

Retinopatia da Prematuridade: uma revisão

Retinopathy of prematurity: a review

Fernanda Alves Sousa Costa¹, Danielle Eveline Vilas Boas Gumieiro¹,
Liana Chaul Sfair¹, Marina Fernandes Oliveira¹, Sarah Alcântara Cardoso¹,
Anderson Gustavo Teixeira Pinto², Benedito Antônio de Sousa³

Resumo

A retinopatia da prematuridade, erroneamente chamada de fibroplasia retrolental, foi descrita pela primeira vez em 1942. Recebendo maior reconhecimento, no Brasil e no mundo, em decorrência do aumento na prevalência da cegueira infantil prevenível, principalmente em crianças prematuras (< 37 semanas), com baixo peso ao nascimento (< 1500g) e aquelas expostas à oxigenoterapia. Pode ser classificada conforme a sua gravidade, localização e extensão, sendo que o acompanhamento subsequente varia de acordo com a classificação e já foi comprovado que quanto mais precoce o tratamento, melhor são os resultados, independente da técnica preconizada.

Palavras chave: retinopatia da prematuridade, cegueira, oxigenoterapia.

Abstract

The retinopathy of prematurity, wrongly named as retrolental fibroplasia, was first described in 1942. Receiving a bigger recognition, in Brazil and in the world, because of the increase in prevalence of the preventable infant blindness, especially in premature children (<37 weeks), with low weight during birth (<1500g) and those exposed to oxygen therapy. Can be classified according to its gravity, location and extension, and the subsequent attendance varies in agreement to its classification and it has been proved that the earlier the treatment, better are the results, despite the technique recommended.

Key words: Retinopathy of prematurity, Blindness, Oxygen Inhalation Therapy.

Introdução

A retinopatia da prematuridade (ROP) é definida como doença vasoproliferativa, de etiologia multifatorial, secundária à inadequada vascularização da retina imatura dos recém-nascidos prematuros, que pode levar a cegueira ou sequelas visuais graves.¹

Foi descrita pela primeira vez por Terry em 1942. Era chamada erroneamente de fibroplasia retrolental por ocasião da aparência do globo ocular com características fibróticas nos estágios avançados da doença. Em 1951, Health introduziu o termo

1. Acadêmicos do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

2. Médico, doutor, docente do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

3. Médico, docente do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

E-mail do primeiro autor: fernanda.alves@gmail.com

Recebido em 30/01/2013

Aceito, após revisão, em 09/03/2013

retinopatia da prematuridade, representando todas as fases das manifestações retinianas observadas nos prematuros.²

Está relacionada principalmente a prematuridade, oxigenioterapia prolongada e baixo peso ao nascer. Sua frequência é inversamente proporcional à idade gestacional, sendo que, em recém-nascido (RN) pré-termo com menos de 1250g, observa-se incidência de 66% e, em RN pré-termo com menos de 1000g, de 80%.³

Epidemiologia

A principal causa de cegueira no Brasil é a catarata com 40% dos casos. Em seguida, aparecem como maiores causas, o glaucoma com 15% dos casos, a retinopatia diabética com 7% e a cegueira na infância com 6,4% dos casos. Incide em ambos os sexos com igual frequência e nota-se menor suscetibilidade na raça negra.^{4,5}

Dentre as causas de cegueira infantil no Brasil, podemos citar a toxoplasmose ocular (21-40%), glaucoma congênito (11-18%), catarata congênita (7-19%) e a retinopatia da prematuridade (3-21%).^{4,6}

Mais de 50.000 crianças, em todo o mundo, estão cegas em decorrência de retinopatia da prematuridade. Alguns fatores contribuem para esses números como a maior sobrevivência de RN pré-termo com idades gestacionais e pesos ao nascimento cada vez menores. Esse aumento observado na sobrevivência se deve a modernização de equipamentos de UTI, avanços na atenção obstétrica e aprimoramentos na área de reprodução, permitindo a ocorrência de gestações múltiplas, entre outros.^{4,6}

Existem fatores de risco muito consistentes e pouco consistentes para a ocorrência de retinopatia da prematuridade (tabela 1).^{4,5}

Tabela 1. Fatores de risco para a ocorrência de retinopatia da prematuridade.

