermorvant-Duchemin E, Sennlaub F, Behar-Cohen F, Chemtob S. Epidemiology and pathophysiology of retinopathy of prematurity. *Arch Pediatr* 2011 18 Suppl 2: S79-85.
20. Kim T, Sohn J, Yoon YH. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004 18: 130-134.
21. Murthy KR, Nagendra BK. Analysis of risk factors for the development of ROP in preterm infants at a tertiary referral hospital in South India. *Acta Medica Lituanica* 2006 13: 147-151.
22. Ribeiro I, Vale P, Sotto Maior T, Carvalho R, Lima A, Rodrigues P, et al. Retinopatia da Prematuridade - Resultados de 7 anos de Rastreo no Hospital Pedro Hispano (1999-2005). *Oftalmologia* 2006 30: 237-244.
23. Schumann RF, Barbosa AD, Valette C. Incidência e gravidade da retinopatia da prematuridade e sua associação com morbidade e tratamentos instituídos no Hospital Universitário Antonio Pedro, entre 2003 a 2005. *Arq Bras Oftalmol* 2010 73(1): 47-51.
24. Shah VA, Yeo CL, Ling YL. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005 34: 169-178.
25. Sharan R, Jha AK, Bhusan B, Nath S. Retinopathy of prematurity experience from a secondary care center. *Indian Pediatr* 2012; 49(8): 675.
26. Taqui AM, Syed R, Chadry TA. Retinopathy of prematurity: frequency and risk factors in a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc* 2008 58: 186-190.
27. Terry TL. Extreme prematurity and fibroplastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am J Ophthalmol* 1942; 25: 203-204.

CONTACTO

Rua Dominguez Alvarez, n.º 24, 6º B. 4150-483 Porto.
E-mail: b24m@hotmail.com