Entre os muito consistentes estão:

Baixa idade gestacional (risco 6X maior);

Baixo peso (<1500g: risco 15X maior);

Alta duração da ventilação mecânica: - 20 dias: risco 6X maior; - 40 dias: risco 15X maior;

Entre os fatores pouco consistentes estão:

Deficiência de vitamina E;

Exposição à luz intensa;

Hipocapnia;

Acidose;

Doença da membrana hialina;

Displasia broncopulmonar;

Persistência do canal arterial;

Alcalose;

Hemorragia peri/intraventricular;

Sepse.

Fisiopatogênese

A retina começa a se formar a partir da 5ª semana da embriogênese, contudo, para a compreensão da fisiopatogênese da retinopatia da prematuridade (ROP) se deve destacar o processo de vascularização da retina. Os vasos retinianos se formam a partir da artéria e veia hialóide. O início da migração começa somente na 16ª semana de gestação sendo que antes disso a nutrição da retina ocorre por difusão de oxigênio dos vasos coróides. A migração vascular ocorre então no sentido disco óptico até a ora serrata (transição entre epitélio retiniano e o corpo ciliar). Na 36ª semana de gestação, ocorre migração completa no lado nasal, já na 40ª semana, completa-se o lado temporal.

Assim, quando o prematuro nasce, que por definição da OMS caracteriza-se com menos de 37 semanas, ele não possui a retina totalmente vascularizada apesar dela já poder estar completamente formada. Dessa maneira, esses RN, devido a uma exposição a oxigenoterapia e a associação, as vezes, a outros fatores de risco como baixo peso ao nascer (<1500g), deficiência de vitamina E, exposição à luz intensa, entre outros, desenvolvem a ROP. Porém se sabe pela literatura que somente dois fatores são indispensáveis para o desenvolvimento de ROP: imaturidade e oxigenoterapia.⁷

O excesso de oxigênio libera radicais livres que agem nas células fusiformes mesenquimais, levando a formação de junções lacunares (*gap-junctions*) que parecem indicar interrupção do processo normal de diferenciação das células fusiformes, impedindo que as mesmas dêem origem a capilares. Com isso, os vasos em

desenvolvimento na retina podem ter seu crescimento contido e, conseqüentemente, há uma proliferação de tecido mesenquimal e a formação de uma crista que pode ser interrompida ou contínua. Os capilares posteriores (retina vascular) a essa crista são obliterados e a crista forma anastomoses arterio-venosas, as quais podem formar microaneurismas. Já a retina avascular se torna hipóxica e libera agentes humorais, como fatores de crescimento vascular endotelial. Esses estimulam o crescimento de vasos sanguíneos e geram, em casos mais severos, proliferação neovascular extra-retiniana na superfície da retina e no vítreo ou ainda cicatrização da retina e até retração desta, a qual por sua vez pode produzir distorção da retina posterior incluindo a mácula, podendo até chegar ao descolamento total da retina. Já em casos mais leves, os capilares intra-retinianos podem surgir recomeçando a revascularização normal da retina com completa recuperação desta.⁷

Classificação da retinopatia da prematuridade

Inicialmente, a Classificação Internacional da ROP (ICROP) definiu a Retinopatia da Prematuridade segundo a gravidade, que varia entre os estádios de 1 a 5; localização, subdividida entre as zonas de I a III; e extensão, que ocorre na variação entre 1 e 12h. Conforme a Figura 1.^{1,8}

Todos esses três caracteres podem ou não estar associados com a doença “*plus*”, que indica dilatação arteriolar e tortuosidade venosa, sendo que na existência dessas últimas haveria a indicação de atividade da doença.^{1,7}

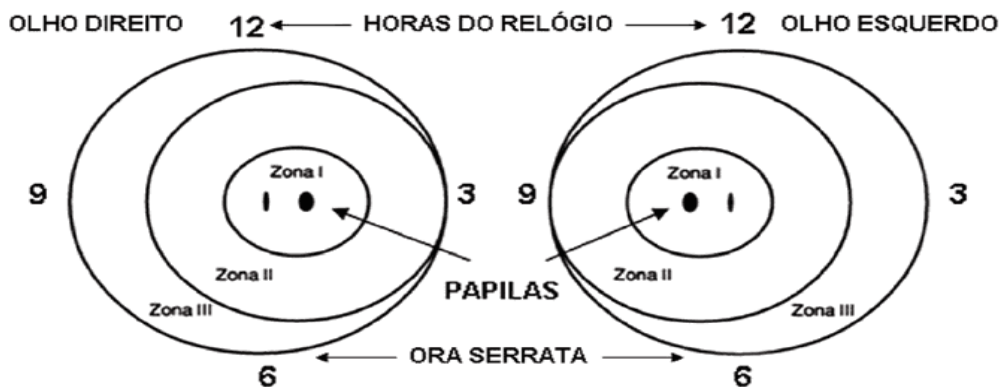


Figura 1. Representação esquemática do fundo do olho.

Posteriormente, em uma atualização (ICROP-revised), verificou-se uma forma grave da doença posterior e a doença pré-plus. Com base nisso, tem-se as seguintes classificações:

Estágio 1- Linha branca e plana que separa a retina vascular da avascular;

Estágio 2 - Crista elevada;

Estágio 3 - Proliferação fibrovascular a partir da crista elevada;

Estágio 4 - A proliferação pode provocar um descolamento de retina subtotal, (4a, extrafoveal; 4b, descolamento total, incluindo fóvea);

Estágio 5 - Descolamento total de retina (funil aberto ou fechado);

Doença limiar - Estágio 3, em zona I ou II, com pelo menos 5 horas de extensão contínuas ou 8 horas intercaladas, na presença de doença "plus";

Doença pré-limiar tipo 1 - Qualquer ROP em zona I com plus (doença posterior agressiva) ou Estágio 3, zona I, sem plus ou Estágio 2 ou 3 em zona II, com plus;

Doença pré-limiar tipo 2 - Estágio 1 ou 2, zona I, sem plus ou Estágio 3, zona 2, sem plus.⁸

Diagnóstico e Acompanhamento

Os sinais oftalmoscópicos das fases

agudas da doença, como áreas de isquemia periférica e uma retina mais pálida, geralmente começam entre a 32^a e 44^a semana, sendo rara sua manifestação antes da 31^a semana, e o estágio 3 geralmente ocorre entre a 34^a e 42^a semana. Quando os sinais retinianos começam após a 36^a semana, raramente evoluem para ROP severa.⁷

A "American Academy of Pediatrics", "American Association for Pediatric Ophthalmology" e a "American Academy of Ophthalmology" preconizam o exame de todo prematuro com menos de 1500g ao nascimento e idade gestacional menor que 28 semanas. No Brasil, o Conselho Brasileiro de Oftalmologia, a Sociedade Brasileira de Pediatria e a Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica preconizam que o exame oftalmológico seja realizado conforme a tabela 2.⁹

A maioria dos achados significativos está presente na periferia da retina, os quais requerem o uso do oftalmoscópio indireto e da depressão escleral tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento dos prematuros.^{1,8}

Há mais de 25 anos, todas as publicações cientificamente relevantes padronizam e reconhecem a oftalmoscopia indireta como o exame padrão na propedêutica da ROP.¹

Tabela 2. Critérios de exames.

PN \leq 1.500g e/ou IG 32 \leq semanas

Considerar o exame em RN com presença de fatores de risco:

Síndrome do desconforto respiratório;

Sepse;

Transfusões sanguíneas;

Gestação múltipla;

Hemorragia intraventricular

Primeiro exame: entre a 4^a e 6^a semana de vida.

O diagnóstico por imagem têm mostrado uma alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico da ROP, mas em relação à oftalmoscopia indireta mostra uma baixa sensibilidade (60%) em detectar as formas moderadas da doença na periferia retiniana. Sendo assim, eficaz para detecção dos casos mais severos e avançados da doença, recomenda-se que a imagem digital deva ser utilizada como coadjuvante e não substituta da oftalmoscopia binocular indireta.^{1,8}

Para uma adequada visualização, emprega-se um esquema de dilatação pupilar ideal, que deve proporcionar uma midríase máxima e efeitos colaterais mínimos. Esse esquema é obtido por meio de sinergismo com drogas que atuam no músculo esfíncter da pupila (tropicamida/ciclopentolato), controlado pelos nervos parassimpáticos, associadas com as que atuam no músculo dilatador da pupila (fenilefrina), controlado pelos nervos simpáticos.¹

Há controvérsias na literatura quanto ao tempo e a posologia dos colírios empregados. Por isso, optou-se por um esquema no qual 40 minutos antes do exame, aplica-se fenilefrina 2,5% associada a tropicamida 0,5% ou ciclopentolato 0,5% ou 1%, por uma ou duas vezes em intervalos de 5 minutos. O colírio de tropicamida deve ser evitado devido à associação rara, porém severa, com enterocolite necrosante.¹

A indicação dos exames subsequentes deverá ser determinada com base no resultado do primeiro exame e o acompanhamento varia de acordo com o caso e manifestações clínicas (tabela 3).^{1,10}

Importante ressaltar que após a alta, caso haja necessidade de acompanhamento oftalmológico, os pais precisam ser esclarecidos de forma oral e escrita do risco de cegueira e que o seguimento na época adequada é fundamental para o sucesso do tratamento.¹⁰

Tabela 3. Acompanhamento conforme caso e suas manifestações clínicas.

| |
|--|
| Retina madura: seguimento com 6 meses (avaliação do desenvolvimento visual funcional, estrabismo e ametropias). Prematuros apresentam 46% de chance de apresentar alguma dessas alterações oftalmológicas; |
| Retina imatura ou presença de ROP < pré-límiar: avaliação a cada 2 semanas; |
| Retinopatia em regressão: avaliação a cada 2 semanas; |
| Retina imatura, zona I: exames semanais; |
| ROP pré-límiar tipo 2: exames 3-7 dias; |
| ROP pré-límiar tipo 1 (zona 1, qualquer estágio com plus; zona I, estágio 3; zona II, estágio 2 ou 3 plus) e límiar: tratamento em até 72 horas; |
| Os exames podem ser suspensos quando a vascularização da retina estiver completa, idade gestacional corrigida de 45 semanas e ausência de ROP pré-límiar, ROP completamente regredida. |

Alguns diagnósticos diferenciais devem ser excluídos, devido às semelhanças clínicas. São eles: Vitreoretinopatia exsudativa familiar - doença autossômica dominante, caracterizada por áreas avasculares na retina temporal, podendo progredir para cicatrização, tração da retina até descolamento, podendo surgir até os 10 anos de idade; Doença de Coats' e Retinosquise juvenil relacionada ao X - também caracterizada por neovascularização, porém não à prematuridade; Retinoblastoma - usualmente mais avançado em um dos olhos, ao contrário da ROP, normalmente bilateral; Persistência do vítreo hiperplásico primário - usualmente unilateral, RN a termo, sem exposição ao O₂, geralmente com microftalmia; Catarata congênita; Doença de Norrie's - doença recessiva ligada ao sexo que afeta RN a termo, afeta antes das 6 semanas, estando associada a retardo mental.⁸

Tratamento

Quando o oxigênio foi identificado como fator etiológico houve uma limitação

rigorosa nos RN prematuros, resultando em um aumento do número de morte neonatal e danos cerebrais em lactentes prematuros. O uso de oxigênio foi liberado ponderando-se seus riscos e benefícios.⁷

Uma análise de estudos comparando RN prematuros expostos a luz ambiente *versus* os protegidos por vendas não evidenciou diferença na gravidade da ROP; portanto, a proteção ocular da luminosidade não se mostrou um fator preventivo.¹¹

Descobriu-se que a hiperóxia diminui a atividade da superóxido-desmutase na retina de gatos e que a vitamina E, aumenta os níveis desta enzima e limita a queda da sua atividade, tornando-a extremamente usada como antioxidante no tratamento da ROP. Existem controvérsias sobre uso da vitamina E na prevenção da ROP, visto que atividade não está comprovada, além de haver associação de seu uso em altas doses (níveis séricos acima de 3mg/dL) com aumento na incidência de colite necrosante e sepse.^{12,13}

A crioterapia confluenta ou terapia a laser de diodo indireto para toda a retina

avascular são os métodos padrão-ouro empregados. O estudo multicêntrico de crioterapia para ROP (CRYO-ROP) estabeleceu protocolos para uso de terapia ablativa retiniana no tratamento da ROP. Baseada nos achados deste estudo, a doença limite para o tratamento foi definida como a ROP estágio 3+ que envolve pelo menos 5 horas contíguas ou 8 horas não contíguas. A importância clínica da doença limite é que, se não tratada, cursará com complicações e resultados anatômicos e funcionais ruins em 50% dos casos; portanto, fica evidente a indicação do tratamento tradicional que consiste na destruição de toda a retina avascular com a fotocoagulação transpupilar ou a crioterapia transescleral.^{7,13}

O tratamento da doença limiar está associado a uma redução de 41% da ocorrência de pregas tracionais retinianas ou descolamento da retina, e uma redução de 19% a 24% na incidência de cegueira quando avaliados nos 5 e 15 anos subsequentes.¹³

Uma forma mais agressiva da ROP é denominada doença pré-limiar e tem sido notada com maior frequência em crianças ultraprematuras (IG < 26 semanas e peso < 750 g), classificada em pré-limiar tipo 1 e 2. Em estudo comparativo, observou-se que somente a doença pré-limiar tipo 1 teria benefícios em um tratamento precoce, reduzindo o risco de baixa visual severa de 19,5% para 14,5% e de dano estrutural ao olho de 15,6% para 9,1%. Logo, o tratamento precoce é indicado de acordo com os seguintes critérios: Zona I, qualquer estágio de ROP, com doença *plus*, ou, Zona I, ROP estágio 3, sem doença *plus*, ou, Zona II, estágio 2 ou 3, com doença *plus*.^{7,13}

Quanto ao método do tratamento, constatou-se que tanto a crioterapia transescleral como a fotocoagulação transpupilar tem sido comprovadamente efetivas no tratamento da ROP limiar.

Entretanto, apesar da evidente redução dos resultados desfavoráveis entre as duas técnicas, em longo prazo, a fotocoagulação tem mostrado evidências de melhor prognóstico anatômico e visual. Ambas as técnicas são formas de terapia ablativa da retina isquêmica, mas diferem em relação ao tipo de dano tecidual; a crioterapia afeta a retina, coróide e a esclera, enquanto a fotocoagulação provoca lesões apenas na retina e coróide, diferindo na forma do processo cicatricial.¹³

O tratamento cirúrgico inclui as técnicas de vitrectomia a “céu aberto”, introflexão escleral, vitrectomia fechada, lensectomia com ou sem introflexão escleral e a vitrectomia fechada com a preservação do cristalino. Não existe consenso sobre o momento e a técnica mais adequada para o tratamento desses casos. Apesar dos resultados favoráveis do tratamento com a fotocoagulação em casos de ROP pré-limiar e limiar, 12% a 30% dos casos evoluem com descolamento de retina. Assim, além do tratamento com a fotocoagulação, o valor dos métodos e a padronização dos critérios de seguimento são indispensáveis na detecção do descolamento de retina antes do envolvimento macular.

Observa-se diferença considerável no resultado funcional relacionada ao tratamento cirúrgico entre os casos com a mácula colada (estágio 4-A) e a mácula descolada (estágio 4-B ou 5). As crianças que apresentam o estágio 4-A tem nesta fase a oportunidade de serem tratadas cirurgicamente com a preservação da mácula, interrompendo o processo destrutivo, levando a um melhor prognóstico visual. A técnica mais recomendada é a vitrectomia via *pars plicata* com a preservação do cristalino. Para os olhos que evoluem com descolamento total da retina (ROP-5) e são tratados cirurgicamente, a longo prazo, mostra-se um pobre resultado anatômico e funcional.¹³

Conclusão

Devido às graves consequências oculares que os prematuros podem desenvolver é de extrema importância o exame ocular, que deve ser realizado entre a 31ª e 33ª semana de idade gestacional ou entre a 4ª e 6ª semana de vida. A técnica de oftalmoscopia binocular indireta, incluindo a depressão escleral, é indispensável para a avaliação adequada de todas as fases da retinopatia da prematuridade.

O melhor esquema para a dilatação pupilar no exame do prematuro aconselha a utilização de microgotas de colírios associados, 40 minutos antes do exame: fenilefrina 2,5% associada a tropicamida 0,5% ou ciclopentolato 0,5% ou 1%, por uma ou duas vezes em intervalos de 5 minutos.

O tratamento é indicado na doença limiar e o tratamento precoce está indicado na doença pré-limiar do tipo 1. A ablação da retina isquêmica pela fotocoagulação mostra uma melhor qualidade da acuidade visual final, menor taxa de miopia e menor distorção anatômica com uma menor casuística de lesões maculares e retrações do disco óptico em relação a crioterapia. O melhor momento para a indicação do tratamento cirúrgico dos casos de ROP com descolamento de retina é no estágio 4-A, e deve ser realizado pela técnica de vitrectomia via *pars plicata*.

Referências

1. Conselho Brasileiro de Oftalmologia Sociedade Brasileira de Pediatria Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica. Retinopatia da Prematuridade. [acesso em 01 nov 2012]. Disponível em: <http://www.projetediretrizes.org.br/diretrizes/11/retinopatia_da_prematuridade.pdf>.
2. Terry TL. Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in infants born prematurely: [acesso em 29 jan 2013]. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1315050/pdf/taos00059-0283.pdf>>
3. Segre CAM, Armellini PA, Marino WT. RN. 4ª ed. São Paulo: Savier, 1995.
4. Souza RAP. Retinopatia da prematuridade: incidência, detecção e conduta em hospital de referência no Distrito Federal. Tese de Mestrado pela Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. 2010.
5. Gilbert C. Worldwide causes of childhood blindness. In: Hartnett ME, Trese M, Capone A Jr., Keats BJB, Steidl SM. Pediatric retina. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 315-29.
6. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: epidemiology. J Comm Eye Health. 1997; 22(10):22-4.
7. Pavan-Langston D. Manual de Diagnóstico e Terapêutica Ocular. 6ª ed. São Paulo: Tecmed, 2008.
8. Braz RRT. Retinopatia da prematuridade. In: Lopes SMB, Lopes JMA. Follow-up do recém-nascido de alto risco. Rio de Janeiro: MEDSI, 1999, p. 219.
9. Grupo Retinopatia da Prematuridade Brasil. Relatório do I Workshop Retinopatia da Prematuridade. Sociedade Brasileira de Pediatria. [acesso em 17 jan 2013]. Disponível em: <http://www.sbp.com.br/show_item2.cfm?id_categoria=22&id_detalhe=1824&tipo_detalhe=s>.
10. Lermann, VL. Prevalência de retinopatia da prematuridade em recém-nascidos de muito baixo peso. [acesso em 02 nov 2012]. Disponível em:

<<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/8492/000577894.pdf?sequence=1>>.

11. Dambro MR. Griffith's 5-Minute Clinical Consult. 7^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2010.

12. Johnson LH, Schaffer D, Boggs TR Jr.

The premature infant, Vitamin E deficiency and retrolenta fibroplasia. *Am. J. Clin. Nutr.* 1974; 27(10):1158-71.

13. Muller DPR. Vitamin E therapy in retinopathy of prematurity. *Eye.* 1992; 6:221-5.